(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202290975 (13) A2

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.07.29

(22) Дата подачи заявки
2017.04.06

(51) Int. Cl. ***A61K 31/506*** (2006.01)
A61K 45/00 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)
A61P 27/04 (2006.01)

(54) ПРИМЕНЕНИЕ СОЕДИНЕНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ СУХОСТИ ГЛАЗ ИЛИ ДИСКОМФОРТА В ГЛАЗАХ

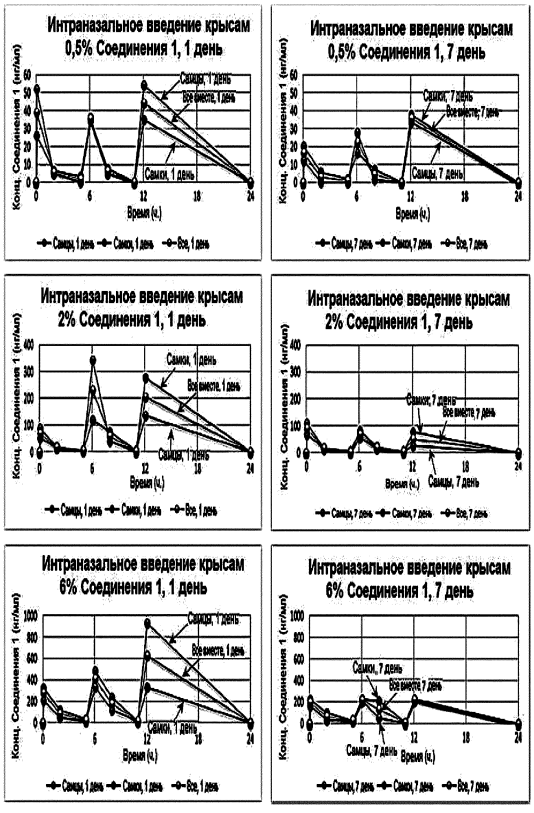
(31) **62/319,648**
(32) **2016.04.07**
(33) **US**
(62) **201892265; 2017.04.06**

(71) Заявитель:
ОЙСТЕР ПОИНТ ФАРМА, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Акерманн Дуглас Майкл, Лудин Джеймс, Манделл Кеннет Дж. (US)

(74) Представитель:
Носырева Е.Л. (RU)

(57) В данном документе описано применение (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина или его фармацевтически приемлемой соли при лечении сухости глаз или дискомфорта в глазах, включающее локальное введение терапевтически эффективного количества (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина или его фармацевтически приемлемой соли в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом.



202290975 A2

202290975 A2

ПРИМЕНЕНИЕ СОЕДИНЕНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ СУХОСТИ ГЛАЗ ИЛИ ДИСКОМФОРТА В ГЛАЗАХ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] В данной заявке заявлен приоритет по предварительной заявке на патент США № 62/319648, поданной 7 апреля 2016 года, полное содержание которой включено в данный документ посредством ссылки.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] Болезнь сухости глаз (Dry Eye Disease, «DED») представляет собой патологическое состояние, поражающее миллионы людей во всем мире. В Северной Америке от какой-либо формы сухости глаз страдают приблизительно 40 миллионов человек, и еще многие миллионы – по всему миру. DED возникает в результате нарушения естественной слезной пленки на поверхности глаза и может приводить к дискомфорту в глазах, нарушению зрения и снижению качества жизни, связанного со зрением. Пациенты с тяжелыми случаями DED имеют риск серьезного нарушения здоровья глаз, такого как изъязвление роговицы, и могут испытывать ухудшение качества жизни, сравнимое со стенокардией умеренной и тяжелой степени.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0003] В данном изобретении предложено применение R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина или его фармацевтически приемлемой соли при лечении сухости глаз или дискомфорта в глазах, включающее локальное введение терапевтически эффективного количества (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина или его фармацевтически приемлемой соли в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом.

[0004] В некоторых вариантах реализации (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин вводят в виде свободного основания. В некоторых вариантах реализации (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин вводят в виде фармацевтически приемлемой соли (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина. В некоторых вариантах реализации фармацевтически приемлемая соль представляет собой галактаратную или цитратную соль. В некоторых вариантах реализации фармацевтически приемлемая соль представляет собой галактаратную соль. В некоторых вариантах реализации фармацевтически приемлемая соль представляет собой цитратную соль. В некоторых вариантах реализации фармацевтически приемлемая соль представляет собой моноцитратную соль (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина.

[0005] В некоторых вариантах реализации доза (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина или его фармацевтически приемлемой соли составляет от 500 мкг до 10 мг на одну дозу.

[0006] В некоторых вариантах реализации указанное применение дополнительно включает локальное введение одного или более веществ, которые предотвращают переход или уменьшают переход никотинового ацетилхолинового рецептора в десенсибилизированное состояние, или способствуют восстановлению периферического никотинового ацетилхолинового рецептора из десенсибилизированного состояния. В некоторых вариантах реализации указанное одно или более веществ выбраны из группы, состоящей из протеинкиназы С (PKC) или факторов, которые активируют или повышающе модулируют PKC, цАМФ-зависимой протеинкиназы (PKA) или факторов, которые активируют или повышающе модулируют PKA, и ингибиторов кальциневрина. В некоторых вариантах реализации ингибитор кальциневрина выбран из группы, состоящей из циклоспорина, пимекролимуса и такролимуса. В некоторых вариантах реализации (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят без какой-либо формы никотина.

[0007] В некоторых вариантах реализации вводят от 500 мкг до 5 мг (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации вводят менее 5 мг (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации вводят от 1 мг до 3 мг (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации вводят от 500 мкг до 5 мг (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации вводят от 1 мг до 2 мг (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации вводят около 1 мг (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации вводят около 1,5 мг (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации вводят около 2 мг (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина или его фармацевтически приемлемой соли.

[0008] В некоторых вариантах реализации (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят по мере необходимости в соответствии с симптомами. В некоторых вариантах реализации (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят по меньшей мере один раз в сутки. В некоторых вариантах реализации (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят по меньшей мере два раза в сутки. В некоторых вариантах реализации (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят по меньшей мере один раз в неделю.

[0009] В некоторых вариантах реализации (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в носовую полость в виде жидкости, суспензии, аэрозоля, геля, мази, сухого порошка, крема, пасты, лосьона, бальзама или назального спрея. В некоторых

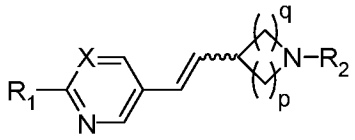
вариантах реализации (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в носовую полость с помощью шприца, капельницы, флакона-распылителя, распылительной помпы, ингалятора, устройства для распыления порошка, парового ингалятора, пластыря, медикаментозного стика, пипетки, флакона для назального спрея или в виде струи жидкости. В некоторых вариантах реализации (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде фармацевтической лекарственной формы для назального введения, содержащей от 5 мг/мл до 200 мг/мл (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая лекарственная форма для назального введения содержит от 10 мг/мл до 75 мг/мл (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая лекарственная форма для назального введения содержит от 10 мг/мл до 50 мг/мл (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина или его фармацевтически приемлемой соли.

[0010] В некоторых вариантах реализации доза (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина или его фармацевтически приемлемой соли составляет от 500 мкг до 10 мг на одну дозу.

[0011] Способы лечения офтальмологических заболеваний, описанных в данном документе, включают локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором, обеспечивая местный эффект. Несмотря на то, что небольшое количество соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) может поступать в системный кровоток, это количество является недостаточным для возникновения системного фармакологического эффекта. Кроме того, размеры доз соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb), необходимые для лечения офтальмологических заболеваний у индивидуума, нуждающегося в этом, значительно ниже, чем

количества, необходимые для возникновения системного фармакологического эффекта у такого индивидуума. Действительно, то количество соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb), которое вызывает системный фармакологический эффект у индивидуума, как правило, десенсибилизирует периферический никотиновый ацетилхолиновый рецептор в носовой полости индивидуума и, следовательно, не обеспечивает эффективное лечение офтальмологических заболеваний.

[0012] В некоторых вариантах реализации в данном изобретении предложен способ увеличения выработки слезной жидкости, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (I) связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором, и соединение Формулы (I) имеет структуру:



Формула (I);

где:

волнистая линия означает E или Z геометрию вокруг двойной связи;

X представляет собой N или CR_3;

R_1 представляет собой водород, C_{1-6}алкил, галоген, $-OR_4$, $-SR_4$ или $-NR_5R_6$;

R_2 представляет собой водород, C_{1-6}алкил, арил, -C_{1-6}алкил-(арил), -арил-(C_{1-6}алкил), гетероарил, -C_{1-6}алкил-(гетероарил), -гетероарил-(C_{1-6}алкил), гетероциклоалкил, -C_{1-6}алкил(гетероциклоалкил) или циклоалкил;

R_3 представляет собой водород, C_{1-6}алкил, арил, -C_{1-6}алкил-(арил), -арил-(C_{1-6}алкил), гетероарил, -C_{1-6}алкил-(гетероарил), -гетероарил-(C_{1-6}алкил),

гетероциклоалкил, -C_{1-6}алкил(гетероциклоалкил), циклоалкил, -OR_7, -SR_7, -NR_8R_9, -SOR_7 или -SO_2R_7, причем C_{1-6}алкильные, гетероциклоалкильные, гетероарильные и арильные группы необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из галогена, -CN, -NO_2, -NH_2, -OH, -OR_7, -CO_2H, -$C(O)OR_7$, -O-$C(O)R_7$, -NR_8R_9, -$NHC(O)R_7$, -$C(O)NR_8R_9$, -SR_7, -$S(O)R_7$, -SO_2R_7, -$NHSO_2R_7$, -$SO_2NR_8R_9$, -$C(S)NR_8R_9$, -$NHC(S)R_7$ и -O-SO_2R_7;

R_4, R_5 и R_6 независимо представляют собой водород или C_{1-6}алкил; и

R_7, R_8 и R_9 представляют собой водород, C_{1-6}алкил, арил, -C_{1-6}алкил-(арил), -арил-(C_{1-6}алкил), гетероарил, -C_{1-6}алкил-(гетероарил), -гетероарил-(C_{1-6}алкил), гетероциклоалкил, -C_{1-6}алкил(гетероциклоалкил) или циклоалкил, причем C_{1-6}алкильные, гетероциклоалкильные, гетероарильные и арильные группы необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, R_{10}, -$NR_{10}R_{11}$, -CF_3, -CN, -NO_2, -C_2R_{10}, -N_3, -SO_2CH_3, -OR_{10}, -SR_{10}, -$C(O)NR_{10}R_{11}$, -$NR_{10}C(=O)R_{10}$, -C (=O)R_{10}, -C (=O)OR_{10}, -$(CH_2)OR_{10}$, -$(CH_2)_2OR_{10}$, -$OC(=O)R_{10}$, -$OC(=O)NR_{10}R_{11}$ и -$NR_{10}C(=O)OR_{10}$;

R_{10} и R_{11} независимо представляют собой водород, C_{1-6}алкил, пиридил, хинолинил, пиримидинил, пиримидинил, фенил или бензил; или

либо R_8 и R_9, либо R_{10} и R_{11} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, необязательно образуют гетероциклоалкильное кольцо;

p равен 1, 2, 3 или 4; и

q равен 1, 2 или 3;

или его энантиомер, диастереомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль.

[0013] В некоторых вариантах реализации предложен способ увеличения выработки слезной жидкости, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем X представляет собой N. В

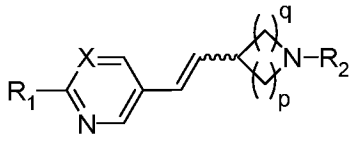
некоторых вариантах реализации предложен способ увеличения выработки слезной жидкости, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем R_2 представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации предложен способ увеличения выработки слезной жидкости, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем R_1 представляет собой водород, C_{1-6}алкил, $-OR_4$ или $-NR_5R_6$. В некоторых вариантах реализации предложен способ увеличения выработки слезной жидкости, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем R_1 представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации предложен способ увеличения выработки слезной жидкости, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем q равен 1. В некоторых вариантах реализации предложен способ увеличения выработки слезной жидкости, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем p равен 2. В некоторых вариантах реализации предложен способ увеличения выработки слезной жидкости, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем волнистая линия обозначает E геометрию вокруг двойной связи. В некоторых вариантах реализации предложен способ увеличения выработки слезной жидкости, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин. В некоторых вариантах реализации предложен способ увеличения выработки слезной жидкости, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) в носовую

полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (I) представляет собой цитратную соль (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина. В некоторых вариантах реализации предложен способ увеличения выработки слезной жидкости, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (I) представляет собой моноцитратную соль (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина. В некоторых вариантах реализации предложен способ увеличения выработки слезной жидкости, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (I) представляет собой HCl соль (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина. В некоторых вариантах реализации предложен способ увеличения выработки слезной жидкости, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (I) представляет собой галактаратную соль (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина.

[0014] В некоторых вариантах реализации предложен способ увеличения выработки слезной жидкости, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (I) селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором и не переходит через гематоэнцефалический барьер в фармакологически релевантной концентрации. В некоторых вариантах реализации предложен способ увеличения выработки слезной жидкости, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (I) селективно связывается с по меньшей мере одним подтипом периферического никотинового ацетилхолинового рецептора, выбранным из альфа3бета4, альфа4бета2 и альфа7. В некоторых вариантах реализации предложен способ увеличения выработки

слезной жидкости, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (I) селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором, и его вводят в количестве, которое не является системно биодоступным. В некоторых вариантах реализации предложен способ увеличения выработки слезной жидкости, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (I) селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором, и в количестве, которое не приводит к нежелательным психоактивным побочным эффектам. В некоторых вариантах реализации предложен способ увеличения выработки слезной жидкости, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (I) селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором, и в количестве, которое не приводит к нежелательным системным побочным эффектам. В некоторых вариантах реализации предложен способ увеличения выработки слезной жидкости, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (I) селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором, и в количестве, которое вызывает местный эффект.

[0015] В некоторых вариантах реализации в данном изобретении дополнительно предложен способ лечения сухости глаз, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (I) связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором, и соединение Формулы (I) имеет структуру:



Формула (I);

где:

волнистая линия означает E или Z геометрию вокруг двойной связи;

X представляет собой N или CR_3;

R_1 представляет собой водород, C_{1-6}алкил, галоген, $-OR_4$, $-SR_4$ или $-NR_5R_6$;

R_2 представляет собой водород, C_{1-6}алкил, арил, -C_{1-6}алкил-(арил), -арил-(C_{1-6}алкил), гетероарил, -C_{1-6}алкил-(гетероарил), -гетероарил-(C_{1-6}алкил), гетероциклоалкил, -C_{1-6}алкил(гетероциклоалкил) или циклоалкил;

R_3 представляет собой водород, C_{1-6}алкил, арил, -C_{1-6}алкил-(арил), -арил-(C_{1-6}алкил), гетероарил, -C_{1-6}алкил-(гетероарил), -гетероарил-(C_{1-6}алкил), гетероциклоалкил, -C_{1-6}алкил(гетероциклоалкил), циклоалкил, $-OR_7$, $-SR_7$, $-NR_8R_9$, $-SOR_7$ или $-SO_2R_7$, причем C_{1-6}алкильные, гетероциклоалкильные, гетероарильные и арильные группы необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из галогена, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, -OH, $-OR_7$, $-CO_2H$, $-C(O)OR_7$, $-O-C(O)R_7$, $-NR_8R_9$, $-NHC(O)R_7$, $-C(O)NR_8R_9$, $-SR_7$, $-S(O)R_7$, $-SO_2R_7$, $-NHSO_2R_7$, $-SO_2NR_8R_9$, $-C(S)NR_8R_9$, $-NHC(S)R_7$ и $-O-SO_2R_7$;

R_4, R_5 и R_6 независимо представляют собой водород или C_{1-6}алкил; и

R_7, R_8 и R_9 представляют собой водород, C_{1-6}алкил, арил, -C_{1-6}алкил-(арил), -арил-(C_{1-6}алкил), гетероарил, -C_{1-6}алкил-(гетероарил), -гетероарил-(C_{1-6}алкил), гетероциклоалкил, -C_{1-6}алкил(гетероциклоалкил) или циклоалкил, причем C_{1-6}алкильные, гетероциклоалкильные, гетероарильные и арильные группы необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, R_{10}, $-NR_{10}R_{11}$, $-CF_3$, -CN, $-NO_2$, $-C_2R_{10}$, $-N_3$, $-SO_2CH_3$, -

OR_{10}, $-SR_{10}$, $-C(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_{10}C(=O)R_{10}$, $-C(=O)R_{10}$, $-C(=O)OR_{10}$, $-(CH_2)OR_{10}$, $-(CH_2)_2OR_{10}$, $-OC(=O)R_{10}$, $-OC(=O)NR_{10}R_{11}$ и $-NR_{10}C(=O)OR_{10}$;

R_{10} и R_{11} независимо представляют собой водород, C_{1-6}алкил, пиридил, хинолинил, пиримидинил, пиримидинил, фенил или бензил; или

либо R_8 и R_9, либо R_{10} и R_{11} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, необязательно образуют гетероциклоалкильное кольцо;

p равен 1, 2, 3 или 4; и

q равен 1, 2 или 3;

или его энантиомер, диастереомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль.

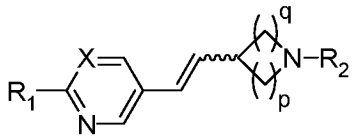
[0016] В некоторых вариантах реализации предложен способ лечения сухости глаз, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем X представляет собой N. В некоторых вариантах реализации предложен способ лечения сухости глаз, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем R_2 представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации предложен способ лечения сухости глаз, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем R_1 представляет собой водород, C_{1-6}алкил, $-OR_4$ или $-NR_5R_6$. В некоторых вариантах реализации предложен способ лечения сухости глаз, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем R_1 представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации предложен способ лечения сухости глаз, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем q равен 1. В некоторых вариантах

реализации предложен способ лечения сухости глаз, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем p равен 2. В некоторых вариантах реализации предложен способ лечения сухости глаз, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем волнистая линия обозначает E геометрию вокруг двойной связи. В некоторых вариантах реализации предложен способ лечения сухости глаз, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин. В некоторых вариантах реализации предложен способ лечения сухости глаз, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (I) представляет собой цитратную соль (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина. В некоторых вариантах реализации предложен способ лечения сухости глаз, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (I) представляет собой моноцитратную соль (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина. В некоторых вариантах реализации предложен способ лечения сухости глаз, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (I) представляет собой HCl соль (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина. В некоторых вариантах реализации предложен способ лечения сухости глаз, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (I) представляет собой галактаратную соль (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина.

[0017] В некоторых вариантах реализации предложен способ лечения сухости глаз, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (I) селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором и не переходит через гематоэнцефалический барьер в фармакологически релевантной концентрации. В некоторых вариантах реализации предложен способ лечения сухости глаз, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (I) селективно связывается с по меньшей мере одним подтипом периферического никотинового ацетилхолинового рецептора, выбранным из альфа3бета4, альфа4бета2 и альфа7. В некоторых вариантах реализации предложен способ лечения сухости глаз, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (I) селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором, и его вводят в количестве, которое не является системно биодоступным. В некоторых вариантах реализации предложен способ лечения сухости глаз, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (I) селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором, и в количестве, которое не приводит к нежелательным психоактивным побочным эффектам. В некоторых вариантах реализации предложен способ лечения сухости глаз, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (I) селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором, и в количестве, которое не приводит к нежелательным системным побочным эффектам. В некоторых вариантах реализации предложен способ лечения сухости глаз, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) в

носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (I) селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором, и в количестве, которое вызывает местный эффект.

[0018] В некоторых вариантах реализации в данном изобретении также предложен способ облегчения дискомфорта в глазах, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (I) связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором, и соединение Формулы (I) имеет структуру:



Формула (I);

где:

волнистая линия означает E или Z геометрию вокруг двойной связи;

X представляет собой N или CR_3;

R_1 представляет собой водород, C_{1-6}алкил, галоген, $-OR_4$, $-SR_4$ или $-NR_5R_6$;

R_2 представляет собой водород, C_{1-6}алкил, арил, -C_{1-6}алкил-(арил), -арил-(C_{1-6}алкил), гетероарил, -C_{1-6}алкил-(гетероарил), -гетероарил-(C_{1-6}алкил), гетероциклоалкил, -C_{1-6}алкил(гетероциклоалкил) или циклоалкил;

R_3 представляет собой водород, C_{1-6}алкил, арил, -C_{1-6}алкил-(арил), -арил-(C_{1-6}алкил), гетероарил, -C_{1-6}алкил-(гетероарил), -гетероарил-(C_{1-6}алкил), гетероциклоалкил, -C_{1-6}алкил(гетероциклоалкил), циклоалкил, $-OR_7$, $-SR_7$, $-NR_8R_9$, $-SOR_7$ или $-SO_2R_7$, причем C_{1-6}алкильные, гетероциклоалкильные, гетероарильные и арильные группы необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из галогена, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, -OH, $-OR_7$, $-CO_2H$, -

$C(O)OR_7$, -O-$C(O)R_7$, -NR_8R_9, -$NHC(O)R_7$, -$C(O)NR_8R_9$, -SR_7, -$S(O)R_7$, -SO_2R_7, -$NHSO_2R_7$, -$SO_2NR_8R_9$, -$C(S)NR_8R_9$, -$NHC(S)R_7$ и -O-SO_2R_7;

R_4, R_5 и R_6 независимо представляют собой водород или C_{1-6}алкил; и

R_7, R_8 и R_9 представляют собой водород, C_{1-6}алкил, арил, -C_{1-6}алкил-(арил), -арил-(C_{1-6}алкил), гетероарил, -C_{1-6}алкил-(гетероарил), -гетероарил-(C_{1-6}алкил), гетероциклоалкил, -C_{1-6}алкил(гетероциклоалкил) или циклоалкил, причем C_{1-6}алкильные, гетероциклоалкильные, гетероарильные и арильные группы необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, R_{10}, -$NR_{10}R_{11}$, -CF_3, -CN, -NO_2, -C_2R_{10}, -N_3, -SO_2CH_3, -OR_{10}, -SR_{10}, -$C(O)NR_{10}R_{11}$, -$NR_{10}C(=O)R_{10}$, -C (=O)R_{10}, -C (=O)OR_{10}, -$(CH_2)OR_{10}$, -$(CH_2)_2OR_{10}$, -$OC(=O)R_{10}$, -$OC(=O)NR_{10}R_{11}$ и -$NR_{10}C(=O)OR_{10}$;

R_{10} и R_{11} независимо представляют собой водород, C_{1-6}алкил, пиридил, хинолинил, пиримидинил, пиримидинил, фенил или бензил; или

либо R_8 и R_9, либо R_{10} и R_{11} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, необязательно образуют гетероциклоалкильное кольцо;

p равен 1, 2, 3 или 4; и

q равен 1, 2 или 3;

или его энантиомер, диастереомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль.

[0019] В некоторых вариантах реализации предложен способ облегчения дискомфорта в глазах, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем X представляет собой N. В некоторых вариантах реализации предложен способ облегчения дискомфорта в глазах, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем R_2 представляет собой водород. В некоторых

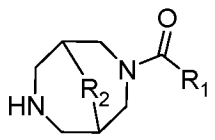
вариантах реализации предложен способ облегчения дискомфорта в глазах, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем R_1 представляет собой водород, C_{1-6}алкил, $-OR_4$ или $-NR_5R_6$. В некоторых вариантах реализации предложен способ облегчения дискомфорта в глазах, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем R_1 представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации предложен способ облегчения дискомфорта в глазах, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем q равен 1. В некоторых вариантах реализации предложен способ облегчения дискомфорта в глазах, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем p равен 2. В некоторых вариантах реализации предложен способ облегчения дискомфорта в глазах, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем волнистая линия обозначает E геометрию вокруг двойной связи. В некоторых вариантах реализации предложен способ облегчения дискомфорта в глазах, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин. В некоторых вариантах реализации предложен способ облегчения дискомфорта в глазах, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (I) представляет собой цитратную соль (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина. В некоторых вариантах реализации предложен способ облегчения дискомфорта в глазах, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) в носовую

полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (I) представляет собой моноцитратную соль (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина. В некоторых вариантах реализации предложен способ облегчения дискомфорта в глазах, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (I) представляет собой HCl соль (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина. В некоторых вариантах реализации предложен способ облегчения дискомфорта в глазах, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (I) представляет собой галактаратную соль (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина.

[0020] В некоторых вариантах реализации предложен способ облегчения дискомфорта в глазах, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (I) селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором и не переходит через гематоэнцефалический барьер в фармакологически релевантной концентрации. В некоторых вариантах реализации предложен способ облегчения дискомфорта в глазах, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (I) селективно связывается с по меньшей мере одним подтипом периферического никотинового ацетилхолинового рецептора, выбранным из альфа3бета4, альфа4бета2 и альфа7. В некоторых вариантах реализации предложен способ облегчения дискомфорта в глазах, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (I) селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором, и его вводят в количестве, которое не является системно биодоступным. В некоторых вариантах реализации предложен способ облегчения дискомфорта в глазах, включающий

локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (I) селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором, и в количестве, которое не приводит к нежелательным психоактивным побочным эффектам. В некоторых вариантах реализации предложен способ облегчения дискомфорта в глазах, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (I) селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором, и в количестве, которое не приводит к нежелательным системным побочным эффектам. В некоторых вариантах реализации предложен способ облегчения дискомфорта в глазах, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (I) селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором, и в количестве, которое вызывает местный эффект.

[0021] В некоторых вариантах реализации в данном изобретении дополнительно предложен способ увеличения выработки слезной жидкости, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (II) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (II) связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором, и соединение Формулы (II) имеет структуру:



Формула (II);

где:

R_1представляетсобой C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{3-8}гетероциклоалкил, C_{3-8}циклоалкилилигетероарил, необязательнозамещенныйодним-

тремяневодороднымизаместителями, независимовыбраннымииз C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{3-8}гетероциклоалкила, C_{3-8}циклоалкила, гетероарила, арила, -C_{1-6}алкил-(арила), -арил-(C_{1-6}алкила), гетероарила, -C_{1-6}алкил-(гетероарила), -гетероарил-(C_{1-6}алкила), галогена, -CN, -NO_2, -OR_3, -NR_4R_5, -CF_3, -C_2R_3, -SR_3, -N_3, -$C(O)NR_4R_5$, -$NR_4C(O)R_3$, -$C(O)R_3$, -$C(O)OR_3$, -$OC(O)R_3$, -$OC(O)NR_4R_5$, -$NR_4C(O)OR_3$, -SO_2R_3, -$NR_4SO_2R_5$и -$SO_2NR_4R_5$;

R_2 представляет собой связь или -CH_2-;

R_3 представляет собой водород, C_{1-6}алкил, C_{3-8}циклоалкил, C_{3-8}гетероциклоалкил, арил, -C_{1-6}алкил-(арил), -арил-(C_{1-6}алкил) или гетероарил; и

R_4 и R_5 независимо представляют собой водород, C_{1-6}алкил, C_{3-8}циклоалкил, C_{3-8}гетероциклоалкил, арил, -C_{1-6}алкил-(арил), -арил-(C_{1-6}алкил) или гетероарил; или R_4 и R_5 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкильное кольцо;

или его фармацевтически приемлемая соль.

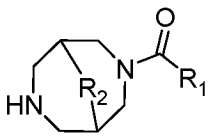
[0022] В некоторых вариантах реализации предложен способ увеличения выработки слезной жидкости, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (II) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем R_1 представляет собой гетероарил, необязательно замещенный одним-тремя неводородными заместителями, независимо выбранными из C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{3-8}гетероциклоалкила, C_{3-8}циклоалкила, гетероарила, арила, -C_{1-6}алкил-(арила), -арил-(C_{1-6}алкила), гетероарила, -C_{1-6}алкил-(гетероарила), -гетероарил-(C_{1-6}алкила), галогена, -CN, -OR_3, -NR_4R_5, -CF_3, -$C(O)NR_4R_5$, -$NR_4C(O)R_3$, -$C(O)R_3$, -$C(O)OR_3$, -$OC(O)R_3$, -$OC(O)NR_4R_5$, -$NR_4C(O)OR_3$, -SO_2R_3, -$NR_4SO_2R_5$ и -$SO_2NR_4R_5$. В некоторых вариантах реализации предложен способ увеличения выработки слезной жидкости, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (II) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем R_1 представляет собой 2-фуранил, 3-

фуранил, 2-оксазолил, 4-оксазолил, 5-оксазолил, 3-изоксазолил, 4-изоксазолил, 5-изоксазолил, 1,3,4-оксадиазол-2-ил, 1,2,4-оксадиазол-3-ил, 1,2,4-оксадиазол-5-ил, 2-тиазолил, 4-тиазолил, 5-тиазолил, 3-изотиазолил, 4-изотиазолил, 5-изотиазолил, 1,3,4-тиадиазол-2-ил, 1,2,4-тиадиазол-3-ил, 1,2,4-тиадиазол-5-ил или 4-пиридинил. В некоторых вариантах реализации предложен способ увеличения выработки слезной жидкости, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (II) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем R_2 представляет собой связь. В некоторых вариантах реализации предложен способ увеличения выработки слезной жидкости, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (II) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем R_2 представляет собой $-CH_2-$. В некоторых вариантах реализации предложен способ увеличения выработки слезной жидкости, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (II) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (II) представляет собой N-(5-хлорфуран-2-илкарбонил)-3,7-диазабицикло[3.3.0]октан.

[0023] В некоторых вариантах реализации предложен способ увеличения выработки слезной жидкости, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (II) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (II) селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором и не переходит через гематоэнцефалический барьер в фармакологически релевантной концентрации. В некоторых вариантах реализации предложен способ увеличения выработки слезной жидкости, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (II) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (II) селективно связывается с по меньшей мере одним подтипом периферического никотинового ацетилхолинового рецептора, выбранным из альфа3бета4, альфа4бета2 и альфа7. В некоторых вариантах реализации предложен способ увеличения выработки слезной жидкости,

включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (II) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (II) селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором, и его вводят в количестве, которое не является системно биодоступным. В некоторых вариантах реализации предложен способ увеличения выработки слезной жидкости, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (II) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (II) селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором, и в количестве, которое не приводит к нежелательным психоактивным побочным эффектам. В некоторых вариантах реализации предложен способ увеличения выработки слезной жидкости, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (II) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (II) селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором, и в количестве, которое не приводит к нежелательным системным побочным эффектам. В некоторых вариантах реализации предложен способ увеличения выработки слезной жидкости, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (II) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (II) селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором, и в количестве, которое вызывает местный эффект.

[0024] В некоторых вариантах реализации в данном изобретении дополнительно предложен способ лечения сухости глаз, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (II) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (II) связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором, и соединение Формулы (II) имеет структуру:



Формула (II);

где:

R_1представляетсобой C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{3-8}гетероциклоалкил, C_{3-8}циклоалкилилигетероарил, необязательнозамещенныйодним-тремяневодороднымизаместителями, независимовыбраннымииз C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{3-8}гетероциклоалкила, C_{3-8}циклоалкила, гетероарила, арила, -C_{1-6}алкил-(арила), -арил-(C_{1-6}алкила), гетероарила, -C_{1-6}алкил-(гетероарила), -гетероарил-(C_{1-6}алкила), галогена, -CN, -NO_2, -OR_3, -NR_4R_5, -CF_3, -C_2R_3, -SR_3, -N_3, -$C(O)NR_4R_5$, -$NR_4C(O)R_3$, -$C(O)R_3$, -$C(O)OR_3$, -$OC(O)R_3$, -$OC(O)NR_4R_5$, -$NR_4C(O)OR_3$, -SO_2R_3, -$NR_4SO_2R_5$и -$SO_2NR_4R_5$;

R_2 представляет собой связь или -CH_2-;

R_3 представляет собой водород, C_{1-6}алкил, C_{3-8}циклоалкил, C_{3-8}гетероциклоалкил, арил, -C_{1-6}алкил-(арил), -арил-(C_{1-6}алкил) или гетероарил; и

R_4 и R_5 независимо представляют собой водород, C_{1-6}алкил, C_{3-8}циклоалкил, C_{3-8}гетероциклоалкил, арил, -C_{1-6}алкил-(арил), -арил-(C_{1-6}алкил) или гетероарил; или R_4 и R_5 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкильное кольцо;

или его фармацевтически приемлемая соль.

[0025] В некоторых вариантах реализации предложен способ лечения сухости глаз, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (II) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем R_1 представляет собой гетероарил, необязательно замещенный одним-тремя неводородными заместителями, независимо выбранными из C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{3-8}гетероциклоалкила, C_{3-8}циклоалкила, гетероарила,

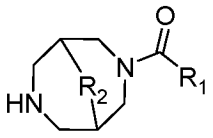
арила, -C_{1-6}алкил-(арила), -арил-(C_{1-6}алкила), гетероарила, -C_{1-6}алкил-(гетероарила), -гетероарил-(C_{1-6}алкила), галогена, -CN, -OR_3, -NR_4R_5, -CF_3, -$C(O)NR_4R_5$, -$NR_4C(O)R_3$, -$C(O)R_3$, -$C(O)OR_3$, -$OC(O)R_3$, -$OC(O)NR_4R_5$, -$NR_4C(O)OR_3$, -SO_2R_3, -$NR_4SO_2R_5$ и -$SO_2NR_4R_5$. В некоторых вариантах реализации предложен способ лечения сухости глаз, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (II) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем R_1 представляет собой 2-фуранил, 3-фуранил, 2-оксазолил, 4-оксазолил, 5-оксазолил, 3-изоксазолил, 4-изоксазолил, 5-изоксазолил, 1,3,4-оксадиазол-2-ил, 1,2,4-оксадиазол-3-ил, 1,2,4-оксадиазол-5-ил, 2-тиазолил, 4-тиазолил, 5-тиазолил, 3-изотиазолил, 4-изотиазолил, 5-изотиазолил, 1,3,4-тиадиазол-2-ил, 1,2,4-тиадиазол-3-ил, 1,2,4-тиадиазол-5-ил или 4-пиридинил. В некоторых вариантах реализации предложен способ лечения сухости глаз, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (II) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем R_2 представляет собой связь. В некоторых вариантах реализации предложен способ лечения сухости глаз, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (II) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем R_2 представляет собой -CH_2-. В некоторых вариантах реализации предложен способ лечения сухости глаз, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (II) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (II) представляет собой N-(5-хлорфуран-2-илкарбонил)-3,7-диазабицикло[3.3.0]октан.

[0026] В некоторых вариантах реализации предложен способ лечения сухости глаз, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (II) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (II) селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором и не переходит через гематоэнцефалический барьер в фармакологически релевантной концентрации. В некоторых вариантах реализации предложен способ лечения сухости глаз,

включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (II) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (II) селективно связывается с по меньшей мере одним подтипом периферического никотинового ацетилхолинового рецептора, выбранным из альфа3бета4, альфа4бета2 и альфа7. В некоторых вариантах реализации предложен способ лечения сухости глаз, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (II) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (II) селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором, и его вводят в количестве, которое не является системно биодоступным. В некоторых вариантах реализации предложен способ лечения сухости глаз, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (II) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (II) селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором, и в количестве, которое не приводит к нежелательным психоактивным побочным эффектам. В некоторых вариантах реализации предложен способ лечения сухости глаз, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (II) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (II) селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором, и в количестве, которое не приводит к нежелательным системным побочным эффектам. В некоторых вариантах реализации предложен способ лечения сухости глаз, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (II) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (II) селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором, и в количестве, которое вызывает местный эффект.

[0027] В некоторых вариантах реализации в данном изобретении дополнительно предложен способ облегчения дискомфорта в глазах, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (II) в

носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (II) связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором, и соединение Формулы (II) имеет структуру:



Формула (II);

где:

R_1представляетсобой C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{3-8}гетероциклоалкил, C_{3-8}циклоалкилилигетероарил, необязательнозамещенныйодним-тремяневодороднымизаместителями, независимовыбраннымииз C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{3-8}гетероциклоалкила, C_{3-8}циклоалкила, гетероарила, арила, -C_{1-6}алкил-(арила), -арил-(C_{1-6}алкила), гетероарила, -C_{1-6}алкил-(гетероарила), -гетероарил-(C_{1-6}алкила), галогена, -CN, -NO_2, -OR_3, -NR_4R_5, -CF_3, -C_2R_3, -SR_3, -N_3, -$C(O)NR_4R_5$, -$NR_4C(O)R_3$, -$C(O)R_3$, -$C(O)OR_3$, -$OC(O)R_3$, -$OC(O)NR_4R_5$, -$NR_4C(O)OR_3$, -SO_2R_3, -$NR_4SO_2R_5$и -$SO_2NR_4R_5$;

R_2 представляет собой связь или -CH_2-;

R_3 представляет собой водород, C_{1-6}алкил, C_{3-8}циклоалкил, C_{3-8}гетероциклоалкил, арил, -C_{1-6}алкил-(арил), -арил-(C_{1-6}алкил) или гетероарил; и

R_4 и R_5 независимо представляют собой водород, C_{1-6}алкил, C_{3-8}циклоалкил, C_{3-8}гетероциклоалкил, арил, -C_{1-6}алкил-(арил), -арил-(C_{1-6}алкил) или гетероарил; или R_4 и R_5 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкильное кольцо;

или его фармацевтически приемлемая соль.

[0028] В некоторых вариантах реализации предложен способ облегчения дискомфорта в глазах, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (II) в носовую полость

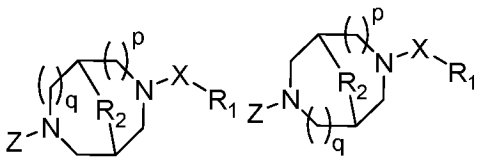
индивидуума, нуждающегося в этом, причем R_1 представляет собой гетероарил, необязательно замещенный одним-тремя неводородными заместителями, независимо выбранными из C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{3-8}гетероциклоалкила, C_{3-8}циклоалкила, гетероарила, арила, -C_{1-6}алкил-(арила), -арил-(C_{1-6}алкила), гетероарила, -C_{1-6}алкил-(гетероарила), -гетероарил-(C_{1-6}алкила), галогена, -CN, -OR_3, -NR_4R_5, -CF_3, -$C(O)NR_4R_5$, -$NR_4C(O)R_3$, -$C(O)R_3$, -$C(O)OR_3$, -$OC(O)R_3$, -$OC(O)NR_4R_5$, -$NR_4C(O)OR_3$, -SO_2R_3, -$NR_4SO_2R_5$ и -$SO_2NR_4R_5$. В некоторых вариантах реализации предложен способ облегчения дискомфорта в глазах, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (II) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем R_1 представляет собой 2-фуранил, 3-фуранил, 2-оксазолил, 4-оксазолил, 5-оксазолил, 3-изоксазолил, 4-изоксазолил, 5-изоксазолил, 1,3,4-оксадиазол-2-ил, 1,2,4-оксадиазол-3-ил, 1,2,4-оксадиазол-5-ил, 2-тиазолил, 4-тиазолил, 5-тиазолил, 3-изотиазолил, 4-изотиазолил, 5-изотиазолил, 1,3,4-тиадиазол-2-ил, 1,2,4-тиадиазол-3-ил, 1,2,4-тиадиазол-5-ил или 4-пиридинил. В некоторых вариантах реализации предложен способ облегчения дискомфорта в глазах, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (II) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем R_2 представляет собой связь. В некоторых вариантах реализации предложен способ облегчения дискомфорта в глазах, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (II) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем R_2 представляет собой -CH_2-. В некоторых вариантах реализации предложен способ облегчения дискомфорта в глазах, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (II) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (II) представляет собой N-(5-хлорфуран-2-илкарбонил)-3,7-диазабицикло[3.3.0]октан.

[0029] В некоторых вариантах реализации предложен способ облегчения дискомфорта в глазах, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (II) в носовую полость

индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (II) селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором и не переходит через гематоэнцефалический барьер в фармакологически релевантной концентрации. В некоторых вариантах реализации предложен способ облегчения дискомфорта в глазах, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (II) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (II) селективно связывается с по меньшей мере одним подтипом периферического никотинового ацетилхолинового рецептора, выбранным из альфа3бета4, альфа4бета2 и альфа7. В некоторых вариантах реализации предложен способ облегчения дискомфорта в глазах, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (II) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (II) селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором, и его вводят в количестве, которое не является системно биодоступным. В некоторых вариантах реализации предложен способ облегчения дискомфорта в глазах, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (II) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (II) селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором, и в количестве, которое не приводит к нежелательным психоактивным побочным эффектам. В некоторых вариантах реализации предложен способ облегчения дискомфорта в глазах, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (II) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (II) селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором, и в количестве, которое не приводит к нежелательным системным побочным эффектам. В некоторых вариантах реализации предложен способ облегчения дискомфорта в глазах, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (II) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем

соединение Формулы (II) селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором, и в количестве, которое вызывает местный эффект.

[0030] В некоторых вариантах реализации в данном изобретении дополнительно предложен способ увеличения выработки слезной жидкости, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (IIIa) или (IIIb) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (IIIa) или (IIIb) связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором, и соединение Формулы (IIIa) или (IIIb) имеет структуру:



Формула (IIIa) Формула (IIIb);

где:

X представляет собой C(O), C(S) или $S(O)_n$;

Z представляет собой водород, C_{1-6}алкил или C_{1-6}галогеналкил;

n равен 1 или 2;

p равен 0 или 1;

q равен 0 или 1;

если p равен 1, то q равен 0;

если q равен 1, то p равен 0;

R_1 представляет собой $-OR_3$, $-NR_4R_5$, C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{3-8}гетероциклоалкил, C_{3-8}циклоалкил, арил или гетероарил, причем C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{3-8}гетероциклоалкил, C_{3-8}циклоалкил, арил или

гетероарил необязательно замещен одним-тремя неводородными заместителями, независимо выбранными из C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{3-8}гетероциклоалкила, C_{3-8}циклоалкила, гетероарила, арила, -C_{1-6}алкил-(арила), -арил-(C_{1-6}алкила), гетероарила, -C_{1-6}алкил-(гетероарила), -гетероарил-(C_{1-6}алкила), галогена, -CN, -NO_2, -OR_3, -NR_4R_5, -CF_3, -C_2R_3, -SR_3, -N_3, -$C(O)NR_4R_5$, -$NR_4C(O)R_3$, -$C(O)R_3$, -$C(O)OR_3$, -$OC(O)R_3$, -$OC(O)NR_4R_5$, -$NR_4C(O)OR_3$, -SO_2R_3, -$NR_4SO_2R_5$ и -$SO_2NR_4R_5$;

R_2 представляет собой -CH_2- или -CH_2CH_2-;

R_3 представляет собой водород, C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{3-8}циклоалкил, C_{3-8}гетероциклоалкил, арил, -C_{1-6}алкил-(арил), -арил-(C_{1-6}алкил) или гетероарил; и

R_4 и R_5 независимо представляют собой водород, C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{3-8}циклоалкил, C_{3-8}гетероциклоалкил, арил, -C_{1-6}алкил-(арил), -арил-(C_{1-6}алкил) или гетероарил; или R_4 и R_5 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкильное кольцо;

или его фармацевтически приемлемая соль.

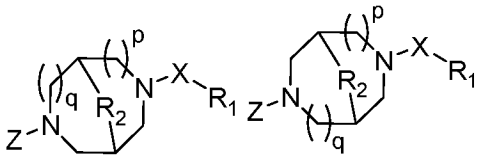
[0031] В некоторых вариантах реализации предложен способ увеличения выработки слезной жидкости, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (IIIa) или (IIIb) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем p равен 1, и q равен 0. В некоторых вариантах реализации предложен способ увеличения выработки слезной жидкости, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (IIIa) или (IIIb) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем p равен 0, и q равен 1. В некоторых вариантах реализации предложен способ увеличения выработки слезной жидкости, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (IIIa) или (IIIb) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем R_2 представляет собой -CH_2-.

В некоторых вариантах реализации предложен способ увеличения выработки слезной жидкости, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (IIIa) или (IIIb) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем R_2 представляет собой -CH_2CH_2-. В некоторых вариантах реализации предложен способ увеличения выработки слезной жидкости, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (IIIa) или (IIIb) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем Z представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации предложен способ увеличения выработки слезной жидкости, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (IIIa) или (IIIb) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем Z представляет собой C_{1-6}алкил. В некоторых вариантах реализации предложен способ увеличения выработки слезной жидкости, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (IIIa) или (IIIb) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем X представляет собой C(O).

[0032] В некоторых вариантах реализации предложен способ увеличения выработки слезной жидкости, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (IIIa) или (IIIb) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (IIIa) или (IIIb) селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором и не переходит через гематоэнцефалический барьер в фармакологически релевантной концентрации. В некоторых вариантах реализации предложен способ увеличения выработки слезной жидкости, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (IIIa) или (IIIb) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (IIIa) или (IIIb) селективно связывается с по меньшей мере одним подтипом периферического никотинового ацетилхолинового рецептора, выбранным из альфа3бета4, альфа4бета2 и альфа7. В некоторых вариантах реализации предложен способ увеличения выработки слезной жидкости, включающий локальное введение терапевтически

эффективного количества соединения Формулы (IIIa) или (IIIb) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (IIIa) или (IIIb) селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором, и его вводят в количестве, которое не является системно биодоступным. В некоторых вариантах реализации предложен способ увеличения выработки слезной жидкости, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (IIIa) или (IIIb) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (IIIa) или (IIIb) селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором, и в количестве, которое не приводит к нежелательным психоактивным побочным эффектам. В некоторых вариантах реализации предложен способ увеличения выработки слезной жидкости, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (IIIa) или (IIIb) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (IIIa) или (IIIb) селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором, и в количестве, которое не приводит к нежелательным системным побочным эффектам. В некоторых вариантах реализации предложен способ увеличения выработки слезной жидкости, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (IIIa) или (IIIb) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (IIIa) или (IIIb) селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором, и в количестве, которое вызывает местный эффект.

[0033] В некоторых вариантах реализации в данном изобретении дополнительно предложен способ лечения сухости глаз, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (IIIa) или (IIIb) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (IIIa) или (IIIb) связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором, и соединение Формулы (IIIa) или (IIIb) имеет структуру:



Формула (IIIa) Формула (IIIb);

где:

X представляет собой C(O), C(S) или $S(O)_n$;

Z представляет собой водород, C_{1-6}алкил или C_{1-6}галогеналкил;

n равен 1 или 2;

p равен 0 или 1;

q равен 0 или 1;

если p равен 1, то q равен 0;

если q равен 1, то p равен 0;

R_1 представляет собой $-OR_3$, $-NR_4R_5$, C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{3-8}гетероциклоалкил, C_{3-8}циклоалкил, арил или гетероарил, причем C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{3-8}гетероциклоалкил, C_{3-8}циклоалкил, арил или гетероарил необязательно замещен одним-тремя неводородными заместителями, независимо выбранными из C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{3-8}гетероциклоалкила, C_{3-8}циклоалкила, гетероарила, арила, $-C_{1-6}$алкил-(арила), -арил-(C_{1-6}алкила), гетероарила, $-C_{1-6}$алкил-(гетероарила), -гетероарил-(C_{1-6}алкила), галогена, -CN, $-NO_2$, $-OR_3$, $-NR_4R_5$, $-CF_3$, $-C_2R_3$, $-SR_3$, $-N_3$, $-C(O)NR_4R_5$, $-NR_4C(O)R_3$, $-C(O)R_3$, $-C(O)OR_3$, $-OC(O)R_3$, $-OC(O)NR_4R_5$, $-NR_4C(O)OR_3$, $-SO_2R_3$, $-NR_4SO_2R_5$ и $-SO_2NR_4R_5$;

R_2 представляет собой $-CH_2-$ или $-CH_2CH_2-$;

R_3 представляет собой водород, C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{3-8}циклоалкил, C_{3-8}гетероциклоалкил, арил, -C_{1-6}алкил-(арил), -арил-(C_{1-6}алкил) или гетероарил; и

R_4 и R_5 независимо представляют собой водород, C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{3-8}циклоалкил, C_{3-8}гетероциклоалкил, арил, -C_{1-6}алкил-(арил), -арил-(C_{1-6}алкил) или гетероарил; или R_4 и R_5 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкильное кольцо;

или его фармацевтически приемлемая соль.

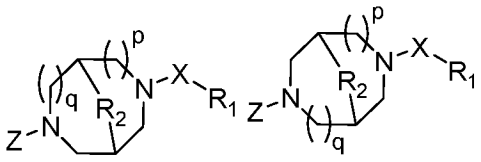
[0034] В некоторых вариантах реализации предложен способ лечения сухости глаз, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (IIIa) или (IIIb) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем p равен 1, и q равен 0. В некоторых вариантах реализации предложен способ лечения сухости глаз, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (IIIa) или (IIIb) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем p равен 0, и q равен 1. В некоторых вариантах реализации предложен способ лечения сухости глаз, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (IIIa) или (IIIb) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем R_2 представляет собой -CH_2-. В некоторых вариантах реализации предложен способ лечения сухости глаз, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (IIIa) или (IIIb) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем R_2 представляет собой -CH_2CH_2-. В некоторых вариантах реализации предложен способ лечения сухости глаз, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (IIIa) или (IIIb) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем Z представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации предложен способ лечения сухости глаз, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (IIIa) или (IIIb) в носовую полость индивидуума,

нуждающегося в этом, причем Z представляет собой C_{1-6}алкил. В некоторых вариантах реализации предложен способ лечения сухости глаз, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (IIIa) или (IIIb) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем X представляет собой C(O).

[0035] В некоторых вариантах реализации предложен способ лечения сухости глаз, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (IIIa) или (IIIb) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (IIIa) или (IIIb) селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором и не переходит через гематоэнцефалический барьер в фармакологически релевантной концентрации. В некоторых вариантах реализации предложен способ лечения сухости глаз, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (IIIa) или (IIIb) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (IIIa) или (IIIb) селективно связывается с по меньшей мере одним подтипом периферического никотинового ацетилхолинового рецептора, выбранным из альфа3бета4, альфа4бета2 и альфа7. В некоторых вариантах реализации предложен способ лечения сухости глаз, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (IIIa) или (IIIb) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (IIIa) или (IIIb) селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором, и его вводят в количестве, которое не является системно биодоступным. В некоторых вариантах реализации предложен способ лечения сухости глаз, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (IIIa) или (IIIb) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (IIIa) или (IIIb) селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором, и в количестве, которое не приводит к нежелательным психоактивным побочным эффектам. В некоторых вариантах реализации предложен способ лечения сухости глаз, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества

соединения Формулы (IIIa) или (IIIb) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (IIIa) или (IIIb) селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором, и в количестве, которое не приводит к нежелательным системным побочным эффектам. В некоторых вариантах реализации предложен способ лечения сухости глаз, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (IIIa) или (IIIb) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (IIIa) или (IIIb) селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором, и в количестве, которое вызывает местный эффект.

[0036] В некоторых вариантах реализации в данном изобретении дополнительно предложен способ облегчения дискомфорта в глазах, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (IIIa) или (IIIb) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (IIIa) или (IIIb) связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором, и соединение Формулы (IIIa) или (IIIb) имеет структуру:



Формула (IIIa) Формула (IIIb);

где:

X представляет собой C(O), C(S) или $S(O)_n$;

Z представляет собой водород, C_{1-6}алкил или C_{1-6}галогеналкил;

n равен 1 или 2;

p равен 0 или 1;

q равен 0 или 1;

если p равен 1, то q равен 0;

если q равен 1, то p равен 0;

R_1 представляет собой $-OR_3$, $-NR_4R_5$, C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{3-8}гетероциклоалкил, C_{3-8}циклоалкил, арил или гетероарил, причем C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{3-8}гетероциклоалкил, C_{3-8}циклоалкил, арил или гетероарил необязательно замещен одним-тремя неводородными заместителями, независимо выбранными из C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{3-8}гетероциклоалкила, C_{3-8}циклоалкила, гетероарила, арила, -C_{1-6}алкил-(арила), -арил-(C_{1-6}алкила), гетероарила, -C_{1-6}алкил-(гетероарила), -гетероарил-(C_{1-6}алкила), галогена, -CN, $-NO_2$, $-OR_3$, $-NR_4R_5$, $-CF_3$, $-C_2R_3$, $-SR_3$, $-N_3$, $-C(O)NR_4R_5$, $-NR_4C(O)R_3$, $-C(O)R_3$, $-C(O)OR_3$, $-OC(O)R_3$, $-OC(O)NR_4R_5$, $-NR_4C(O)OR_3$, $-SO_2R_3$, $-NR_4SO_2R_5$ и $-SO_2NR_4R_5$;

R_2 представляет собой $-CH_2-$ или $-CH_2CH_2-$;

R_3 представляет собой водород, C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{3-8}циклоалкил, C_{3-8}гетероциклоалкил, арил, -C_{1-6}алкил-(арил), -арил-(C_{1-6}алкил) или гетероарил; и

R_4 и R_5 независимо представляют собой водород, C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{3-8}циклоалкил, C_{3-8}гетероциклоалкил, арил, -C_{1-6}алкил-(арил), -арил-(C_{1-6}алкил) или гетероарил; или R_4 и R_5 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкильное кольцо;

или его фармацевтически приемлемая соль.

[0037] В некоторых вариантах реализации предложен способ облегчения дискомфорта в глазах, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (IIIa) или (IIIb) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем p равен 1, и q равен 0. В некоторых вариантах реализации предложен способ облегчения дискомфорта в

глазах, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (IIIa) или (IIIb) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем p равен 0, и q равен 1. В некоторых вариантах реализации предложен способ облегчения дискомфорта в глазах, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (IIIa) или (IIIb) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем R_2 представляет собой $-CH_2-$. В некоторых вариантах реализации предложен способ облегчения дискомфорта в глазах, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (IIIa) или (IIIb) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем R_2 представляет собой $-CH_2CH_2-$. В некоторых вариантах реализации предложен способ облегчения дискомфорта в глазах, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (IIIa) или (IIIb) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем Z представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации предложен способ облегчения дискомфорта в глазах, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (IIIa) или (IIIb) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем Z представляет собой C_{1-6}алкил. В некоторых вариантах реализации предложен способ облегчения дискомфорта в глазах, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (IIIa) или (IIIb) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем X представляет собой C(O).

[0038] В некоторых вариантах реализации предложен способ облегчения дискомфорта в глазах, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (IIIa) или (IIIb) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (IIIa) или (IIIb) селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором и не переходит через гематоэнцефалический барьер в фармакологически релевантной концентрации. В некоторых вариантах реализации предложен способ облегчения дискомфорта в глазах, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения

Формулы (IIIa) или (IIIb) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (IIIa) или (IIIb) селективно связывается с по меньшей мере одним подтипом периферического никотинового ацетилхолинового рецептора, выбранным из альфа3бета4, альфа4бета2 и альфа7. В некоторых вариантах реализации предложен способ облегчения дискомфорта в глазах, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (IIIa) или (IIIb) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (IIIa) или (IIIb) селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором, и его вводят в количестве, которое не является системно биодоступным. В некоторых вариантах реализации предложен способ облегчения дискомфорта в глазах, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (IIIa) или (IIIb) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (IIIa) или (IIIb) селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором, и в количестве, которое не приводит к нежелательным психоактивным побочным эффектам. В некоторых вариантах реализации предложен способ облегчения дискомфорта в глазах, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (IIIa) или (IIIb) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (IIIa) или (IIIb) селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором, и в количестве, которое не приводит к нежелательным системным побочным эффектам. В некоторых вариантах реализации предложен способ облегчения дискомфорта в глазах, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (IIIa) или (IIIb) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (IIIa) или (IIIb) селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором, и в количестве, которое вызывает местный эффект.

[0039] В дополнительном варианте реализации любых вышеупомянутых вариантов реализации указанный способ дополнительно включает локальное

введение одного или более веществ, которые предотвращают переход или способствуют восстановлению никотинового ацетилхолинового рецептора из десенсибилизированного состояния. В дополнительном варианте реализации любых вышеупомянутых вариантов реализации указанный способ дополнительно включает локальное введение одного или более веществ, которые предотвращают переход или уменьшают переход никотинового ацетилхолинового рецептора в десенсибилизированное состояние, или способствуют восстановлению никотинового ацетилхолинового рецептора из десенсибилизированного состояния. В некоторых вариантах реализации указанное одно или более веществ выбраны из протеинкиназы С (PKC) или факторов, которые активируют или повышающе модулируют PKC, цАМФ-зависимой протеинкиназы (PKA) или факторов, которые активируют или повышающе модулируют PKA, и ингибиторов кальциневрина. В некоторых вариантах реализации ингибитор кальциневрина выбран из циклоспорина, пимекролимуса и такролимуса.

[0040] В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации в носовую полость вводят менее 5 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации в носовую полость вводят от 500 мкг до 5 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации в носовую полость вводят от 1 мг до 2 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации в носовую полость вводят около 1 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации в носовую полость вводят около 1,5 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации в носовую полость вводят около 2 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb).

[0041] В дополнительном варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят по меньшей мере один раз в сутки. В другом варианте реализации любого из

вышеупомянутых вариантов реализации соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят по меньшей мере два раза в сутки. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в течение по меньшей мере двух дней.

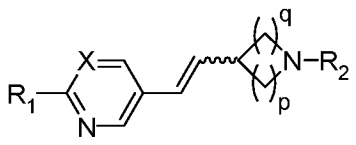
[0042] В дополнительном варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят по мере необходимости. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят по мере необходимости, в соответствии с симптомами. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации время или частота введения соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) предусмотрены или подобраны для предупреждения десенсибилизации никотиновых ацетилхолиновых рецепторов.

[0043] В дополнительном варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость в виде жидкости, суспензии, аэрозоля, геля, мази, сухого порошка, крема, пасты, лосьона или бальзама. В дополнительном варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость с помощью шприца, капельницы, флакона-распылителя, распылительной помпы, ингалятора, устройства для распыления порошка, парового ингалятора, пластыря, медикаментозного стика, пипетки или в виде струи жидкости.

[0044] В дополнительном варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации происходит активация тройничного нерва. В дополнительном варианте реализации происходит активация переднего решетчатого нерва.

[0045] В дополнительном варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации происходит активация назолакримального рефлекса.

[0046] В некоторых вариантах реализации в данном документе дополнительно предложена фармацевтическая лекарственная форма для локального введения в носовую полость индивидуума, содержащая соединение Формулы (I), составленное в лекарственную форму (a) для назального введения и (b) для предупреждения десенсибилизации периферических никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, причем соединение Формулы (I) имеет структуру:



Формула (I);

где:

волнистая линия означает E или Z геометрию вокруг двойной связи;

X представляет собой N или CR_3;

R_1 представляет собой водород, C_{1-6}алкил, галоген, $-OR_4$, $-SR_4$ или $-NR_5R_6$;

R_2 представляет собой водород, C_{1-6}алкил, арил, -C_{1-6}алкил-(арил), -арил-(C_{1-6}алкил), гетероарил, -C_{1-6}алкил-(гетероарил), -гетероарил-(C_{1-6}алкил), гетероциклоалкил, -C_{1-6}алкил(гетероциклоалкил) или циклоалкил;

R_3 представляет собой водород, C_{1-6}алкил, арил, -C_{1-6}алкил-(арил), -арил-(C_{1-6}алкил), гетероарил, -C_{1-6}алкил-(гетероарил), -гетероарил-(C_{1-6}алкил), гетероциклоалкил, -C_{1-6}алкил(гетероциклоалкил), циклоалкил, $-OR_7$, $-SR_7$, $-NR_8R_9$, $-SOR_7$ или $-SO_2R_7$, причем C_{1-6}алкильные, гетероциклоалкильные, гетероарильные и арильные группы необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из галогена, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, -OH, $-OR_7$, $-CO_2H$, $-C(O)OR_7$, $-O-C(O)R_7$, $-NR_8R_9$, $-NHC(O)R_7$, $-C(O)NR_8R_9$, $-SR_7$, $-S(O)R_7$, $-SO_2R_7$, $-NHSO_2R_7$, $-SO_2NR_8R_9$, $-C(S)NR_8R_9$, $-NHC(S)R_7$ и $-O-SO_2R_7$;

R_4, R_5 и R_6 независимо представляют собой водород или C_{1-6}алкил; и

R_7, R_8 и R_9 представляют собой водород, C_{1-6}алкил, арил, -C_{1-6}алкил-(арил), -арил-(C_{1-6}алкил), гетероарил, -C_{1-6}алкил-(гетероарил), -гетероарил-(C_{1-6}алкил), гетероциклоалкил, -C_{1-6}алкил(гетероциклоалкил) или циклоалкил, причем C_{1-6}алкильные, гетероциклоалкильные, гетероарильные и арильные группы необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, R_{10}, -$NR_{10}R_{11}$, -CF_3, -CN, -NO_2, -C_2R_{10}, -N_3, -SO_2CH_3, -OR_{10}, -SR_{10}, -$C(O)NR_{10}R_{11}$, -$NR_{10}C(=O)R_{10}$, -C (=O)R_{10}, -C (=O)OR_{10}, -$(CH_2)OR_{10}$, -$(CH_2)_2OR_{10}$, -$OC(=O)R_{10}$, -$OC(=O)NR_{10}R_{11}$ и -$NR_{10}C(=O)OR_{10}$;

R_{10} и R_{11} независимо представляют собой водород, C_{1-6}алкил, пиридил, хинолинил, пиримидинил, пиримидинил, фенил или бензил; или

либо R_8 и R_9, либо R_{10} и R_{11} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, необязательно образуют гетероциклоалкильное кольцо;

p равен 1, 2, 3 или 4; и

q равен 1, 2 или 3;

или его энантиомер, диастереомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль.

[0047] В некоторых вариантах реализации предложена фармацевтическая лекарственная форма для локального введения в носовую полость индивидуума, содержащая соединение Формулы (I), составленное в лекарственную форму (a) для назального введения и (b) для предупреждения десенсибилизации периферических никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, причем X представляет собой N. В некоторых вариантах реализации предложена фармацевтическая лекарственная форма для локального введения в носовую полость индивидуума, содержащая соединение Формулы (I), составленное в лекарственную форму (a) для назального введения и (b) для предупреждения десенсибилизации периферических никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, причем R_2 представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации предложена фармацевтическая лекарственная форма для локального введения в

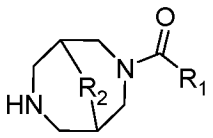
носовую полость индивидуума, содержащая соединение Формулы (I), составленное в лекарственную форму (a) для назального введения и (b) для предупреждения десенсибилизации периферических никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, причем R_1 представляет собой водород, C_{1-6}алкил, $-OR_4$ или $-NR_5R_6$. В некоторых вариантах реализации предложена фармацевтическая лекарственная форма для локального введения в носовую полость индивидуума, содержащая соединение Формулы (I), составленное в лекарственную форму (a) для назального введения и (b) для предупреждения десенсибилизации периферических никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, причем R_1 представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации предложена фармацевтическая лекарственная форма для локального введения в носовую полость индивидуума, содержащая соединение Формулы (I), составленное в лекарственную форму (a) для назального введения и (b) для предупреждения десенсибилизации периферических никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, причем q равен 1. В некоторых вариантах реализации предложена фармацевтическая лекарственная форма для локального введения в носовую полость индивидуума, содержащая соединение Формулы (I), составленное в лекарственную форму (a) для назального введения и (b) для предупреждения десенсибилизации периферических никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, причем p равен 2. В некоторых вариантах реализации предложена фармацевтическая лекарственная форма для локального введения в носовую полость индивидуума, содержащая соединение Формулы (I), составленное в лекарственную форму (a) для назального введения и (b) для предупреждения десенсибилизации периферических никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, причем волнистая линия означает E геометрию вокруг двойной связи. В некоторых вариантах реализации предложена фармацевтическая лекарственная форма для локального введения в носовую полость индивидуума, содержащая соединение Формулы (I), составленное в лекарственную форму (a) для назального введения и (b) для предупреждения десенсибилизации периферических никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, причем соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-

илвинил)пиримидин. В некоторых вариантах реализации предложена фармацевтическая лекарственная форма для локального введения в носовую полость индивидуума, содержащая соединение Формулы (I), составленное в лекарственную форму (a) для назального введения и (b) для предупреждения десенсибилизации периферических никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, причем соединение Формулы (I) представляет собой цитратную соль (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина. В некоторых вариантах реализации предложена фармацевтическая лекарственная форма для локального введения в носовую полость индивидуума, содержащая соединение Формулы (I), составленное в лекарственную форму (a) для назального введения и (b) для предупреждения десенсибилизации периферических никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, причем соединение Формулы (I) представляет собой моноцитратную соль (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина. В некоторых вариантах реализации предложена фармацевтическая лекарственная форма для локального введения в носовую полость индивидуума, содержащая соединение Формулы (I), составленное в лекарственную форму (a) для назального введения и (b) для предупреждения десенсибилизации периферических никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, причем соединение Формулы (I) представляет собой HCl соль (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина. В некоторых вариантах реализации предложена фармацевтическая лекарственная форма для локального введения в носовую полость индивидуума, содержащая соединение Формулы (I), составленное в лекарственную форму (a) для назального введения и (b) для предупреждения десенсибилизации периферических никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, причем соединение Формулы (I) представляет собой галактаратную соль (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина.

[0048] В некоторых вариантах реализации в данном документе дополнительно предложена фармацевтическая лекарственная форма для локального введения в носовую полость индивидуума, содержащая соединение Формулы (I), составленное в лекарственную форму (a) для назального введения и (b) для предупреждения десенсибилизации периферических никотиновых

ацетилхолиновых рецепторов, и в такой дозе, которая не является системно биодоступной. В некоторых вариантах реализации предложена фармацевтическая лекарственная форма для локального введения в носовую полость индивидуума, содержащая соединение Формулы (I), составленное в лекарственную форму (a) для назального введения и (b) для предупреждения десенсибилизации периферических никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, и в такой дозе, которая не приводит к нежелательным психоактивным побочным эффектам. В некоторых вариантах реализации предложена фармацевтическая лекарственная форма для локального введения в носовую полость индивидуума, содержащая соединение Формулы (I), составленное в лекарственную форму (a) для назального введения и (b) для предупреждения десенсибилизации периферических никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, и в такой дозе, которая не приводит к нежелательным системным побочным эффектам. В некоторых вариантах реализации предложена фармацевтическая лекарственная форма для локального введения в носовую полость индивидуума, содержащая соединение Формулы (I), составленное в лекарственную форму (a) для назального введения и (b) для предупреждения десенсибилизации периферических никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, и в такой дозе, которая вызывает местный эффект.

[0049] В некоторых вариантах реализации в данном документе дополнительно предложена фармацевтическая лекарственная форма для локального введения в носовую полость индивидуума, содержащая соединение Формулы (II), составленное в лекарственную форму (a) для назального введения и (b) для предупреждения десенсибилизации периферических никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, причем соединение Формулы (II) имеет структуру:



Формула (II);

где:

R_1представляетсобой C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{3-8}гетероциклоалкил, C_{3-8}циклоалкилилигетероарил, необязательнозамещенныйодним-тремяневодороднымизаместителями, независимовыбраннымииз C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{3-8}гетероциклоалкила, C_{3-8}циклоалкила, гетероарила, арила, -C_{1-6}алкил-(арила), -арил-(C_{1-6}алкила), гетероарила, -C_{1-6}алкил-(гетероарила), -гетероарил-(C_{1-6}алкила), галогена, -CN, -NO_2, -OR_3, -NR_4R_5, -CF_3, -C_2R_3, -SR_3, -N_3, -$C(O)NR_4R_5$, -$NR_4C(O)R_3$, -$C(O)R_3$, -$C(O)OR_3$, -$OC(O)R_3$, -$OC(O)NR_4R_5$, -$NR_4C(O)OR_3$, -SO_2R_3, -$NR_4SO_2R_5$и -$SO_2NR_4R_5$;

R_2 представляет собой связь или -CH_2-;

R_3 представляет собой водород, C_{1-6}алкил, C_{3-8}циклоалкил, C_{3-8}гетероциклоалкил, арил, -C_{1-6}алкил-(арил), -арил-(C_{1-6}алкил) или гетероарил; и

R_4 и R_5 независимо представляют собой водород, C_{1-6}алкил, C_{3-8}циклоалкил, C_{3-8}гетероциклоалкил, арил, -C_{1-6}алкил-(арил), -арил-(C_{1-6}алкил) или гетероарил; или R_4 и R_5 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкильное кольцо;

или его фармацевтически приемлемая соль.

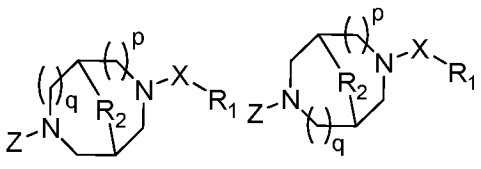
[0050] В некоторых вариантах реализации предложена фармацевтическая лекарственная форма для локального введения в носовую полость индивидуума, содержащая соединение Формулы (II), составленное в лекарственную форму (a) для назального введения и (b) для предупреждения десенсибилизации периферических никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, причем R_1 представляет собой гетероарил, необязательно замещенный одним-тремя неводородными заместителями, независимо выбранными из C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{3-8}гетероциклоалкила, C_{3-8}циклоалкила, гетероарила, арила, -C_{1-6}алкил-(арила), -арил-(C_{1-6}алкила), гетероарила, -C_{1-6}алкил-(гетероарила), -гетероарил-(C_{1-6}алкила), галогена, -CN, -OR_3, -NR_4R_5, -CF_3, -$C(O)NR_4R_5$, -$NR_4C(O)R_3$, -$C(O)R_3$, -$C(O)OR_3$, -$OC(O)R_3$, -$OC(O)NR_4R_5$, -$NR_4C(O)OR_3$, -SO_2R_3, -$NR_4SO_2R_5$ и -$SO_2NR_4R_5$. В некоторых вариантах

реализации предложена фармацевтическая лекарственная форма для локального введения в носовую полость индивидуума, содержащая соединение Формулы (II), составленное в лекарственную форму (a) для назального введения и (b) для предупреждения десенсибилизации периферических никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, причем R_1 представляет собой 2-фуранил, 3-фуранил, 2-оксазолил, 4-оксазолил, 5-оксазолил, 3-изоксазолил, 4-изоксазолил, 5-изоксазолил, 1,3,4-оксадиазол-2-ил, 1,2,4-оксадиазол-3-ил, 1,2,4-оксадиазол-5-ил, 2-тиазолил, 4-тиазолил, 5-тиазолил, 3-изотиазолил, 4-изотиазолил, 5-изотиазолил, 1,3,4-тиадиазол-2-ил, 1,2,4-тиадиазол-3-ил, 1,2,4-тиадиазол-5-ил или 4-пиридинил. В некоторых вариантах реализации предложена фармацевтическая лекарственная форма для локального введения в носовую полость индивидуума, содержащая соединение Формулы (II), составленное в лекарственную форму (a) для назального введения и (b) для предупреждения десенсибилизации периферических никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, причем R_2 представляет собой связь. В некоторых вариантах реализации предложена фармацевтическая лекарственная форма для локального введения в носовую полость индивидуума, содержащая соединение Формулы (II), составленное в лекарственную форму (a) для назального введения и (b) для предупреждения десенсибилизации периферических никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, причем R_2 представляет собой $-CH_2-$. В некоторых вариантах реализации предложена фармацевтическая лекарственная форма для локального введения в носовую полость индивидуума, содержащая соединение Формулы (II), составленное в лекарственную форму (a) для назального введения и (b) для предупреждения десенсибилизации периферических никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, причем соединение Формулы (II) представляет собой N-(5-хлорфуран-2-илкарбонил)-3,7-диазабицикло[3.3.0]октан.

[0051] В некоторых вариантах реализации в данном документе дополнительно предложена фармацевтическая лекарственная форма для локального введения в носовую полость индивидуума, содержащая соединение Формулы (II), составленное в лекарственную форму (a) для назального введения и (b) для предупреждения десенсибилизации периферических никотиновых

ацетилхолиновых рецепторов, и в такой дозе, которая не является системно биодоступной. В некоторых вариантах реализации предложена фармацевтическая лекарственная форма для локального введения в носовую полость индивидуума, содержащая соединение Формулы (II), составленное в лекарственную форму (a) для назального введения и (b) для предупреждения десенсибилизации периферических никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, и в такой дозе, которая не приводит к нежелательным психоактивным побочным эффектам. В некоторых вариантах реализации предложена фармацевтическая лекарственная форма для локального введения в носовую полость индивидуума, содержащая соединение Формулы (II), составленное в лекарственную форму (a) для назального введения и (b) для предупреждения десенсибилизации периферических никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, и в такой дозе, которая не приводит к нежелательным системным побочным эффектам. В некоторых вариантах реализации предложена фармацевтическая лекарственная форма для локального введения в носовую полость индивидуума, содержащая соединение Формулы (II), составленное в лекарственную форму (a) для назального введения и (b) для предупреждения десенсибилизации периферических никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, и в такой дозе, которая вызывает местный эффект.

[0052] В некоторых вариантах реализации в данном документе дополнительно предложена фармацевтическая лекарственная форма для локального введения в носовую полость индивидуума, содержащая соединение Формулы (IIIa) или (IIIb), составленное в лекарственную форму (a) для назального введения и (b) для предупреждения десенсибилизации периферических никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, причем соединение Формулы (IIIa) или (IIIb) имеет структуру:



Формула (IIIa) Формула (IIIb);

где:

X представляет собой C(O), C(S) или $S(O)_n$;

Z представляет собой водород, C_{1-6}алкил или C_{1-6}галогеналкил;

n равен 1 или 2;

p равен 0 или 1;

q равен 0 или 1;

если p равен 1, то q равен 0;

если q равен 1, то p равен 0;

R_1 представляет собой $-OR_3$, $-NR_4R_5$, C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{3-8}гетероциклоалкил, C_{3-8}циклоалкил, арил или гетероарил, причем C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{3-8}гетероциклоалкил, C_{3-8}циклоалкил, арил или гетероарил необязательно замещен одним-тремя неводородными заместителями, независимо выбранными из C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{3-8}гетероциклоалкила, C_{3-8}циклоалкила, гетероарила, арила, $-C_{1-6}$алкил-(арила), -арил-(C_{1-6}алкила), гетероарила, $-C_{1-6}$алкил-(гетероарила), -гетероарил-(C_{1-6}алкила), галогена, -CN, $-NO_2$, $-OR_3$, $-NR_4R_5$, $-CF_3$, $-C_2R_3$, $-SR_3$, $-N_3$, $-C(O)NR_4R_5$, $-NR_4C(O)R_3$, $-C(O)R_3$, $-C(O)OR_3$, $-OC(O)R_3$, $-OC(O)NR_4R_5$, $-NR_4C(O)OR_3$, $-SO_2R_3$, $-NR_4SO_2R_5$ и $-SO_2NR_4R_5$;

R_2 представляет собой $-CH_2-$ или $-CH_2CH_2-$;

R_3 представляет собой водород, C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{3-8}циклоалкил, C_{3-8}гетероциклоалкил, арил, $-C_{1-6}$алкил-(арил), -арил-(C_{1-6}алкил) или гетероарил; и

R_4 и R_5 независимо представляют собой водород, C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{3-8}циклоалкил, C_{3-8}гетероциклоалкил, арил, $-C_{1-6}$алкил-(арил), -арил-

(C_{1-6}алкил) или гетероарил; или R_4 и R_5 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкильное кольцо;

или его фармацевтически приемлемая соль.

[0053] В некоторых вариантах реализации предложена фармацевтическая лекарственная форма для локального введения в носовую полость индивидуума, содержащая соединение Формулы (IIIa) или (IIIb), составленное в лекарственную форму (a) для назального введения и (b) для предупреждения десенсибилизации периферических никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, причем p равен 1, и q равен 0. В некоторых вариантах реализации предложена фармацевтическая лекарственная форма для локального введения в носовую полость индивидуума, содержащая соединение Формулы (IIIa) или (IIIb), составленное в лекарственную форму (a) для назального введения и (b) для предупреждения десенсибилизации периферических никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, причем p равен 0, и q равен 1. В некоторых вариантах реализации предложена фармацевтическая лекарственная форма для локального введения в носовую полость индивидуума, содержащая соединение Формулы (IIIa) или (IIIb), составленное в лекарственную форму (a) для назального введения и (b) для предупреждения десенсибилизации периферических никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, причем R_2 представляет собой $-CH_2-$. В некоторых вариантах реализации предложена фармацевтическая лекарственная форма для локального введения в носовую полость индивидуума, содержащая соединение Формулы (IIIa) или (IIIb), составленное в лекарственную форму (a) для назального введения и (b) для предупреждения десенсибилизации периферических никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, причем R_2 представляет собой $-CH_2CH_2-$. В некоторых вариантах реализации предложена фармацевтическая лекарственная форма для локального введения в носовую полость индивидуума, содержащая соединение Формулы (IIIa) или (IIIb), составленное в лекарственную форму (a) для назального введения и (b) для предупреждения десенсибилизации периферических никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, причем Z представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации предложена

фармацевтическая лекарственная форма для локального введения в носовую полость индивидуума, содержащая соединение Формулы (IIIa) или (IIIb), составленное в лекарственную форму (a) для назального введения и (b) для предупреждения десенсибилизации периферических никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, причем Z представляет собой C_{1-6}алкил. В некоторых вариантах реализации предложена фармацевтическая лекарственная форма для локального введения в носовую полость индивидуума, содержащая соединение Формулы (IIIa) или (IIIb), составленное в лекарственную форму (a) для назального введения и (b) для предупреждения десенсибилизации периферических никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, причем X представляет собой C(O). В некоторых вариантах реализации в данном документе дополнительно предложена фармацевтическая лекарственная форма для локального введения в носовую полость индивидуума, содержащая соединение Формулы (IIIa) или (IIIb), составленное в лекарственную форму (a) для назального введения и (b) для предупреждения десенсибилизации периферических никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, и в такой дозе, которая не является системно биодоступной. В некоторых вариантах реализации предложена фармацевтическая лекарственная форма для локального введения в носовую полость индивидуума, содержащая соединение Формулы (IIIa) или (IIIb), составленное в лекарственную форму (a) для назального введения и (b) для предупреждения десенсибилизации периферических никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, и в такой дозе, которая не приводит к нежелательным психоактивным побочным эффектам. В некоторых вариантах реализации предложена фармацевтическая лекарственная форма для локального введения в носовую полость индивидуума, содержащая соединение Формулы (IIIa) или (IIIb), составленное в лекарственную форму (a) для назального введения и (b) для предупреждения десенсибилизации периферических никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, и в такой дозе, которая не приводит к нежелательным системным побочным эффектам. В некоторых вариантах реализации предложена фармацевтическая лекарственная форма для локального введения в носовую полость индивидуума, содержащая соединение Формулы (IIIa)

или (IIIb), составленное в лекарственную форму (a) для назального введения и (b) для предупреждения десенсибилизации периферических никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, и в такой дозе, которая вызывает местный эффект.

[0054] В некоторых вариантах реализации указанная фармацевтическая лекарственная форма дополнительно содержит одно или более веществ, выбранных из протеинкиназы С (PKC) или факторов, которые активируют или повышающе модулируют PKC, цАМФ-зависимой протеинкиназы (PKA) или факторов, которые активируют или повышающе модулируют PKA, и ингибиторов кальциневрина. В некоторых вариантах реализации ингибитор кальциневрина выбран из циклоспорина, пимекролимуса и такролимуса.

[0055] В некоторых вариантах реализации предложена фармацевтическая лекарственная форма для локального введения в носовую полость индивидуума, содержащая соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb), составленное в лекарственную форму (a) для назального введения и (b) для предупреждения десенсибилизации периферических никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, причем указанная фармацевтическая лекарственная форма не содержит никотин в любой форме. В некоторых вариантах реализации предложена фармацевтическая лекарственная форма для локального введения в носовую полость индивидуума, содержащая соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb), составленное в лекарственную форму (a) для назального введения и (b) для предупреждения десенсибилизации периферических никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, причем указанная фармацевтическая лекарственная форма не содержит свободное основание никотина, соль никотина, комплекс никотина или сольват никотина. В некоторых вариантах реализации предложена фармацевтическая лекарственная форма для локального введения в носовую полость индивидуума, содержащая соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb), составленное в лекарственную форму (a) для назального введения и (b) для предупреждения десенсибилизации периферических никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, причем соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) селективно связывается с по меньшей мере одним подтипом

периферического никотинового ацетилхолинового рецептора, выбранным из альфа3бета4, альфа4бета2 и альфа 7. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая лекарственная форма содержит около 1 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В некоторых вариантах реализации фармацевтическая лекарственная форма содержит около 5 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В некоторых вариантах реализации фармацевтическая лекарственная форма содержит менее 5 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) на одну дозу. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая лекарственная форма содержит от 500 мкг до 5 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) на одну дозу. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая лекарственная форма содержит от 1 мг до 2 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) на одну дозу. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая лекарственная форма содержит около 1 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) на одну дозу. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая лекарственная форма содержит около 1,5 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) на одну дозу. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая лекарственная форма содержит около 1 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) на одну дозу. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая лекарственная форма содержит около 2 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) на одну дозу. В некоторых вариантах реализации фармацевтическую лекарственную форму вводят по меньшей мере один раз в сутки. В некоторых вариантах реализации фармацевтическую лекарственную форму вводят по меньшей мере два раза в сутки. В некоторых вариантах реализации фармацевтическую лекарственную форму вводят в течение по меньшей мере двух дней. В некоторых вариантах реализации фармацевтическую лекарственную форму вводят в носовую полость в виде жидкости, суспензии, аэрозоля, геля, мази, сухого порошка, крема, пасты, лосьона или бальзама. В некоторых вариантах реализации фармацевтическую лекарственную форму вводят в носовую полость с помощью шприца, капельницы, флакона-распылителя, распылительной помпы, ингалятора, устройства для распыления порошка,

парового ингалятора, пластыря, медикаментозного стика, пипетки или в виде струи жидкости.

[0056] Также следует понимать, что некоторые признаки данного изобретения, которые для ясности описаны в контексте отдельных вариантов реализации, также могут быть представлены в комбинации в одном варианте реализации. И наоборот, различные признаки данного изобретения, которые для краткости описаны в контексте одного варианта реализации, также могут быть представлены по отдельности или в любой подходящей подкомбинации.

[0057] Дополнительные варианты реализации, признаки и преимущества данного изобретения станут понятны из следующего подробного описания и при практическом осуществлении изобретения.

[0058] Для краткости, содержание публикаций, цитированных в данном описании, включая патенты, включено в данный документ посредством ссылки в полном объеме.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0059] На Фиг. 1 представлены токсикокинетические параметры Соединения 1 после TID (три раза в сутки) введения крысам на 1 день и на 7 день.

[0060] На Фиг. 2 представлена схема разделения роговичной поверхности для измерения поглощения флуоресцеина.

[0061] На Фиг. 3 представлен пример опросного листа.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0062] Способы лечения офтальмологических заболеваний, описанных в данном документе, включают локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым

рецептором, обеспечивая местный эффект. Несмотря на то, что небольшое количество соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) может поступать в системный кровоток, это количество является недостаточным для возникновения системного фармакологического эффекта.Кроме того, размеры доз соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb), необходимые для лечения офтальмологических заболеваний у индивидуума, нуждающегося в этом, значительно ниже, чем количества, необходимые для возникновения системного фармакологического эффекта у такого индивидуума.Действительно, то количество соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb), которое вызывает системный фармакологический эффект у индивидуума, как правило, десенсибилизирует периферический никотиновый ацетилхолиновый рецептор в носовой полости индивидуума и, следовательно, не обеспечивает эффективное лечение офтальмологических заболеваний. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[0063] Этиология DED становится все более понятной. DED является прогрессирующим заболеванием по своей природе, и принципиально обусловлено недостаточностью слезного покрытия на поверхности глаз. Недостаточное слезное покрытие препятствует здоровому газообмену и переносу питательных веществ к поверхности глаза, ускоряет клеточное обезвоживание и создает неудовлетворительную преломляющую поверхность для зрения. Недостаточное слезное покрытие обычно обусловлено: 1) недостаточной выработкой слезной жидкости в слезных железах (например, на фоне постклимактерической гормональной недостаточности, аутоиммунного заболевания, лазерной коррекции методом ЛАСИК и т.д.) и/или 2) избыточным испарением слезной жидкости в результате дисфункции мейбомиевых желез. Малый объем слез обусловливает гиперосмолярную среду, которая вызывает воспаленное состояние поверхности глаза. Такая воспалительная реакция вызывает апоптоз поверхностных клеток, что, в свою очередь, препятствует правильному распределению слезной пленки по поверхности глаза, так что любой данный объем слез становится менее эффективным. В результате возникает

замкнутый круг, в котором более сильное воспаление может вызывать более масштабное повреждение клеток поверхности и т.д. Кроме того, цикл нервной регуляции, который контролирует рефлекторную активацию выработки слезной жидкости, нарушается вследствие повреждения сенсорных нейронов в поверхности глаза. В результате вырабатывается меньшее количество слезной жидкости, и возникает второй замкнутый круг, приводящий к дальнейшему прогрессированию заболевания (меньшее количество слезной жидкости вызывает потерю нервных клеток, что приводит к уменьшению слезной жидкости и т.д.).

[0064] Существует множество средств для лечения DED, однако ни одно из них не обеспечивает достаточную эффективность для лечения данного патологического состояния. Варианты лечения включают: искусственные заменители слез, мази, гели, теплые компрессы, изменение окружающей среды, местное введение циклоспорина, пищевые добавки омега-3 жирных кислот, окклюдеры слезных точек и закрытые очки с влажной камерой. Пациентов с тяжелым заболеванием можно дополнительно лечить с помощью прижигания слезной точки, введения системных холинергических агонистов, системных противовоспалительных агентов, муколитических агентов, слезной жидкости из аутологической сыворотки, с помощью склеральных контактных линз PROSE и тарзорафии. Несмотря на наличие указанных вариантов лечения, DED продолжает считаться одним из наиболее слабо поддающихся лечению заболеваний в офтальмологии. Соответственно, желательно иметь более эффективное средство для лечения сухости глаз.

[0065] Никотиновые ацетилхолиновые рецепторы представляют собой холинергические рецепторы, находящиеся в центральной нервной системе (ЦНС), периферической нервной системе (ПНС) и скелетных мышцах. Указанные рецепторы представляют собой лиганд-управляемые ионные каналы с сайтами связывания для ацетилхолина и других молекул. Когда агонист никотинового ацетилхолинового рецептора связывается с указанным рецептором, он стабилизирует открытое состояние ионного канала, обеспечивая возможность притока катионов, таких как ионы калия, кальция и натрия.

[0066] Действуя на центральную нервную систему, системные агонисты никотинового ацетилхолинового рецептора привлекают все больше внимания в качестве потенциальных лекарственных препаратов для лечения многих расстройств, таких как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, шизофрения, синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) и никотиновая зависимость Однако системное воздействие указанных агентов, действующих на центральную нервную систему, связано с различными нежелательными психоактивными побочными эффектами, включая тревогу, депрессию и раздражительность.

[0067] В данном документе описаны способы лечения офтальмологических заболеваний и/или оздоровления поверхности глаз, включающие локальное введение терапевтически эффективного количества агониста никотинового ацетилхолинового рецептора в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем указанный агонист селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором, и при этом указанный агонист никотинового ацетилхолинового рецептора представляет собой соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором и не пересекает гематоэнцефалический барьер в фармакологически релевантной концентрации. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором и не пересекает гематоэнцефалический барьер в фармакологически релевантной концентрации, и его вводят в таком количестве, которое не является системно биодоступным. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором и не пересекает гематоэнцефалический барьер в фармакологически релевантной концентрации, и его вводят в таком количестве, которое не приводит к нежелательным психоактивным побочным эффектам. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором и не пересекает

гематоэнцефалический барьер в фармакологически релевантной концентрации, и его вводят в таком количестве, которое не приводит к нежелательным системным побочным эффектам. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором и не пересекает гематоэнцефалический барьер в фармакологически релевантной концентрации, и его вводят в таком количестве, которое вызывает местный эффект. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[0068] Продолжительное или многократное воздействие раздражителя зачастую приводит к снижению чувствительности рецептора в отношении раздражителя, и такой эффект называют десенсибилизацией. Описано, что после продолжительного воздействия агониста на никотиновый ацетилхолиновый рецептор сам агонист вызывает агонист-индуцированное конформационное изменение рецептора, что приводит к десенсибилизации рецептора.

[0069] В данном документе описаны способы лечения офтальмологических заболеваний и/или оздоровления поверхности глаз, включающие локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором, и дополнительно включающие локальное введение одного или более веществ, которые предупреждают переход или способствуют восстановлению никотинового ацетилхолинового рецептора из десенсибилизированного состояния. В данном документе описаны также способы лечения офтальмологических заболеваний и/или оздоровления поверхности глаз, включающие локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором, и дополнительно включающие

локальное введение одного или более веществ, которые предупреждают переход или уменьшают переход никотинового ацетилхолинового рецептора в десенсибилизированное состояние, или способствуют восстановлению никотинового ацетилхолинового рецептора из десенсибилизированного состояния. В некоторых вариантах реализации указанное одно или более веществ, которые предупреждают переход или способствуют восстановлению никотинового ацетилхолинового рецептора из десенсибилизированного состояния, выбраны из протеинкиназы С (PKC) или факторов, которые активируют или повышающе модулируют PKC, цАМФ-зависимой протеинкиназы (PKA) или факторов, которые активируют или повышающе модулируют PKA, и ингибиторов кальциневрина. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[0070] В данном документе дополнительно описаны фармацевтические лекарственные формы для локального введения в носовую полость индивидуума, содержащие соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb), составленное в лекарственную форму для предупреждения десенсибилизации. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль. В данном документе также описаны фармацевтические лекарственные формы для локального введения в носовую полость индивидуума, дополнительно содержащие одно или более веществ, которые предупреждают переход или способствуют восстановлению никотинового ацетилхолинового рецептора из десенсибилизированного состояния. В данном документе также описаны фармацевтические лекарственные формы для локального введения в носовую полость индивидуума, дополнительно содержащие одно или более веществ, которые предупреждают переход или уменьшают переход никотинового ацетилхолинового рецептора в десенсибилизированное состояние, или способствуют восстановлению никотинового ацетилхолинового рецептора из десенсибилизированного состояния. В данном документе описаны также фармацевтические лекарственные формы для локального введения в носовую

полость индивидуума, дополнительно содержащие одно или более веществ, которые предупреждают переход или способствуют восстановлению никотинового ацетилхолинового рецептора из десенсибилизированного состояния, причем указанное одно или более веществ выбраны из протеинкиназы С (PKC) или факторов, которые активируют или повышающе модулируют PKC, цАМФ-зависимой протеинкиназы (PKA) или факторов, которые активируют или повышающе модулируют PKA, и ингибиторов кальциневрина. В данном документе описаны также фармацевтические лекарственные формы для локального введения в носовую полость индивидуума, дополнительно содержащие одно или более веществ, которые предупреждают переход или уменьшают переход никотинового ацетилхолинового рецептора в десенсибилизированное состояние, или способствуют восстановлению никотинового ацетилхолинового рецептора из десенсибилизированного состояния, причем указанное одно или более веществ выбраны из протеинкиназы С (PKC) или факторов, которые активируют или повышающе модулируют PKC, цАМФ-зависимой протеинкиназы (PKA) или факторов, которые активируют или повышающе модулируют PKA, и ингибиторов кальциневрина.

Увеличение выработки слезной жидкости

[0071] В некоторых вариантах реализации в данном документе предложен способ увеличения выработки слезной жидкости у субъекта. В некоторых вариантах реализации предложен способ увеличения выработки слезной жидкости, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором и не переходит через гематоэнцефалический барьер в фармакологически релевантной концентрации. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах реализации предложен способ увеличения выработки

слезной жидкости, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) не переходит через гематоэнцефалический барьер в фармакологически релевантной концентрации и селективно связывается с по меньшей мере одним подтипом периферического никотинового ацетилхолинового рецептора, выбранным из альфа3бета4, альфа4бета2 и альфа7. В некоторых вариантах реализации предложен способ увеличения выработки слезной жидкости, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) не переходит через гематоэнцефалический барьер в фармакологически релевантной концентрации и селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором подтипа альфа3бета4. В некоторых вариантах реализации предложен способ увеличения выработки слезной жидкости, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) не переходит через гематоэнцефалический барьер в фармакологически релевантной концентрации и селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором подтипа альфа4бета2. В некоторых вариантах реализации предложен способ увеличения выработки слезной жидкости, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) не переходит через гематоэнцефалический барьер в фармакологически релевантной концентрации и селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором подтипа альфа7. В некоторых вариантах реализации предложен способ увеличения выработки слезной жидкости, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) в носовую

полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором, и его вводят в количестве, которое не является системно биодоступным. В некоторых вариантах реализации предложен способ увеличения выработки слезной жидкости, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором, и его вводят в количестве, которое не приводит к нежелательным психоактивным побочным эффектам. В некоторых вариантах реализации предложен способ увеличения выработки слезной жидкости, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором, и его вводят в количестве, которое не приводит к нежелательным системным побочным эффектам. В некоторых вариантах реализации предложен способ увеличения выработки слезной жидкости, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором, и его вводят в количестве, которое вызывает местный эффект. В некоторых вариантах реализации предложен способ увеличения выработки слезной жидкости, дополнительно включающий локальное введение одного или более веществ, которые предотвращают переход или способствуют восстановлению никотинового ацетилхолинового рецептора из десенсибилизированного состояния. В некоторых вариантах реализации предложен способ увеличения выработки слезной жидкости, дополнительно включающий локальное введение одного или более веществ, которые предотвращают переход или уменьшают переход никотинового

ацетилхолинового рецептора в десенсибилизированное состояние, или способствуют восстановлению никотинового ацетилхолинового рецептора из десенсибилизированного состояния.

[0072] В некоторых вариантах реализации способа увеличения выработки слезной жидкости, описанного в данном документе, указанное соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин (или Соединение 1). В некоторых вариантах реализации способов, описанных в данном документе, указанное соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах реализации способов, описанных в данном документе, указанное соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин в форме свободного основания. В некоторых вариантах реализации способа увеличения выработки слезной жидкости, описанного в данном документе, указанное соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) представляет собой цитратную соль (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина. В некоторых вариантах реализации способа увеличения выработки слезной жидкости, описанного в данном документе, указанное соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) представляет собой моноцитратную соль (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина. В некоторых вариантах реализации способа увеличения выработки слезной жидкости, описанного в данном документе, указанное соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) представляет собой HCl соль (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина. В некоторых вариантах реализации способа увеличения выработки слезной жидкости, описанного в данном документе, указанное соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) представляет собой галактаратную соль (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина. В некоторых вариантах реализации способа увеличения выработки слезной жидкости, описанного в данном документе, указанное соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) представляет собой гемигалактаратную соль (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина. В некоторых вариантах реализации способа увеличения выработки слезной

жидкости, описанного в данном документе, указанное соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) представляет собой моногидрат гемигалактаратной соли (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина. В некоторых вариантах реализации способа, описанного в данном документе, указанное соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) представляет собой дигидрат гемигалактарата (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина.

[0073] В некоторых вариантах реализации предложен способ увеличения выработки слезной жидкости, дополнительно включающий локальное введение одного или более веществ, которые предупреждают переход или способствуют восстановлению никотинового ацетилхолинового рецептора из десенсибилизированного состояния, выбранных из протеинкиназы C (PKC) или факторов, которые активируют или повышающе модулируют PKC, цАМФ-зависимой протеинкиназы (PKA) или факторов, которые активируют или повышающе модулируют PKA, и ингибиторов кальциневрина. В некоторых вариантах реализации предложен способ увеличения выработки слезной жидкости, дополнительно включающий локальное введение одного или более веществ, которые предупреждают переход или уменьшают переход никотинового ацетилхолинового рецептора в десенсибилизированное состояние, или способствуют восстановлению никотинового ацетилхолинового рецептора из десенсибилизированного состояния, выбранных из протеинкиназы C (PKC) или факторов, которые активируют или повышающе модулируют PKC, цАМФ-зависимой протеинкиназы (PKA) или факторов, которые активируют или повышающе модулируют PKA, и ингибиторов кальциневрина. В некоторых вариантах реализации предложен способ увеличения выработки слезной жидкости, дополнительно включающий локальное введение протеинкиназы C (PKC) или факторов, которые активируют или повышающе модулируют PKC. В некоторых вариантах реализации предложен способ увеличения выработки слезной жидкости, дополнительно включающий локальное введение цАМФ-зависимой протеинкиназы (PKA) или факторов, которые активируют или повышающе модулируют PKA. В некоторых вариантах реализации предложен способ увеличения выработки слезной жидкости, дополнительно включающий

локальное введение ингибитора кальциневрина. В некоторых вариантах реализации предложен способ увеличения выработки слезной жидкости, дополнительно включающий локальное введение ингибитора кальциневрина, причем указанный ингибитор кальциневрина выбран из циклоспорина, пимекролимуса и такролимуса. В некоторых вариантах реализации предложен способ увеличения выработки слезной жидкости, дополнительно включающий локальное введение циклоспорина. В некоторых вариантах реализации предложен способ увеличения выработки слезной жидкости, дополнительно включающий локальное введение пимекролимуса. В некоторых вариантах реализации предложен способ увеличения выработки слезной жидкости, дополнительно включающий локальное введение такролимуса.

[0074] В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения выработки слезной жидкости в носовую полость вводят по меньшей мере 1 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения выработки слезной жидкости в носовую полость вводят по меньшей мере 5 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения выработки слезной жидкости в носовую полость вводят по меньшей мере 10 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения выработки слезной жидкости в носовую полость вводят по меньшей мере 25 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения выработки слезной жидкости в носовую полость вводят по меньшей мере 50 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения выработки слезной жидкости в носовую полость вводят по меньшей мере 100 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения выработки слезной жидкости в носовую полость вводят по меньшей

мере 250 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения выработки слезной жидкости в носовую полость вводят по меньшей мере 500 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения выработки слезной жидкости в носовую полость вводят по меньшей мере 750 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения выработки слезной жидкости в носовую полость вводят по меньшей мере 1000 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb).

[0075] В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения выработки слезной жидкости в носовую полость вводят от 1 мкг до 1000 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения выработки слезной жидкости в носовую полость вводят от 5 мкг до 1000 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения выработки слезной жидкости в носовую полость вводят от 10 мкг до 1000 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения выработки слезной жидкости в носовую полость вводят от 5 мкг до 100 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения выработки слезной жидкости в носовую полость вводят от 5 мкг до 50 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения выработки слезной жидкости в носовую полость вводят от 10 мкг до 50 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения выработки слезной жидкости в носовую полость вводят от 25 мкг до 1000 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте

реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения выработки слезной жидкости в носовую полость вводят от 50 мкг до 1000 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения выработки слезной жидкости в носовую полость вводят от 100 мкг до 1000 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения выработки слезной жидкости в носовую полость вводят от 150 мкг до 1000 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения выработки слезной жидкости в носовую полость вводят от 100 мкг до 750 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения выработки слезной жидкости в носовую полость вводят от 150 мкг до 750 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения выработки слезной жидкости в носовую полость вводят от 150 мкг до 600 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[0076] В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения выработки слезной жидкости в носовую полость вводят менее 100 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения выработки слезной жидкости в носовую полость вводят менее 75 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения выработки слезной жидкости в носовую полость вводят менее 50 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения выработки слезной жидкости в носовую полость вводят менее 25 мкг соединения Формулы (I), (II),

(IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения выработки слезной жидкости в носовую полость вводят менее 15 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения выработки слезной жидкости в носовую полость вводят около 75 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения выработки слезной жидкости в носовую полость вводят около 50 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения выработки слезной жидкости в носовую полость вводят около 25 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения выработки слезной жидкости в носовую полость вводят около 10 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[0077] В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения выработки слезной жидкости в носовую полость вводят от 1 мкг до 100 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения выработки слезной жидкости в носовую полость вводят от 1 мкг до 75 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения выработки слезной жидкости в носовую полость вводят от 5 мкг до 100 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения выработки слезной жидкости в носовую полость вводят от 5 мкг до 75 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения выработки слезной жидкости в носовую полость вводят от 15 мкг до

100 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения выработки слезной жидкости в носовую полость вводят от 15 мкг до 75 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения выработки слезной жидкости в носовую полость вводят от 25 мкг до 100 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения выработки слезной жидкости в носовую полость вводят от 25 мкг до 75 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения выработки слезной жидкости в носовую полость вводят от 25 мкг до 60 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[0078] В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения выработки слезной жидкости в носовую полость вводят от 500 мкг до 10 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения выработки слезной жидкости в носовую полость вводят от 500 мкг до 5 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения выработки слезной жидкости в носовую полость вводят от 500 мкг до 3 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения выработки слезной жидкости в носовую полость вводят от 500 мкг до 2 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения выработки слезной жидкости в носовую полость вводят от 1 мг до 10 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения

выработки слезной жидкости в носовую полость вводят от 1 мг до 5 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения выработки слезной жидкости в носовую полость вводят от 1 мг до 3 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения выработки слезной жидкости в носовую полость вводят от 1 мг до 2 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения выработки слезной жидкости в носовую полость вводят около 500 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения выработки слезной жидкости в носовую полость вводят около 1 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения выработки слезной жидкости в носовую полость вводят около 1,5 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения выработки слезной жидкости в носовую полость вводят около 2 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения выработки слезной жидкости в носовую полость вводят около 2,5 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения выработки слезной жидкости в носовую полость вводят около 3 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения выработки слезной жидкости в носовую полость вводят около 4 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения выработки слезной жидкости в носовую полость вводят около 5 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I)

представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[0079] В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения выработки слезной жидкости в носовую полость вводят от 1 мкг до 10 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения выработки слезной жидкости в носовую полость вводят от 5 мкг до 10 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения выработки слезной жидкости в носовую полость вводят от 10 мкг до 10 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения выработки слезной жидкости в носовую полость вводят от 25 мкг до 10 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения выработки слезной жидкости в носовую полость вводят от 50 мкг до 10 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения выработки слезной жидкости в носовую полость вводят от 100 мкг до 10 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения выработки слезной жидкости в носовую полость вводят от 150 мкг до 10 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[0080] В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения выработки слезной жидкости в носовую полость вводят от 1 мкг до 10 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения выработки слезной жидкости в носовую полость вводят от 1 мкг до 5

мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения выработки слезной жидкости в носовую полость вводят от 1 мкг до 4 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения выработки слезной жидкости в носовую полость вводят от 1 мкг до 3 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения выработки слезной жидкости в носовую полость вводят от 1 мкг до 2 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения выработки слезной жидкости в носовую полость вводят от 1 мкг до 1 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения выработки слезной жидкости в носовую полость вводят от 1 мкг до 750 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения выработки слезной жидкости в носовую полость вводят от 1 мкг до 600 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения выработки слезной жидкости в носовую полость вводят от 1 мкг до 100 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения выработки слезной жидкости в носовую полость вводят от 1 мкг до 50 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[0081] В любом из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 0,1 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе

содержит около 0,2 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 0,5 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 1 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 2 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 3 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 4 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 5 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 6 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 7 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 8 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 9 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 10 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 12 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 15 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa)

или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 20 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 25 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 30 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 40 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 50 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[0082] В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит от около 5 мг/мл до 200 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит от около 10 мг/мл до 200 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит от около 5 мг/мл до 100 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит от около 10 мг/мл до 75 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит от около 10 мг/мл до 50 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит от около 10 мг/мл до 30 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для

применения в указанном способе содержит от около 5 мг/мл до 50 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[0083] В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит от около 10 мг/мл до 25 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит от около 10 мг/мл до 50 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит от около 20 мг/мл до 50 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит от около 30 мг/мл до 75 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[0084] В любом из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе составляет около 10-200 мкл. В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе составляет около 10-150 мкл. В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе составляет около 10-100 мкл. В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе составляет около 50-200 мкл. В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе составляет около 100-200 мкл. В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе составляет около 50-100 мкл. В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе составляет около 10-150 мкл. В другом варианте реализации

фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе составляет около 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190 или 200 мкл. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[0085] В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения выработки слезной жидкости соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят один раз в сутки. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения выработки слезной жидкости соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят по меньшей мере один раз в сутки. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения выработки слезной жидкости соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят два раза в сутки. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения выработки слезной жидкости соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят по меньшей мере два раза в сутки. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения выработки слезной жидкости соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят три раза в сутки. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения выработки слезной жидкости соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят по меньшей мере три раза в сутки. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения выработки слезной жидкости соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в течение одного дня. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения выработки слезной жидкости соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в течение по меньшей мере двух дней. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения выработки слезной жидкости соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в течение по меньшей мере трех дней. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации

способа увеличения выработки слезной жидкости соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в течение по меньшей мере четырех дней. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения выработки слезной жидкости соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в течение по меньшей мере пяти дней. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения выработки слезной жидкости соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в течение по меньшей мере семи дней. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения выработки слезной жидкости соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в течение по меньшей мере десяти дней. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения выработки слезной жидкости соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в течение по меньшей мере четырнадцати дней. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения выработки слезной жидкости соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в течение по меньшей мере двадцати одного дня. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения выработки слезной жидкости соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в течение по меньшей мере тридцати дней. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[0086] В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения выработки слезной жидкости соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в ноздри поочередно. Например, соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в одну ноздрю, а затем в другую ноздрю по истечении определенного времени. В другом варианте реализации соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в обе ноздри. Например, соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в одну ноздрю, а затем в другую ноздрю в то же время или сразу после первой ноздри. В другом варианте реализации соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в одну

ноздрю. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[0087] В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения выработки слезной жидкости соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость в виде жидкости, суспензии, аэрозоля, геля, мази, сухого порошка, крема, пасты, лосьона или бальзама. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения выработки слезной жидкости соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость в виде жидкости. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения выработки слезной жидкости соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость в виде суспензии. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения выработки слезной жидкости соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость в виде аэрозоля. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения выработки слезной жидкости соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость в виде геля В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения выработки слезной жидкости соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость в виде мази. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения выработки слезной жидкости соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость в виде сухого порошка. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения выработки слезной жидкости соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость в виде крема. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения выработки слезной жидкости соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость в виде пасты. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа

увеличения выработки слезной жидкости соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость в виде лосьона. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения выработки слезной жидкости соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость в виде бальзама. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[0088] В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения выработки слезной жидкости соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость с помощью шприца, капельницы, флакона-распылителя, распылительной помпы, ингалятора, устройства для распыления порошка, парового ингалятора, пластыря, медикаментозного стика, пипетки или в виде струи жидкости. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения выработки слезной жидкости соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость с помощью шприца. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения выработки слезной жидкости соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость с помощью капельницы. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения выработки слезной жидкости соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость с помощью флакона-распылителя. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения выработки слезной жидкости соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость с помощью распылительной помпы. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения выработки слезной жидкости соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость с помощью ингалятора. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения выработки слезной жидкости соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость с помощью устройства для распыления порошка.

В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения выработки слезной жидкости соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость с помощью парового ингалятора. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения выработки слезной жидкости соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость с помощью пластыря. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения выработки слезной жидкости соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость с помощью медикаментозного стика. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения выработки слезной жидкости соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость с помощью пипетки. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения выработки слезной жидкости соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость в виде струи жидкости. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[0089] В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения выработки слезной жидкости происходит активация тройничного нерва. В дополнительном варианте реализации способа увеличения выработки слезной жидкости происходит активация переднего решетчатого нерва. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения выработки слезной жидкости происходит активация назолакримального рефлекса. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[0090] В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения выработки слезной жидкости патологическое состояние, облегчаемое посредством увеличения выработки слезной жидкости, представляет собой острое состояние. Острое состояние относится к состоянию с

быстрым возникновением воздействия на здоровья, которое считается быстрым, непродолжительным. Острые состояния могут возникать в результате офтальмологических хирургических операций или другого офтальмологического лечения. В некоторых вариантах реализации офтальмологическая хирургическая операция представляет собой хирургию катаракты (удаление катаракты и замену хрусталика), рефракционную замену хрусталика, хирургию глаукомы, хирургию методом ЛАСИК (лазерную коррекцию зрения), витрэктомию, фотокоагуляцию сетчатки, хирургическое восстановление отслоения сетчатки, хирургическое восстановление макулярного разрыва, удаление опухоли или образования за радужной оболочкой, заднюю склеротомию, невротомию зрительного нерва или другие способы лечения, которые снижают функцию слезной железы. В некоторых вариантах реализации офтальмологическое лечение включает лучевую терапию. В некоторых вариантах реализации лучевая терапия направлена на орбитальную область, например, в связи с лечением рака головы и/или шеи. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

Лечение сухости глаз

[0091] В некоторых вариантах реализации в данном документе предложен способ лечения сухости глаз у субъекта. В некоторых вариантах реализации предложен способ лечения сухости глаз, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором и не переходит через гематоэнцефалический барьер в фармакологически релевантной концентрации. В некоторых вариантах реализации предложен способ лечения сухости глаз, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) не переходит через

гематоэнцефалический барьер в фармакологически релевантной концентрации и селективно связывается с по меньшей мере одним подтипом периферического никотинового ацетилхолинового рецептора, выбранным из альфа3бета4, альфа4бета2 и альфа7. В некоторых вариантах реализации предложен способ лечения сухости глаз, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) не переходит через гематоэнцефалический барьер в фармакологически релевантной концентрации и селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором подтипа альфа3бета4. В некоторых вариантах реализации предложен способ лечения сухости глаз, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) не переходит через гематоэнцефалический барьер в фармакологически релевантной концентрации и селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором подтипа альфа4бета2. В некоторых вариантах реализации предложен способ лечения сухости глаз, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) не переходит через гематоэнцефалический барьер в фармакологически релевантной концентрации и селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором подтипа альфа7. В некоторых вариантах реализации предложен способ лечения сухости глаз, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором, и его вводят в количестве, которое не является системно биодоступным. В некоторых вариантах реализации предложен способ лечения сухости глаз, включающий локальное введение терапевтически

эффективного количества соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором, и его вводят в количестве, которое не приводит к нежелательным психоактивным побочным эффектам. В некоторых вариантах реализации предложен способ лечения сухости глаз, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором, и его вводят в количестве, которое не приводит к нежелательным системным побочным эффектам. В некоторых вариантах реализации предложен способ лечения сухости глаз, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором, и его вводят в количестве, которое вызывает местный эффект. В некоторых вариантах реализации предложен способ лечения сухости глаз, дополнительно включающий локальное введение одного или более веществ, которые предотвращают переход или способствуют восстановлению никотинового ацетилхолинового рецептора из десенсибилизированного состояния. В некоторых вариантах реализации предложен способ лечения сухости глаз, дополнительно включающий локальное введение одного или более веществ, которые предотвращают переход или уменьшают переход никотинового ацетилхолинового рецептора в десенсибилизированное состояние, или способствуют восстановлению никотинового ацетилхолинового рецептора из десенсибилизированного состояния. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[0092] В некоторых вариантах реализации способа лечения сухости глаз, описанного в данном документе, указанное соединение Формулы (I), (II), (IIIa)

или (IIIb) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин (или Соединение 1). В некоторых вариантах реализации способов, описанных в данном документе, указанное соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах реализации способов, описанных в данном документе, указанное соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин в форме свободного основания. В некоторых вариантах реализации способа лечения сухости глаз, описанного в данном документе, указанное соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) представляет собой цитратную соль (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина. В некоторых вариантах реализации способа лечения сухости глаз, описанного в данном документе, указанное соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) представляет собой моноцитратную соль (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина. В некоторых вариантах реализации способа лечения сухости глаз, описанного в данном документе, указанное соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) представляет собой HCl соль (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина. В некоторых вариантах реализации способа лечения сухости глаз, описанного в данном документе, указанное соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) представляет собой галактаратную соль (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина. В некоторых вариантах реализации способа лечения сухости глаз, описанного в данном документе, указанное соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) представляет собой гемигалактаратную соль (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина. В некоторых вариантах реализации способа лечения сухости глаз, описанного в данном документе, указанное соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) представляет собой моногидрат гемигалактаратной соли (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина. В некоторых вариантах реализации способа, описанного в данном документе, указанное соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) представляет собой дигидрат гемигалактарата (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина.

[0093] В некоторых вариантах реализации предложен способ лечения сухости глаз, дополнительно включающий локальное введение одного или более веществ, которые предупреждают переход или способствуют восстановлению никотинового ацетилхолинового рецептора из десенсибилизированного состояния, выбранных из протеинкиназы С (PKC) или факторов, которые активируют или повышающе модулируют PKC, цАМФ-зависимой протеинкиназы (PKA) или факторов, которые активируют или повышающе модулируют PKA, и ингибиторов кальциневрина. В некоторых вариантах реализации предложен способ лечения сухости глаз, дополнительно включающий локальное введение одного или более веществ, которые предупреждают переход или уменьшают переход никотинового ацетилхолинового рецептора в десенсибилизированное состояние, или способствуют восстановлению никотинового ацетилхолинового рецептора из десенсибилизированного состояния, выбранных из протеинкиназы С (PKC) или факторов, которые активируют или повышающе модулируют PKC, цАМФ-зависимой протеинкиназы (PKA) или факторов, которые активируют или повышающе модулируют PKA, и ингибиторов кальциневрина. В некоторых вариантах реализации предложен способ лечения сухости глаз, дополнительно включающий локальное введение протеинкиназы С (PKC) или факторов, которые активируют или повышающе модулируют PKC. В некоторых вариантах реализации предложен способ лечения сухости глаз, дополнительно включающий локальное введение цАМФ-зависимой протеинкиназы (PKA) или факторов, которые активируют или повышающе модулируют PKA. В некоторых вариантах реализации предложен способ лечения сухости глаз, дополнительно включающий локальное введение ингибитора кальциневрина. В некоторых вариантах реализации предложен способ лечения сухости глаз, дополнительно включающий локальное введение ингибитора кальциневрина, причем указанный ингибитор кальциневрина выбран из циклоспорина, пимекролимуса и такролимуса. В некоторых вариантах реализации предложен способ лечения сухости глаз, дополнительно включающий локальное введение циклоспорина. В некоторых вариантах реализации предложен способ лечения сухости глаз, дополнительно

включающий локальное введение пимекролимуса. В некоторых вариантах реализации предложен способ лечения сухости глаз, дополнительно включающий локальное введение такролимуса.

[0094] В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа лечения сухости глаз в носовую полость вводят по меньшей мере 1 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа лечения сухости глаз в носовую полость вводят по меньшей мере 5 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа лечения сухости глаз в носовую полость вводят по меньшей мере 10 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа лечения сухости глаз в носовую полость вводят по меньшей мере 25 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа лечения сухости глаз в носовую полость вводят по меньшей мере 50 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа лечения сухости глаз в носовую полость вводят по меньшей мере 100 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа лечения сухости глаз в носовую полость вводят по меньшей мере 250 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа лечения сухости глаз в носовую полость вводят по меньшей мере 500 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа лечения сухости глаз в носовую полость вводят по меньшей мере 750 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа лечения сухости глаз в носовую полость вводят по меньшей мере 1000 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В некоторых

вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[0095] В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа лечения сухости глаз в носовую полость вводят от 1 мкг до 1000 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа лечения сухости глаз в носовую полость вводят от 5 мкг до 1000 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа лечения сухости глаз в носовую полость вводят от 10 мкг до 1000 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа лечения сухости глаз в носовую полость вводят от 5 мкг до 100 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа лечения сухости глаз в носовую полость вводят от 5 мкг до 50 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа лечения сухости глаз в носовую полость вводят от 10 мкг до 50 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа лечения сухости глаз в носовую полость вводят от 25 мкг до 1000 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа лечения сухости глаз в носовую полость вводят от 50 мкг до 1000 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа лечения сухости глаз в носовую полость вводят от 100 мкг до 1000 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа лечения сухости глаз в носовую полость вводят от 150 мкг до 1000 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа лечения сухости глаз в носовую полость вводят от 100 мкг до 750 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом

варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа лечения сухости глаз в носовую полость вводят от 150 мкг до 750 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа лечения сухости глаз в носовую полость вводят от 150 мкг до 600 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[0096] В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа лечения сухости глаз в носовую полость вводят менее 100 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа лечения сухости глаз в носовую полость вводят менее 75 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа лечения сухости глаз в носовую полость вводят менее 50 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа лечения сухости глаз в носовую полость вводят менее 25 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа лечения сухости глаз в носовую полость вводят менее 15 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа лечения сухости глаз в носовую полость вводят около 75 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа лечения сухости глаз в носовую полость вводят около 50 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа лечения сухости глаз в носовую полость вводят около 25 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа лечения сухости глаз в носовую полость вводят около 10 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В некоторых вариантах реализации

соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[0097] В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа лечения сухости глаз в носовую полость вводят от 1 мкг до 100 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа лечения сухости глаз в носовую полость вводят от 1 мкг до 75 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа лечения сухости глаз в носовую полость вводят от 5 мкг до 100 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа лечения сухости глаз в носовую полость вводят от 5 мкг до 75 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа лечения сухости глаз в носовую полость вводят от 15 мкг до 100 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа лечения сухости глаз в носовую полость вводят от 15 мкг до 75 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа лечения сухости глаз в носовую полость вводят от 25 мкг до 100 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа лечения сухости глаз в носовую полость вводят от 25 мкг до 75 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа лечения сухости глаз в носовую полость вводят от 25 мкг до 60 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb).

[0098] В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа лечения сухости глаз в носовую полость вводят от 500 мкг до 10 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа лечения сухости глаз

в носовую полость вводят от 500 мкг до 5 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа лечения сухости глаз в носовую полость вводят от 500 мкг до 3 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа лечения сухости глаз в носовую полость вводят от 500 мкг до 2 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа лечения сухости глаз в носовую полость вводят от 1 мг до 10 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа лечения сухости глаз в носовую полость вводят от 1 мг до 5 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа лечения сухости глаз в носовую полость вводят от 1 мг до 3 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа лечения сухости глаз в носовую полость вводят от 1 мг до 2 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа лечения сухости глаз в носовую полость вводят около 500 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа лечения сухости глаз в носовую полость вводят около 1 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа лечения сухости глаз в носовую полость вводят около 1,5 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа лечения сухости глаз в носовую полость вводят около 2 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа лечения сухости глаз в носовую полость вводят около 2,5 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа лечения сухости глаз в носовую полость вводят около 3 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом

варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа лечения сухости глаз в носовую полость вводят около 4 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа лечения сухости глаз в носовую полость вводят около 5 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[0099] В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа лечения сухости глаз в носовую полость вводят от 1 мкг до 10 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа лечения сухости глаз в носовую полость вводят от 5 мкг до 10 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа лечения сухости глаз в носовую полость вводят от 10 мкг до 10 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа лечения сухости глаз в носовую полость вводят от 25 мкг до 10 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа лечения сухости глаз в носовую полость вводят от 50 мкг до 10 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа лечения сухости глаз в носовую полость вводят от 100 мкг до 10 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа лечения сухости глаз в носовую полость вводят от 150 мкг до 10 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00100] В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа лечения сухости глаз в носовую полость вводят от 1 мкг до

10 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа лечения сухости глаз в носовую полость вводят от 1 мкг до 5 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа лечения сухости глаз в носовую полость вводят от 1 мкг до 4 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа лечения сухости глаз в носовую полость вводят от 1 мкг до 3 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа лечения сухости глаз в носовую полость вводят от 1 мкг до 2 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа лечения сухости глаз в носовую полость вводят от 1 мкг до 1 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа лечения сухости глаз в носовую полость вводят от 1 мкг до 750 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа лечения сухости глаз в носовую полость вводят от 1 мкг до 600 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа лечения сухости глаз в носовую полость вводят от 1 мкг до 100 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа лечения сухости глаз в носовую полость вводят от 1 мкг до 50 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00101] В любом из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 0,1 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 0,2 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом

варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 0,5 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 1 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 2 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 3 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 4 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 5 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 6 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 7 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 8 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 9 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 10 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 12 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 15 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма

для применения в указанном способе содержит около 20 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 25 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 30 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 40 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 50 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00102] В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит от около 5 мг/мл до 200 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит от около 10 мг/мл до 200 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит от около 5 мг/мл до 100 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит от около 10 мг/мл до 75 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит от около 10 мг/мл до 50 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит от около 10 мг/мл до 30 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит от около 5 мг/мл до 50 мг/мл

соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00103] В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит от около 10 мг/мл до 25 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит от около 10 мг/мл до 50 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит от около 20 мг/мл до 50 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит от около 30 мг/мл до 75 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00104] В любом из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе составляет около 10-200 мкл. В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе составляет около 10-150 мкл. В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе составляет около 10-100 мкл. В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе составляет около 50-200 мкл. В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе составляет около 100-200 мкл. В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе составляет около 50-100 мкл. В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе составляет около 10-150 мкл. В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе

составляет около 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190 или 200 мкл. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00105] В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа лечения сухости глаз соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят один раз в сутки. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа лечения сухости глаз соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят по меньшей мере один раз в сутки. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа лечения сухости глаз соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят два раза в сутки. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа лечения сухости глаз соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят по меньшей мере два раза в сутки. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа лечения сухости глаз соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят три раза в сутки. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа лечения сухости глаз соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят по меньшей мере три раза в сутки. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа лечения сухости глаз соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в течение одного дня. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа лечения сухости глаз соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в течение по меньшей мере двух дней. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа лечения сухости глаз соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в течение по меньшей мере трех дней. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа лечения сухости глаз соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в течение по меньшей мере четырех дней. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа лечения сухости глаз соединение Формулы (I), (II),

(IIIa) или (IIIb) вводят в течение по меньшей мере пяти дней. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа лечения сухости глаз соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в течение по меньшей мере семи дней. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа лечения сухости глаз соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в течение по меньшей мере десяти дней. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа лечения сухости глаз соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в течение по меньшей мере четырнадцати дней. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа лечения сухости глаз соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в течение по меньшей мере двадцати одного дня. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа лечения сухости глаз соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в течение по меньшей мере тридцати дней. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00106] В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа лечения сухости глаз соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в ноздри поочередно. Например, соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в одну ноздрю, а затем в другую ноздрю по истечении определенного времени. В другом варианте реализации соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в обе ноздри. Например, соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в одну ноздрю, а затем в другую ноздрю в то же время или сразу после первой ноздри. В другом варианте реализации соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в одну ноздрю. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00107] В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа лечения сухости глаз соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или

(IIIb) вводят в носовую полость в виде жидкости, суспензии, аэрозоля, геля, мази, сухого порошка, крема, пасты, лосьона или бальзама. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа лечения сухости глаз соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость в виде жидкости. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа лечения сухости глаз соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость в виде суспензии. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа лечения сухости глаз соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость в виде аэрозоля. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа лечения сухости глаз соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость в виде геля. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа лечения сухости глаз соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость в виде мази. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа лечения сухости глаз соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость в виде сухого порошка. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа лечения сухости глаз соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость в виде крема. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа лечения сухости глаз соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость в виде пасты. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа лечения сухости глаз соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость в виде лосьона. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа лечения сухости глаз соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость в виде бальзама. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00108] В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа лечения сухости глаз соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость с помощью шприца, капельницы, флакона-распылителя, распылительной помпы, ингалятора, устройства для распыления порошка, парового ингалятора, пластыря, медикаментозного стика, пипетки или в виде струи жидкости. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа лечения сухости глаз соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость с помощью шприца. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа лечения сухости глаз соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость с помощью капельницы. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа лечения сухости глаз соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость с помощью флакона-распылителя. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа лечения сухости глаз соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость с помощью распылительной помпы. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа лечения сухости глаз соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость с помощью ингалятора. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа лечения сухости глаз соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость с помощью устройства для распыления порошка. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа лечения сухости глаз соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость с помощью парового ингалятора. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа лечения сухости глаз соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость с помощью пластыря. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа лечения сухости глаз соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость с помощью медикаментозного стика. В другом варианте реализации любого из

вышеупомянутых вариантов реализации способа лечения сухости глаз соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость с помощью пипетки. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа лечения сухости глаз соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость в виде струи жидкости. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00109] В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа лечения сухости глаз происходит активация тройничного нерва. В дополнительном варианте реализации способа лечения сухости глаз происходит активация переднего решетчатого нерва. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа лечения сухости глаз происходит активация назолакримального рефлекса. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00110] В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа лечения сухости глаз патологическое состояние, облегчаемое в результате лечения сухости глаз, представляет собой острое состояние. Острое состояние относится к состоянию с быстрым возникновением воздействия на здоровья, которое считается быстрым, непродолжительным. Острые состояния могут возникать в результате офтальмологических хирургических операций или другого офтальмологического лечения. В некоторых вариантах реализации офтальмологическая хирургическая операция представляет собой хирургию катаракты (удаление катаракты и замену хрусталика), рефракционную замену хрусталика, хирургию глаукомы, хирургию методом ЛАСИК (лазерную коррекцию зрения), витрэктомию, фотокоагуляцию сетчатки, хирургическое восстановление отслоения сетчатки, хирургическое восстановление макулярного разрыва, удаление опухоли или образования за радужной оболочкой, заднюю склеротомию, невротомию зрительного нерва или другие способы лечения, которые снижают функцию слезной железы. В некоторых вариантах реализации

офтальмологическое лечение включает лучевую терапию. В некоторых вариантах реализации лучевая терапия направлена на орбитальную область, например, в связи с лечением рака головы и/или шеи. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

Облегчение дискомфорта в глазах

[00111] В некоторых вариантах реализации в данном документе предложен способ облегчения дискомфорта в глазах у субъекта. В некоторых вариантах реализации предложен способ облегчения дискомфорта в глазах, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором и не переходит через гематоэнцефалический барьер в фармакологически релевантной концентрации. В некоторых вариантах реализации предложен способ облегчения дискомфорта в глазах, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) не переходит через гематоэнцефалический барьер в фармакологически релевантной концентрации и селективно связывается с по меньшей мере одним подтипом периферического никотинового ацетилхолинового рецептора, выбранным из альфа3бета4, альфа4бета2 и альфа7. В некоторых вариантах реализации предложен способ облегчения дискомфорта в глазах, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) не переходит через гематоэнцефалический барьер в фармакологически релевантной концентрации и селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором подтипа альфа3бета4. В некоторых вариантах реализации предложен способ облегчения дискомфорта в глазах,

включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) не переходит через гематоэнцефалический барьер в фармакологически релевантной концентрации и селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором подтипа альфа4бета2. В некоторых вариантах реализации предложен способ облегчения дискомфорта в глазах, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) не переходит через гематоэнцефалический барьер в фармакологически релевантной концентрации и селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором подтипа альфа7. В некоторых вариантах реализации предложен способ облегчения дискомфорта в глазах, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором, и его вводят в количестве, которое не является системно биодоступным. В некоторых вариантах реализации предложен способ облегчения дискомфорта в глазах, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором, и его вводят в количестве, которое не приводит к нежелательным психоактивным побочным эффектам. В некоторых вариантах реализации предложен способ облегчения дискомфорта в глазах, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором, и его вводят в количестве, которое не приводит к

нежелательным системным побочным эффектам. В некоторых вариантах реализации предложен способ облегчения дискомфорта в глазах, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором, и его вводят в количестве, которое вызывает местный эффект. В некоторых вариантах реализации предложен способ облегчения дискомфорта в глазах, дополнительно включающий локальное введение одного или более веществ, которые предотвращают переход или способствуют восстановлению никотинового ацетилхолинового рецептора из десенсибилизированного состояния. В некоторых вариантах реализации предложен способ облегчения дискомфорта в глазах, дополнительно включающий локальное введение одного или более веществ, которые предотвращают переход или уменьшают переход никотинового ацетилхолинового рецептора в десенсибилизированное состояние, или способствуют восстановлению никотинового ацетилхолинового рецептора из десенсибилизированного состояния. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00112] В некоторых вариантах реализации способа облегчения дискомфорта в глазах, описанного в данном документе, указанное соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин (или Соединение 1). В некоторых вариантах реализации способов, описанных в данном документе, указанное соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах реализации способа облегчения дискомфорта в глазах, описанного в данном документе, указанное соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин в форме свободного основания. В некоторых вариантах реализации способа облегчения дискомфорта в глазах, описанного в данном документе, указанное соединение

Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) представляет собой цитратную соль (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина. В некоторых вариантах реализации способа облегчения дискомфорта в глазах, описанного в данном документе, указанное соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) представляет собой моноцитратную соль (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина. В некоторых вариантах реализации способа облегчения дискомфорта в глазах, описанного в данном документе, указанное соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) представляет собой HCl соль (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина. В некоторых вариантах реализации способа облегчения дискомфорта в глазах, описанного в данном документе, указанное соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) представляет собой галактаратную соль (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина. В некоторых вариантах реализации способа облегчения дискомфорта в глазах, описанного в данном документе, указанное соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) представляет собой гемигалактаратную соль (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина. В некоторых вариантах реализации способа облегчения дискомфорта в глазах, описанного в данном документе, указанное соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) представляет собой моногидрат гемигалактаратной соли (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина. В некоторых вариантах реализации способа, описанного в данном документе, указанное соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) представляет собой дигидрат гемигалактарата (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина.

[00113] В некоторых вариантах реализации предложен способ облегчения дискомфорта в глазах, дополнительно включающий локальное введение одного или более веществ, которые предупреждают переход или способствуют восстановлению никотинового ацетилхолинового рецептора из десенсибилизированного состояния, выбранных из протеинкиназы C (PKC) или факторов, которые активируют или повышающе модулируют PKC, цАМФ-зависимой протеинкиназы (PKA) или факторов, которые активируют или повышающе модулируют PKA, и ингибиторов кальциневрина. В некоторых вариантах реализации предложен способ облегчения дискомфорта в глазах,

дополнительно включающий локальное введение одного или более веществ, которые предупреждают переход или уменьшают переход никотинового ацетилхолинового рецептора в десенсибилизированное состояние, или способствуют восстановлению никотинового ацетилхолинового рецептора из десенсибилизированного состояния, выбранных из протеинкиназы С (PKC) или факторов, которые активируют или повышающе модулируют PKC, цАМФ-зависимой протеинкиназы (PKA) или факторов, которые активируют или повышающе модулируют PKA, и ингибиторов кальциневрина. В некоторых вариантах реализации предложен способ облегчения дискомфорта в глазах, дополнительно включающий локальное введение протеинкиназы С (PKC) или факторов, которые активируют или повышающе модулируют PKC. В некоторых вариантах реализации предложен способ облегчения дискомфорта в глазах, дополнительно включающий локальное введение цАМФ-зависимой протеинкиназы (PKA) или факторов, которые активируют или повышающе модулируют PKA. В некоторых вариантах реализации предложен способ облегчения дискомфорта в глазах, дополнительно включающий локальное введение ингибитора кальциневрина. В некоторых вариантах реализации предложен способ облегчения дискомфорта в глазах, дополнительно включающий локальное введение ингибитора кальциневрина, причем указанный ингибитор кальциневрина выбран из циклоспорина, пимекролимуса и такролимуса. В некоторых вариантах реализации предложен способ облегчения дискомфорта в глазах, дополнительно включающий локальное введение циклоспорина. В некоторых вариантах реализации предложен способ облегчения дискомфорта в глазах, дополнительно включающий локальное введение пимекролимуса. В некоторых вариантах реализации предложен способ облегчения дискомфорта в глазах, дополнительно включающий локальное введение такролимуса.

[00114] В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах указанный дискомфорт в глазах связан с болезнью сухости глаз. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в

глазах указанный дискомфорт в глазах связан с симптомами болезни сухости глаз. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах указанный дискомфорт в глазах связан с симптомами болезни сухости глаз; причем указанные симптомы выбраны из зуда, сухости, фотофобии, размытости изображения, боли, ощущения липкости, жжения, щипания и ощущения инородного тела. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00115] В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах указанный дискомфорт в глазах связан с блефаритом. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах указанный дискомфорт в глазах связан с дисфункцией мейбомиевой железы. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах указанный дискомфорт в глазах связан с аллергическим конъюнктивитом. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах указанный дискомфорт в глазах связан с токсичностью и раздражением глазной поверхности. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах указанный дискомфорт в глазах связан с нарушением оттока слезной жидкости. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах указанный дискомфорт в глазах связан с расстройствами век. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00116] В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах указанный дискомфорт в глазах связан с острым состоянием. Острое состояние относится к состоянию с быстрым возникновением воздействия на здоровья, которое считается быстрым,

непродолжительным. Острые состояния могут возникать в результате офтальмологических хирургических операций или другого офтальмологического лечения. В некоторых вариантах реализации офтальмологическая хирургическая операция представляет собой хирургию катаракты (удаление катаракты и замену хрусталика), рефракционную замену хрусталика, хирургию глаукомы, хирургию методом ЛАСИК (лазерную коррекцию зрения), витрэктомию, фотокоагуляцию сетчатки, хирургическое восстановление отслоения сетчатки, хирургическое восстановление макулярного разрыва, удаление опухоли или образования за радужной оболочкой, заднюю склеротомию, невротомию зрительного нерва или другие способы лечения, которые снижают функцию слезной железы. В некоторых вариантах реализации офтальмологическое лечение включает лучевую терапию. В некоторых вариантах реализации лучевая терапия направлена на орбитальную область, например, в связи с лечением рака головы и/или шеи. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00117] В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах в носовую полость вводят по меньшей мере 1 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах в носовую полость вводят по меньшей мере 5 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах в носовую полость вводят по меньшей мере 10 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах в носовую полость вводят по меньшей мере 25 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах в носовую полость вводят по меньшей мере 50 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации

любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах в носовую полость вводят по меньшей мере 100 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах в носовую полость вводят по меньшей мере 250 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах в носовую полость вводят по меньшей мере 500 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах в носовую полость вводят по меньшей мере 750 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах в носовую полость вводят по меньшей мере 1000 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00118] В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах в носовую полость вводят от 1 мкг до 1000 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах в носовую полость вводят от 5 мкг до 1000 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах в носовую полость вводят от 10 мкг до 1000 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах в носовую полость вводят от 5 мкг до 100 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах в носовую полость вводят от 5 мкг до 50 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В

другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах в носовую полость вводят от 10 мкг до 50 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах в носовую полость вводят от 25 мкг до 1000 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах в носовую полость вводят от 50 мкг до 1000 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах в носовую полость вводят от 100 мкг до 1000 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах в носовую полость вводят от 150 мкг до 1000 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах в носовую полость вводят от 100 мкг до 750 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах в носовую полость вводят от 150 мкг до 750 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах в носовую полость вводят от 150 мкг до 600 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00119] В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах в носовую полость вводят менее 100 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах в носовую полость вводят менее 75 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) В другом варианте реализации

любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах в носовую полость вводят менее 50 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах в носовую полость вводят менее 25 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах в носовую полость вводят менее 15 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах в носовую полость вводят около 75 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах в носовую полость вводят около 50 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах в носовую полость вводят около 25 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах в носовую полость вводят около 10 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb).

[00120] В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах в носовую полость вводят от 1 мкг до 100 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах в носовую полость вводят от 1 мкг до 75 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах в носовую полость вводят от 5 мкг до 100 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах в носовую полость вводят от 5 мкг до 75 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых

вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах в носовую полость вводят от 15 мкг до 100 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах в носовую полость вводят от 15 мкг до 75 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах в носовую полость вводят от 25 мкг до 100 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах в носовую полость вводят от 25 мкг до 75 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах в носовую полость вводят от 25 мкг до 60 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00121] В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах в носовую полость вводят от 500 мкг до 10 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах в носовую полость вводят от 500 мкг до 5 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах в носовую полость вводят от 500 мкг до 3 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах в носовую полость вводят от 500 мкг до 2 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах в носовую полость вводят от 1 мг до 10 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации

способа облегчения дискомфорта в глазах в носовую полость вводят от 1 мг до 5 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах в носовую полость вводят от 1 мг до 3 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах в носовую полость вводят от 1 мг до 2 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах в носовую полость вводят около 500 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах в носовую полость вводят около 1 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах в носовую полость вводят около 1,5 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах в носовую полость вводят около 2 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах в носовую полость вводят около 2,5 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах в носовую полость вводят около 3 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах в носовую полость вводят около 4 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах в носовую полость вводят около 5 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I)

представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00122] В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах в носовую полость вводят от 1 мкг до 10 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах в носовую полость вводят от 5 мкг до 10 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах в носовую полость вводят от 10 мкг до 10 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах в носовую полость вводят от 25 мкг до 10 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах в носовую полость вводят от 50 мкг до 10 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах в носовую полость вводят от 100 мкг до 10 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах в носовую полость вводят от 150 мкг до 10 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00123] В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах в носовую полость вводят от 1 мкг до 10 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах в носовую полость вводят от 1 мкг до 5 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации

любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах в носовую полость вводят от 1 мкг до 4 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах в носовую полость вводят от 1 мкг до 3 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах в носовую полость вводят от 1 мкг до 2 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах в носовую полость вводят от 1 мкг до 1 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах в носовую полость вводят от 1 мкг до 750 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах в носовую полость вводят от 1 мкг до 600 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах в носовую полость вводят от 1 мкг до 100 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах в носовую полость вводят от 1 мкг до 50 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00124] В любом из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 0,1 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 0,2 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 0,5 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa)

или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 1 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 2 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 3 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 4 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 5 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 6 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 7 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 8 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 9 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 10 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 12 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 15 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 20 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации

фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 25 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 30 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 40 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 50 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00125] В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит от около 5 мг/мл до 200 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит от около 10 мг/мл до 200 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит от около 5 мг/мл до 100 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит от около 10 мг/мл до 75 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит от около 10 мг/мл до 50 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит от около 10 мг/мл до 30 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит от около 5 мг/мл до 50 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В некоторых вариантах реализации

соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00126] В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит от около 10 мг/мл до 25 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит от около 10 мг/мл до 50 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит от около 20 мг/мл до 50 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит от около 30 мг/мл до 75 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00127] В любом из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе составляет около 10-200 мкл. В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе составляет около 10-150 мкл. В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе составляет около 10-100 мкл. В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе составляет около 50-200 мкл. В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе составляет около 100-200 мкл. В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе составляет около 50-100 мкл. В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе составляет около 10-150 мкл. В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе составляет около 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160,

170, 180, 190 или 200 мкл. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00128] В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят один раз в сутки. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят по меньшей мере один раз в сутки. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят два раза в сутки. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят по меньшей мере два раза в сутки. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят три раза в сутки. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят по меньшей мере три раза в сутки. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в течение одного дня. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в течение по меньшей мере двух дней. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в течение по меньшей мере трех дней. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в течение по меньшей мере четырех дней. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах соединение

Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в течение по меньшей мере пяти дней. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в течение по меньшей мере семи дней. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в течение по меньшей мере десяти дней. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в течение по меньшей мере четырнадцати дней. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в течение по меньшей мере двадцати одного дня. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в течение по меньшей мере тридцати дней. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00129] В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в ноздри поочередно. Например, соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в одну ноздрю, а затем в другую ноздрю по истечении определенного времени. В другом варианте реализации соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в обе ноздри. Например, соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в одну ноздрю, а затем в другую ноздрю в то же время или сразу после первой ноздри. В другом варианте реализации соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в одну ноздрю. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00130] В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость в виде жидкости, суспензии, аэрозоля, геля, мази, сухого порошка, крема, пасты, лосьона или бальзама. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость в виде жидкости. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость в виде суспензии. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость в виде аэрозоля. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость в виде геля. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость в виде мази. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость в виде сухого порошка. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость в виде крема. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость в виде пасты. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость в виде лосьона. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость в виде бальзама. В

некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00131] В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость с помощью шприца, капельницы, флакона-распылителя, распылительной помпы, ингалятора, устройства для распыления порошка, парового ингалятора, пластыря, медикаментозного стика, пипетки или в виде струи жидкости. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость с помощью шприца. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость с помощью капельницы. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость с помощью флакона-распылителя. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость с помощью распылительной помпы. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость с помощью ингалятора. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость с помощью устройства для распыления порошка. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость с помощью парового ингалятора. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в

глазах соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость с помощью пластыря. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость с помощью медикаментозного стика. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость с помощью пипетки В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость в виде струи жидкости. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00132] В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах происходит активация тройничного нерва. В дополнительном варианте реализации способа облегчения дискомфорта в глазах происходит активация переднего решетчатого нерва. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа облегчения дискомфорта в глазах происходит активация назолакримального рефлекса. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

Оздоровление поверхности глаза

[00133] В некоторых вариантах реализации в данном документе предложен способ оздоровления поверхности глаз у субъекта. В некоторых вариантах реализации предложен способ оздоровления поверхности глаз, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) селективно

связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором и не переходит через гематоэнцефалический барьер в фармакологически релевантной концентрации. В некоторых вариантах реализации предложен способ оздоровления поверхности глаз, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) не переходит через гематоэнцефалический барьер в фармакологически релевантной концентрации и селективно связывается с по меньшей мере одним подтипом периферического никотинового ацетилхолинового рецептора, выбранным из альфа3бета4, альфа4бета2 и альфа7. В некоторых вариантах реализации предложен способ оздоровления поверхности глаз, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) не переходит через гематоэнцефалический барьер в фармакологически релевантной концентрации и селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором подтипа альфа3бета4. В некоторых вариантах реализации предложен способ оздоровления поверхности глаз, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) не переходит через гематоэнцефалический барьер в фармакологически релевантной концентрации и селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором подтипа альфа4бета2. В некоторых вариантах реализации предложен способ оздоровления поверхности глаз, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) не переходит через гематоэнцефалический барьер в фармакологически релевантной концентрации и селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором подтипа альфа7. В некоторых вариантах реализации предложен способ оздоровления поверхности

глаз, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором, и его вводят в количестве, которое не является системно биодоступным. В некоторых вариантах реализации предложен способ оздоровления поверхности глаз, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором, и его вводят в количестве, которое не приводит к нежелательным психоактивным побочным эффектам. В некоторых вариантах реализации предложен способ оздоровления поверхности глаз, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором, и его вводят в количестве, которое не приводит к нежелательным системным побочным эффектам. В некоторых вариантах реализации предложен способ оздоровления поверхности глаз, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором, и его вводят в количестве, которое вызывает местный эффект. В некоторых вариантах реализации предложен способ оздоровления поверхности глаз, дополнительно включающий локальное введение одного или более веществ, которые предотвращают переход или способствуют восстановлению никотинового ацетилхолинового рецептора из десенсибилизированного состояния. В некоторых вариантах реализации предложен способ оздоровления поверхности глаз, дополнительно включающий локальное введение одного или более веществ, которые предотвращают переход

или уменьшают переход никотинового ацетилхолинового рецептора в десенсибилизированное состояние, или способствуют восстановлению никотинового ацетилхолинового рецептора из десенсибилизированного состояния. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00134] В некоторых вариантах реализации способа оздоровления поверхности глаз, описанного в данном документе, указанное соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин (или Соединение 1). В некоторых вариантах реализации способов, описанных в данном документе, указанное соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах реализации способа оздоровления поверхности глаз, описанного в данном документе, указанное соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин в форме свободного основания. В некоторых вариантах реализации способа оздоровления поверхности глаз, описанного в данном документе, указанное соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) представляет собой цитратную соль (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина. В некоторых вариантах реализации способа оздоровления поверхности глаз, описанного в данном документе, указанное соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) представляет собой моноцитратную соль (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина. В некоторых вариантах реализации способа оздоровления поверхности глаз, описанного в данном документе, указанное соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) представляет собой HCl соль (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина. В некоторых вариантах реализации способа оздоровления поверхности глаз, описанного в данном документе, указанное соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) представляет собой галактаратную соль (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина. В некоторых вариантах реализации способа оздоровления поверхности глаз, описанного в данном документе,

указанное соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) представляет собой гемигалактаратную соль (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина. В некоторых вариантах реализации способа оздоровления поверхности глаз, описанного в данном документе, указанное соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) представляет собой моногидрат гемигалактаратной соли (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах реализации способа, описанного в данном документе, указанное соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) представляет собой дигидрат гемигалактарата (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина.

[00135] В некоторых вариантах реализации предложен способ оздоровления поверхности глаз, дополнительно включающий локальное введение одного или более веществ, которые предупреждают переход или способствуют восстановлению никотинового ацетилхолинового рецептора из десенсибилизированного состояния, выбранных из протеинкиназы С (PKC) или факторов, которые активируют или повышающе модулируют PKC, цАМФ-зависимой протеинкиназы (PKA) или факторов, которые активируют или повышающе модулируют PKA, и ингибиторов кальциневрина. В некоторых вариантах реализации предложен способ оздоровления поверхности глаз, дополнительно включающий локальное введение одного или более веществ, которые предупреждают переход или уменьшают переход никотинового ацетилхолинового рецептора в десенсибилизированное состояние, или способствуют восстановлению никотинового ацетилхолинового рецептора из десенсибилизированного состояния, выбранных из протеинкиназы С (PKC) или факторов, которые активируют или повышающе модулируют PKC, цАМФ-зависимой протеинкиназы (PKA) или факторов, которые активируют или повышающе модулируют PKA, и ингибиторов кальциневрина. В некоторых вариантах реализации предложен способ оздоровления поверхности глаз, дополнительно включающий локальное введение протеинкиназы С (PKC) или факторов, которые активируют или повышающе модулируют PKC. В некоторых

вариантах реализации предложен способ оздоровления поверхности глаз, дополнительно включающий локальное введение цАМФ-зависимой протеинкиназы (PKA) или факторов, которые активируют или повышающе модулируют PKA. В некоторых вариантах реализации предложен способ оздоровления поверхности глаз, дополнительно включающий локальное введение ингибитора кальциневрина. В некоторых вариантах реализации предложен способ оздоровления поверхности глаз, дополнительно включающий локальное введение ингибитора кальциневрина, причем указанный ингибитор кальциневрина выбран из циклоспорина, пимекролимуса и такролимуса. В некоторых вариантах реализации предложен способ оздоровления поверхности глаз, дополнительно включающий локальное введение циклоспорина. В некоторых вариантах реализации предложен способ оздоровления поверхности глаз, дополнительно включающий локальное введение пимекролимуса. В некоторых вариантах реализации предложен способ оздоровления поверхности глаз, дополнительно включающий локальное введение такролимуса. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00136] В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа оздоровления поверхности глаз в носовую полость вводят по меньшей мере 1 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа оздоровления поверхности глаз в носовую полость вводят по меньшей мере 5 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа оздоровления поверхности глаз в носовую полость вводят по меньшей мере 10 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа оздоровления поверхности глаз в носовую полость вводят по меньшей мере 25 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа оздоровления поверхности глаз в носовую полость вводят по меньшей мере 50 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В

другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа оздоровления поверхности глаз в носовую полость вводят по меньшей мере 100 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа оздоровления поверхности глаз в носовую полость вводят по меньшей мере 250 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа оздоровления поверхности глаз в носовую полость вводят по меньшей мере 500 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа оздоровления поверхности глаз в носовую полость вводят по меньшей мере 750 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа оздоровления поверхности глаз в носовую полость вводят по меньшей мере 1000 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00137] В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа оздоровления поверхности глаз в носовую полость вводят от 1 мкг до 1000 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа оздоровления поверхности глаз в носовую полость вводят от 5 мкг до 1000 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа оздоровления поверхности глаз в носовую полость вводят от 10 мкг до 1000 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа оздоровления поверхности глаз в носовую полость вводят от 5 мкг до 100 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа оздоровления поверхности глаз в носовую полость вводят от 5 мкг до 50 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте

реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа оздоровления поверхности глаз в носовую полость вводят от 10 мкг до 50 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа оздоровления поверхности глаз в носовую полость вводят от 25 мкг до 1000 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа оздоровления поверхности глаз в носовую полость вводят от 50 мкг до 1000 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа оздоровления поверхности глаз в носовую полость вводят от 100 мкг до 1000 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа оздоровления поверхности глаз в носовую полость вводят от 150 мкг до 1000 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа оздоровления поверхности глаз в носовую полость вводят от 100 мкг до 750 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа оздоровления поверхности глаз в носовую полость вводят от 150 мкг до 750 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа оздоровления поверхности глаз в носовую полость вводят от 150 мкг до 600 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00138] В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа оздоровления поверхности глаз в носовую полость вводят менее 100 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа оздоровления поверхности глаз в носовую полость вводят менее 75 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа оздоровления

поверхности глаз в носовую полость вводят менее 50 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа оздоровления поверхности глаз в носовую полость вводят менее 25 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа оздоровления поверхности глаз в носовую полость вводят менее 15 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа оздоровления поверхности глаз в носовую полость вводят около 75 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа оздоровления поверхности глаз в носовую полость вводят около 50 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа оздоровления поверхности глаз в носовую полость вводят около 25 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа оздоровления поверхности глаз в носовую полость вводят около 10 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00139] В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа оздоровления поверхности глаз в носовую полость вводят от 1 мкг до 100 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа оздоровления поверхности глаз в носовую полость вводят от 1 мкг до 75 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа оздоровления поверхности глаз в носовую полость вводят от 5 мкг до 100 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа оздоровления поверхности глаз в носовую полость вводят от 5 мкг до 75 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa)

или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа оздоровления поверхности глаз в носовую полость вводят от 15 мкг до 100 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа оздоровления поверхности глаз в носовую полость вводят от 15 мкг до 75 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа оздоровления поверхности глаз в носовую полость вводят от 25 мкг до 100 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа оздоровления поверхности глаз в носовую полость вводят от 25 мкг до 75 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа оздоровления поверхности глаз в носовую полость вводят от 25 мкг до 60 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00140] В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа оздоровления поверхности глаз в носовую полость вводят от 500 мкг до 10 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа оздоровления поверхности глаз в носовую полость вводят от 500 мкг до 5 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа оздоровления поверхности глаз в носовую полость вводят от 500 мкг до 3 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа оздоровления поверхности глаз в носовую полость вводят от 500 мкг до 2 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа оздоровления поверхности глаз в носовую полость вводят от 1 мг до 10 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа

оздоровления поверхности глаз в носовую полость вводят от 1 мг до 5 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа оздоровления поверхности глаз в носовую полость вводят от 1 мг до 3 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа оздоровления поверхности глаз в носовую полость вводят от 1 мг до 2 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа оздоровления поверхности глаз в носовую полость вводят около 500 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа оздоровления поверхности глаз в носовую полость вводят около 1 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа оздоровления поверхности глаз в носовую полость вводят около 1,5 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа оздоровления поверхности глаз в носовую полость вводят около 2 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа оздоровления поверхности глаз в носовую полость вводят около 2,5 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа оздоровления поверхности глаз в носовую полость вводят около 3 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа оздоровления поверхности глаз в носовую полость вводят около 4 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа оздоровления поверхности глаз в носовую полость вводят около 5 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00141] В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа оздоровления поверхности глаз в носовую полость вводят от 1 мкг до 10 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа оздоровления поверхности глаз в носовую полость вводят от 5 мкг до 10 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа оздоровления поверхности глаз в носовую полость вводят от 10 мкг до 10 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа оздоровления поверхности глаз в носовую полость вводят от 25 мкг до 10 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа оздоровления поверхности глаз в носовую полость вводят от 50 мкг до 10 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа оздоровления поверхности глаз в носовую полость вводят от 100 мкг до 10 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа оздоровления поверхности глаз в носовую полость вводят от 150 мкг до 10 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00142] В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа оздоровления поверхности глаз в носовую полость вводят от 1 мкг до 10 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа оздоровления поверхности глаз в носовую полость вводят от 1 мкг до 5 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа оздоровления поверхности глаз в носовую полость вводят от 1 мкг до 4 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из

вышеупомянутых вариантов реализации способа оздоровления поверхности глаз в носовую полость вводят от 1 мкг до 3 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа оздоровления поверхности глаз в носовую полость вводят от 1 мкг до 2 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа оздоровления поверхности глаз в носовую полость вводят от 1 мкг до 1 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа оздоровления поверхности глаз в носовую полость вводят от 1 мкг до 750 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа оздоровления поверхности глаз в носовую полость вводят от 1 мкг до 600 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа оздоровления поверхности глаз в носовую полость вводят от 1 мкг до 100 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа оздоровления поверхности глаз в носовую полость вводят от 1 мкг до 50 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00143] В любом из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 0,1 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 0,2 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 0,5 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 1 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации

фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 2 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 3 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 4 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 5 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 6 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 7 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 8 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 9 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 10 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 12 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 15 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 20 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 25 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в

указанном способе содержит около 30 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 40 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 50 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00144] В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит от около 5 мг/мл до 200 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит от около 10 мг/мл до 200 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит от около 5 мг/мл до 100 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит от около 10 мг/мл до 75 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит от около 10 мг/мл до 50 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит от около 10 мг/мл до 30 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит от около 5 мг/мл до 50 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00145] В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит от около 10 мг/мл до 25 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит от около 10 мг/мл до 50 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит от около 20 мг/мл до 50 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит от около 30 мг/мл до 75 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00146] В любом из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе составляет около 10-200 мкл. В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе составляет около 10-150 мкл. В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе составляет около 10-100 мкл. В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе составляет около 50-200 мкл. В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе составляет около 100-200 мкл. В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе составляет около 50-100 мкл. В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе составляет около 10-150 мкл. В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе составляет около 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190 или 200 мкл. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00147] В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа оздоровления поверхности глаз соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят один раз в сутки. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа оздоровления поверхности глаз соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят по меньшей мере один раз в сутки. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа оздоровления поверхности глаз соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят два раза в сутки. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа оздоровления поверхности глаз соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят по меньшей мере два раза в сутки. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа оздоровления поверхности глаз соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят три раза в сутки. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа оздоровления поверхности глаз соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят по меньшей мере три раза в сутки. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа оздоровления поверхности глаз соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в течение одного дня. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа оздоровления поверхности глаз соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в течение по меньшей мере двух дней. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа оздоровления поверхности глаз соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в течение по меньшей мере трех дней. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа оздоровления поверхности глаз соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в течение по меньшей мере четырех дней. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа оздоровления поверхности глаз соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в течение по меньшей мере пяти дней. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа оздоровления поверхности глаз соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в течение

по меньшей мере семи дней. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа оздоровления поверхности глаз соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в течение по меньшей мере десяти дней. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа оздоровления поверхности глаз соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в течение по меньшей мере четырнадцати дней. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа оздоровления поверхности глаз соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в течение по меньшей мере двадцати одного дня. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа оздоровления поверхности глаз соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в течение по меньшей мере тридцати дней. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00148] В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа оздоровления поверхности глаз соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в ноздри поочередно. Например, соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в одну ноздрю, а затем в другую ноздрю по истечении определенного времени. В другом варианте реализации соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в обе ноздри. Например, соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в одну ноздрю, а затем в другую ноздрю в то же время или сразу после первой ноздри. В другом варианте реализации соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в одну ноздрю В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00149] В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа оздоровления поверхности глаз соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость в виде жидкости, суспензии, аэрозоля, геля, мази, сухого порошка, крема, пасты, лосьона или бальзама. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа

оздоровления поверхности глаз соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость в виде жидкости. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа оздоровления поверхности глаз соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость в виде суспензии. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа оздоровления поверхности глаз соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость в виде аэрозоля. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа оздоровления поверхности глаз соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость в виде геля. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа оздоровления поверхности глаз соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость в виде мази. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа оздоровления поверхности глаз соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость в виде сухого порошка. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа оздоровления поверхности глаз соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость в виде крема. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа оздоровления поверхности глаз соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость в виде пасты. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа оздоровления поверхности глаз соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость в виде лосьона. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа оздоровления поверхности глаз соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость в виде бальзама. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00150] В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа оздоровления поверхности глаз соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость с помощью шприца, капельницы,

флакона-распылителя, распылительной помпы, ингалятора, устройства для распыления порошка, парового ингалятора, пластыря, медикаментозного стика, пипетки или в виде струи жидкости. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа оздоровления поверхности глаз соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость с помощью шприца. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа оздоровления поверхности глаз соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость с помощью капельницы. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа оздоровления поверхности глаз соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость с помощью флакона-распылителя. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа оздоровления поверхности глаз соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость с помощью распылительной помпы. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа оздоровления поверхности глаз соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость с помощью ингалятора. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа оздоровления поверхности глаз соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость с помощью устройства для распыления порошка. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа оздоровления поверхности глаз соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость с помощью парового ингалятора. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа оздоровления поверхности глаз соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость с помощью пластыря. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа оздоровления поверхности глаз соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость с помощью медикаментозного стика. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа оздоровления поверхности глаз

соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость с помощью пипетки В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа оздоровления поверхности глаз соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость в виде струи жидкости. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00151] В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа оздоровления поверхности глаз происходит активация тройничного нерва. В дополнительном варианте реализации способа оздоровления поверхности глаз происходит активация переднего решетчатого нерва. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа оздоровления поверхности глаз происходит активация назолакримального рефлекса. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00152] В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа оздоровления поверхности глаз патологическое состояние, облегчаемое посредством оздоровления поверхности глаз, представляет собой острое состояние. Острое состояние относится к состоянию с быстрым возникновением воздействия на здоровья, которое считается быстрым, непродолжительным. Острые состояния могут возникать в результате офтальмологических хирургических операций или другого офтальмологического лечения. В некоторых вариантах реализации офтальмологическая хирургическая операция представляет собой хирургию катаракты (удаление катаракты и замену хрусталика), рефракционную замену хрусталика, хирургию глаукомы, хирургию методом ЛАСИК (лазерную коррекцию зрения), витрэктомию, фотокоагуляцию сетчатки, хирургическое восстановление отслоения сетчатки, хирургическое восстановление макулярного разрыва, удаление опухоли или образования за радужной оболочкой, заднюю склеротомию, невротомию зрительного нерва или

другие способы лечения, которые снижают функцию слезной железы. В некоторых вариантах реализации офтальмологическое лечение включает лучевую терапию. В некоторых вариантах реализации лучевая терапия направлена на орбитальную область, например, в связи с лечением рака головы и/или шеи. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

Защита поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды

[00153] В некоторых вариантах реализации в данном документе предложен способ защиты поверхности глаз у субъекта при неблагоприятных условиях окружающей среды. В некоторых вариантах реализации предложен способ защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором и не переходит через гематоэнцефалический барьер в фармакологически релевантной концентрации. В некоторых вариантах реализации предложен способ защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) не переходит через гематоэнцефалический барьер в фармакологически релевантной концентрации и селективно связывается с по меньшей мере одним подтипом периферического никотинового ацетилхолинового рецептора, выбранным из альфа3бета4, альфа4бета2 и альфа7. В некоторых вариантах реализации предложен способ защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I), (II),

(IIIa) или (IIIb) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) не переходит через гематоэнцефалический барьер в фармакологически релевантной концентрации и селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором подтипа альфа3бета4. В некоторых вариантах реализации предложен способ защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) не переходит через гематоэнцефалический барьер в фармакологически релевантной концентрации и селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором подтипа альфа4бета2. В некоторых вариантах реализации предложен способ защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) не переходит через гематоэнцефалический барьер в фармакологически релевантной концентрации и селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором подтипа альфа7. В некоторых вариантах реализации предложен способ защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором, и его вводят в количестве, которое не является системно биодоступным. В некоторых вариантах реализации предложен способ защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb)

селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором, и его вводят в количестве, которое не приводит к нежелательным психоактивным побочным эффектам. В некоторых вариантах реализации предложен способ защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором, и его вводят в количестве, которое не приводит к нежелательным системным побочным эффектам. В некоторых вариантах реализации предложен способ защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором, и его вводят в количестве, которое вызывает местный эффект. В некоторых вариантах реализации предложен способ защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды, дополнительно включающий локальное введение одного или более веществ, которые предотвращают переход или способствуют восстановлению никотинового ацетилхолинового рецептора из десенсибилизированного состояния. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00154] В некоторых вариантах реализации способа защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды, описанного в данном документе, указанное соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин (или Соединение 1). В некоторых вариантах реализации способов, описанных в данном документе, указанное соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах реализации способов, описанных в данном документе, указанное соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин в форме свободного основания. В некоторых вариантах реализации способа защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды, описанного в данном документе, указанное соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) представляет собой цитратную соль (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина. В некоторых вариантах реализации способа защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды, описанного в данном документе, указанное соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) представляет собой моноцитратную соль (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина. В некоторых вариантах реализации способа защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды, описанного в данном документе, указанное соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) представляет собой HCl соль (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина. В некоторых вариантах реализации способа защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды, описанного в данном документе, указанное соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) представляет собой галактаратную соль (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина. В некоторых вариантах реализации способа защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды, описанного в данном документе, указанное соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) представляет собой гемигалактаратную соль (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина. В некоторых вариантах реализации способа защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды, описанного в данном документе, указанное соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) представляет собой моногидрат гемигалактаратной соли (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина. В некоторых вариантах реализации способа, описанного в данном документе, указанное соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) представляет собой дигидрат гемигалактарата (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина.

[00155] В некоторых вариантах реализации предложен способ защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды, дополнительно включающий локальное введение одного или более веществ, которые предотвращают переход или уменьшают переход никотинового ацетилхолинового рецептора в десенсибилизированное состояние, или способствуют восстановлению никотинового ацетилхолинового рецептора из десенсибилизированного состояния. В некоторых вариантах реализации предложен способ защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды, дополнительно включающий локальное введение одного или более веществ, которые предупреждают переход или способствуют восстановлению никотинового ацетилхолинового рецептора из десенсибилизированного состояния, выбранных из протеинкиназы С (PKC) или факторов, которые активируют или повышающе модулируют PKC, цАМФ-зависимой протеинкиназы (PKA) или факторов, которые активируют или повышающе модулируют PKA, и ингибиторов кальциневрина. В некоторых вариантах реализации предложен способ защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды, дополнительно включающий локальное введение одного или более веществ, которые предупреждают переход или уменьшают переход никотинового ацетилхолинового рецептора в десенсибилизированное состояние, или способствуют восстановлению никотинового ацетилхолинового рецептора из десенсибилизированного состояния, выбранных из протеинкиназы С (PKC) или факторов, которые активируют или повышающе модулируют PKC, цАМФ-зависимой протеинкиназы (PKA) или факторов, которые активируют или повышающе модулируют PKA, и ингибиторов кальциневрина. В некоторых вариантах реализации предложен способ защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды, дополнительно включающий локальное введение протеинкиназы С (PKC) или факторов, которые активируют или повышающе модулируют PKC. В некоторых вариантах реализации предложен способ защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды, дополнительно включающий локальное введение цАМФ-зависимой

протеинкиназы (PKA) или факторов, которые активируют или повышающе модулируют PKA. В некоторых вариантах реализации предложен способ защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды, дополнительно включающий локальное введение ингибитора кальциневрина. В некоторых вари антах реализации предложен способ защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды, дополнительно включающий локальное введение ингибитора кальциневрина, причем указанный ингибитор кальциневрина выбран из циклоспорина, пимекролимуса и такролимуса. В некоторых вариантах реализации предложен способ защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды, дополнительно включающий локальное введение циклоспорина. В некоторых вариантах реализации предложен способ защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды, дополнительно включающий локальное введение пимекролимуса. В некоторых вариантах реализации предложен способ защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды, дополнительно включающий локальное введение такролимуса.

[00156] В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды в носовую полость вводят по меньшей мере 1 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды в носовую полость вводят по меньшей мере 5 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды в носовую полость вводят по меньшей мере 10 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды в носовую полость вводят по меньшей мере 25 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа защиты поверхности

глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды в носовую полость вводят по меньшей мере 50 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды в носовую полость вводят по меньшей мере 100 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды в носовую полость вводят по меньшей мере 250 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды в носовую полость вводят по меньшей мере 500 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды в носовую полость вводят по меньшей мере 750 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды в носовую полость вводят по меньшей мере 1000 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00157] В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды в носовую полость вводят от 1 мкг до 1000 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды в носовую полость вводят от 5 мкг до 1000 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды в носовую

полость вводят от 10 мкг до 1000 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды в носовую полость вводят от 5 мкг до 100 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды в носовую полость вводят от 5 мкг до 50 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды в носовую полость вводят от 10 мкг до 50 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды в носовую полость вводят от 25 мкг до 1000 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды в носовую полость вводят от 50 мкг до 1000 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды в носовую полость вводят от 100 мкг до 1000 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды в носовую полость вводят от 150 мкг до 1000 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды в носовую полость вводят от 100 мкг до 750 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды в носовую полость вводят от 150 мкг до 750 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте

реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды в носовую полость вводят от 150 мкг до 600 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00158] В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды в носовую полость вводят менее 100 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды в носовую полость вводят менее 75 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды в носовую полость вводят менее 50 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды в носовую полость вводят менее 25 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды в носовую полость вводят менее 15 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды в носовую полость вводят около 75 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды в носовую полость вводят около 50 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды в

носовую полость вводят около 25 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды в носовую полость вводят около 10 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00159] В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды в носовую полость вводят от 1 мкг до 100 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды в носовую полость вводят от 1 мкг до 75 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды в носовую полость вводят от 5 мкг до 100 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды в носовую полость вводят от 5 мкг до 75 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды в носовую полость вводят от 15 мкг до 100 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды в носовую полость вводят от 15 мкг до 75 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды в носовую полость вводят от 25 мкг до 100 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов

реализации способа защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды в носовую полость вводят от 25 мкг до 75 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды в носовую полость вводят от 25 мкг до 60 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb).

[00160] В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды в носовую полость вводят от 500 мкг до 10 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды в носовую полость вводят от 500 мкг до 5 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды в носовую полость вводят от 500 мкг до 3 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды в носовую полость вводят от 500 мкг до 2 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды в носовую полость вводят от 1 мг до 10 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды в носовую полость вводят от 1 мг до 5 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды в носовую полость вводят от 1 мг до 3 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях

окружающей среды в носовую полость вводят от 1 мг до 2 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды в носовую полость вводят около 500 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды в носовую полость вводят около 1 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды в носовую полость вводят около 1,5 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды в носовую полость вводят около 2 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды в носовую полость вводят около 2,5 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды в носовую полость вводят около 3 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды в носовую полость вводят около 4 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды в носовую полость вводят около 5 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00161] В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях

окружающей среды в носовую полость вводят от 1 мкг до 10 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды в носовую полость вводят от 5 мкг до 10 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды в носовую полость вводят от 10 мкг до 10 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды в носовую полость вводят от 25 мкг до 10 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды в носовую полость вводят от 50 мкг до 10 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды в носовую полость вводят от 100 мкг до 10 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды в носовую полость вводят от 150 мкг до 10 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00162] В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды в носовую полость вводят от 1 мкг до 10 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды в носовую полость вводят от 1 мкг до 5 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте

реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды в носовую полость вводят от 1 мкг до 4 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды в носовую полость вводят от 1 мкг до 3 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды в носовую полость вводят от 1 мкг до 2 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды в носовую полость вводят от 1 мкг до 1 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды в носовую полость вводят от 1 мкг до 750 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды в носовую полость вводят от 1 мкг до 600 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды в носовую полость вводят от 1 мкг до 100 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды в носовую полость вводят от 1 мкг до 50 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00163] В любом из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 0,1

мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 0,2 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 0,5 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 1 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 2 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 3 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 4 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 5 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 6 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 7 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 8 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 9 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 10 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 12 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) В другом

варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 15 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 20 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 25 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 30 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 40 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 50 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00164] В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит от около 5 мг/мл до 200 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит от около 10 мг/мл до 200 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит от около 5 мг/мл до 100 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит от около 10 мг/мл до 75 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит от около 10 мг/мл до 50 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе

содержит от около 10 мг/мл до 30 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит от около 5 мг/мл до 50 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00165] В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит от около 10 мг/мл до 25 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит от около 10 мг/мл до 50 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит от около 20 мг/мл до 50 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит от около 30 мг/мл до 75 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00166] В любом из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе составляет около 10-200 мкл. В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе составляет около 10-150 мкл. В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе составляет около 10-100 мкл. В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе составляет около 50-200 мкл. В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе составляет около 100-200 мкл. В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе составляет около 50-100 мкл. В другом

варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе составляет около 10-150 мкл. В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе составляет около 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190 или 200 мкл. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00167] В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят один раз в сутки. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят по меньшей мере один раз в сутки. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят два раза в сутки. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят по меньшей мере два раза в сутки. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят три раза в сутки. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят по меньшей мере три раза в сутки. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в течение одного дня. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды соединение Формулы (I),

(II), (IIIa) или (IIIb) вводят в течение по меньшей мере двух дней. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в течение по меньшей мере трех дней. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в течение по меньшей мере четырех дней. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в течение по меньшей мере пяти дней. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в течение по меньшей мере семи дней. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в течение по меньшей мере десяти дней. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в течение по меньшей мере четырнадцати дней. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в течение по меньшей мере двадцати одного дня. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в течение по меньшей мере тридцати дней. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00168] В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в ноздри поочередно. Например, соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в одну ноздрю, а затем в другую ноздрю по истечении определенного времени. В другом варианте реализации соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в обе ноздри. Например, соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в одну ноздрю, а затем в другую ноздрю в то же время или сразу после первой ноздри. В другом варианте реализации соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в одну ноздрю. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00169] В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость в виде жидкости, суспензии, аэрозоля, геля, мази, сухого порошка, крема, пасты, лосьона или бальзама. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость в виде жидкости. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость в виде суспензии. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость в виде аэрозоля. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость в виде геля. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа защиты поверхности глаз при

неблагоприятных условиях окружающей среды соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость в виде мази. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость в виде сухого порошка. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость в виде крема. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость в виде пасты. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость в виде лосьона В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость в виде бальзама. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00170] В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость с помощью шприца, капельницы, флакона-распылителя, распылительной помпы, ингалятора, устройства для распыления порошка, парового ингалятора, пластыря, медикаментозного стика, пипетки или в виде струи жидкости. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость с помощью шприца. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа защиты поверхности глаз при

неблагоприятных условиях окружающей среды соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость с помощью капельницы. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость с помощью флакона-распылителя. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость с помощью распылительной помпы. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость с помощью ингалятора. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость с помощью устройства для распыления порошка. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость с помощью парового ингалятора. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость с помощью пластыря. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость с помощью медикаментозного стика. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость с помощью пипетки. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей

среды соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость в виде струи жидкости. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00171] В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды происходит активация тройничного нерва. В дополнительном варианте реализации способа защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды происходит активация переднего решетчатого нерва. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа защиты поверхности глаз при неблагоприятных условиях окружающей среды происходит активация назолакримального рефлекса. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

Увеличение содержания муцина на поверхности глаз

[00172] В некоторых вариантах реализации в данном документе предложен способ увеличения содержания муцина на поверхности глаз у субъекта. В некоторых вариантах реализации предложен способ увеличения содержания муцина на поверхности глаз, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором и не переходит через гематоэнцефалический барьер в фармакологически релевантной концентрации. В некоторых вариантах реализации предложен способ увеличения содержания муцина на поверхности глаз, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) не переходит через гематоэнцефалический барьер в фармакологически релевантной

концентрации и селективно связывается с по меньшей мере одним подтипом периферического никотинового ацетилхолинового рецептора, выбранным из альфа3бета4, альфа4бета2 и альфа7. В некоторых вариантах реализации предложен способ увеличения содержания муцина на поверхности глаз, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) не переходит через гематоэнцефалический барьер в фармакологически релевантной концентрации и селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором подтипа альфа3бета4. В некоторых вариантах реализации предложен способ увеличения содержания муцина на поверхности глаз, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) не переходит через гематоэнцефалический барьер в фармакологически релевантной концентрации и селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором подтипа альфа4бета2. В некоторых вариантах реализации предложен способ увеличения содержания муцина на поверхности глаз, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) не переходит через гематоэнцефалический барьер в фармакологически релевантной концентрации и селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором подтипа альфа7. В некоторых вариантах реализации предложен способ увеличения содержания муцина на поверхности глаз, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором, и его вводят в количестве, которое не является системно биодоступным. В некоторых вариантах реализации предложен способ увеличения

содержания муцина на поверхности глаз, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором, и его вводят в количестве, которое не приводит к нежелательным психоактивным побочным эффектам. В некоторых вариантах реализации предложен способ увеличения содержания муцина на поверхности глаз, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором, и его вводят в количестве, которое не приводит к нежелательным системным побочным эффектам. В некоторых вариантах реализации предложен способ увеличения содержания муцина на поверхности глаз, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором, и его вводят в количестве, которое вызывает местный эффект. В некоторых вариантах реализации предложен способ увеличения содержания муцина на поверхности глаз, дополнительно включающий локальное введение одного или более веществ, которые предотвращают переход или способствуют восстановлению никотинового ацетилхолинового рецептора из десенсибилизированного состояния. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00173] В некоторых вариантах реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз, описанного в данном документе, указанное соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин (или Соединение 1). В некоторых вариантах реализации способов, описанных в данном документе, указанное соединение

Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз, описанного в данном документе, указанное соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин в форме свободного основания. В некоторых вариантах реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз, описанного в данном документе, указанное соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) представляет собой цитратную соль (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина. В некоторых вариантах реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз, описанного в данном документе, указанное соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) представляет собой моноцитратную соль (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина. В некоторых вариантах реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз, описанного в данном документе, указанное соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) представляет собой HCl соль (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина. В некоторых вариантах реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз, описанного в данном документе, указанное соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) представляет собой галактаратную соль (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина. В некоторых вариантах реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз, описанного в данном документе, указанное соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) представляет собой гемигалактаратную соль (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина. В некоторых вариантах реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз, описанного в данном документе, указанное соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) представляет собой моногидрат гемигалактаратной соли (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина. В некоторых вариантах реализации способа, описанного в данном документе, указанное соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) представляет собой дигидрат гемигалактарата (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина.

[00174] В некоторых вариантах реализации предложен способ увеличения содержания муцина на поверхности глаз, дополнительно включающий локальное введение одного или более веществ, которые предотвращают переход или уменьшают переход никотинового ацетилхолинового рецептора в десенсибилизированное состояние, или способствуют восстановлению никотинового ацетилхолинового рецептора из десенсибилизированного состояния. В некоторых вариантах реализации предложен способ увеличения содержания муцина на поверхности глаз, дополнительно включающий локальное введение одного или более веществ, которые предупреждают переход или способствуют восстановлению никотинового ацетилхолинового рецептора из десенсибилизированного состояния, выбранных из протеинкиназы С (PKC) или факторов, которые активируют или повышающе модулируют PKC, цАМФ-зависимой протеинкиназы (PKA) или факторов, которые активируют или повышающе модулируют PKA, и ингибиторов кальциневрина. В некоторых вариантах реализации предложен способ увеличения содержания муцина на поверхности глаз, дополнительно включающий локальное введение одного или более веществ, которые предупреждают переход или уменьшают переход никотинового ацетилхолинового рецептора в десенсибилизированное состояние, или способствуют восстановлению никотинового ацетилхолинового рецептора из десенсибилизированного состояния, выбранных из протеинкиназы С (PKC) или факторов, которые активируют или повышающе модулируют PKC, цАМФ-зависимой протеинкиназы (PKA) или факторов, которые активируют или повышающе модулируют PKA, и ингибиторов кальциневрина. В некоторых вариантах реализации предложен способ увеличения содержания муцина на поверхности глаз, дополнительно включающий локальное введение протеинкиназы С (PKC) или факторов, которые активируют или повышающе модулируют PKC. В некоторых вариантах реализации предложен способ увеличения содержания муцина на поверхности глаз, дополнительно включающий локальное введение цАМФ-зависимой протеинкиназы (PKA) или факторов, которые активируют или повышающе модулируют PKA. В некоторых вариантах реализации предложен способ увеличения содержания муцина на

поверхности глаз, дополнительно включающий локальное введение ингибитора кальциневрина. В некоторых вариантах реализации предложен способ увеличения содержания муцина на поверхности глаз, дополнительно включающий локальное введение ингибитора кальциневрина, причем указанный ингибитор кальциневрина выбран из циклоспорина, пимекролимуса и такролимуса. В некоторых вариантах реализации предложен способ увеличения содержания муцина на поверхности глаз, дополнительно включающий локальное введение циклоспорина. В некоторых вариантах реализации предложен способ увеличения содержания муцина на поверхности глаз, дополнительно включающий локальное введение пимекролимуса. В некоторых вариантах реализации предложен способ увеличения содержания муцина на поверхности глаз, дополнительно включающий локальное введение такролимуса.

[00175] В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз в носовую полость вводят по меньшей мере 1 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз в носовую полость вводят по меньшей мере 5 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз в носовую полость вводят по меньшей мере 10 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз в носовую полость вводят по меньшей мере 25 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз в носовую полость вводят по меньшей мере 50 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз в носовую полость вводят по меньшей мере 100 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых

вариантов реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз в носовую полость вводят по меньшей мере 250 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз в носовую полость вводят по меньшей мере 500 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз в носовую полость вводят по меньшей мере 750 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз в носовую полость вводят по меньшей мере 1000 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00176] В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз в носовую полость вводят от 1 мкг до 1000 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз в носовую полость вводят от 5 мкг до 1000 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз в носовую полость вводят от 10 мкг до 1000 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз в носовую полость вводят от 5 мкг до 100 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз в носовую полость вводят от 5 мкг до 50 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз в

носовую полость вводят от 10 мкг до 50 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз в носовую полость вводят от 25 мкг до 1000 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз в носовую полость вводят от 50 мкг до 1000 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз в носовую полость вводят от 100 мкг до 1000 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз в носовую полость вводят от 150 мкг до 1000 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз в носовую полость вводят от 100 мкг до 750 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз в носовую полость вводят от 150 мкг до 750 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз в носовую полость вводят от 150 мкг до 600 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00177] В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз в носовую полость вводят менее 100 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз в носовую полость вводят менее 75 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или

(IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз в носовую полость вводят менее 50 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз в носовую полость вводят менее 25 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз в носовую полость вводят менее 15 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз в носовую полость вводят около 75 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз в носовую полость вводят около 50 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз в носовую полость вводят около 25 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз в носовую полость вводят около 10 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00178] В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз в носовую полость вводят от 1 мкг до 100 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз в носовую полость вводят от 1 мкг до 75 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов

реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз в носовую полость вводят от 5 мкг до 100 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз в носовую полость вводят от 5 мкг до 75 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз в носовую полость вводят от 15 мкг до 100 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз в носовую полость вводят от 15 мкг до 75 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз в носовую полость вводят от 25 мкг до 100 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз в носовую полость вводят от 25 мкг до 75 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз в носовую полость вводят от 25 мкг до 60 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb).

[00179] В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз в носовую полость вводят от 500 мкг до 10 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз в носовую полость вводят от 500 мкг до 5 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз в носовую полость вводят от 500 мкг до 3 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов

реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз в носовую полость вводят от 500 мкг до 2 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз в носовую полость вводят от 1 мг до 10 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз в носовую полость вводят от 1 мг до 5 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз в носовую полость вводят от 1 мг до 3 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз в носовую полость вводят от 1 мг до 2 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз в носовую полость вводят около 500 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз в носовую полость вводят около 1 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз в носовую полость вводят около 1,5 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз в носовую полость вводят около 2 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз в носовую полость вводят около 2,5 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз в носовую полость вводят

около 3 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз в носовую полость вводят около 4 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз в носовую полость вводят около 5 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00180] В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз в носовую полость вводят от 1 мкг до 10 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз в носовую полость вводят от 5 мкг до 10 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз в носовую полость вводят от 10 мкг до 10 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз в носовую полость вводят от 25 мкг до 10 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз в носовую полость вводят от 50 мкг до 10 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз в носовую полость вводят от 100 мкг до 10 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз в носовую полость вводят от 150 мкг до 10 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I)

представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00181] В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз в носовую полость вводят от 1 мкг до 10 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз в носовую полость вводят от 1 мкг до 5 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз в носовую полость вводят от 1 мкг до 4 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз в носовую полость вводят от 1 мкг до 3 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз в носовую полость вводят от 1 мкг до 2 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз в носовую полость вводят от 1 мкг до 1 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз в носовую полость вводят от 1 мкг до 750 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз в носовую полость вводят от 1 мкг до 600 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз в носовую полость вводят от 1 мкг до 100 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз в

носовую полость вводят от 1 мкг до 50 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00182] В любом из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 0,1 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 0,2 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 0,5 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 1 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 2 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 3 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 4 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 5 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 6 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 7 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 8 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в

указанном способе содержит около 9 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 10 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 12 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 15 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 20 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 25 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 30 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 40 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 50 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00183] В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит от около 5 мг/мл до 200 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит от около 10 мг/мл до 200 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит от около 5 мг/мл до 100 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации

фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит от около 10 мг/мл до 75 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит от около 10 мг/мл до 50 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит от около 10 мг/мл до 30 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит от около 5 мг/мл до 50 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00184] В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит от около 10 мг/мл до 25 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит от около 10 мг/мл до 50 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит от около 20 мг/мл до 50 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит от около 30 мг/мл до 75 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00185] В любом из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе составляет около 10-200 мкл. В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе составляет около 10-150 мкл. В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в

указанном способе составляет около 10-100 мкл. В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе составляет около 50-200 мкл. В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе составляет около 100-200 мкл. В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе составляет около 50-100 мкл. В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе составляет около 10-150 мкл. В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе составляет около 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190 или 200 мкл. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00186] В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят один раз в сутки. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят по меньшей мере один раз в сутки. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят два раза в сутки. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят по меньшей мере два раза в сутки. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят три раза в сутки. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят по меньшей мере три раза в сутки. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов

реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в течение одного дня. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в течение по меньшей мере двух дней. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в течение по меньшей мере трех дней. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в течение по меньшей мере четырех дней. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в течение по меньшей мере пяти дней. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в течение по меньшей мере семи дней. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в течение по меньшей мере десяти дней. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в течение по меньшей мере четырнадцати дней. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в течение по меньшей мере двадцати одного дня. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в течение по меньшей мере тридцати дней. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I)

представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00187] В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в ноздри поочередно. Например, соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в одну ноздрю, а затем в другую ноздрю по истечении определенного времени. В другом варианте реализации соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в обе ноздри. Например, соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в одну ноздрю, а затем в другую ноздрю в то же время или сразу после первой ноздри. В другом варианте реализации соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в одну ноздрю. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00188] В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость в виде жидкости, суспензии, аэрозоля, геля, мази, сухого порошка, крема, пасты, лосьона или бальзама. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость в виде жидкости В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость в виде суспензии. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость в виде аэрозоля. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость в виде геля. В другом варианте реализации любого из

вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость в виде мази. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость в виде сухого порошка. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость в виде крема. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость в виде пасты. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость в виде лосьона. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость в виде бальзама. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00189] В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость с помощью шприца, капельницы, флакона-распылителя, распылительной помпы, ингалятора, устройства для распыления порошка, парового ингалятора, пластыря, медикаментозного стика, пипетки или в виде струи жидкости. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость с помощью шприца. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость с помощью капельницы. В другом

варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость с помощью флакона-распылителя. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость с помощью распылительной помпы. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость с помощью ингалятора В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость с помощью устройства для распыления порошка. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость с помощью парового ингалятора. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость с помощью пластыря. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость с помощью медикаментозного стика. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость с помощью пипетки. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость в виде струи жидкости. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00190] В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз происходит активация тройничного нерва. В дополнительном варианте реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз происходит активация переднего решетчатого нерва. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз происходит активация назолакримального рефлекса. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00191] В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения содержания муцина на поверхности глаз содержание муцина на поверхности глаз связано с острым состоянием. Острое состояние относится к состоянию с быстрым возникновением воздействия на здоровья, которое считается быстрым, непродолжительным. Острые состояния могут возникать в результате офтальмологических хирургических операций или другого офтальмологического лечения. В некоторых вариантах реализации офтальмологическая хирургическая операция представляет собой хирургию катаракты (удаление катаракты и замену хрусталика), рефракционную замену хрусталика, хирургию глаукомы, хирургию методом ЛАСИК (лазерную коррекцию зрения), витрэктомию, фотокоагуляцию сетчатки, хирургическое восстановление отслоения сетчатки, хирургическое восстановление макулярного разрыва, удаление опухоли или образования за радужной оболочкой, заднюю склеротомию, невротомию зрительного нерва или другие способы лечения, которые снижают функцию слезной железы. В некоторых вариантах реализации офтальмологическое лечение включает лучевую терапию. В некоторых вариантах реализации лучевая терапия направлена на орбитальную область, например, в связи с лечением рака головы и/или шеи. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

Увеличение количества или концентрации одного или более лакримальных белков

[00192] В некоторых вариантах реализации в данном документе предложен способ увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков у субъекта. В некоторых вариантах реализации предложен способ увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором и не переходит через гематоэнцефалический барьер в фармакологически релевантной концентрации. В некоторых вариантах реализации предложен способ увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) не переходит через гематоэнцефалический барьер в фармакологически релевантной концентрации и селективно связывается с по меньшей мере одним подтипом периферического никотинового ацетилхолинового рецептора, выбранным из альфа3бета4, альфа4бета2 и альфа7. В некоторых вариантах реализации предложен способ увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) не переходит через гематоэнцефалический барьер в фармакологически релевантной концентрации и селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором подтипа альфа3бета4. В некоторых вариантах реализации предложен способ увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) в носовую полость

индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) не переходит через гематоэнцефалический барьер в фармакологически релевантной концентрации и селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором подтипа альфа4бета2. В некоторых вариантах реализации предложен способ увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) не переходит через гематоэнцефалический барьер в фармакологически релевантной концентрации и селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором подтипа альфа7. В некоторых вариантах реализации предложен способ увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором, и его вводят в количестве, которое не является системно биодоступным. В некоторых вариантах реализации предложен способ увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором, и его вводят в количестве, которое не приводит к нежелательным психоактивным побочным эффектам. В некоторых вариантах реализации предложен способ увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) селективно связывается с периферическим никотиновым

ацетилхолиновым рецептором, и его вводят в количестве, которое не приводит к нежелательным системным побочным эффектам. В некоторых вариантах реализации предложен способ увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором, и его вводят в количестве, которое вызывает местный эффект. В некоторых вариантах реализации предложен способ увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков, причем указанный лакримальный белок представляет собой эпителиальный фактор роста, лактоферрин, лакритин, пролактин, адренокортикотропный белок, лейцин-энкефалин, ALS2CL, ARHGEF19, KIAA1109, PLXNA1, POLG, WIPI1, ZMIZ2 или другие белки протеома слезной жидкости. В некоторых вариантах реализации предложен способ увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков, причем по меньшей мере один лакримальный белок представляет собой эпителиальный фактор роста. В некоторых вариантах реализации предложен способ увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков, причем по меньшей мере один лакримальный белок представляет собой лактоферрин. В некоторых вариантах реализации предложен способ увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков, причем по меньшей мере один лакримальный белок представляет собой лакритин. В некоторых вариантах реализации предложен способ увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков, причем по меньшей мере один лакримальный белок представляет собой пролактин. В некоторых вариантах реализации предложен способ увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков, причем по меньшей мере один лакримальный белок представляет собой адренокортикотропный белок. В некоторых вариантах реализации предложен способ увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков, причем по меньшей мере один лакримальный белок представляет собой

лейцин-энкефалин. В некоторых вариантах реализации предложен способ увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков, причем по меньшей мере один лакримальный белок представляет собой ALS2CL. В некоторых вариантах реализации предложен способ увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков, причем по меньшей мере один лакримальный белок представляет собой ARHGEF19. В некоторых вариантах реализации предложен способ увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков, причем по меньшей мере один лакримальный белок представляет собой KIAA1109. В некоторых вариантах реализации предложен способ увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков, причем по меньшей мере один лакримальный белок представляет собой PLXNA1. В некоторых вариантах реализации предложен способ увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков, причем по меньшей мере один лакримальный белок представляет собой POLG. В некоторых вариантах реализации предложен способ увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков, причем по меньшей мере один лакримальный белок представляет собой WIPI1. В некоторых вариантах реализации предложен способ увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков, причем по меньшей мере один лакримальный белок представляет собой ZMIZ2. В некоторых вариантах реализации предложен способ увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков, дополнительно включающий локальное введение одного или более веществ, которые предотвращают переход или способствуют восстановлению никотинового ацетилхолинового рецептора из десенсибилизированного состояния. В некоторых вариантах реализации предложен способ увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков, дополнительно включающий локальное введение одного или более веществ, которые предотвращают переход или уменьшают переход никотинового ацетилхолинового рецептора в десенсибилизированное состояние, или способствуют восстановлению никотинового ацетилхолинового рецептора из десенсибилизированного состояния. В некоторых вариантах реализации

соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00193] В некоторых вариантах реализации способа увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков, описанного в данном документе, указанное соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин (или Соединение 1). В некоторых вариантах реализации способов, описанных в данном документе, указанное соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах реализации способа увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков, описанного в данном документе, указанное соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин в форме свободного основания. В некоторых вариантах реализации способа увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков, описанного в данном документе, указанное соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) представляет собой цитратную соль (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина. В некоторых вариантах реализации способа увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков, описанного в данном документе, указанное соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) представляет собой моноцитратную соль (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина. В некоторых вариантах реализации способа увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков, описанного в данном документе, указанное соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) представляет собой HCl соль (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина. В некоторых вариантах реализации способа увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков, описанного в данном документе, указанное соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) представляет собой галактаратную соль (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина. В некоторых вариантах реализации способа увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков, описанного в данном документе, указанное соединение

Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) представляет собой гемигалактаратную соль (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина. В некоторых вариантах реализации способа увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков, описанного в данном документе, указанное соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) представляет собой моногидрат гемигалактаратной соли (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина. В некоторых вариантах реализации способа, описанного в данном документе, указанное соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) представляет собой дигидрат гемигалактарата (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина.

[00194] В некоторых вариантах реализации предложен способ увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков, дополнительно включающий локальное введение одного или более веществ, которые предупреждают переход или способствуют восстановлению никотинового ацетилхолинового рецептора из десенсибилизированного состояния, выбранных из протеинкиназы C (PKC) или факторов, которые активируют или повышающе модулируют PKC, цАМФ-зависимой протеинкиназы (PKA) или факторов, которые активируют или повышающе модулируют PKA, и ингибиторов кальциневрина. В некоторых вариантах реализации предложен способ увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков, дополнительно включающий локальное введение одного или более веществ, которые предупреждают переход или уменьшают переход никотинового ацетилхолинового рецептора в десенсибилизированное состояние, или способствуют восстановлению никотинового ацетилхолинового рецептора из десенсибилизированного состояния, выбранных из протеинкиназы C (PKC) или факторов, которые активируют или повышающе модулируют PKC, цАМФ-зависимой протеинкиназы (PKA) или факторов, которые активируют или повышающе модулируют PKA, и ингибиторов кальциневрина В некоторых вариантах реализации предложен способ увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков, дополнительно включающий локальное введение протеинкиназы C (PKC) или факторов, которые активируют или

повышающе модулируют PKC. В некоторых вариантах реализации предложен способ увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков, дополнительно включающий локальное введение цАМФ-зависимой протеинкиназы (PKA) или факторов, которые активируют или повышающе модулируют PKA. В некоторых вариантах реализации предложен способ увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков, дополнительно включающий локальное введение ингибитора кальциневрина. В некоторых вариантах реализации предложен способ увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков, дополнительно включающий локальное введение ингибитора кальциневрина, причем указанный ингибитор кальциневрина выбран из циклоспорина, пимекролимуса и такролимуса. В некоторых вариантах реализации предложен способ увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков, дополнительно включающий локальное введение циклоспорина. В некоторых вариантах реализации предложен способ увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков, дополнительно включающий локальное введение пимекролимуса. В некоторых вариантах реализации предложен способ увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков, дополнительно включающий локальное введение такролимуса.

[00195] В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков в носовую полость вводят по меньшей мере 1 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков в носовую полость вводят по меньшей мере 5 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков в носовую полость вводят по меньшей мере 10 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации

любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков в носовую полость вводят по меньшей мере 25 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков в носовую полость вводят по меньшей мере 50 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков в носовую полость вводят по меньшей мере 100 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков в носовую полость вводят по меньшей мере 250 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков в носовую полость вводят по меньшей мере 500 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков в носовую полость вводят по меньшей мере 750 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков в носовую полость вводят по меньшей мере 1000 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00196] В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков в носовую полость вводят от 1 мкг до 1000 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из

вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков в носовую полость вводят от 5 мкг до 1000 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков в носовую полость вводят от 10 мкг до 1000 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков в носовую полость вводят от 5 мкг до 100 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков в носовую полость вводят от 5 мкг до 50 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков в носовую полость вводят от 10 мкг до 50 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков в носовую полость вводят от 25 мкг до 1000 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков в носовую полость вводят от 50 мкг до 1000 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков в носовую полость вводят от 100 мкг до 1000 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков в носовую полость вводят от 150 мкг до 1000 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения

количества или концентрации одного или более лакримальных белков в носовую полость вводят от 100 мкг до 750 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков в носовую полость вводят от 150 мкг до 750 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков в носовую полость вводят от 150 мкг до 600 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00197] В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков в носовую полость вводят менее 100 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков в носовую полость вводят менее 75 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков в носовую полость вводят менее 50 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков в носовую полость вводят менее 25 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков в носовую полость вводят менее 15 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков в носовую полость вводят около 75 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или

(IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков в носовую полость вводят около 50 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков в носовую полость вводят около 25 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков в носовую полость вводят около 10 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00198] В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков в носовую полость вводят от 1 мкг до 100 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков в носовую полость вводят от 1 мкг до 75 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков в носовую полость вводят от 5 мкг до 100 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков в носовую полость вводят от 5 мкг до 75 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков в носовую полость вводят от 15 мкг до 100 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа

увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков в носовую полость вводят от 15 мкг до 75 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков в носовую полость вводят от 25 мкг до 100 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков в носовую полость вводят от 25 мкг до 75 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков в носовую полость вводят от 25 мкг до 60 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00199] В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков в носовую полость вводят от 500 мкг до 10 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков в носовую полость вводят от 500 мкг до 5 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков в носовую полость вводят от 500 мкг до 3 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков в носовую полость вводят от 500 мкг до 2 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков в носовую полость вводят

от 1 мг до 10 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков в носовую полость вводят от 1 мг до 5 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков в носовую полость вводят от 1 мг до 3 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков в носовую полость вводят от 1 мг до 2 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков в носовую полость вводят около 500 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков в носовую полость вводят около 1 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков в носовую полость вводят около 1,5 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков в носовую полость вводят около 2 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков в носовую полость вводят около 2,5 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков в носовую полость вводят около 3 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте

реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков в носовую полость вводят около 4 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков в носовую полость вводят около 5 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00200] В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков в носовую полость вводят от 1 мкг до 10 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков в носовую полость вводят от 5 мкг до 10 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков в носовую полость вводят от 10 мкг до 10 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков в носовую полость вводят от 25 мкг до 10 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков в носовую полость вводят от 50 мкг до 10 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков в носовую полость вводят от 100 мкг до 10 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения количества или концентрации одного или более

лакримальных белков в носовую полость вводят от 150 мкг до 10 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00201] В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков в носовую полость вводят от 1 мкг до 10 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков в носовую полость вводят от 1 мкг до 5 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков в носовую полость вводят от 1 мкг до 4 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков в носовую полость вводят от 1 мкг до 3 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков в носовую полость вводят от 1 мкг до 2 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков в носовую полость вводят от 1 мкг до 1 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков в носовую полость вводят от 1 мкг до 750 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков в носовую полость вводят от 1 мкг до 600 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом

варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков в носовую полость вводят от 1 мкг до 100 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков в носовую полость вводят от 1 мкг до 50 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00202] В любом из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 0,1 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 0,2 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 0,5 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 1 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 2 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 3 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 4 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 5 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 6 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма

для применения в указанном способе содержит около 7 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 8 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 9 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 10 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 12 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 15 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 20 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 25 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 30 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 40 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 50 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00203] В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит от около 5 мг/мл до 200 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации

фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит от около 10 мг/мл до 200 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит от около 5 мг/мл до 100 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит от около 10 мг/мл до 75 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит от около 10 мг/мл до 50 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит от около 10 мг/мл до 30 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит от около 5 мг/мл до 50 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00204] В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит от около 10 мг/мл до 25 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит от около 10 мг/мл до 50 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит от около 20 мг/мл до 50 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит от около 30 мг/мл до 75 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00205] В любом из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе составляет около 10-200 мкл. В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе составляет около 10-150 мкл. В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе составляет около 10-100 мкл. В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе составляет около 50-200 мкл. В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе составляет около 100-200 мкл. В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе составляет около 50-100 мкл. В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе составляет около 10-150 мкл. В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе составляет около 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190 или 200 мкл. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00206] В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят один раз в сутки. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят по меньшей мере один раз в сутки. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят два раза в сутки. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят по меньшей мере два раза в сутки. В другом варианте

реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят три раза в сутки. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят по меньшей мере три раза в сутки. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в течение одного дня. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в течение по меньшей мере двух дней. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в течение по меньшей мере трех дней. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в течение по меньшей мере четырех дней. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в течение по меньшей мере пяти дней. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в течение по меньшей мере семи дней. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в течение по меньшей мере десяти дней. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения количества или

концентрации одного или более лакримальных белков соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в течение по меньшей мере четырнадцати дней. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в течение по меньшей мере двадцати одного дня. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в течение по меньшей мере тридацати дней. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00207] В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в ноздри поочередно. Например, соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в одну ноздрю, а затем в другую ноздрю по истечении определенного времени. В другом варианте реализации соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в обе ноздри. Например, соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в одну ноздрю, а затем в другую ноздрю в то же время или сразу после первой ноздри. В другом варианте реализации соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в одну ноздрю. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00208] В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость в виде жидкости, суспензии, аэрозоля, геля, мази, сухого порошка, крема, пасты, лосьона или бальзама. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения

количества или концентрации одного или более лакримальных белков соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость в виде жидкости. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость в виде суспензии. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость в виде аэрозоля. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость в виде геля. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость в виде мази. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость в виде сухого порошка. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость в виде крема. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость в виде пасты. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость в виде лосьона. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков

соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость в виде бальзама. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00209] В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость с помощью шприца, капельницы, флакона-распылителя, распылительной помпы, ингалятора, устройства для распыления порошка, парового ингалятора, пластыря, медикаментозного стика, пипетки или в виде струи жидкости. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость с помощью шприца. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость с помощью капельницы. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость с помощью флакона-распылителя. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость с помощью распылительной помпы. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость с помощью ингалятора. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость с

помощью устройства для распыления порошка. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость с помощью парового ингалятора. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость с помощью пластыря. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость с помощью медикаментозного стика. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость с помощью пипетки. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость в виде струи жидкости. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00210] В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков происходит активация тройничного нерва. В дополнительном варианте реализации способа увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков происходит активация переднего решетчатого нерва. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков происходит активация назолакримального рефлекса. В некоторых вариантах реализации соединение

Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00211] В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа увеличения количества или концентрации одного или более лакримальных белков указанное количество или концентрация одного или более лакримальных белков связано с острым состоянием. Острое состояние относится к состоянию с быстрым возникновением воздействия на здоровья, которое считается быстрым, непродолжительным. Острые состояния могут возникать в результате офтальмологических хирургических операций или другого офтальмологического лечения. В некоторых вариантах реализации офтальмологическая хирургическая операция представляет собой хирургию катаракты (удаление катаракты и замену хрусталика), рефракционную замену хрусталика, хирургию глаукомы, хирургию методом ЛАСИК (лазерную коррекцию зрения), витрэктомию, фотокоагуляцию сетчатки, хирургическое восстановление отслоения сетчатки, хирургическое восстановление макулярного разрыва, удаление опухоли или образования за радужной оболочкой, заднюю склеротомию, невротомию зрительного нерва или другие способы лечения, которые снижают функцию слезной железы. В некоторых вариантах реализации офтальмологическое лечение включает лучевую терапию. В некоторых вариантах реализации лучевая терапия направлена на орбитальную область, например, в связи с лечением рака головы и/или шеи. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

Усиление оттока слезной жидкости

[00212] В некоторых вариантах реализации в данном документе предложен способ усиления оттока слезной жидкости у субъекта. В некоторых вариантах реализации предложен способ усиления оттока слезной жидкости, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) в носовую полость индивидуума, нуждающегося

в этом, причем соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором и не переходит через гематоэнцефалический барьер в фармакологически релевантной концентрации. В некоторых вариантах реализации предложен способ усиления оттока слезной жидкости, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) не переходит через гематоэнцефалический барьер в фармакологически релевантной концентрации и селективно связывается с по меньшей мере одним подтипом периферического никотинового ацетилхолинового рецептора, выбранным из альфа3бета4, альфа4бета2 и альфа7. В некоторых вариантах реализации предложен способ усиления оттока слезной жидкости, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) не переходит через гематоэнцефалический барьер в фармакологически релевантной концентрации и селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором подтипа альфа3бета4. В некоторых вариантах реализации предложен способ усиления оттока слезной жидкости, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) не переходит через гематоэнцефалический барьер в фармакологически релевантной концентрации и селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором подтипа альфа4бета2. В некоторых вариантах реализации предложен способ усиления оттока слезной жидкости, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) не переходит через гематоэнцефалический барьер в фармакологически релевантной концентрации и селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым

рецептором подтипа альфа7. В некоторых вариантах реализации предложен способ усиления оттока слезной жидкости, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором, и его вводят в количестве, которое не является системно биодоступным. В некоторых вариантах реализации предложен способ усиления оттока слезной жидкости, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором, и его вводят в количестве, которое не приводит к нежелательным психоактивным побочным эффектам. В некоторых вариантах реализации предложен способ усиления оттока слезной жидкости, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором, и его вводят в количестве, которое не приводит к нежелательным системным побочным эффектам. В некоторых вариантах реализации предложен способ усиления оттока слезной жидкости, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором, и его вводят в количестве, которое вызывает местный эффект. В некоторых вариантах реализации предложен способ усиления оттока слезной жидкости, дополнительно включающий локальное введение одного или более веществ, которые предотвращают переход или способствуют восстановлению никотинового ацетилхолинового рецептора из десенсибилизированного состояния. В некоторых вариантах реализации предложен способ усиления оттока слезной жидкости,

дополнительно включающий локальное введение одного или более веществ, которые предотвращают переход или уменьшают переход никотинового ацетилхолинового рецептора в десенсибилизированное состояние, или способствуют восстановлению никотинового ацетилхолинового рецептора из десенсибилизированного состояния. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00213] В некоторых вариантах реализации способа усиления оттока слезной жидкости, описанного в данном документе, указанное соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин (или Соединение 1). В некоторых вариантах реализации способов, описанных в данном документе, указанное соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах реализации способа усиления оттока слезной жидкости, описанного в данном документе, указанное соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин в форме свободного основания. В некоторых вариантах реализации способа усиления оттока слезной жидкости, описанного в данном документе, указанное соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) представляет собой цитратную соль (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина. В некоторых вариантах реализации способа усиления оттока слезной жидкости, описанного в данном документе, указанное соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) представляет собой моноцитратную соль (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина. В некоторых вариантах реализации способа усиления оттока слезной жидкости, описанного в данном документе, указанное соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) представляет собой HCl соль (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина. В некоторых вариантах реализации способа усиления оттока слезной жидкости, описанного в данном документе, указанное соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) представляет собой галактаратную соль (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина. В некоторых вариантах реализации

способа усиления оттока слезной жидкости, описанного в данном документе, указанное соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) представляет собой гемигалактаратную соль (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина. В некоторых вариантах реализации способа усиления оттока слезной жидкости, описанного в данном документе, указанное соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) представляет собой моногидрат гемигалактаратной соли (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина. В некоторых вариантах реализации способа, описанного в данном документе, указанное соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) представляет собой дигидрат гемигалактарата (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина.

[00214] В некоторых вариантах реализации предложен способ усиления оттока слезной жидкости, дополнительно включающий локальное введение одного или более веществ, которые предупреждают переход или способствуют восстановлению никотинового ацетилхолинового рецептора из десенсибилизированного состояния, выбранных из протеинкиназы С (PKC) или факторов, которые активируют или повышающе модулируют PKC, цАМФ-зависимой протеинкиназы (PKA) или факторов, которые активируют или повышающе модулируют PKA, и ингибиторов кальциневрина. В некоторых вариантах реализации предложен способ усиления оттока слезной жидкости, дополнительно включающий локальное введение одного или более веществ, которые предупреждают переход или уменьшают переход никотинового ацетилхолинового рецептора в десенсибилизированное состояние, или способствуют восстановлению никотинового ацетилхолинового рецептора из десенсибилизированного состояния, выбранных из протеинкиназы С (PKC) или факторов, которые активируют или повышающе модулируют PKC, цАМФ-зависимой протеинкиназы (PKA) или факторов, которые активируют или повышающе модулируют PKA, и ингибиторов кальциневрина. В некоторых вариантах реализации предложен способ усиления оттока слезной жидкости, дополнительно включающий локальное введение протеинкиназы С (PKC) или факторов, которые активируют или повышающе модулируют PKC. В некоторых вариантах реализации предложен способ усиления оттока слезной жидкости,

дополнительно включающий локальное введение цАМФ-зависимой протеинкиназы (PKA) или факторов, которые активируют или повышающе модулируют PKA. В некоторых вариантах реализации предложен способ усиления оттока слезной жидкости, дополнительно включающий локальное введение ингибитора кальциневрина. В некоторых вариантах реализации предложен способ усиления оттока слезной жидкости, дополнительно включающий локальное введение ингибитора кальциневрина, причем указанный ингибитор кальциневрина выбран из циклоспорина, пимекролимуса и такролимуса. В некоторых вариантах реализации предложен способ усиления оттока слезной жидкости, дополнительно включающий локальное введение циклоспорина. В некоторых вариантах реализации предложен способ усиления оттока слезной жидкости, дополнительно включающий локальное введение пимекролимуса. В некоторых вариантах реализации предложен способ усиления оттока слезной жидкости, дополнительно включающий локальное введение такролимуса.

[00215] В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа усиления оттока слезной жидкости в носовую полость вводят по меньшей мере 1 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа усиления оттока слезной жидкости в носовую полость вводят по меньшей мере 5 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа усиления оттока слезной жидкости в носовую полость вводят по меньшей мере 10 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа усиления оттока слезной жидкости в носовую полость вводят по меньшей мере 25 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа усиления оттока слезной жидкости в носовую полость вводят по меньшей мере 50 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа усиления оттока слезной

жидкости в носовую полость вводят по меньшей мере 100 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа усиления оттока слезной жидкости в носовую полость вводят по меньшей мере 250 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа усиления оттока слезной жидкости в носовую полость вводят по меньшей мере 500 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа усиления оттока слезной жидкости в носовую полость вводят по меньшей мере 750 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа усиления оттока слезной жидкости в носовую полость вводят по меньшей мере 1000 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00216] В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа усиления оттока слезной жидкости в носовую полость вводят от 1 мкг до 1000 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа усиления оттока слезной жидкости в носовую полость вводят от 5 мкг до 1000 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа усиления оттока слезной жидкости в носовую полость вводят от 10 мкг до 1000 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа усиления оттока слезной жидкости в носовую полость вводят от 5 мкг до 100 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа усиления оттока слезной жидкости в носовую полость вводят от 5 мкг до 50 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации

способа усиления оттока слезной жидкости в носовую полость вводят от 10 мкг до 50 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа усиления оттока слезной жидкости в носовую полость вводят от 25 мкг до 1000 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа усиления оттока слезной жидкости в носовую полость вводят от 50 мкг до 1000 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа усиления оттока слезной жидкости в носовую полость вводят от 100 мкг до 1000 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа усиления оттока слезной жидкости в носовую полость вводят от 150 мкг до 1000 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа усиления оттока слезной жидкости в носовую полость вводят от 100 мкг до 750 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа усиления оттока слезной жидкости в носовую полость вводят от 150 мкг до 750 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа усиления оттока слезной жидкости в носовую полость вводят от 150 мкг до 600 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00217] В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа усиления оттока слезной жидкости в носовую полость вводят менее 100 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа усиления оттока слезной жидкости в носовую полость вводят менее 75 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из

вышеупомянутых вариантов реализации способа усиления оттока слезной жидкости в носовую полость вводят менее 50 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа усиления оттока слезной жидкости в носовую полость вводят менее 25 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа усиления оттока слезной жидкости в носовую полость вводят менее 15 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа усиления оттока слезной жидкости в носовую полость вводят около 75 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа усиления оттока слезной жидкости в носовую полость вводят около 50 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа усиления оттока слезной жидкости в носовую полость вводят около 25 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа усиления оттока слезной жидкости в носовую полость вводят около 10 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00218] В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа усиления оттока слезной жидкости в носовую полость вводят от 1 мкг до 100 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа усиления оттока слезной жидкости в носовую полость вводят от 1 мкг до 75 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа усиления оттока слезной жидкости в носовую полость вводят от 5 мкг до 100 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа усиления оттока слезной

жидкости в носовую полость вводят от 5 мкг до 75 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа усиления оттока слезной жидкости в носовую полость вводят от 15 мкг до 100 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа усиления оттока слезной жидкости в носовую полость вводят от 15 мкг до 75 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа усиления оттока слезной жидкости в носовую полость вводят от 25 мкг до 100 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа усиления оттока слезной жидкости в носовую полость вводят от 25 мкг до 75 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа усиления оттока слезной жидкости в носовую полость вводят от 25 мкг до 60 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00219] В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа усиления оттока слезной жидкости в носовую полость вводят от 500 мкг до 10 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа усиления оттока слезной жидкости в носовую полость вводят от 500 мкг до 5 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа усиления оттока слезной жидкости в носовую полость вводят от 500 мкг до 3 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа усиления оттока слезной жидкости в носовую полость вводят от 500 мкг до 2 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа усиления оттока слезной жидкости в носовую

полость вводят от 1 мг до 10 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа усиления оттока слезной жидкости в носовую полость вводят от 1 мг до 5 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа усиления оттока слезной жидкости в носовую полость вводят от 1 мг до 3 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа усиления оттока слезной жидкости в носовую полость вводят от 1 мг до 2 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа усиления оттока слезной жидкости в носовую полость вводят около 500 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа усиления оттока слезной жидкости в носовую полость вводят около 1 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа усиления оттока слезной жидкости в носовую полость вводят около 1,5 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа усиления оттока слезной жидкости в носовую полость вводят около 2 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа усиления оттока слезной жидкости в носовую полость вводят около 2,5 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа усиления оттока слезной жидкости в носовую полость вводят около 3 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа усиления оттока слезной жидкости в носовую полость вводят около 4 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа усиления оттока слезной жидкости в носовую полость вводят около 5 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В некоторых вариантах

реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00220] В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа усиления оттока слезной жидкости в носовую полость вводят от 1 мкг до 10 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа усиления оттока слезной жидкости в носовую полость вводят от 5 мкг до 10 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа усиления оттока слезной жидкости в носовую полость вводят от 10 мкг до 10 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа усиления оттока слезной жидкости в носовую полость вводят от 25 мкг до 10 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа усиления оттока слезной жидкости в носовую полость вводят от 50 мкг до 10 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа усиления оттока слезной жидкости в носовую полость вводят от 100 мкг до 10 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа усиления оттока слезной жидкости в носовую полость вводят от 150 мкг до 10 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00221] В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа усиления оттока слезной жидкости в носовую полость вводят от 1 мкг до 10 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа усиления оттока слезной жидкости в носовую полость вводят от 1 мкг до 5 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из

вышеупомянутых вариантов реализации способа усиления оттока слезной жидкости в носовую полость вводят от 1 мкг до 4 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа усиления оттока слезной жидкости в носовую полость вводят от 1 мкг до 3 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа усиления оттока слезной жидкости в носовую полость вводят от 1 мкг до 2 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа усиления оттока слезной жидкости в носовую полость вводят от 1 мкг до 1 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа усиления оттока слезной жидкости в носовую полость вводят от 1 мкг до 750 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа усиления оттока слезной жидкости в носовую полость вводят от 1 мкг до 600 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа усиления оттока слезной жидкости в носовую полость вводят от 1 мкг до 100 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа усиления оттока слезной жидкости в носовую полость вводят от 1 мкг до 50 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00222] В любом из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 0,1 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 0,2 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 0,5 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa)

или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 1 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 2 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 3 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 4 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 5 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 6 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 7 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 8 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 9 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 10 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 12 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 15 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 20 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации

фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 25 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 30 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 40 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит около 50 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00223] В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит от около 5 мг/мл до 200 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит от около 10 мг/мл до 200 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит от около 5 мг/мл до 100 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит от около 10 мг/мл до 75 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит от около 10 мг/мл до 50 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит от около 10 мг/мл до 30 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит от около 5 мг/мл до 50 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В некоторых вариантах реализации

соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00224] В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит от около 10 мг/мл до 25 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит от около 10 мг/мл до 50 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит от около 20 мг/мл до 50 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе содержит от около 30 мг/мл до 75 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00225] В любом из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе составляет около 10-200 мкл. В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе составляет около 10-150 мкл. В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе составляет около 10-100 мкл. В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе составляет около 50-200 мкл. В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе составляет около 100-200 мкл. В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе составляет около 50-100 мкл. В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе составляет около 10-150 мкл. В другом варианте реализации фармацевтическая лекарственная форма для применения в указанном способе составляет около 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160,

170, 180, 190 или 200 мкл. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00226] В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа усиления оттока слезной жидкости соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят один раз в сутки. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа усиления оттока слезной жидкости соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят по меньшей мере один раз в сутки. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа усиления оттока слезной жидкости соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят два раза в сутки. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа усиления оттока слезной жидкости соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят по меньшей мере два раза в сутки. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа усиления оттока слезной жидкости соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят три раза в сутки. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа усиления оттока слезной жидкости соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят по меньшей мере три раза в сутки. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа усиления оттока слезной жидкости соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в течение одного дня. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа усиления оттока слезной жидкости соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в течение по меньшей мере двух дней. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа усиления оттока слезной жидкости соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в течение по меньшей мере трех дней. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа усиления оттока слезной жидкости соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в течение по меньшей мере четырех дней. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа усиления оттока слезной

жидкости соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в течение по меньшей мере пяти дней. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа усиления оттока слезной жидкости соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в течение по меньшей мере семи дней. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа усиления оттока слезной жидкости соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в течение по меньшей мере десяти дней. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа усиления оттока слезной жидкости соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в течение по меньшей мере четырнадцати дней. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа усиления оттока слезной жидкости соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в течение по меньшей мере двадцати одного дня. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа усиления оттока слезной жидкости соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в течение по меньшей мере тридцати дней. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00227] В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа усиления оттока слезной жидкости соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в ноздри поочередно. Например, соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в одну ноздрю, а затем в другую ноздрю по истечении определенного времени. В другом варианте реализации соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в обе ноздри. Например, соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в одну ноздрю, а затем в другую ноздрю в то же время или сразу после первой ноздри. В другом варианте реализации соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в одну ноздрю. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00228] В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа усиления оттока слезной жидкости соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость в виде жидкости, суспензии, аэрозоля, геля, мази, сухого порошка, крема, пасты, лосьона или бальзама. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа усиления оттока слезной жидкости соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость в виде жидкости. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа усиления оттока слезной жидкости соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость в виде суспензии. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа усиления оттока слезной жидкости соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость в виде аэрозоля. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа усиления оттока слезной жидкости соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость в виде геля. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа усиления оттока слезной жидкости соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость в виде мази. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа усиления оттока слезной жидкости соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость в виде сухого порошка. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа усиления оттока слезной жидкости соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость в виде крема. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа усиления оттока слезной жидкости соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость в виде пасты. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа усиления оттока слезной жидкости соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость в виде лосьона. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа усиления оттока слезной жидкости соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость

в виде бальзама. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00229] В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа усиления оттока слезной жидкости соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость с помощью шприца, капельницы, флакона-распылителя, распылительной помпы, ингалятора, устройства для распыления порошка, парового ингалятора, пластыря, медикаментозного стика, пипетки или в виде струи жидкости. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа усиления оттока слезной жидкости соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость с помощью шприца. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа усиления оттока слезной жидкости соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость с помощью капельницы. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа усиления оттока слезной жидкости соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость с помощью флакона-распылителя. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа усиления оттока слезной жидкости соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость с помощью распылительной помпы. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа усиления оттока слезной жидкости соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость с помощью ингалятора. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа усиления оттока слезной жидкости соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость с помощью устройства для распыления порошка. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа усиления оттока слезной жидкости соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость с помощью парового ингалятора. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа усиления оттока слезной

жидкости соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость с помощью пластыря. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа усиления оттока слезной жидкости соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость с помощью медикаментозного стика. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа усиления оттока слезной жидкости соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость с помощью пипетки. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа усиления оттока слезной жидкости соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость в виде струи жидкости. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00230] В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа усиления оттока слезной жидкости происходит активация тройничного нерва. В дополнительном варианте реализации способа усиления оттока слезной жидкости происходит активация переднего решетчатого нерва. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа усиления оттока слезной жидкости происходит активация назолакримального рефлекса.

[00231] В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа усиления оттока слезной жидкости патологическое состояние, облегчаемое посредством усиления оттока слезной жидкости, представляет собой острое состояние. Острое состояние относится к состоянию с быстрым возникновением воздействия на здоровья, которое считается быстрым, непродолжительным. Острые состояния могут возникать в результате офтальмологических хирургических операций или другого офтальмологического лечения. В некоторых вариантах реализации офтальмологическая хирургическая операция представляет собой хирургию катаракты (удаление катаракты и замену хрусталика), рефракционную замену хрусталика, хирургию глаукомы, хирургию

методом ЛАСИК (лазерную коррекцию зрения), витрэктомию, фотокоагуляцию сетчатки, хирургическое восстановление отслоения сетчатки, хирургическое восстановление макулярного разрыва, удаление опухоли или образования за радужной оболочкой, заднюю склеротомию, невротомию зрительного нерва или другие способы лечения, которые снижают функцию слезной железы. В некоторых вариантах реализации офтальмологическое лечение включает лучевую терапию. В некоторых вариантах реализации лучевая терапия направлена на орбитальную область, например, в связи с лечением рака головы и/или шеи. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

Неотложные показания

[00232] Офтальмологические заболевания, описанные в данном документе, могут представлять собой острые состояния. Острое состояние относится к состоянию с быстрым возникновением воздействия на здоровья, которое считается быстрым, непродолжительным. Острые состояния могут возникать в результате офтальмологических хирургических операций или другого офтальмологического лечения. В данном документе предложен способ лечения офтальмологического заболевания, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества описанного соединения, причем указанное офтальмологическое заболевание представляет собой острое состояние. В данном документе предложен также способ лечения офтальмологического заболевания, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества описанного соединения, причем указанное офтальмологическое заболевание является результатом офтальмологической хирургической операции или офтальмологического лечения.

[00233] В некоторых вариантах реализации офтальмологическая хирургическая операция представляет собой хирургию катаракты (удаление катаракты и замену хрусталика), рефракционную замену хрусталика, хирургию глаукомы, хирургию

методом ЛАСИК (лазерную коррекцию зрения), витрэктомию, фотокоагуляцию сетчатки, хирургическое восстановление отслоения сетчатки, хирургическое восстановление макулярного разрыва, удаление опухоли или образования за радужной оболочкой, заднюю склеротомию, невротомию зрительного нерва или другие способы лечения, которые снижают функцию слезной железы.

[00234] В некоторых вариантах реализации офтальмологическое лечение включает лучевую терапию. В некоторых вариантах реализации лучевая терапия направлена на орбитальную область, например, в связи с лечением рака головы и/или шеи.

Определенна терминология

[00235] Если не указано иное, следующие термины, используемые в данной заявке, включая описание и формулу изобретения, имеют определения, приведенные ниже. Следует отметить, что в тексте данного описания и прилагаемой формулы изобретения формы единственного числа включают ссылку на множественное число, если из контекста очевидно не следует иное. В данной заявке использование слов «или» или «и» означает «и/или», если не указано иное. Кроме того, использование термина «включающий», а также других форм, таких как «включают», «включает» и «включал», не является ограничивающим. Заголовки разделов, использованные в данном документе, предназначены лишь для организационных целей, и их не следует толковать как ограничение описанного объекта изобретения.

[00236] Термины «совместное введение» или подобные термины в данном контексте включают введение выбранных терапевтических агентов одному пациенту, и включают схемы лечения, в которых указанные агенты вводят одним или разными способами введения или в одно и то же или в разное время.

[00237] Термины «эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество» в данном контексте относятся к достаточному количеству вводимого агента или соединения, которое будет до некоторой степени облегчать один или

более симптомов заболевания или патологического состояния, подлежащего лечению. Результатом может быть ослабление и/или облегчение признаков, симптомов или причин заболевания, или любое другое требуемое изменение биологической системы. Например, «эффективное количество» для терапевтического применения представляет собой такое количество фармацевтической лекарственной формы, содержащей соединение-агонист никотинового ацетилхолинового рецептора Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb), описанное в данном документе, которое необходимо для обеспечения клинически значимого уменьшения симптомов заболевания. Соответствующее «эффективное» количество в любом конкретном случае можно определить с помощью таких технологий, как исследование с повышением дозы.

[00238] Термины «индивидуум», «субъект» и «пациент» включают млекопитающих и не млекопитающих. Примеры млекопитающих включают, но не ограничиваются этим, любых членов класса млекопитающих: людей, других приматов, таких как шимпанзе, и других видов человекообразных обезьян и обезьян; сельскохозяйственных животных, таких как коровы, лошади, овцы, козы, свиньи; домашних животных, таких как кролики, собаки и кошки; лабораторных животных, включая грызунов, таких как крысы, мыши и морские свинки, и т.п. В одном варианте реализации млекопитающим является человек.

[00239] «Ткань» содержит две или более клеток. Две или более клеток могут иметь одинаковую функцию. Ткань может представлять собой соединительную ткань, эпителиальную ткань, мышечную ткань или нервную ткань. Альтернативно, ткань представляет собой кость, сухожилие (оба термина упоминаются как мышечно-скелетные тканевые трансплантаты), роговицу, кожу, сердечный клапан или вену.

[00240] «Орган» содержит две или более тканей. Две или более тканей могут осуществлять определенную функцию или группу функций. В некоторых случаях орган представляет собой легкое, рот, нос, паращитовидную железу, шишковидную железу, гипофиз, каротидную железу, слюнную железу, кожу,

желчный пузырь, поджелудочную железу, тонкий кишечник, желудок, селезенку, спинной мозг, вилочковую железу, щитовидную железу, трахею, матку или червеобразный отросток. Альтернативно, орган представляет собой надпочечник, аппендикс, головной мозг, мочевой пузырь, почку, кишечник, толстый кишечник, тонкий кишечник, печень, сердце или мышцу.

[00241] Термин «агонист никотинового ацетилхолинового рецептора» включает полные агонисты или частичные агонисты никотинового ацетилхолинового рецептора. В некоторых вариантах реализации, описанных в данном документе, агонист никотинового ацетилхолинового рецептора представляет собой соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb).

[00242] Термины «лечить», «лечение» или «процесс лечения» в данном контексте включают облегчение, смягчение или ослабление по меньшей мере одного симптома заболевания или патологического состояния, предупреждение дополнительных симптомов, предотвращение прогрессирования патологического состояния, подавление заболевания или патологического состояния, например, остановку развития заболевания или патологического состояния, облегчение заболевания или патологического состояния, инициацию регрессии заболевания или патологического состояния, облегчение состояния, обусловленного заболеванием или патологическим состоянием, или прекращение симптомов заболевания или патологического состояния. В одном варианте реализации указанное лечение представляет собой профилактическое лечение. В другом варианте реализации лечение относится к терапевтическому лечению.

[00243] Термин «не пересекает гематоэнцефалический барьер в фармакологически релевантной концентрации» в данном контексте относится к недостаточному количеству агониста никотинового ацетилхолинового рецептора (т.е. соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb)), описанного в данном документе, который проходит через гематоэнцефалический барьер, для возникновения фармакологического ответа.

[00244] Термин «нежелательные психоактивные побочные эффекты» в данном контексте относится к не предполагаемым эффектам в головном мозге, включая, но не ограничиваясь этим, тревогу, депрессию, галлюцинации, эйфорию, зависимость, нарушение/расстройство сна, бессонницу, патологические сны и ночные кошмары.

[00245] Термин «нежелательные системные побочные эффекты» в данном контексте относится к не предполагаемым эффектам в организме, включая, но не ограничиваясь этим, боль в области живота, рвоту, тошноту, запор, диарею, вздутие живота, диспепсию и сухость во рту.

[00246] Термин «составлен в лекарственную форму для предупреждения десенсибилизации» в данном контексте относится к лекарственной форме, которая не вызывает переносимость, зависимость, синдром отмены или потерю чувствительности к действию агониста никотинового ацетилхолинового рецептора (т.е. соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb)).

[00247] Термин «вызывает местный эффект» в данном контексте относится к действию агониста никотинового ацетилхолинового рецептора (т.е. соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb)) на периферический никотиновый ацетилхолиновый рецептор, и отсутствие возникновения фармакологического ответа в центральной нервной системе.

[00248] Термин «неблагоприятные условия окружающей среды» в данном контексте относится к внешним условия, включая естественные и искусственные условия. Естественные неблагоприятные условия окружающей среды включают, но не ограничиваются этим, воздействие дыма, ветра и сухого климата. Искусственные неблагоприятные условия окружающей среды включают, но не ограничиваются этим, воздействие выбросов автомобилей, промышленных предприятий и самолетов, а также условия в домах/офисах с низкой влажностью, высокой скоростью ветра или неудовлетворительным качеством воздуха. В некоторых вариантах реализации «неблагоприятные условия окружающей

среды» относятся к контролируемым неблагоприятным условиям, обычно используемым для клинических испытаний сухости глаз.

[00249] Термин «дискомфорт в глазах» включает, но не ограничивается этим, симптомы болезни сухости глаз, такие как зуд, сухость, фотофобия, размытость изображения, боль, ощущение липкости, жжение, щипание и ощущение инородного тела. В некоторых вариантах реализации дискомфорт в глазах связан с блефаритом, дисфункцией мейбомиевой железы, аллергическим конъюнктивитом, токсичностью и раздражением поверхности глаз, нарушением оттока слезной жидкости или расстройствами век.

[00250] Термин «мягкое лекарство» в данном контексте относится к лекарственному веществу, которое быстро метаболизируется в неактивную форму сразу после достижения терапевтического эффекта.

[00251] В данном контексте дозу указанного агента можно рассчитать на основании любой формы соединения, включая свободную кислоту, свободное основание или солевую форму (например, форму фармацевтически приемлемой соли). Например, в некоторых вариантах реализации дозу или концентрацию рассчитывают на основании молекулярной массы свободного основания. Аналогично, в некоторых вариантах реализации дозу или концентрацию рассчитывают на основании молекулярной массы солевой формы (например, галактарата, гемигалактарата, цитрата, моноцитрата и т.д.), как описано в данном документе.

Агонисты н икотинового ацетилхолинового рецептора

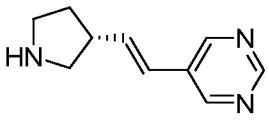
[00252] Способы, описанные в данном документе, включают локальное введение терапевтически эффективного количества агониста никотинового ацетилхолинового рецептора в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем указанный агонист никотинового ацетилхолинового рецептора представляет собой соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В некоторых вариантах реализации способов, описанных в данном документе, соединение

Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) является полным агонистом. В некоторых вариантах реализации способов, описанных в данном документе, соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) является частичным агонистом. В некоторых вариантах реализации способов, описанных в данном документе, соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин (или Соединение 1). В некоторых вариантах реализации способов, описанных в данном документе, указанное соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах реализации способов, описанных в данном документе, указанное соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин в форме свободного основания. В некоторых вариантах реализации способов, описанных в данном документе, соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) представляет собой цитратную соль (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина. В некоторых вариантах реализации способов, описанных в данном документе, соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) представляет собой моноцитратную соль (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина. В некоторых вариантах реализации способов, описанных в данном документе, соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) представляет собой HCl соль (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина. В некоторых вариантах реализации способов, описанных в данном документе, соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) представляет собой галактаратную соль (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина. В некоторых вариантах реализации способов, описанных в данном документе, соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) представляет собой гемигалактаратную соль (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина. В некоторых вариантах реализации способов, описанных в данном документе, указанное соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) представляет собой моногидрат гемигалактарата (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина. В некоторых вариантах реализации, описанных в данном документе, указанное соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) представляет собой дигидрат гемигалактарата (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина.

В некоторых вариантах реализации способов, описанных в данном документе, соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) представляет собой N-(5-хлорфуран-2-илкарбонил)-3,7-диазабицикло[3.3.0]октан. В некоторых вариантах реализации способов, описанных в данном документе, не вводят никотин. В WO 2010/065443, полное содержание которого включено в данный документ посредством ссылки, представлено дополнительное описание.

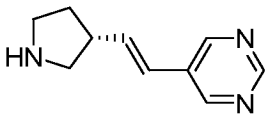
[00253] В некоторых вариантах реализации способов, описанных в данном документе, соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) является мягким лекарством.

[00254] В некоторых вариантах реализации способов, описанных в данном документе, предложено соединение Формулы (I), имеющее структуру:



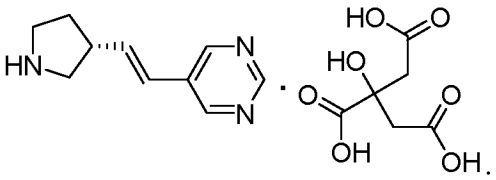
; или его фармацевтически приемлемая соль.

[00255] В некоторых вариантах реализации способов, описанных в данном документе, предложено соединение Формулы (I), имеющее структуру:



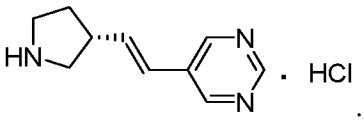
, в форме моногидрата или дигидрата гемигалактарата.

[00256] В некоторых вариантах реализации способов, описанных в данном документе, предложено соединение Формулы (I), имеющее структуру:

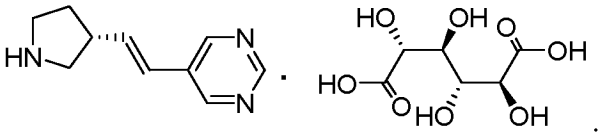


.

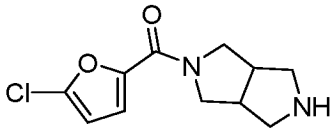
[00257] В некоторых вариантах реализации способов, описанных в данном документе, предложено соединение Формулы (I), имеющее структуру:



[00258] В некоторых вариантах реализации способов, описанных в данном документе, предложено соединение Формулы (I), имеющее структуру:



[00259] В некоторых вариантах реализации способов, описанных в данном документе, предложено соединение Формулы (II), имеющее структуру:

; или его фармацевтически приемлемая соль.

Полиморфы

[00260] Соединения по данному описанию могут кристаллизоваться более чем в одной форме, такое свойство известно как полиморфизм, и такие полиморфные формы («полиморфы») входят в объем данного изобретения. Полиморфизм, в общем, может возникать в результате изменения температуры, давления или обоих факторов. Полиморфизм также может возникать в результате изменений в процессе кристаллизации. Полиморфы могут отличаться различными физическими характеристиками, известными в данной области техники, такими как диаграмма РПД (дифрактограммы), растворимость в различных растворителях и температура плавления.

[00261] Данное описание включает различные полиморфные формы солевых форм (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина, включая гидраты и сольваты указанных солей. Такие полиморфные формы характеризуются диаграммами рентгеновской порошковой дифракции (РПД).

[00262] Один вариант реализации данного описания включает кристаллическую форму моноцитрата (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина. Другой вариант реализации данного описания включает аморфную форму моноцитрата (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина. Другой вариант реализации данного описания включает аморфную форму моноцитрата (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина, диаграмма РПД которого по существу соответствует диаграмме, представленной на Фиг. 1 в WO 2010/065443, полное содержание которого включено в данный документ посредством ссылки.

[00263] Один вариант реализации данного описания включает Форму I полиморфной формы моноцитрата (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина, которая характеризуется диаграммой РПД, содержащей по меньшей мере один из следующих пиков:

2θ
5,27
10,03
13,77
21,73

[00264] Другой вариант реализации данного описания включает Форму I полиморфной формы моноцитрата (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина, диаграмма РПД которого по существу соответствует диаграмме, представленной на Фиг. 2 в WO 2010/065443, полное содержание которого включено в данный документ посредством ссылки.

[00265] Один вариант реализации данного описания включает Форму II полиморфной формы моноцитрата (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина, которая характеризуется диаграммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей по меньшей мере один из следующих пиков:

2θ
11,02
20,01
22,06
24,66
32,13
33,35
34,61
35,96
38,65
40,23

[00266] Другой вариант реализации данного описания включает Форму II полиморфной формы моноцитрата (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина, диаграмма РПД которого по существу соответствует диаграмме, представленной на Фиг. 3 в WO 2010/065443, полное содержание которого включено в данный документ посредством ссылки.

[00267] Один вариант реализации данного описания включает Форму III полиморфной формы моноцитрата (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина, которая характеризуется диаграммой РПД, содержащей по меньшей мере один из следующих пиков:

2θ
9,43

2θ
12,24
16,24
18,38
19,18
19,48
21,52
22,89
23,08
24,28
30,77
31,27
32,36
33,09
34,86
37,26
37,63
39,47

[00268] Другой вариант реализации данного описания включает Форму III полиморфной формы моноцитрата (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина, диаграмма РПД которого по существу соответствует

диаграмме, представленной на Фиг. 4 в WO 2010/065443, полное содержание которого включено в данный документ посредством ссылки.

[00269] Один вариант реализации данного описания включает Форму IV полиморфной формы моноцитрата (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина, которая характеризуется диаграммой РПД, содержащей по меньшей мере один из следующих пиков:

2θ
5,05
10,81
14,06
15,20
17,43
23,57
24,21
25,52
26,95

[00270] Другой вариант реализации данного описания включает Форму IV полиморфной формы моноцитрата (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина, диаграмма РПД которого по существу соответствует диаграмме, представленной на Фиг. 5 в WO 2010/065443, полное содержание которого включено в данный документ посредством ссылки.

[00271] Один вариант реализации данного описания включает кристаллическую форму моно-оротата (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина.

[00272] Один вариант реализации данного описания включает Форму I полиморфной формы моно-оротата (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина, которая характеризуется диаграммой РПД, содержащей по меньшей мере один из следующих пиков:

2θ
2,55
6,54
8,66
13,26
14,56
15,98
17,47
18,53
19,30
20,26
21,05
22,02
23,14
24,32
25,56
26,87

2θ
27,84
28,76
29,53

[00273] Другой вариант реализации данного описания включает Форму I полиморфной формы моно-оротата (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина, диаграмма РПД которого по существу соответствует диаграмме, представленной на Фиг. 6 в WO 2010/065443, полное содержание которого включено в данный документ посредством ссылки.

[00274] Один вариант реализации данного описания включает кристаллическую форму мономалеата (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина.

[00275] Один вариант реализации данного описания включает Форму I полиморфной формы мономалеата (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина, которая характеризуется диаграммой РПД, содержащей по меньшей мере один из следующих пиков:

2θ
12,81
16,09
18,00
19,07
24,49

2θ
26,40
26,04
27,88

[00276] Другой вариант реализации данного описания включает Форму I полиморфной формы мономалеата (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина, диаграмма РПД которого по существу соответствует диаграмме, представленной на Фиг. 7 в WO 2010/065443, полное содержание которого включено в данный документ посредством ссылки.

[00277] Один вариант реализации данного описания включает Форму II полиморфной формы мономалеата (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина, которая характеризуется диаграммой РПД, содержащей по меньшей мере один из следующих пиков:

2θ
4,31
16,56
18,29
18,78
19,64
20,27
21,02
21,46

2θ
21,90
22,43
22,86
25,40
25,73
26,15
26,56
27,40
28,59
29,57

[00278] Другой вариант реализации данного описания включает Форму II полиморфной формы мономаналеата (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина, диаграмма РПД которого по существу соответствует диаграмме, представленной на Фиг. 8 в WO 2010/065443, полное содержание которого включено в данный документ посредством ссылки.

[00279] Как отмечено выше, солевые формы (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина могут существовать в сольватированных, например, гидратированных формах, а также в несольватированных формах. Данное изобретение включает все такие формы.

[00280] Данное изобретение также включает соединения с изотопной меткой, в которых один или более атомов заменены на атом, имеющий атомную массу или массовое число, отличное от атомной массы или массового числа, обычно встречающегося в природе. Примеры изотопов, которые можно внедрять в

соединения по данному изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора и хлора, такие как ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O и ^{17}O. Такие соединения с изотопной меткой являются пригодны в качестве исследовательских или диагностических инструментов.

Интраназальный способ введения

[00281] Способы, описанные в данном документе, включают локальное введение терапевтически эффективного количества агониста никотинового ацетилхолинового рецептора в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом. В некоторых вариантах реализации способы, описанные в данном документе, включают локальное введение терапевтически эффективного количества агониста никотинового ацетилхолинового рецептора в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем указанный агонист никотинового ацетилхолинового рецептора представляет собой соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В некоторых вариантах реализации способы, описанные в данном документе, включают локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость в виде жидкости, суспензии, аэрозоля, геля, мази, сухого порошка, крема, пасты, лосьона или бальзама. В некоторых вариантах реализации способов, описанных в данном документе, соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость в виде жидкости. В некоторых вариантах реализации способов, описанных в данном документе, соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость в виде суспензии. В некоторых вариантах реализации способов, описанных в данном документе, соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость в виде аэрозоля. В некоторых вариантах реализации способов, описанных в данном документе, соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость в виде геля. В некоторых вариантах реализации способов, описанных в данном документе, соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость в виде мази. В некоторых вариантах реализации

способов, описанных в данном документе, соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость в виде сухого порошка. В некоторых вариантах реализации способов, описанных в данном документе, соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость в виде крема. В некоторых вариантах реализации способов, описанных в данном документе, соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость в виде пасты. В некоторых вариантах реализации способов, описанных в данном документе, соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость в виде лосьона. В некоторых вариантах реализации способов, описанных в данном документе, соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость в виде бальзама. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00282] В некоторых вариантах реализации способы, описанные в данном документе, включают локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость с помощью шприца, капельницы, флакона-распылителя, распылительной помпы, ингалятора, устройства для распыления порошка, парового ингалятора, пластыря, медикаментозного стика, пипетки или в виде струи жидкости. В некоторых вариантах реализации способов, описанных в данном документе, соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость с помощью шприца. В некоторых вариантах реализации способов, описанных в данном документе, соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость с помощью капельницы. В некоторых вариантах реализации способов, описанных в данном документе, соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость с помощью флакона-распылителя. В некоторых вариантах реализации способов, описанных в данном документе, соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость с помощью распылительной помпы. В некоторых вариантах реализации способов, описанных в данном документе, соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb)

вводят в носовую полость с помощью ингалятора. В некоторых вариантах реализации способов, описанных в данном документе, соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость с помощью устройства для распыления порошка. В некоторых вариантах реализации способов, описанных в данном документе, соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость с помощью парового ингалятора. В некоторых вариантах реализации способов, описанных в данном документе, соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость с помощью пластыря. В некоторых вариантах реализации способов, описанных в данном документе, соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость с помощью медикаментозного стика. В некоторых вариантах реализации способов, описанных в данном документе, соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость с помощью пипетки. В некоторых вариантах реализации способов, описанных в данном документе, соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость в виде струи жидкости. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00283] В другом варианте реализации соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в ноздри поочередно. Например, соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в одну ноздрю, а затем в другую ноздрю по истечении определенного времени. В другом варианте реализации соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в обе ноздри. Например, соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в одну ноздрю, а затем в другую ноздрю в то же время или сразу после первой ноздри. В другом варианте реализации соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в одну ноздрю. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00284] В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин (или Соединение 1). В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I),

(II), (IIIa) или (IIIb) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин в форме свободного основания. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) представляет собой цитратную соль (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) представляет собой моноцитратную соль (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) представляет собой HCl соль (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) представляет собой галактаратную соль (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) представляет собой гемигалактаратную соль (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) представляет собой моногидрат гемигалактаратной соли (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина. В некоторых вариантах реализации способа, описанного в данном документе, указанное соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) представляет собой дигидрат гемигалактарата (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина.

Фармацевтические лекарственные формы, способы введения доз и схемы лечения

[00285] В данном документе предложены также фармацевтические лекарственные формы агонистов никотинового ацетилхолинового рецептора для локального введения в носовую полость индивидуума. В некоторых вариантах реализации в данном документе предложена фармацевтическая лекарственная форма агониста никотинового ацетилхолинового рецептора для локального введения в носовую полость индивидуума, причем указанный агонист никотинового ацетилхолинового рецептора представляет собой соединение

Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В некоторых вариантах реализации предложена фармацевтическая лекарственная форма для локального введения в носовую полость индивидуума, содержащая соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb), составленное в лекарственную форму для предупреждения десенсибилизации, и в такой дозе, которая не является системно биодоступной. В некоторых вариантах реализации предложена фармацевтическая лекарственная форма для локального введения в носовую полость индивидуума, содержащая соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb), составленное в лекарственную форму для предупреждения десенсибилизации, и в такой дозе, которая не является системно биодоступной, и дополнительно содержащая одно или более веществ, выбранных из протеинкиназы C (PKC) или факторов, которые активируют или повышающе модулируют PKC, цАМФ-зависимой протеинкиназы (PKA) или факторов, которые активируют или повышающе активируют PKA, и ингибиторов кальциневрина. В некоторых вариантах реализации предложена фармацевтическая лекарственная форма для локального введения в носовую полость индивидуума, содержащая соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb), составленное в лекарственную форму для предупреждения десенсибилизации, и в такой дозе, которая не является системно биодоступной, дополнительно содержащая протеинкиназу C (PKC) или факторы, которые активируют или повышающе модулируют PKC. В некоторых вариантах реализации предложена фармацевтическая лекарственная форма для локального введения в носовую полость индивидуума, содержащая соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb), составленное в лекарственную форму для предупреждения десенсибилизации, и в такой дозе, которая не является системно биодоступной, дополнительно содержащая цАМФ-зависимую протеинкиназу (PKA) или факторы, которые активируют или повышающе модулируют PKA. В некоторых вариантах реализации предложена фармацевтическая лекарственная форма для локального введения в носовую полость индивидуума, содержащая соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb), составленное в лекарственную форму для предупреждения десенсибилизации, и в такой дозе, которая не является системно биодоступной, дополнительно содержащая ингибитор кальциневрина. В некоторых вариантах

реализации предложена фармацевтическая лекарственная форма для локального введения в носовую полость индивидуума, содержащая соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb), составленное в лекарственную форму для предупреждения десенсибилизации, и в такой дозе, которая не является системно биодоступной, дополнительно содержащая ингибитор кальциневрина, причем указанный ингибитор кальциневрина выбран из циклоспорина, пимекролимуса и такролимуса. В некоторых вариантах реализации предложена фармацевтическая лекарственная форма для локального введения в носовую полость индивидуума, содержащая соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb), составленное в лекарственную форму для предупреждения десенсибилизации, и в такой дозе, которая не является системно биодоступной, дополнительно содержащая ингибитор кальциневрина, причем указанный ингибитор кальциневрина представляет собой циклоспорин. В некоторых вариантах реализации предложена фармацевтическая лекарственная форма для локального введения в носовую полость индивидуума, содержащая соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb), составленное в лекарственную форму для предупреждения десенсибилизации, и в такой дозе, которая не является системно биодоступной, дополнительно содержащая ингибитор кальциневрина, причем указанный ингибитор кальциневрина представляет собой пимекролимус. В некоторых вариантах реализации предложена фармацевтическая лекарственная форма для локального введения в носовую полость индивидуума, содержащая соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb), составленное в лекарственную форму для предупреждения десенсибилизации, и в такой дозе, которая не является системно биодоступной, дополнительно содержащая ингибитор кальциневрина, причем указанный ингибитор кальциневрина представляет собой такролимус.

[00286] В некоторых вариантах реализации предложена фармацевтическая лекарственная форма для локального введения в носовую полость индивидуума, содержащая соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb), составленное в лекарственную форму для предупреждения десенсибилизации, и в такой дозе, которая не является системно биодоступной, дополнительно содержащая ингибитор кальциневрина, причем соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb)

представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин. В некоторых вариантах реализации предложена фармацевтическая лекарственная форма для локального введения в носовую полость индивидуума, содержащая соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb), составленное в лекарственную форму для предупреждения десенсибилизации, и в такой дозе, которая не является системно биодоступной, дополнительно содержащая ингибитор кальциневрина, причем соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) представляет собой цитратную соль (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина. В некоторых вариантах реализации предложена фармацевтическая лекарственная форма для локального введения в носовую полость индивидуума, содержащая соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb), составленное в лекарственную форму для предупреждения десенсибилизации, и в такой дозе, которая не является системно биодоступной, дополнительно содержащая ингибитор кальциневрина, причем соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) представляет собой моноцитратную соль (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина. В некоторых вариантах реализации предложена фармацевтическая лекарственная форма для локального введения в носовую полость индивидуума, содержащая соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb), составленное в лекарственную форму для предупреждения десенсибилизации, и в такой дозе, которая не является системно биодоступной, дополнительно содержащая ингибитор кальциневрина, причем соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) представляет собой HCl соль (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин. В некоторых вариантах реализации предложена фармацевтическая лекарственная форма для локального введения в носовую полость индивидуума, содержащая соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb), составленное в лекарственную форму для предупреждения десенсибилизации, и в такой дозе, которая не является системно биодоступной, дополнительно содержащая ингибитор кальциневрина, причем соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) представляет собой галактаратную соль (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин. В некоторых вариантах реализации предложена фармацевтическая лекарственная форма для локального введения в носовую полость индивидуума, содержащая соединение Формулы (I), (II), (IIIa)

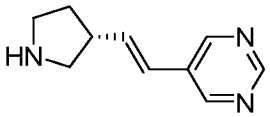
или (IIIb), составленное в лекарственную форму для предупреждения десенсибилизации, и в такой дозе, которая не является системно биодоступной, дополнительно содержащая ингибитор кальциневрина, причем соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) представляет собой N-(5-хлорфуран-2-илкарбонил)-3,7-диазабицикло[3.3.0]октан. В некоторых вариантах реализации предложена фармацевтическая лекарственная форма для локального введения в носовую полость индивидуума, содержащая соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb), составленное в лекарственную форму для предупреждения десенсибилизации, и в такой дозе, которая не является системно биодоступной, причем указанная фармацевтическая лекарственная форма не содержит никотин в любой форме. В некоторых вариантах реализации предложена фармацевтическая лекарственная форма для локального введения в носовую полость индивидуума, содержащая соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb), составленное в лекарственную форму для предупреждения десенсибилизации, и в такой дозе, которая не является системно биодоступной, причем указанная фармацевтическая лекарственная форма не содержит никотин в форме свободного основания, соль никотина, комплекс никотина или сольват никотина.

[00287] В некоторых вариантах реализации предложена фармацевтическая лекарственная форма для локального введения в носовую полость индивидуума, содержащая соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb), составленное в лекарственную форму для предупреждения десенсибилизации, и в дозе, которая не является системно биодоступной, причем соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) селективно связывается с по меньшей мере одним подтипом периферического никотинового ацетилхолинового рецептора, выбранным из альфа3бета4, альфа4бета2 и альфа 7. В некоторых вариантах реализации предложена фармацевтическая лекарственная форма для локального введения в носовую полость индивидуума, содержащая соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb), составленное в лекарственную форму для предупреждения десенсибилизации, и в дозе, которая не является системно биодоступной, причем соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором подтипа

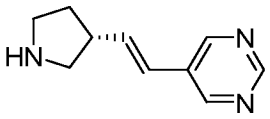
альфа3бета4. В некоторых вариантах реализации предложена фармацевтическая лекарственная форма для локального введения в носовую полость индивидуума, содержащая соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb), составленное в лекарственную форму для предупреждения десенсибилизации, и в дозе, которая не является системно биодоступной, причем соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором подтипа альфа4бета2. В некоторых вариантах реализации предложена фармацевтическая лекарственная форма для локального введения в носовую полость индивидуума, содержащая соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb), составленное в лекарственную форму для предупреждения десенсибилизации, и в дозе, которая не является системно биодоступной, причем соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором подтипа альфа7. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00288] В некоторых вариантах реализации предложена фармацевтическая лекарственная форма для локального введения в носовую полость индивидуума, содержащая соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb), составленное в лекарственную форму для предупреждения десенсибилизации, и в такой дозе, которая не является системно биодоступной, дополнительно содержащая ингибитор кальциневрина, причем соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) представляет собой мягкое лекарство. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

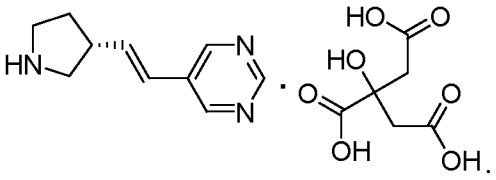
[00289] В некоторых вариантах реализации предложена фармацевтическая лекарственная форма для локального введения в носовую полость индивидуума, содержащая соединение Формулы (I), составленное в лекарственную форму для предупреждения десенсибилизации, и в такой дозе, которая не является системно биодоступной, причем соединение Формулы (I) имеет структуру:


; или его фармацевтически приемлемая соль.

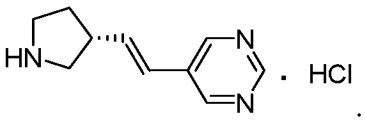
[00290] В некоторых вариантах реализации предложена фармацевтическая лекарственная форма для локального введения в носовую полость индивидуума, содержащая соединение Формулы (I), составленное в лекарственную форму для предупреждения десенсибилизации, и в такой дозе, которая не является системно биодоступной, причем соединение Формулы (I) имеет структуру:


, в форме моногидрата или дигидрата гемигалактарата; или его фармацевтически приемлемая соль.

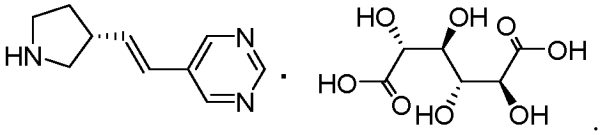
[00291] В некоторых вариантах реализации предложена фармацевтическая лекарственная форма для локального введения в носовую полость индивидуума, содержащая соединение Формулы (I), составленное в лекарственную форму для предупреждения десенсибилизации, и в такой дозе, которая не является системно биодоступной, причем соединение Формулы (I) имеет структуру:



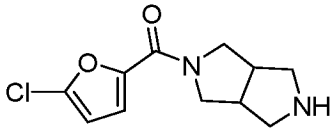
[00292] В некоторых вариантах реализации предложена фармацевтическая лекарственная форма для локального введения в носовую полость индивидуума, содержащая соединение Формулы (I), составленное в лекарственную форму для предупреждения десенсибилизации, и в такой дозе, которая не является системно биодоступной, причем соединение Формулы (I) имеет структуру:



[00293] В некоторых вариантах реализации предложена фармацевтическая лекарственная форма для локального введения в носовую полость индивидуума, содержащая соединение Формулы (II), составленное в лекарственную форму для предупреждения десенсибилизации, и в такой дозе, которая не является системно биодоступной, причем соединение Формулы (II) имеет структуру:



[00294] В некоторых вариантах реализации предложена фармацевтическая лекарственная форма для локального введения в носовую полость индивидуума, содержащая соединение Формулы (II), составленное в лекарственную форму для предупреждения десенсибилизации, и в такой дозе, которая не является системно биодоступной, причем соединение Формулы (II) имеет структуру:


; или его фармацевтически приемлемая соль.

[00295] В некоторых вариантах реализации дополнительно описана фармацевтическая лекарственная форма для локального введения в носовую полость индивидуума, содержащая соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb), составленное в лекарственную форму для предупреждения десенсибилизации, и в такой дозе, которая не приводит к нежелательным психоактивным побочным эффектам. В некоторых вариантах реализации предложена фармацевтическая лекарственная форма для локального введения в носовую полость индивидуума, содержащая соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb), составленное в лекарственную форму для предупреждения десенсибилизации, и в такой дозе, которая не приводит к нежелательным психоактивным побочным эффектом, и дополнительно содержащая одно или более веществ, выбранных из протеинкиназы C (PKC) или факторов, которые активируют или повышающе модулируют PKC, цАМФ-зависимой протеинкиназы (PKA) или факторов, которые активируют или повышающе активируют PKA, и ингибиторов

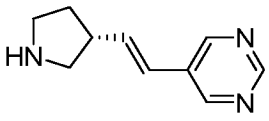
кальциневрина. В некоторых вариантах реализации предложена фармацевтическая лекарственная форма для локального введения в носовую полость индивидуума, содержащая соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb), составленное в лекарственную форму для предупреждения десенсибилизации, и в такой дозе, которая не приводит к нежелательным психоактивным побочным эффектам, дополнительно содержащая протеинкиназу С (PKC) или факторы, которые активируют или повышающе модулируют PKC. В некоторых вариантах реализации предложена фармацевтическая лекарственная форма для локального введения в носовую полость индивидуума, содержащая соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb), составленное в лекарственную форму для предупреждения десенсибилизации, и в такой дозе, которая не приводит к нежелательным психоактивным побочным эффектам, дополнительно содержащая цАМФ-зависимую протеинкиназу (PKA) или факторы, которые активируют или повышающе модулируют PKA. В некоторых вариантах реализации предложена фармацевтическая лекарственная форма для локального введения в носовую полость индивидуума, содержащая соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb), составленное в лекарственную форму для предупреждения десенсибилизации, и в такой дозе, которая не приводит к нежелательным психоактивным побочным эффектам, дополнительно содержащая ингибитор кальциневрина. В некоторых вариантах реализации предложена фармацевтическая лекарственная форма для локального введения в носовую полость индивидуума, содержащая соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb), составленное в лекарственную форму для предупреждения десенсибилизации, и в такой дозе, которая не приводит к нежелательным психоактивным побочным эффектам, дополнительно содержащая ингибитор кальциневрина, причем указанный ингибитор кальциневрина выбран из циклоспорина, пимекролимуса и такролимуса. В некоторых вариантах реализации предложена фармацевтическая лекарственная форма для локального введения в носовую полость индивидуума, содержащая соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb), составленное в лекарственную форму для предупреждения десенсибилизации, и в такой дозе, которая не приводит к нежелательным психоактивным побочным эффектам, дополнительно

содержащая ингибитор кальциневрина, причем указанный ингибитор кальциневрина представляет собой циклоспорин. В некоторых вариантах реализации предложена фармацевтическая лекарственная форма для локального введения в носовую полость индивидуума, содержащая соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb), составленное в лекарственную форму для предупреждения десенсибилизации, и в такой дозе, которая не приводит к нежелательным психоактивным побочным эффектам, дополнительно содержащая ингибитор кальциневрина, причем указанный ингибитор кальциневрина представляет собой пимекролимус. В некоторых вариантах реализации предложена фармацевтическая лекарственная форма для локального введения в носовую полость индивидуума, содержащая соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb), составленное в лекарственную форму для предупреждения десенсибилизации, и в такой дозе, которая не приводит к нежелательным психоактивным побочным эффектам, дополнительно содержащая ингибитор кальциневрина, причем указанный ингибитор кальциневрина представляет собой такролимус.

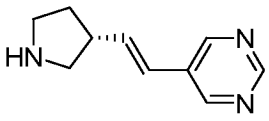
[00296] В некоторых вариантах реализации предложена фармацевтическая лекарственная форма для локального введения в носовую полость индивидуума, содержащая соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb), составленное в лекарственную форму для предупреждения десенсибилизации, и в такой дозе, которая не приводит к нежелательным психоактивным побочным эффектам, дополнительно содержащая ингибитор кальциневрина, причем соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) представляет собой мягкое лекарство. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00297] В некоторых вариантах реализации предложена фармацевтическая лекарственная форма для локального введения в носовую полость индивидуума, содержащая соединение Формулы (I), составленное в лекарственную форму для предупреждения десенсибилизации, и в такой дозе, которая не приводит к

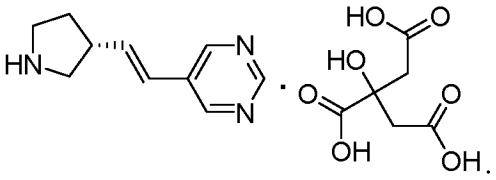
нежелательным психоактивным побочным эффектам, причем соединение Формулы (I) имеет структуру:


; или его фармацевтически приемлемая соль.

[00298] В некоторых вариантах реализации предложена фармацевтическая лекарственная форма для локального введения в носовую полость индивидуума, содержащая соединение Формулы (I), составленное в лекарственную форму для предупреждения десенсибилизации, и в такой дозе, которая не приводит к нежелательным психоактивным побочным эффектам, причем соединение Формулы (I) имеет структуру:

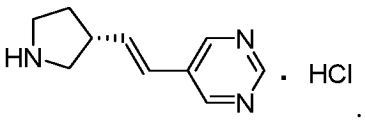

, в форме моногидрата или дигидрата гемигалактарата; или его фармацевтически приемлемая соль.

[00299] В некоторых вариантах реализации предложена фармацевтическая лекарственная форма для локального введения в носовую полость индивидуума, содержащая соединение Формулы (I), составленное в лекарственную форму для предупреждения десенсибилизации, и в такой дозе, которая не приводит к нежелательным психоактивным побочным эффектам, причем соединение Формулы (I) имеет структуру:

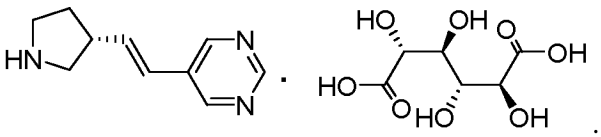


[00300] В некоторых вариантах реализации предложена фармацевтическая лекарственная форма для локального введения в носовую полость индивидуума, содержащая соединение Формулы (I), составленное в лекарственную форму для предупреждения десенсибилизации, и в такой дозе, которая не приводит к

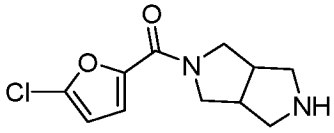
нежелательным психоактивным побочным эффектам, причем соединение Формулы (I) имеет структуру:



[00301] В некоторых вариантах реализации предложена фармацевтическая лекарственная форма для локального введения в носовую полость индивидуума, содержащая соединение Формулы (I), составленное в лекарственную форму для предупреждения десенсибилизации, и в такой дозе, которая не приводит к нежелательным психоактивным побочным эффектам, причем соединение Формулы (I) имеет структуру:



[00302] В некоторых вариантах реализации предложена фармацевтическая лекарственная форма для локального введения в носовую полость индивидуума, содержащая соединение Формулы (II), составленное в лекарственную форму для предупреждения десенсибилизации, и в такой дозе, которая не приводит к нежелательным психоактивным побочным эффектам, причем соединение Формулы (II) имеет структуру:


; или его фармацевтически приемлемая соль.

[00303] В некоторых вариантах реализации предложена фармацевтическая лекарственная форма для локального введения в носовую полость индивидуума, содержащая соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb), составленное в лекарственную форму для предупреждения десенсибилизации, и в дозе, которая не приводит к нежелательным психоактивным побочным эффектам, причем соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) селективно связывается с по

меньшей мере одним подтипом периферического никотинового ацетилхолинового рецептора, выбранным из альфа3бета4, альфа4бета2 и альфа 7. В некоторых вариантах реализации предложена фармацевтическая лекарственная форма для локального введения в носовую полость индивидуума, содержащая соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb), составленное в лекарственную форму для предупреждения десенсибилизации, и в дозе, которая не приводит к нежелательным психоактивным побочным эффектам, причем соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором подтипа альфа3бета4. В некоторых вариантах реализации предложена фармацевтическая лекарственная форма для локального введения в носовую полость индивидуума, содержащая соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb), составленное в лекарственную форму для предупреждения десенсибилизации, и в дозе, которая не приводит к нежелательным психоактивным побочным эффектам, причем соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором подтипа альфа4бета2. В некоторых вариантах реализации предложена фармацевтическая лекарственная форма для локального введения в носовую полость индивидуума, содержащая соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb), составленное в лекарственную форму для предупреждения десенсибилизации, и в дозе, которая не приводит к нежелательным психоактивным побочным эффектам, причем соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором подтипа альфа7. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

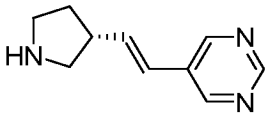
[00304] В некоторых вариантах реализации дополнительно описана фармацевтическая лекарственная форма для локального введения в носовую полость индивидуума, содержащая соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb), составленное в лекарственную форму для предупреждения десенсибилизации, и в такой дозе, которая не приводит к нежелательным системным побочным эффектам. В некоторых вариантах реализации предложена фармацевтическая

лекарственная форма для локального введения в носовую полость индивидуума, содержащая соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb), составленное в лекарственную форму для предупреждения десенсибилизации, и в такой дозе, которая не приводит к нежелательным системным побочным эффектом, и дополнительно содержащая одно или более веществ, выбранных из протеинкиназы C (PKC) или факторов, которые активируют или повышающе модулируют PKC, цАМФ-зависимой протеинкиназы (PKA) или факторов, которые активируют или повышающе активируют PKA, и ингибиторов кальциневрина. В некоторых вариантах реализации предложена фармацевтическая лекарственная форма для локального введения в носовую полость индивидуума, содержащая соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb), составленное в лекарственную форму для предупреждения десенсибилизации, и в такой дозе, которая не приводит к нежелательным системным побочным эффектам, дополнительно содержащая протеинкиназу C (PKC) или факторы, которые активируют или повышающе модулируют PKC. В некоторых вариантах реализации предложена фармацевтическая лекарственная форма для локального введения в носовую полость индивидуума, содержащая соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb), составленное в лекарственную форму для предупреждения десенсибилизации, и в такой дозе, которая не приводит к нежелательным системным побочным эффектам, дополнительно содержащая цАМФ-зависимую протеинкиназу (PKA) или факторы, которые активируют или повышающе модулируют PKA. В некоторых вариантах реализации предложена фармацевтическая лекарственная форма для локального введения в носовую полость индивидуума, содержащая соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb), составленное в лекарственную форму для предупреждения десенсибилизации, и в такой дозе, которая не приводит к нежелательным системным побочным эффектам, дополнительно содержащая ингибитор кальциневрина. В некоторых вариантах реализации предложена фармацевтическая лекарственная форма для локального введения в носовую полость индивидуума, содержащая соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb), составленное в лекарственную форму для предупреждения десенсибилизации, и в такой дозе, которая не приводит к

нежелательным системным побочным эффектам, дополнительно содержащая ингибитор кальциневрина, причем указанный ингибитор кальциневрина выбран из циклоспорина, пимекролимуса и такролимуса. В некоторых вариантах реализации предложена фармацевтическая лекарственная форма для локального введения в носовую полость индивидуума, содержащая соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb), составленное в лекарственную форму для предупреждения десенсибилизации, и в такой дозе, которая не приводит к нежелательным системным побочным эффектам, дополнительно содержащая ингибитор кальциневрина, причем указанный ингибитор кальциневрина представляет собой циклоспорин. В некоторых вариантах реализации предложена фармацевтическая лекарственная форма для локального введения в носовую полость индивидуума, содержащая соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb), составленное в лекарственную форму для предупреждения десенсибилизации, и в такой дозе, которая не приводит к нежелательным системным побочным эффектам, дополнительно содержащая ингибитор кальциневрина, причем указанный ингибитор кальциневрина представляет собой пимекролимус. В некоторых вариантах реализации предложена фармацевтическая лекарственная форма для локального введения в носовую полость индивидуума, содержащая соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb), составленное в лекарственную форму для предупреждения десенсибилизации, и в такой дозе, которая не приводит к нежелательным системным побочным эффектам, дополнительно содержащая ингибитор кальциневрина, причем указанный ингибитор кальциневрина представляет собой такролимус.

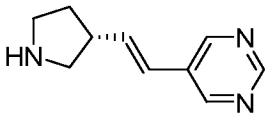
[00305] В некоторых вариантах реализации предложена фармацевтическая лекарственная форма для локального введения в носовую полость индивидуума, содержащая соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb), составленное в лекарственную форму для предупреждения десенсибилизации, и в такой дозе, которая не приводит к нежелательным системным побочным эффектам, дополнительно содержащая ингибитор кальциневрина, причем соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) представляет собой мягкое лекарство.

[00306] В некоторых вариантах реализации предложена фармацевтическая лекарственная форма для локального введения в носовую полость индивидуума, содержащая соединение Формулы (I), составленное в лекарственную форму для предупреждения десенсибилизации, и в такой дозе, которая не приводит к нежелательным системным побочным эффектам, причем соединение Формулы (I) имеет структуру:



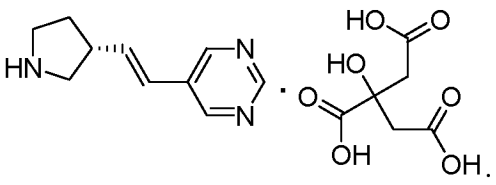
; или его фармацевтически приемлемая соль.

[00307] В некоторых вариантах реализации предложена фармацевтическая лекарственная форма для локального введения в носовую полость индивидуума, содержащая соединение Формулы (I), составленное в лекарственную форму для предупреждения десенсибилизации, и в такой дозе, которая не приводит к нежелательным системным побочным эффектам, причем соединение Формулы (I) имеет структуру:



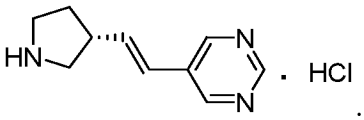
, в форме моногидрата или дигидрата гемигалактарата; или его фармацевтически приемлемая соль.

[00308] В некоторых вариантах реализации предложена фармацевтическая лекарственная форма для локального введения в носовую полость индивидуума, содержащая соединение Формулы (I), составленное в лекарственную форму для предупреждения десенсибилизации, и в такой дозе, которая не приводит к нежелательным системным побочным эффектам, причем соединение Формулы (I) имеет структуру:

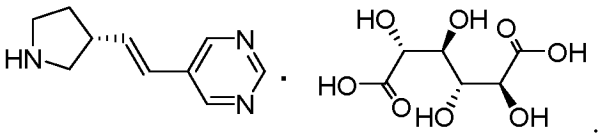


.

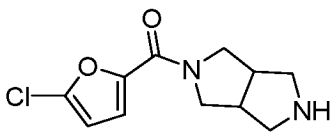
[00309] В некоторых вариантах реализации предложена фармацевтическая лекарственная форма для локального введения в носовую полость индивидуума, содержащая соединение Формулы (I), составленное в лекарственную форму для предупреждения десенсибилизации, и в такой дозе, которая не приводит к нежелательным системным побочным эффектам, причем соединение Формулы (I) имеет структуру:



[00310] В некоторых вариантах реализации предложена фармацевтическая лекарственная форма для локального введения в носовую полость индивидуума, содержащая соединение Формулы (I), составленное в лекарственную форму для предупреждения десенсибилизации, и в такой дозе, которая не приводит к нежелательным системным побочным эффектам, причем соединение Формулы (I) имеет структуру:



[00311] В некоторых вариантах реализации предложена фармацевтическая лекарственная форма для локального введения в носовую полость индивидуума, содержащая соединение Формулы (II), составленное в лекарственную форму для предупреждения десенсибилизации, и в такой дозе, которая не приводит к нежелательным системным побочным эффектам, причем соединение Формулы (II) имеет структуру:


; или его фармацевтически приемлемая соль.

[00312] В некоторых вариантах реализации предложена фармацевтическая лекарственная форма для локального введения в носовую полость индивидуума,

содержащая соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb), составленное в лекарственную форму для предупреждения десенсибилизации, и в дозе, которая не приводит к нежелательным системным побочным эффектам, причем соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) селективно связывается с по меньшей мере одним подтипом периферического никотинового ацетилхолинового рецептора, выбранным из альфа3бета4, альфа4бета2 и альфа 7. В некоторых вариантах реализации предложена фармацевтическая лекарственная форма для локального введения в носовую полость индивидуума, содержащая соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb), составленное в лекарственную форму для предупреждения десенсибилизации, и в дозе, которая не приводит к нежелательным психоактивным системным эффектам, причем соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором подтипа альфа3бета4. В некоторых вариантах реализации предложена фармацевтическая лекарственная форма для локального введения в носовую полость индивидуума, содержащая соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb), составленное в лекарственную форму для предупреждения десенсибилизации, и в дозе, которая не приводит к нежелательным системным побочным эффектам, причем соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором подтипа альфа4бета2. В некоторых вариантах реализации предложена фармацевтическая лекарственная форма для локального введения в носовую полость индивидуума, содержащая соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb), составленное в лекарственную форму для предупреждения десенсибилизации, и в дозе, которая не приводит к нежелательным психоактивным системным эффектам, причем соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором подтипа альфа7. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00313] В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанная

фармацевтическая лекарственная форма содержит около 0,1 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанная фармацевтическая лекарственная форма содержит около 0,2 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанная фармацевтическая лекарственная форма содержит около 0,5 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанная фармацевтическая лекарственная форма содержит около 1 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанная фармацевтическая лекарственная форма содержит около 2 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанная фармацевтическая лекарственная форма содержит около 3 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанная фармацевтическая лекарственная форма содержит около 4 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанная фармацевтическая лекарственная форма содержит около 5 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанная фармацевтическая лекарственная форма содержит около 6 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанная фармацевтическая лекарственная форма содержит около 7 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации

любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанная фармацевтическая лекарственная форма содержит около 8 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанная фармацевтическая лекарственная форма содержит около 9 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанная фармацевтическая лекарственная форма содержит около 10 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанная фармацевтическая лекарственная форма содержит около 12 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанная фармацевтическая лекарственная форма содержит около 15 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанная фармацевтическая лекарственная форма содержит около 20 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанная фармацевтическая лекарственная форма содержит около 25 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанная фармацевтическая лекарственная форма содержит около 30 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанная фармацевтическая лекарственная форма содержит около 40 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанная фармацевтическая

лекарственная форма содержит около 50 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00314] В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанная фармацевтическая лекарственная форма содержит от 5 мг/мл до 200 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанная фармацевтическая лекарственная форма содержит от 10 мг/мл до 200 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанная фармацевтическая лекарственная форма содержит от 5 мг/мл до 100 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанная фармацевтическая лекарственная форма содержит от 10 мг/мл до 75 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанная фармацевтическая лекарственная форма содержит от 10 мг/мл до 50 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанная фармацевтическая лекарственная форма содержит от 10 мг/мл до 30 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанная фармацевтическая лекарственная форма содержит от 5 мг/мл до 50 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00315] В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанная фармацевтическая лекарственная форма содержит от 10 мг/мл до 25 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанная фармацевтическая лекарственная форма содержит от 10 мг/мл до 50 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанная фармацевтическая лекарственная форма содержит от 20 мг/мл до 50 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанная фармацевтическая лекарственная форма содержит от 30 мг/мл до 75 мг/мл соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00316] В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанная фармацевтическая лекарственная форма содержит по меньшей мере 1 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) на одну дозу. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанная фармацевтическая лекарственная форма содержит по меньшей мере 5 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) на одну дозу. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанная фармацевтическая лекарственная форма содержит по меньшей мере 10 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) на одну дозу. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанная фармацевтическая лекарственная форма содержит по меньшей мере 25 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) на одну дозу. В другом варианте реализации любого из

вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанная фармацевтическая лекарственная форма содержит по меньшей мере 50 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) на одну дозу. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанная фармацевтическая лекарственная форма содержит по меньшей мере 100 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) на одну дозу. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанная фармацевтическая лекарственная форма содержит по меньшей мере 250 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) на одну дозу. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанная фармацевтическая лекарственная форма содержит по меньшей мере 500 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) на одну дозу. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанная фармацевтическая лекарственная форма содержит по меньшей мере 750 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) на одну дозу. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанная фармацевтическая лекарственная форма содержит по меньшей мере 1000 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) на одну дозу. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанная фармацевтическая лекарственная форма содержит от 1 мкг до 1000 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) на одну дозу. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанная фармацевтическая лекарственная форма содержит от 5 мкг до 1000 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) на одну дозу. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанная фармацевтическая лекарственная форма содержит от 10 мкг до 1000 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) на одну дозу. В другом

варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанная фармацевтическая лекарственная форма содержит от 5 мкг до 100 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) на одну дозу. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанная фармацевтическая лекарственная форма содержит от 5 мкг до 50 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) на одну дозу. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанная фармацевтическая лекарственная форма содержит от 10 мкг до 50 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) на одну дозу. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанная фармацевтическая лекарственная форма содержит от 25 мкг до 1000 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) на одну дозу. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанная фармацевтическая лекарственная форма содержит от 50 мкг до 1000 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) на одну дозу. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанная фармацевтическая лекарственная форма содержит от 100 мкг до 1000 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) на одну дозу. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанная фармацевтическая лекарственная форма содержит от 150 мкг до 1000 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) на одну дозу. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанная фармацевтическая лекарственная форма содержит от 100 мкг до 750 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) на одну дозу. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанная фармацевтическая лекарственная форма содержит от 150 мкг до 750 мкг соединения Формулы (I),

(II), (IIIa) или (IIIb) на одну дозу. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанная фармацевтическая лекарственная форма содержит от 150 мкг до 600 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) на одну дозу. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00317] В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанная фармацевтическая лекарственная форма содержит менее 100 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) на одну дозу. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанная фармацевтическая лекарственная форма содержит менее 75 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) на одну дозу. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанная фармацевтическая лекарственная форма содержит менее 50 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) на одну дозу В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанная фармацевтическая лекарственная форма содержит менее 25 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) на одну дозу. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанная фармацевтическая лекарственная форма содержит менее 15 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) на одну дозу. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации способа усиления оттока слезной жидкости в носовую полость вводят около 75 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb). В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанная фармацевтическая лекарственная форма содержит около 50 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) на одну дозу. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанная фармацевтическая

лекарственная форма содержит около 25 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) на одну дозу. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанная фармацевтическая лекарственная форма содержит около 10 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) на одну дозу. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00318] В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанная фармацевтическая лекарственная форма содержит от 1 мкг до 100 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) на одну дозу. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанная фармацевтическая лекарственная форма содержит от 1 мкг до 75 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) на одну дозу. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанная фармацевтическая лекарственная форма содержит от 5 мкг до 100 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) на одну дозу. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанная фармацевтическая лекарственная форма содержит от 5 мкг до 75 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) на одну дозу. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанная фармацевтическая лекарственная форма содержит от 15 мкг до 100 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) на одну дозу. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанная фармацевтическая лекарственная форма содержит от 15 мкг до 75 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) на одну дозу. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанная фармацевтическая лекарственная форма содержит от 25 мкг до

100 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) на одну дозу. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанная фармацевтическая лекарственная форма содержит от 25 мкг до 75 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) на одну дозу. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанная фармацевтическая лекарственная форма содержит от 25 мкг до 60 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) на одну дозу. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00319] В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанная фармацевтическая лекарственная форма содержит от 500 мкг до 10 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) на одну дозу. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанная фармацевтическая лекарственная форма содержит от 500 мкг до 5 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) на одну дозу. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанная фармацевтическая лекарственная форма содержит от 500 мкг до 3 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) на одну дозу. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанная фармацевтическая лекарственная форма содержит от 500 мкг до 2 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) на одну дозу. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанная фармацевтическая лекарственная форма содержит от 1 мг до 10 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) на одну дозу. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанная фармацевтическая лекарственная форма содержит от 1 мг до 5 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) на одну

дозу. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанная фармацевтическая лекарственная форма содержит от 1 мг до 3 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) на одну дозу. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанная фармацевтическая лекарственная форма содержит от 1 мг до 2 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) на одну дозу. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанная фармацевтическая лекарственная форма содержит около 500 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) на одну дозу. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанная фармацевтическая лекарственная форма содержит около 1 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) на одну дозу. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанная фармацевтическая лекарственная форма содержит около 1,5 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) на одну дозу. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанная фармацевтическая лекарственная форма содержит около 2 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) на одну дозу. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанная фармацевтическая лекарственная форма содержит около 2,5 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) на одну дозу. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанная фармацевтическая лекарственная форма содержит около 3 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) на одну дозу. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанная фармацевтическая лекарственная форма содержит около 4 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или

(IIIb) на одну дозу. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанная фармацевтическая лекарственная форма содержит около 5 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) на одну дозу. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00320] В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанная фармацевтическая лекарственная форма содержит от 1 мкг до 10 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) на одну дозу. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанная фармацевтическая лекарственная форма содержит от 5 мкг до 10 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) на одну дозу. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанная фармацевтическая лекарственная форма содержит от 10 мкг до 10 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) на одну дозу. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанная фармацевтическая лекарственная форма содержит от 25 мкг до 10 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) на одну дозу. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанная фармацевтическая лекарственная форма содержит от 50 мкг до 10 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) на одну дозу. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанная фармацевтическая лекарственная форма содержит от 100 мкг до 10 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) на одну дозу. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанная фармацевтическая лекарственная форма содержит от 150 мкг до 10 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) на одну дозу. В некоторых вариантах реализации

соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00321] В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанная фармацевтическая лекарственная форма содержит от 1 мкг до 10 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) на одну дозу. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанная фармацевтическая лекарственная форма содержит от 1 мкг до 5 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) на одну дозу. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанная фармацевтическая лекарственная форма содержит от 1 мкг до 4 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) на одну дозу. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанная фармацевтическая лекарственная форма содержит от 1 мкг до 3 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) на одну дозу. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанная фармацевтическая лекарственная форма содержит от 1 мкг до 2 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) на одну дозу. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанная фармацевтическая лекарственная форма содержит от 1 мкг до 1 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) на одну дозу. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанная фармацевтическая лекарственная форма содержит от 1 мкг до 750 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) на одну дозу. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанная фармацевтическая лекарственная форма содержит от 1 мкг до 600 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) на одну дозу. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов

реализации фармацевтической лекарственной формы, указанная фармацевтическая лекарственная форма содержит от 1 мкг до 100 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) на одну дозу. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанная фармацевтическая лекарственная форма содержит от 1 мкг до 50 мкг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) на одну дозу. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00322] В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанную фармацевтическую лекарственную форму вводят один раз в сутки. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанную фармацевтическую лекарственную форму вводят по меньшей мере один раз в сутки. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанную фармацевтическую лекарственную форму вводят два раза в сутки. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанную фармацевтическую лекарственную форму вводят по меньшей мере два раза в сутки. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанную фармацевтическую лекарственную форму вводят три раза в сутки. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанную фармацевтическую лекарственную форму вводят по меньшей мере три раза в сутки. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанную фармацевтическую лекарственную форму вводят четыре раза в сутки. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанную фармацевтическую

лекарственную форму вводят по меньшей мере четыре раза в сутки. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанную фармацевтическую лекарственную форму вводят пять раз в сутки. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанную фармацевтическую лекарственную форму вводят по меньшей мере пять раз в сутки. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанную фармацевтическую лекарственную форму вводят шесть раз в сутки. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанную фармацевтическую лекарственную форму вводят по меньшей мере шесть раз в сутки. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанную фармацевтическую лекарственную форму вводят семь раз в сутки. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанную фармацевтическую лекарственную форму вводят по меньшей мере семь раз в сутки. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанную фармацевтическую лекарственную форму вводят восемь раз в сутки. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанную фармацевтическую лекарственную форму вводят по меньшей мере восемь раз в сутки. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанную фармацевтическую лекарственную форму вводят девять раз в сутки. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанную фармацевтическую лекарственную форму вводят по меньшей мере девять раз в сутки. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной

формы, указанную фармацевтическую лекарственную форму вводят десять раз в сутки. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанную фармацевтическую лекарственную форму вводят по меньшей мере десять раз в сутки.

[00323] В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанную фармацевтическую лекарственную форму вводят в течение одного дня. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанную фармацевтическую лекарственную форму вводят в течение по меньшей мере двух дней. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанную фармацевтическую лекарственную форму вводят в течение по меньшей мере трех дней. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанную фармацевтическую лекарственную форму вводят в течение по меньшей мере четырех дней. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанную фармацевтическую лекарственную форму вводят в течение по меньшей мере пяти дней. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанную фармацевтическую лекарственную форму вводят в течение по меньшей мере семи дней. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанную фармацевтическую лекарственную форму вводят в течение по меньшей мере десяти дней. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанную фармацевтическую лекарственную форму вводят в течение по меньшей мере четырнадцати дней. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанную фармацевтическую

лекарственную форму вводят в течение по меньшей мере двадцати одного дня. В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанную фармацевтическую лекарственную форму вводят в течение по меньшей мере тридцати дней. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00324] В другом варианте реализации любого из вышеупомянутых вариантов реализации фармацевтической лекарственной формы, указанную фармацевтическую лекарственную форму вводят в ноздри поочередно. Например, указанную фармацевтическую лекарственную форму вводят в одну ноздрю, а затем в другую ноздрю по истечении определенного времени. В другом варианте реализации указанную фармацевтическую лекарственную форму вводят в обе ноздри. Например, указанную фармацевтическую лекарственную форму вводят в одну ноздрю, а затем в другую ноздрю в то же время или сразу после первой ноздри. В другом варианте реализации указанную фармацевтическую лекарственную форму вводят в одну ноздрю. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00325] В некоторых вариантах реализации фармацевтические лекарственные формы, описанные в данном документе, вводят для профилактического и/или терапевтического лечения. В некоторых терапевтических применениях фармацевтические лекарственные формы вводят пациенту, уже страдающему от заболевания или патологического состояния, в количестве, достаточном для лечения или по меньшей мере частичной остановки по меньшей мере одного симптома заболевания или патологического состояния. Количество, эффективное для этой цели, зависит от тяжести и течения заболевания или патологического состояния, предшествующей терапии, состояния здоровья пациента, его массы и реакции на лекарства, а также от решения лечащего врача. Терапевтически эффективное количество необязательно определяют способами, включающими,

без ограничения, клиническое испытание с повышением дозы. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00326] При профилактическом применении фармацевтические лекарственные формы, описанные в данном документе, вводят пациенту, восприимчивому или имеющему иной риск возникновения конкретного заболевания, расстройства или патологического состояния. Такое количество определяют как «профилактически эффективное количество или доза». Для такого применения точное количество также зависит от состояния здоровья, массы пациента и т.п. При использовании для пациента, эффективное количество для такого применения также зависит от тяжести и течения заболевания, расстройства или патологического состояния, предшествующей терапии, состояния здоровья пациента и его реакции на лекарства, а также от решения лечащего врача.

[00327] В некоторых вариантах реализации, если состояние пациента не улучшается, то по решению врача введение фармацевтических лекарственных форм осуществляют постоянно, то есть в течение продолжительного периода времени, включая введение в течение всей жизни пациента, с целью облегчения или иного сдерживания развития, или ограничения симптомов болезни или патологического состояния пациента.

[00328] В некоторых вариантах реализации, если состояние пациента улучшается, то вводимая доза фармацевтической лекарственной формы может быть временно снижена, или введение может быть временно приостановлено на определенный период времени (т.е. «отдых от лекарства»). В конкретных вариантах реализации продолжительность отдыха от лекарства составляет от 2 дней до 1 года, включая, лишь в качестве примера, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 10 дней, 12 дней, 15 дней, 20 дней, 28 дней или более 28 дней. Уменьшение дозы во время отдыха от лекарства составляет, лишь в качестве примера, уменьшение на 10%-100%, включая, лишь в качестве примера, уменьшение на 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% и 100%.

[00329] В некоторых вариантах реализации вводимая доза фармацевтической лекарственной формы может быть временно снижена, или введение может быть временно приостановлено на определенный период времени (т.е. «отмена лекарства»). В конкретных вариантах реализации продолжительность отмены лекарства составляет от 2 дней до 1 года, включая, лишь в качестве примера, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 10 дней, 12 дней, 15 дней, 20 дней, 28 дней или более 28 дней. Уменьшение дозы во время отмены лекарства составляет, лишь в качестве примера, уменьшение на 10%-100%, включая, лишь в качестве примера, уменьшение на 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% и 100%. По истечении соответствующего периода времени необязательно возобновляют обычную схему введения доз.

[00330] В некоторых вариантах реализации, после улучшения состояния пациента, при необходимости вводят поддерживающую дозу. Затем, в определенных вариантах реализации, уменьшают дозу или частоту введения, или оба параметра, в зависимости от симптомов, до уровня, при котором сохраняется улучшение заболевания, расстройства или патологического состояния. Однако в некоторых вариантах реализации пациент нуждается в периодическом лечении на долгосрочной основе при любом рецидиве симптомов.

[00331] Количество данного агента, которое соответствует такому количеству, варьируется в зависимости от таких факторов, как конкретная фармацевтическая лекарственная форма, болезненное состояние и его тяжесть, идентичность (например, масса, пол) субъекта или реципиента, нуждающегося в лечении, но, тем не менее, можно быть определено в соответствии с конкретными обстоятельствами, имеющими отношение к данному случаю, включая, например, конкретный вводимый агонист никотинового ацетилхолинового рецептора (т.е. соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb)), состояние, подлежащее лечению, и субъекта, подлежащего лечению.

[00332] В данном контексте фармацевтическая лекарственная форма относится к смеси соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb), описанного в данном

документе, с другими химическими компонентами (т.е. фармацевтически приемлемыми неактивными ингредиентами), такими как носители, вспомогательные вещества, связующие вещества, наполнители, суспендирующие агенты, разрыхлители, диспергирующие агенты, поверхностно-активные вещества, смазывающие вещества, окрашивающие вещества, разбавители, солюбилизаторы, увлажнители, пластификаторы, стабилизаторы, усилители проницаемости, смачивающие агенты, противопенные агенты, антиоксиданты, консерванты или одна или более их комбинаций. В некоторых вариантах реализации фармацевтические лекарственные формы, описанные в данном документе, смешаны с другими активными ингредиентами, в составе комбинированной терапии. В некоторых вариантах реализации указанные фармацевтические лекарственные формы содержат другие терапевтически ценные вещества. В других вариантах реализации фармацевтические лекарственные формы содержат другие медицинские или фармацевтические агенты, носители, адъюванты, консерванты, стабилизаторы, смачивающие или эмульгирующие агенты, ускорители растворения, соли для регуляции осмотического давления и/или буферы. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00333] В некоторых вариантах реализации фармацевтические лекарственные формы, описанные в данном документе, относятся к смеси соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) и буфера. В некоторых вариантах реализации фармацевтические лекарственные формы, описанные в данном документе, относятся к смеси соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) и фосфатного буфера. В некоторых вариантах реализации фармацевтические лекарственные формы, описанные в данном документе, относятся к смеси соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) и фосфатного буфера, причем pH фосфатного буфера составляет около 7,0. В некоторых вариантах реализации фармацевтические лекарственные формы, описанные в данном документе, относятся к смеси соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) и фосфатно-цитратного буфера. В некоторых вариантах реализации фармацевтические лекарственные формы,

описанные в данном документе, относятся к смеси соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) и фосфатно-цитратного буфера, причем pH фосфатно-цитратного буфера составляет около 6,0. В некоторых вариантах реализации фармацевтические лекарственные формы, описанные в данном документе, относятся к смеси соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) и фосфатно-цитратного буфера. В некоторых вариантах реализации фармацевтические лекарственные формы, описанные в данном документе, относятся к смеси соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) и фосфатно-цитратного буфера, причем pH фосфатно-цитратного буфера составляет около 5,0. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00334] Указанная фармацевтическая лекарственная форма облегчает введение соединения в организм. При практическом осуществлении способов, предложенных в данном документе, терапевтически эффективные количества соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb), описанного в данном документе, вводят в виде фармацевтической лекарственной формы млекопитающему, страдающему от заболевания, расстройства или патологического состояния, подлежащего лечению. В некоторых вариантах реализации млекопитающим является человек. Терапевтически эффективное количество может широко варьироваться в зависимости от тяжести заболевания, возраста и относительного состояния здоровья субъекта, эффективности используемого соединения и других факторов. Соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) можно использовать отдельно или в комбинации с одним или более терапевтическими агентами в виде компонентов различных смесей. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00335] Фармацевтические лекарственные формы, описанные в данном документе, вводят в носовую полость субъекта. Фармацевтические лекарственные формы, описанные в данном документе, включают, но не ограничиваются этим, жидкости, суспензии, аэрозоли, гели, мази, сухие порошки,

кремы, пасты, лосьоны или бальзамы. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00336] Фармацевтические лекарственные формы, содержащие соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb), описанное в данном документе, производят стандартным способом. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00337] Указанные фармацевтические лекарственные формы содержат соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb), описанное в данном документе, в качестве активного ингредиента в форме свободной кислоты или свободного основания, или в форме фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) представлено в форме свободного основания. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) представлено в форме фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) представлено в форме свободного основания. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) представляет собой HCl соль. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) представляет собой цитратную соль. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) представляет собой моноцитратную соль. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) представляет собой галактаратную соль. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) представляет собой гемигалактаратную соль. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) представляет собой моногидрат гемигалактарата. Кроме того, способы и фармацевтические лекарственные формы, описанные в данном документе, включают применение *N*-оксидов (если это уместно), кристаллических форм, аморфных фаз, а также активных метаболитов указанных соединений Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb), обладающих активностью того же

типа. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb), описанное в данном документе, может существовать в несольватированной форме или в сольватированных формах с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и т.п. Сольватированные формы соединений Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb), предложенных в данном документе, также считаются описанными в данном документе. В некоторых вариантах реализации указанные соединения могут существовать в виде таутомеров. Все таутомеры входят в объем описания соединений Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb), предложенных в данном документе. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00338] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) существуют в форме энантиомеров, диастереомеров или в других стереизомерных формах. Соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb), описанные в данном документе, включают все энантиомерные, диастереомерные и эпимерные формы, а также их смеси. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00339] В некоторых вариантах реализации фармацевтические лекарственные формы, предложенные в данном документе, содержат один или более консервантов для подавления действия микробов. Пригодные консерванты включают ртутьсодержащие вещества, такие как мерфен и тиомерсал; стабилизированный диоксид хлора; и четвертичные аммониевые соединения, такие как хлорид бензалкония, бромид цетилтриметиламмония и хлорид цетилпиридиния.

[00340] В некоторых вариантах реализации фармацевтические лекарственные формы, описанные в данном документе, улучшены благодаря антиоксидантам, агентам, образующим хелаты с металлами, тиолсодержащим соединениям и другим агентам общего стабилизирующего действия. Примеры таких

стабилизирующих агентов включают, но не ограничиваются этим:(a) от около 0,5% до около 2% мас./об. глицерина, (b) от около 0,1% до около 1% мас./об. метионина, (c) от около 0,1% до около 2% мас./об. монотиоглицерина, (d) от около 1 мМ до около 10 мМ ЭДТК, (e) от около 0,01% до около 2% мас./об. аскорбиновой кислоты, (f) от 0,003% до около 0,02% мас./об. полисорбата 80, (g) от 0,001% до около 0,05% мас./об. полисорбата 20, (h) аргинин, (i) гепарин, (j) сульфат декстрана, (k) циклодекстрины, (l) пентозан-полисульфат и другие гепариноиды, (m) двухвалентные катионы, такие как магний и цинк; или (n) их комбинации.

[00341] Фармацевтические лекарственные формы, описанные в данном документе, которые содержат соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb), составляют в любую пригодную лекарственную форму, включая, но не ограничиваясь этим, жидкости, суспензии, аэрозоли, гели, мази, сухие порошки, кремы, пасты, лосьоны или бальзамы. Фармацевтические лекарственные формы, описанные в данном документе, которые содержат соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb), составляют в любую пригодную лекарственную форму и вводят в носовую полость с помощью шприца, капельницы, флакона-распылителя, распылительной помпы, ингалятора, устройства для распыления порошка, парового ингалятора, пластыря, медикаментозного стика, пипетки или в виде струи жидкости. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

Комбинированная терапия

[00342] В некоторых случаях уместно вводить соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) в комбинации с другим терапевтическим агентом. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[00343] В одном варианте реализации композиции и способы, описанные в данном документе, также пригодны в сочетании с другими терапевтическими

агентами, выбранными в соответствии с их конкретной пригодностью для использования против патологического состояния, подлежащего лечению. В целом, композиции, описанные в данном документе, и другие агенты в тех вариантах реализации, в которых используют комбинированную терапию, не обязательно необходимо вводить в виде одной фармацевтической лекарственной формы или композиции, и вследствие их различных физических и химических характеристик их вводят разными способами. В одном варианте реализации первоначальное введение осуществляют в соответствии с установленными протоколами, а затем, на основании наблюдаемого эффекта, дополнительно модифицируют дозу, способы введения и время введения.

[00344] В различных вариантах реализации соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят параллельно (например, одновременно, по существу одновременно или в рамках одного терапевтического протокола) или последовательно с другими терапевтическими агентами, которые выбраны в соответствии с их конкретной пригодностью для использования против патологического состояния, подлежащего лечению. В некоторых вариантах реализации определение порядка введения, количества повторных введений каждого терапевтического агента в рамках одного терапевтического протокола основано на оценке заболевания, подлежащего лечению, и состояния пациента.

[00345] В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят параллельно (например, одновременно, по существу одновременно или в рамках одного терапевтического протокола) или последовательно с другим терапевтическим агентом для лечения сухости глаз. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят параллельно (например, одновременно, по существу одновременно или в рамках одного терапевтического протокола) или последовательно с глазными каплями Restasis®. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят параллельно (например, одновременно, по существу одновременно или в рамках одного терапевтического протокола) или последовательно с искусственными слезами. В некоторых вариантах реализации

соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят параллельно (например, одновременно, по существу одновременно или в рамках одного терапевтического протокола) или последовательно с офтальмологическими стероидами.

[00346] Для комбинированной терапии, описанной в данном документе, дозы совместно вводимых соединений варьируются в зависимости от типа совместно используемого лекарства, от конкретного используемого лекарства, от заболевания или патологического состояния, подлежащего лечению, и т.д.

[00347] Отдельные соединения таких комбинаций вводят либо последовательно, либо одновременно в виде отдельных или комбинированных фармацевтических лекарственных форм. В одном варианте реализации отдельные соединения вводят одновременно в виде комбинированной фармацевтической лекарственной формы. Соответствующие дозы известных терапевтических агентов известны специалистам в данной области техники.

[00348] Комбинации, упомянутые в данном документе, для удобства применения представлены в форме фармацевтических композиций вместе с фармацевтически приемлемым разбавителем(-ями) или носителем(-ями).

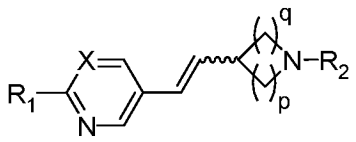
[00349] Введение комбинации агентов в данном контексте включает введение описанных агентов в виде одной композиции или в форме комбинированной терапии, когда один или более агентов вводят отдельно от по меньшей мере одного другого агента.

[00350] В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в комбинации с применением медицинского устройства. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в комбинации с применением окклюдеров слезных точек.

Иллюстративные варианты реализации изобретения

[00351] Вариант реализации I-1.Способ увеличения выработки слезной жидкости, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества

соединения Формулы (I) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (I) связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором, и соединение Формулы (I) имеет структуру:



Формула (I);

где:

волнистая линия означает E или Z геометрию вокруг двойной связи;

X представляет собой N или CR_3;

R_1 представляет собой водород, C_{1-6}алкил, галоген, $-OR_4$, $-SR_4$ или $-NR_5R_6$;

R_2 представляет собой водород, C_{1-6}алкил, арил, -C_{1-6}алкил-(арил), -арил-(C_{1-6}алкил), гетероарил, -C_{1-6}алкил-(гетероарил), -гетероарил-(C_{1-6}алкил), гетероциклоалкил, -C_{1-6}алкил(гетероциклоалкил) или циклоалкил;

R_3 представляет собой водород, C_{1-6}алкил, арил, -C_{1-6}алкил-(арил), -арил-(C_{1-6}алкил), гетероарил, -C_{1-6}алкил-(гетероарил), -гетероарил-(C_{1-6}алкил), гетероциклоалкил, -C_{1-6}алкил(гетероциклоалкил), циклоалкил, $-OR_7$, $-SR_7$, $-NR_8R_9$, $-SOR_7$ или $-SO_2R_7$, причем C_{1-6}алкильные, гетероциклоалкильные, гетероарильные и арильные группы необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из галогена, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, -OH, $-OR_7$, $-CO_2H$, $-C(O)OR_7$, $-O-C(O)R_7$, $-NR_8R_9$, $-NHC(O)R_7$, $-C(O)NR_8R_9$, $-SR_7$, $-S(O)R_7$, $-SO_2R_7$, $-NHSO_2R_7$, $-SO_2NR_8R_9$, $-C(S)NR_8R_9$, $-NHC(S)R_7$ и $-O-SO_2R_7$;

R_4, R_5 и R_6 независимо представляют собой водород или C_{1-6}алкил; и

R_7, R_8 и R_9 представляют собой водород, C_{1-6}алкил, арил, -C_{1-6}алкил-(арил), -арил-(C_{1-6}алкил), гетероарил, -C_{1-6}алкил-(гетероарил), -гетероарил-(C_{1-6}алкил), гетероциклоалкил, -C_{1-6}алкил(гетероциклоалкил) или циклоалкил, причем C_{1-}

$_6$алкильные, гетероциклоалкильные, гетероарильные и арильные группы необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, R_{10}, $-NR_{10}R_{11}$, $-CF_3$, -CN, $-NO_2$, $-C_2R_{10}$, $-N_3$, $-SO_2CH_3$, $-OR_{10}$, $-SR_{10}$, $-C(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_{10}C(=O)R_{10}$, -C (=O)R_{10}, -C (=O)OR_{10}, $-(CH_2)OR_{10}$, $-(CH_2)_2OR_{10}$, $-OC(=O)R_{10}$, $-OC(=O)NR_{10}R_{11}$ и $-NR_{10}C(=O)OR_{10}$;

R_{10} и R_{11} независимо представляют собой водород, C_{1-6}алкил, пиридил, хинолинил, пиримидинил, пиримидинил, фенил или бензил; или

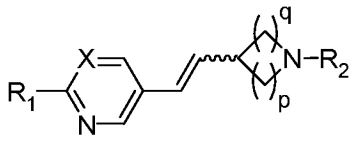
либо R_8 и R_9, либо R_{10} и R_{11} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, необязательно образуют гетероциклоалкильное кольцо;

p равен 1, 2, 3 или 4; и

q равен 1, 2 или 3;

или его энантиомер, диастереомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль.

[00352] Вариант реализации I-2.Способ лечения сухости глаз, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (I) связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором, и соединение Формулы (I) имеет структуру:



Формула (I);

где:

волнистая линия означает E или Z геометрию вокруг двойной связи;

X представляет собой N или CR_3;

R_1 представляет собой водород, C_{1-6}алкил, галоген, $-OR_4$, $-SR_4$ или $-NR_5R_6$;

R_2 представляет собой водород, C_{1-6}алкил, арил, -C_{1-6}алкил-(арил), -арил-(C_{1-6}алкил), гетероарил, -C_{1-6}алкил-(гетероарил), -гетероарил-(C_{1-6}алкил), гетероциклоалкил, -C_{1-6}алкил(гетероциклоалкил) или циклоалкил;

R_3 представляет собой водород, C_{1-6}алкил, арил, -C_{1-6}алкил-(арил), -арил-(C_{1-6}алкил), гетероарил, -C_{1-6}алкил-(гетероарил), -гетероарил-(C_{1-6}алкил), гетероциклоалкил, -C_{1-6}алкил(гетероциклоалкил), циклоалкил, $-OR_7$, $-SR_7$, $-NR_8R_9$, $-SOR_7$ или $-SO_2R_7$, причем C_{1-6}алкильные, гетероциклоалкильные, гетероарильные и арильные группы необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из галогена, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, -OH, $-OR_7$, $-CO_2H$, $-C(O)OR_7$, $-O-C(O)R_7$, $-NR_8R_9$, $-NHC(O)R_7$, $-C(O)NR_8R_9$, $-SR_7$, $-S(O)R_7$, $-SO_2R_7$, $-NHSO_2R_7$, $-SO_2NR_8R_9$, $-C(S)NR_8R_9$, $-NHC(S)R_7$ и $-O-SO_2R_7$;

R_4, R_5 и R_6 независимо представляют собой водород или C_{1-6}алкил; и

R_7, R_8 и R_9 представляют собой водород, C_{1-6}алкил, арил, -C_{1-6}алкил-(арил), -арил-(C_{1-6}алкил), гетероарил, -C_{1-6}алкил-(гетероарил), -гетероарил-(C_{1-6}алкил), гетероциклоалкил, -C_{1-6}алкил(гетероциклоалкил) или циклоалкил, причем C_{1-6}алкильные, гетероциклоалкильные, гетероарильные и арильные группы необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, R_{10}, $-NR_{10}R_{11}$, $-CF_3$, -CN, $-NO_2$, $-C_2R_{10}$, $-N_3$, $-SO_2CH_3$, $-OR_{10}$, $-SR_{10}$, $-C(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_{10}C(=O)R_{10}$, -C (=O)R_{10}, -C (=O)OR_{10}, $-(CH_2)OR_{10}$, $-(CH_2)_2OR_{10}$, $-OC(=O)R_{10}$, $-OC(=O)NR_{10}R_{11}$ и $-NR_{10}C(=O)OR_{10}$;

R_{10} и R_{11} независимо представляют собой водород, C_{1-6}алкил, пиридил, хинолинил, пиримидинил, пиримидинил, фенил или бензил; или

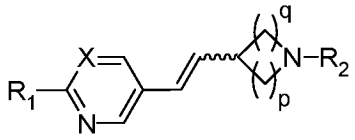
либо R_8 и R_9, либо R_{10} и R_{11} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, необязательно образуют гетероциклоалкильное кольцо;

p равен 1, 2, 3 или 4; и

q равен 1, 2 или 3;

или его энантиомер, диастереомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль.

[00353] Вариант реализации I-3. Способ облегчения дискомфорта в глазах, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (I) связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором, и соединение Формулы (I) имеет структуру:



Формула (I);

где:

волнистая линия означает E или Z геометрию вокруг двойной связи;

X представляет собой N или CR_3;

R_1 представляет собой водород, C_{1-6}алкил, галоген, $-OR_4$, $-SR_4$ или $-NR_5R_6$;

R_2 представляет собой водород, C_{1-6}алкил, арил, -C_{1-6}алкил-(арил), -арил-(C_{1-6}алкил), гетероарил, -C_{1-6}алкил-(гетероарил), -гетероарил-(C_{1-6}алкил), гетероциклоалкил, -C_{1-6}алкил(гетероциклоалкил) или циклоалкил;

R_3 представляет собой водород, C_{1-6}алкил, арил, -C_{1-6}алкил-(арил), -арил-(C_{1-6}алкил), гетероарил, -C_{1-6}алкил-(гетероарил), -гетероарил-(C_{1-6}алкил), гетероциклоалкил, -C_{1-6}алкил(гетероциклоалкил), циклоалкил, $-OR_7$, $-SR_7$, $-NR_8R_9$, $-SOR_7$ или $-SO_2R_7$, причем C_{1-6}алкильные, гетероциклоалкильные, гетероарильные и арильные группы необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из галогена, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, -OH, $-OR_7$, $-CO_2H$, $-C(O)OR_7$, $-O-C(O)R_7$, $-NR_8R_9$, $-NHC(O)R_7$, $-C(O)NR_8R_9$, $-SR_7$, $-S(O)R_7$, $-SO_2R_7$, $-NHSO_2R_7$, $-SO_2NR_8R_9$, $-C(S)NR_8R_9$, $-NHC(S)R_7$ и $-O-SO_2R_7$;

R_4, R_5 и R_6 независимо представляют собой водород или C_{1-6}алкил; и

R_7, R_8 и R_9 представляют собой водород, C_{1-6}алкил, арил, -C_{1-6}алкил-(арил), -арил-(C_{1-6}алкил), гетероарил, -C_{1-6}алкил-(гетероарил), -гетероарил-(C_{1-6}алкил), гетероциклоалкил, -C_{1-6}алкил(гетероциклоалкил) или циклоалкил, причем C_{1-6}алкильные, гетероциклоалкильные, гетероарильные и арильные группы необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, R_{10}, -$NR_{10}R_{11}$, -CF_3, -CN, -NO_2, -C_2R_{10}, -N_3, -SO_2CH_3, -OR_{10}, -SR_{10}, -C(O)$NR_{10}R_{11}$, -NR_{10}C(=O)R_{10}, -C (=O)R_{10}, -C (=O)OR_{10}, -(CH_2)OR_{10}, -(CH_2)$_2OR_{10}$, -OC(=O)R_{10}, -OC(=O)$NR_{10}R_{11}$ и -NR_{10}C(=O)OR_{10};

R_{10} и R_{11} независимо представляют собой водород, C_{1-6}алкил, пиридил, хинолинил, пиримидинил, пиримидинил, фенил или бензил; или

либо R_8 и R_9, либо R_{10} и R_{11} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, необязательно образуют гетероциклоалкильное кольцо;

p равен 1, 2, 3 или 4; и

q равен 1, 2 или 3;

или его энантиомер, диастереомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль.

[00354] Вариант реализации I-4.Способ по любому из вариантов реализации I-1 – I-3, отличающийся тем, что X представляет собой N.

[00355] Вариант реализации I-5.Способ по любому из вариантов реализации I-1 – I-4, отличающийся тем, что R_2 представляет собой водород.

[00356] Вариант реализации I-6.Способ по любому из вариантов реализации I-1 – I-5, отличающийся тем, что R_1 представляет собой водород, C_{1-6}алкил, -OR_4 или -NR_5R_6.

[00357] Вариант реализации I-7.Способ по любому из вариантов реализации I-1 – I-5, отличающийся тем, что R_1 представляет собой водород.

[00358] Вариант реализации I-8.Способ по любому из вариантов реализации I-1 – I-7, отличающийся тем, что q равен 1.

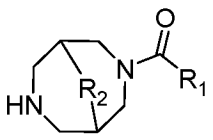
[00359] Вариант реализации I-9.Способ по любому из вариантов реализации I-1 – I-7, отличающийся тем, что p равен 2.

[00360] Вариант реализации I-10. Способ по любому из вариантов реализации I-1 – I-9, отличающийся тем, что волнистая линия означает E геометрию вокруг двойной связи.

[00361] Вариант реализации I-11. Способ по любому из вариантов реализации I-1 – I-10, отличающийся тем, что соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин.

[00362] Вариант реализации I-12. Способ по любому из вариантов реализации I-1 – I-10, отличающийся тем, что соединение Формулы (I) представляет собой моноцитратную соль (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина.

[00363] Вариант реализации I-13. Способ увеличения выработки слезной жидкости, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (II) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (II) связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором, и соединение Формулы (II) имеет структуру:



Формула (II);

где:

R_1представляетсобой C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{3-8}гетероциклоалкил, C_{3-8}циклоалкилилигетероарил, необязательнозамещенныйодним-

тремяневодороднымизаместителями, независимовыбраннымиизC1-6алкила, C2-6алкенила, C2-6алкинила, C3-8гетероциклоалкила, C3-8циклоалкила, гетероарила, арила, -C1-6алкил-(арила), -арил-(C1-6алкила), гетероарила, -C1-6алкил-(гетероарила), -гетероарил-(C1-6алкила), галогена, -CN, -NO2, -OR3, -NR4R5, -CF3, -C2R3, -SR3, -N3, -C(O)NR4R5, -NR4C(O)R3, -C(O)R3, -C(O)OR3, -OC(O)R3, -OC(O)NR4R5, -NR4C(O)OR3, -SO2R3, -NR4SO2R5и -SO2NR4R5;

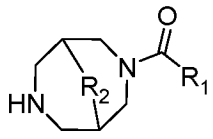
R2 представляет собой связь или -CH2-;

R3 представляет собой водород, C1-6алкил, C3-8циклоалкил, C3-8гетероциклоалкил, арил, -C1-6алкил-(арил), -арил-(C1-6алкил) или гетероарил; и

R4 и R5 независимо представляют собой водород, C1-6алкил, C3-8циклоалкил, C3-8гетероциклоалкил, арил, -C1-6алкил-(арил), -арил-(C1-6алкил) или гетероарил; или R4 и R5 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкильное кольцо;

или его фармацевтически приемлемая соль.

[00364] Вариант реализации I-14. Способ лечения сухости глаз, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (II) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (II) связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором, и соединение Формулы (II) имеет структуру:



Формула (II);

где:

R1представляетсобой C1-6алкил, C2-6алкенил, C2-6алкинил, C3-8гетероциклоалкил, C3-8циклоалкилилигетероарил, необязательнозамещенныйодним-тремяневодороднымизаместителями, независимовыбраннымиизC1-6алкила, C2-

$_6$алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{3-8}гетероциклоалкила, C_{3-8}циклоалкила, гетероарила, арила, -C_{1-6}алкил-(арила), -арил-(C_{1-6}алкила), гетероарила, -C_{1-6}алкил-(гетероарила), -гетероарил-(C_{1-6}алкила), галогена, -CN, -NO_2, -OR_3, -NR_4R_5, -CF_3, -C_2R_3, -SR_3, -N_3, -C(O)NR_4R_5, -NR_4C(O)R_3, -C(O)R_3, -C(O)OR_3, -OC(O)R_3, -OC(O)NR_4R_5, -NR_4C(O)OR_3, -SO_2R_3, -$NR_4SO_2R_5$и -$SO_2NR_4R_5$;

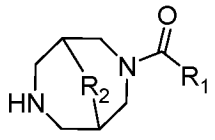
R_2 представляет собой связь или -CH_2-;

R_3 представляет собой водород, C_{1-6}алкил, C_{3-8}циклоалкил, C_{3-8}гетероциклоалкил, арил, -C_{1-6}алкил-(арил), -арил-(C_{1-6}алкил) или гетероарил; и

R_4 и R_5 независимо представляют собой водород, C_{1-6}алкил, C_{3-8}циклоалкил, C_{3-8}гетероциклоалкил, арил, -C_{1-6}алкил-(арил), -арил-(C_{1-6}алкил) или гетероарил; или R_4 и R_5 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкильное кольцо;

или его фармацевтически приемлемая соль.

[00365] Вариант реализации I-15. Способ облегчения дискомфорта в глазах, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (II) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (II) связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором, и соединение Формулы (II) имеет структуру:



Формула (II);

где:

R_1представляетсобой C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{3-8}гетероциклоалкил, C_{3-8}циклоалкилилигетероарил, необязательнозамещенныйодним-тремяневодороднымизаместителями, независимовыбраннымииз C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{3-8}гетероциклоалкила, C_{3-8}циклоалкила, гетероарила,

арила, -C_{1-6}алкил-(арила), -арил-(C_{1-6}алкила), гетероарила, -C_{1-6}алкил-(гетероарила), -гетероарил-(C_{1-6}алкила), галогена, -CN, -NO_2, -OR_3, -NR_4R_5, -CF_3, -C_2R_3, -SR_3, -N_3, -$C(O)NR_4R_5$, -$NR_4C(O)R_3$, -$C(O)R_3$, -$C(O)OR_3$, -$OC(O)R_3$, -$OC(O)NR_4R_5$, -$NR_4C(O)OR_3$, -SO_2R_3, -$NR_4SO_2R_5$и -$SO_2NR_4R_5$;

R_2 представляет собой связь или -CH_2-;

R_3 представляет собой водород, C_{1-6}алкил, C_{3-8}циклоалкил, C_{3-8}гетероциклоалкил, арил, -C_{1-6}алкил-(арил), -арил-(C_{1-6}алкил) или гетероарил; и

R_4 и R_5 независимо представляют собой водород, C_{1-6}алкил, C_{3-8}циклоалкил, C_{3-8}гетероциклоалкил, арил, -C_{1-6}алкил-(арил), -арил-(C_{1-6}алкил) или гетероарил; или R_4 и R_5 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкильное кольцо;

или его фармацевтически приемлемая соль.

[00366] Вариант реализации I-16. Способ по любому из вариантов реализации I-13 – I-15, отличающийся тем, что R_1 представляет собой гетероарил, необязательно замещенный одним-тремя неводородными заместителями, независимо выбранными из C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{3-8}гетероциклоалкила, C_{3-8}циклоалкила, гетероарила, арила, -C_{1-6}алкил-(арила), -арил-(C_{1-6}алкила), гетероарила, -C_{1-6}алкил-(гетероарила), -гетероарил-(C_{1-6}алкила), галогена, -CN, -OR_3, -NR_4R_5, -CF_3, -$C(O)NR_4R_5$, -$NR_4C(O)R_3$, -$C(O)R_3$, -$C(O)OR_3$, -$OC(O)R_3$, -$OC(O)NR_4R_5$, -$NR_4C(O)OR_3$, -SO_2R_3, -$NR_4SO_2R_5$ и -$SO_2NR_4R_5$.

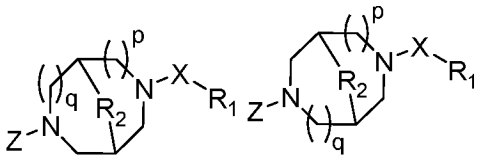
[00367] Вариант реализации I-17. Способ по любому из пп. 13-16, отличающийся тем, что R_1 представляет собой 2-фуранил, 3-фуранил, 2-оксазолил, 4-оксазолил, 5-оксазолил, 3-изоксазолил, 4-изоксазолил, 5-изоксазолил, 1,3,4-оксадиазол-2-ил, 1,2,4-оксадиазол-3-ил, 1,2,4-оксадиазол-5-ил, 2-тиазолил, 4-тиазолил, 5-тиазолил, 3-изотиазолил, 4-изотиазолил, 5-изотиазолил, 1,3,4-тиадиазол-2-ил, 1,2,4-тиадиазол-3-ил, 1,2,4-тиадиазол-5-ил или 4-пиридинил.

[00368] Вариант реализации I-18. Способ по любому из вариантов реализации I-13 – I-17, отличающийся тем, что R_2 представляет собой связь.

[00369] Вариант реализации I-19. Способ по любому из вариантов реализации I-13 – I-17, отличающийся тем, что R_2 представляет собой $-CH_2-$.

[00370] Вариант реализации I-20. Способ по любому из вариантов реализации I-13 – I-17, отличающийся тем, что соединение Формулы (II) представляет собой N-(5-хлорфуран-2-илкарбонил)-3,7-диазабицикло[3.3.0]октан.

[00371] Вариант реализации I-21. Способ увеличения выработки слезной жидкости, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (IIIa) или (IIIb) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (IIIa) или (IIIb) связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором, и соединение Формулы (IIIa) или (IIIb) имеет структуру:



Формула (IIIa) Формула (IIIb);

где:

X представляет собой C(O), C(S) или $S(O)_n$;

Z представляет собой водород, C_{1-6}алкил или C_{1-6}галогеналкил;

n равен 1 или 2;

p равен 0 или 1;

q равен 0 или 1;

если p равен 1, то q равен 0;

если q равен 1, то p равен 0;

R_1 представляет собой $-OR_3$, $-NR_4R_5$, C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{3-8}гетероциклоалкил, C_{3-8}циклоалкил, арил или гетероарил, причем C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{3-8}гетероциклоалкил, C_{3-8}циклоалкил, арил или гетероарил необязательно замещен одним-тремя неводородными заместителями, независимо выбранными из C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{3-8}гетероциклоалкила, C_{3-8}циклоалкила, гетероарила, арила, -C_{1-6}алкил-(арила), -арил-(C_{1-6}алкила), гетероарила, -C_{1-6}алкил-(гетероарила), -гетероарил-(C_{1-6}алкила), галогена, -CN, $-NO_2$, $-OR_3$, $-NR_4R_5$, $-CF_3$, $-C_2R_3$, $-SR_3$, $-N_3$, $-C(O)NR_4R_5$, $-NR_4C(O)R_3$, $-C(O)R_3$, $-C(O)OR_3$, $-OC(O)R_3$, $-OC(O)NR_4R_5$, $-NR_4C(O)OR_3$, $-SO_2R_3$, $-NR_4SO_2R_5$ и $-SO_2NR_4R_5$;

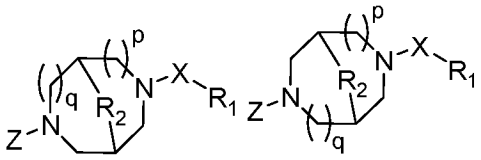
R_2 представляет собой $-CH_2-$ или $-CH_2CH_2-$;

R_3 представляет собой водород, C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{3-8}циклоалкил, C_{3-8}гетероциклоалкил, арил, -C_{1-6}алкил-(арил), -арил-(C_{1-6}алкил) или гетероарил; и

R_4 и R_5 независимо представляют собой водород, C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{3-8}циклоалкил, C_{3-8}гетероциклоалкил, арил, -C_{1-6}алкил-(арил), -арил-(C_{1-6}алкил) или гетероарил; или R_4 и R_5 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкильное кольцо;

или его фармацевтически приемлемая соль.

[00372] Вариант реализации I-22. Способ лечения сухости глаз, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (IIIa) или (IIIb) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (IIIa) или (IIIb) связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором, и соединение Формулы (IIIa) или (IIIb) имеет структуру:



Формула (IIIa) Формула (IIIb);

где:

X представляет собой C(O), C(S) или $S(O)_n$;

Z представляет собой водород, C_{1-6}алкил или C_{1-6}галогеналкил;

n равен 1 или 2;

p равен 0 или 1;

q равен 0 или 1;

если p равен 1, то q равен 0;

если q равен 1, то p равен 0;

R_1 представляет собой $-OR_3$, $-NR_4R_5$, C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{3-8}гетероциклоалкил, C_{3-8}циклоалкил, арил или гетероарил, причем C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{3-8}гетероциклоалкил, C_{3-8}циклоалкил, арил или гетероарил необязательно замещен одним-тремя неводородными заместителями, независимо выбранными из C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{3-8}гетероциклоалкила, C_{3-8}циклоалкила, гетероарила, арила, $-C_{1-6}$алкил-(арила), -арил-(C_{1-6}алкила), гетероарила, $-C_{1-6}$алкил-(гетероарила), -гетероарил-(C_{1-6}алкила), галогена, -CN, $-NO_2$, $-OR_3$, $-NR_4R_5$, $-CF_3$, $-C_2R_3$, $-SR_3$, $-N_3$, $-C(O)NR_4R_5$, $-NR_4C(O)R_3$, $-C(O)R_3$, $-C(O)OR_3$, $-OC(O)R_3$, $-OC(O)NR_4R_5$, $-NR_4C(O)OR_3$, $-SO_2R_3$, $-NR_4SO_2R_5$ и $-SO_2NR_4R_5$;

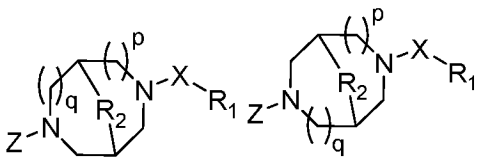
R_2 представляет собой $-CH_2-$ или $-CH_2CH_2-$;

R_3 представляет собой водород, C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{3-8}циклоалкил, C_{3-8}гетероциклоалкил, арил, -C_{1-6}алкил-(арил), -арил-(C_{1-6}алкил) или гетероарил; и

R_4 и R_5 независимо представляют собой водород, C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{3-8}циклоалкил, C_{3-8}гетероциклоалкил, арил, -C_{1-6}алкил-(арил), -арил-(C_{1-6}алкил) или гетероарил; или R_4 и R_5 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкильное кольцо;

или его фармацевтически приемлемая соль.

[00373] Вариант реализации I-23. Способ облегчения дискомфорта в глазах, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (IIIa) или (IIIb) в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем соединение Формулы (IIIa) или (IIIb) связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором, и соединение Формулы (IIIa) или (IIIb) имеет структуру:



Формула (IIIa) Формула (IIIb);

где:

X представляет собой C(O), C(S) или $S(O)_n$;

Z представляет собой водород, C_{1-6}алкил или C_{1-6}галогеналкил;

n равен 1 или 2;

p равен 0 или 1;

q равен 0 или 1;

если p равен 1, то q равен 0;

если q равен 1, то p равен 0;

R_1 представляет собой $-OR_3$, $-NR_4R_5$, C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{3-8}гетероциклоалкил, C_{3-8}циклоалкил, арил или гетероарил, причем C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{3-8}гетероциклоалкил, C_{3-8}циклоалкил, арил или гетероарил необязательно замещен одним-тремя неводородными заместителями, независимо выбранными из C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{3-8}гетероциклоалкила, C_{3-8}циклоалкила, гетероарила, арила, -C_{1-6}алкил-(арила), -арил-(C_{1-6}алкила), гетероарила, -C_{1-6}алкил-(гетероарила), -гетероарил-(C_{1-6}алкила), галогена, $-CN$, $-NO_2$, $-OR_3$, $-NR_4R_5$, $-CF_3$, $-C_2R_3$, $-SR_3$, $-N_3$, $-C(O)NR_4R_5$, $-NR_4C(O)R_3$, $-C(O)R_3$, $-C(O)OR_3$, $-OC(O)R_3$, $-OC(O)NR_4R_5$, $-NR_4C(O)OR_3$, $-SO_2R_3$, $-NR_4SO_2R_5$ и $-SO_2NR_4R_5$;

R_2 представляет собой $-CH_2-$ или $-CH_2CH_2-$;

R_3 представляет собой водород, C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{3-8}циклоалкил, C_{3-8}гетероциклоалкил, арил, -C_{1-6}алкил-(арил), -арил-(C_{1-6}алкил) или гетероарил; и

R_4 и R_5 независимо представляют собой водород, C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{3-8}циклоалкил, C_{3-8}гетероциклоалкил, арил, -C_{1-6}алкил-(арил), -арил-(C_{1-6}алкил) или гетероарил; или R_4 и R_5 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкильное кольцо;

или его фармацевтически приемлемая соль.

[00374] Вариант реализации I-24. Способ по любому из вариантов реализации I-21 – I-23, отличающийся тем, что p равен 1, и q равен 0.

[00375] Вариант реализации I-25. Способ по любому из вариантов реализации I-21 – I-23, отличающийся тем, что p равен 0, и q равен 1.

[00376] Вариант реализации I-26. Способ по любому из вариантов реализации I-21 – I-25, отличающийся тем, что R_2 представляет собой $-CH_2-$.

[00377] Вариант реализации I-27. Способ по любому из вариантов реализации I-21 – I-25, отличающийся тем, что R_2 представляет собой $-CH_2CH_2-$.

[00378] Вариант реализации I-28. Способ по любому из вариантов реализации I-21 – I-27, отличающийся тем, что Z представляет собой водород.

[00379] Вариант реализации I-29. Способ по любому из вариантов реализации I-21 – I-27, отличающийся тем, что Z представляет собой C_{1-6}алкил.

[00380] Вариант реализации I-30. Способ по любому из вариантов реализации I-21 – I-29, отличающийся тем, что X представляет собой C(O).

[00381] Вариант реализации I-31. Способ по любому из вариантов реализации I-1 – I-30, отличающийся тем, что соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) не пересекает гематоэнцефалический барьер в фармакологически релевантной концентрации.

[00382] Вариант реализации I-32. Способ по любому из вариантов реализации I-1 – I-31, отличающийся тем, что соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) селективно связывается с по меньшей мере одним из подтипов периферических никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, выбранных из альфа3бета4, альфа4бета2 и альфа7.

[00383] Вариант реализации I-33. Способ по любому из вариантов реализации I-1 – I-32, отличающийся тем, что соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в количестве, которое не является системно биодоступным.

[00384] Вариант реализации I-34. Способ по любому из вариантов реализации I-1 – I-33, отличающийся тем, что соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором в количестве, которое не приводит к нежелательным психоактивным побочным эффектам.

[00385] Вариант реализации I-35. Способ по любому из вариантов реализации I-1 – I-34, отличающийся тем, что соединение Формулы (I), (II), (IIIa)

или (IIIb) селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором в количестве, которое не приводит к нежелательным системным побочным эффектам.

[00386] Вариант реализации I-36. Способ по любому из вариантов реализации I-1 – I-35, дополнительно включающий локальное введение одного или более веществ, которые предотвращают переход или уменьшают переход никотинового ацетилхолинового рецептора в десенсибилизированное состояние, или способствуют восстановлению никотинового ацетилхолинового рецептора из десенсибилизированного состояния.

[00387] Вариант реализации I-37. Способ по варианту реализации I-36, отличающийся тем, что указанное одно или более веществ выбраны из протеинкиназы C (PKC) или факторов, которые активируют или повышающе модулируют PKC, цАМФ-зависимой протеинкиназы (PKA) или факторов, которые активируют или повышающе модулируют PKA, и ингибиторов кальциневрина.

[00388] Вариант реализации I-38. Способ по варианту реализации I-37, отличающийся тем, что ингибитор кальциневрина выбран из циклоспорина, пимекролимуса и такролимуса.

[00389] Вариант реализации I-39. Способ по любому из вариантов реализации I-1 – I-38, отличающийся тем, что соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят без какой-либо формы никотина.

[00390] Вариант реализации I-40. Способ по любому из вариантов реализации I-1 – I-39, отличающийся тем, что в носовую полость вводят менее 5 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb).

[00391] Вариант реализации I-41. Способ по любому из вариантов реализации I-1 – I-39, отличающийся тем, что в носовую полость вводят от 500 мкг до 5 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb).

[00392] Вариант реализации I-42. Способ по любому из вариантов реализации I-1 – I-39, отличающийся тем, что в носовую полость вводят от 1 мг до 2 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb).

[00393] Вариант реализации I-43. Способ по любому из вариантов реализации I-1 – I-39, отличающийся тем, что в носовую полость вводят около 1 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb).

[00394] Вариант реализации I-44. Способ по любому из вариантов реализации I-1 – I-39, отличающийся тем, что в носовую полость вводят около 1,5 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb).

[00395] Вариант реализации I-45. Способ по любому из вариантов реализации I-1 – I-39, отличающийся тем, что в носовую полость вводят около 2 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb).

[00396] Вариант реализации I-46. Способ по любому из вариантов реализации I-1 – I-45, отличающийся тем, что соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят по меньшей мере один раз в сутки.

[00397] Вариант реализации I-47. Способ по любому из вариантов реализации I-1 – I-45, отличающийся тем, что соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят по меньшей мере два раза в сутки.

[00398] Вариант реализации I-48. Способ по любому из вариантов реализации I-1 – I-45, отличающийся тем, что соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят по меньшей мере один раз в неделю.

[00399] Вариант реализации I-49. Способ по любому из вариантов реализации I-1 – I-48, отличающийся тем, что соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) вводят в носовую полость в виде жидкости, суспензии, аэрозоля, геля, мази, сухого порошка, крема, пасты, лосьона или бальзама.

[00400] Вариант реализации I-50. Способ по любому из вариантов реализации I-1 – I-49, отличающийся тем, что соединение Формулы (I), (II), (IIIa)

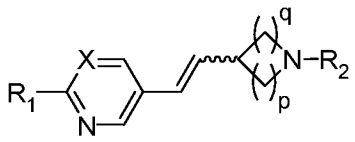
или (IIIb) вводят в носовую полость с помощью шприца, капельницы, флакона-распылителя, распылительной помпы, ингалятора, устройства для распыления порошка, парового ингалятора, пластыря, медикаментозного стика, пипетки или в виде струи жидкости.

[00401] Вариант реализации I-51. Способ по любому из вариантов реализации I-1 – I-50, отличающийся тем, что происходит активация тройничного нерва.

[00402] Вариант реализации I-52. Способ по варианту реализации I-51, отличающийся тем, что происходит активация переднего решетчатого нерва.

[00403] Вариант реализации I-53. Способ по любому из вариантов реализации I-1 – I-52, отличающийся тем, что происходит активация назолакримального рефлекса.

[00404] Вариант реализации I-54. Фармацевтическая лекарственная форма для локального введения в носовую полость индивидуума, содержащая соединение Формулы (I), составленное в лекарственную форму (a) для назального введения и (b) для предупреждения десенсибилизации периферических никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, причем соединение Формулы (I) имеет структуру:



Формула (I);

где:

волнистая линия означает E или Z геометрию вокруг двойной связи;

X представляет собой N или CR_3;

R_1 представляет собой водород, C_{1-6}алкил, галоген, $-OR_4$, $-SR_4$ или $-NR_5R_6$;

R_2 представляет собой водород, C_{1-6}алкил, арил, -C_{1-6}алкил-(арил), -арил-(C_{1-6}алкил), гетероарил, -C_{1-6}алкил-(гетероарил), -гетероарил-(C_{1-6}алкил), гетероциклоалкил, -C_{1-6}алкил(гетероциклоалкил) или циклоалкил;

R_3 представляет собой водород, C_{1-6}алкил, арил, -C_{1-6}алкил-(арил), -арил-(C_{1-6}алкил), гетероарил, -C_{1-6}алкил-(гетероарил), -гетероарил-(C_{1-6}алкил), гетероциклоалкил, -C_{1-6}алкил(гетероциклоалкил), циклоалкил, -OR_7, -SR_7, -NR_8R_9, -SOR_7 или -SO_2R_7, причем C_{1-6}алкильные, гетероциклоалкильные, гетероарильные и арильные группы необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из галогена, -CN, -NO_2, -NH_2, -OH, -OR_7, -CO_2H, -$C(O)OR_7$, -O-$C(O)R_7$, -NR_8R_9, -$NHC(O)R_7$, -$C(O)NR_8R_9$, -SR_7, -$S(O)R_7$, -SO_2R_7, -$NHSO_2R_7$, -$SO_2NR_8R_9$, -$C(S)NR_8R_9$, -$NHC(S)R_7$ и -O-SO_2R_7;

R_4, R_5 и R_6 независимо представляют собой водород или C_{1-6}алкил; и

R_7, R_8 и R_9 представляют собой водород, C_{1-6}алкил, арил, -C_{1-6}алкил-(арил), -арил-(C_{1-6}алкил), гетероарил, -C_{1-6}алкил-(гетероарил), -гетероарил-(C_{1-6}алкил), гетероциклоалкил, -C_{1-6}алкил(гетероциклоалкил) или циклоалкил, причем C_{1-6}алкильные, гетероциклоалкильные, гетероарильные и арильные группы необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, R_{10}, -$NR_{10}R_{11}$, -CF_3, -CN, -NO_2, -C_2R_{10}, -N_3, -SO_2CH_3, -OR_{10}, -SR_{10}, -$C(O)NR_{10}R_{11}$, -$NR_{10}C(=O)R_{10}$, -C (=O)R_{10}, -C (=O)OR_{10}, -$(CH_2)OR_{10}$, -$(CH_2)_2OR_{10}$, -$OC(=O)R_{10}$, -$OC(=O)NR_{10}R_{11}$ и -$NR_{10}C(=O)OR_{10}$;

R_{10} и R_{11} независимо представляют собой водород, C_{1-6}алкил, пиридил, хинолинил, пиримидинил, пиримидинил, фенил или бензил; или

либо R_8 и R_9, либо R_{10} и R_{11} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, необязательно образуют гетероциклоалкильное кольцо;

p равен 1, 2, 3 или 4; и

q равен 1, 2 или 3;

или его энантиомер, диастереомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль.

[00405] Вариант реализации I-55. Фармацевтическая лекарственная форма по варианту реализации I-54, отличающаяся тем, что X представляет собой N.

[00406] Вариант реализации I-56. Фармацевтическая лекарственная форма по варианту реализации I-54 или по варианту реализации I-55, отличающаяся тем, что R_2 представляет собой водород.

[00407] Вариант реализации I-57. Фармацевтическая лекарственная форма по любому из вариантов реализации I-54 – I-56, отличающаяся тем, что R_1 представляет собой водород, $C_{1\text{-}6}$алкил, $-OR_4$ или $-NR_5R_6$.

[00408] Вариант реализации I-58. Фармацевтическая лекарственная форма по любому из вариантов реализации I-54 – I-56, отличающаяся тем, что R_1 представляет собой водород.

[00409] Вариант реализации I-59. Фармацевтическая лекарственная форма по любому из вариантов реализации I-54 – I-58, отличающаяся тем, что q равен 1.

[00410] Вариант реализации I-60. Фармацевтическая лекарственная форма по любому из вариантов реализации I-54 – I-59, отличающаяся тем, что p равен 2.

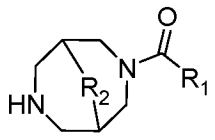
[00411] Вариант реализации I-61. Фармацевтическая лекарственная форма по любому из вариантов реализации I-54 – I-60, отличающаяся тем, что волнистая линия означает E геометрию вокруг двойной связи.

[00412] Вариант реализации I-62. Фармацевтическая лекарственная форма по любому из вариантов реализации I-54 – I-61, отличающаяся тем, что соединение Формулы (I) представляет собой (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин.

[00413] Вариант реализации I-63. Фармацевтическая лекарственная форма по любому из вариантов реализации I-54 – I-61, отличающаяся тем, что

соединение Формулы (I) представляет собой моноцитратную соль (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина.

[00414] Вариант реализации I-64. Фармацевтическая лекарственная форма для локального введения в носовую полость индивидуума, содержащая соединение Формулы (II), составленное в лекарственную форму (a) для назального введения и (b) для предупреждения десенсибилизации периферических никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, причем соединение Формулы (II) имеет структуру:



Формула (II);

где:

R_1представляетсобой C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{3-8}гетероциклоалкил, C_{3-8}циклоалкилилигетероарил, необязательнозамещенныйодним-тремяневодороднымизаместителями, независимовыбраннымииз C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{3-8}гетероциклоалкила, C_{3-8}циклоалкила, гетероарила, арила, -C_{1-6}алкил-(арила), -арил-(C_{1-6}алкила), гетероарила, -C_{1-6}алкил-(гетероарила), -гетероарил-(C_{1-6}алкила), галогена, -CN, -NO_2, -OR_3, -NR_4R_5, -CF_3, -C_2R_3, -SR_3, -N_3, -C(O)NR_4R_5, -NR_4C(O)R_3, -C(O)R_3, -C(O)OR_3, -OC(O)R_3, -OC(O)NR_4R_5, -NR_4C(O)OR_3, -SO_2R_3, -$NR_4SO_2R_5$и -$SO_2NR_4R_5$;

R_2 представляет собой связь или -CH_2-;

R_3 представляет собой водород, C_{1-6}алкил, C_{3-8}циклоалкил, C_{3-8}гетероциклоалкил, арил, -C_{1-6}алкил-(арил), -арил-(C_{1-6}алкил) или гетероарил; и

R_4 и R_5 независимо представляют собой водород, C_{1-6}алкил, C_{3-8}циклоалкил, C_{3-8}гетероциклоалкил, арил, -C_{1-6}алкил-(арил), -арил-(C_{1-6}алкил) или гетероарил; или

R_4 и R_5 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкильное кольцо;

или его фармацевтически приемлемая соль.

[00415] Вариант реализации I-65. Фармацевтическая лекарственная форма по варианту реализации I-64, отличающаяся тем, что R_1 представляет собой гетероарил, необязательно замещенный одним-тремя неводородными заместителями, независимо выбранными из C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{3-8}гетероциклоалкила, C_{3-8}циклоалкила, гетероарила, арила, -C_{1-6}алкил-(арила), -арил-(C_{1-6}алкила), гетероарила, -C_{1-6}алкил-(гетероарила), -гетероарил-(C_{1-6}алкила), галогена, -CN, -OR_3, -NR_4R_5, -CF_3, -$C(O)NR_4R_5$, -$NR_4C(O)R_3$, -$C(O)R_3$, -$C(O)OR_3$, -$OC(O)R_3$, -$OC(O)NR_4R_5$, -$NR_4C(O)OR_3$, -SO_2R_3, -$NR_4SO_2R_5$ и -$SO_2NR_4R_5$.

[00416] Вариант реализации I-66. Фармацевтическая лекарственная форма по варианту реализации I-64 или по варианту реализации I-65, отличающаяся тем, что R_1 представляет собой 2-фуранил, 3-фуранил, 2-оксазолил, 4-оксазолил, 5-оксазолил, 3-изоксазолил, 4-изоксазолил, 5-изоксазолил, 1,3,4-оксадиазол-2-ил, 1,2,4-оксадиазол-3-ил, 1,2,4-оксадиазол-5-ил, 2-тиазолил, 4-тиазолил, 5-тиазолил, 3-изотиазолил, 4-изотиазолил, 5-изотиазолил, 1,3,4-тиадиазол-2-ил, 1,2,4-тиадиазол-3-ил, 1,2,4-тиадиазол-5-ил или 4-пиридинил.

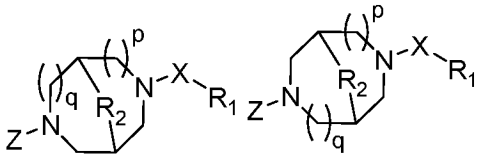
[00417] Вариант реализации I-67. Фармацевтическая лекарственная форма по любому из вариантов реализации I-64 – I-66, отличающаяся тем, что R_2 представляет собой связь.

[00418] Вариант реализации I-68. Фармацевтическая лекарственная форма по любому из вариантов реализации I-64 – I-66, отличающаяся тем, что R_2 представляет собой -CH_2-.

[00419] Вариант реализации I-69. Фармацевтическая лекарственная форма по любому из вариантов реализации I-64 – I-66, отличающаяся тем, что

соединение Формулы (II) представляет собой N-(5-хлорфуран-2-илкарбонил)-3,7-диазабицикло[3.3.0]октан.

[00420] Вариант реализации I-70. Фармацевтическая лекарственная форма для локального введения в носовую полость индивидуума, содержащая соединение Формулы (IIIa) или (IIIb), составленное в лекарственную форму (a) для назального введения и (b) для предупреждения десенсибилизации периферических никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, причем соединение Формулы (IIIa) или (IIIb) имеет структуру:



Формула (IIIa) Формула (IIIb);

где:

X представляет собой C(O), C(S) или $S(O)_n$;

Z представляет собой водород, C_{1-6}алкил или C_{1-6}галогеналкил;

n равен 1 или 2;

p равен 0 или 1;

q равен 0 или 1;

если p равен 1, то q равен 0;

если q равен 1, то p равен 0;

R_1 представляет собой $-OR_3$, $-NR_4R_5$, C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{3-8}гетероциклоалкил, C_{3-8}циклоалкил, арил или гетероарил, причем C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{3-8}гетероциклоалкил, C_{3-8}циклоалкил, арил или гетероарил необязательно замещен одним-тремя неводородными заместителями, независимо выбранными из C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{3-}

$_8$гетероциклоалкила, C_{3-8}циклоалкила, гетероарила, арила, -C_{1-6}алкил-(арила), -арил-(C_{1-6}алкила), гетероарила, -C_{1-6}алкил-(гетероарила), -гетероарил-(C_{1-6}алкила), галогена, -CN, -NO_2, -OR_3, -NR_4R_5, -CF_3, -C_2R_3, -SR_3, -N_3, -$C(O)NR_4R_5$, -$NR_4C(O)R_3$, -$C(O)R_3$, -$C(O)OR_3$, -$OC(O)R_3$, -$OC(O)NR_4R_5$, -$NR_4C(O)OR_3$, -SO_2R_3, -$NR_4SO_2R_5$ и -$SO_2NR_4R_5$;

R_2 представляет собой -CH_2- или -CH_2CH_2-;

R_3 представляет собой водород, C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{3-8}циклоалкил, C_{3-8}гетероциклоалкил, арил, -C_{1-6}алкил-(арил), -арил-(C_{1-6}алкил) или гетероарил; и

R_4 и R_5 независимо представляют собой водород, C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{3-8}циклоалкил, C_{3-8}гетероциклоалкил, арил, -C_{1-6}алкил-(арил), -арил-(C_{1-6}алкил) или гетероарил; или R_4 и R_5 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкильное кольцо;

или его фармацевтически приемлемая соль.

[00421] Вариант реализации I-71. Фармацевтическая лекарственная форма по варианту реализации I-70, отличающаяся тем, что p равен 1, и q равен 0.

[00422] Вариант реализации I-72. Фармацевтическая лекарственная форма по варианту реализации I-70, отличающаяся тем, что p равен 0, и q равен 1.

[00423] Вариант реализации I-73. Фармацевтическая лекарственная форма по любому из вариантов реализации I-70 – I-72, отличающаяся тем, что R_2 представляет собой -CH_2-.

[00424] Вариант реализации I-74. Фармацевтическая лекарственная форма по любому из вариантов реализации I-70 – I-72, отличающаяся тем, что R_2 представляет собой -CH_2CH_2-.

[00425] Вариант реализации I-75. Фармацевтическая лекарственная форма по любому из вариантов реализации I-70 – I-74, отличающаяся тем, что Z представляет собой водород.

[00426] Вариант реализации I-76. Фармацевтическая лекарственная форма по любому из вариантов реализации I-70 – I-74, отличающаяся тем, что Z представляет собой C_{1-6}алкил.

[00427] Вариант реализации I-77. Фармацевтическая лекарственная форма по любому из вариантов реализации I-70 – I-76, отличающаяся тем, что X представляет собой C(O).

[00428] Вариант реализации I-78. Фармацевтическая лекарственная форма по любому из вариантов реализации I-54 – I-77, отличающаяся тем, что соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) составлено в лекарственную форму в дозе, которая не приводит к нежелательным психоактивным побочным эффектам.

[00429] Вариант реализации I-79. Фармацевтическая лекарственная форма по любому из вариантов реализации I-54 – I-78, отличающаяся тем, что соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) составлено в лекарственную форму в дозе, которая не является системно биодоступной.

[00430] Вариант реализации I-80. Фармацевтическая лекарственная форма по любому из вариантов реализации I-54 – I-79, отличающаяся тем, что соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) составлено в лекарственную форму в дозе, которая не приводит к нежелательным системным побочным эффектам.

[00431] Вариант реализации I-81. Фармацевтическая лекарственная форма по любому из вариантов реализации I-54 – I-80, дополнительно содержащая одно или более веществ, выбранных из протеинкиназы C (PKC) или факторов, которые активируют или повышающе модулируют PKC, цАМФ-зависимой протеинкиназы (PKA) или факторов, которые активируют или повышающе модулируют PKA, и ингибиторов кальциневрина.

[00432] Вариант реализации I-82. Фармацевтическая лекарственная форма по варианту реализации I-81, отличающаяся тем, что ингибитор кальциневрина выбран из циклоспорина, пимекролимуса и такролимуса.

[00433] Вариант реализации I-83. Фармацевтическая лекарственная форма по любому из вариантов реализации I-54 – I-82, не содержащая никотин в любой форме.

[00434] Вариант реализации I-84. Фармацевтическая лекарственная форма по любому из вариантов реализации I-54 – I-83, отличающаяся тем, что соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) селективно связывается с по меньшей мере одним из подтипов периферических никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, выбранных из альфа3бета4, альфа4бета2 и альфа7.

[00435] Вариант реализации I-85. Фармацевтическая лекарственная форма по любому из вариантов реализации I-54 –I-84, отличающаяся тем, что соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) содержит около 5 мг/мл агониста никотинового ацетилхолинового рецептора.

[00436] Вариант реализации I-86. Фармацевтическая лекарственная форма по любому из вариантов реализации I-54 –I-84, отличающаяся тем, что соединение Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) содержит около 10 мг/мл агониста никотинового ацетилхолинового рецептора.

[00437] Вариант реализации I-87. Фармацевтическая лекарственная форма по любому из вариантов реализации I-54 – I-84, содержащая менее 5 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) на одну дозу.

[00438] Вариант реализации I-88. Фармацевтическая лекарственная форма по любому из вариантов реализации I-54 – I-84, содержащая от 500 мкг до 5 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) на одну дозу.

[00439] Вариант реализации I-89. Фармацевтическая лекарственная форма по любому из вариантов реализации I-54 – I-84, содержащая от 1 мг до 2 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) на одну дозу.

[00440] Вариант реализации I-90. Фармацевтическая лекарственная форма по любому из вариантов реализации I-54 – I-84, содержащая около 1 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) на одну дозу.

[00441] Вариант реализации I-91. Фармацевтическая лекарственная форма по любому из вариантов реализации I-54 – I-84, содержащая около 1,5 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) на одну дозу.

[00442] Вариант реализации I-92. Фармацевтическая лекарственная форма по любому из вариантов реализации I-54 – I-84, содержащая около 2 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) на одну дозу.

[00443] Вариант реализации I-93. Фармацевтическая лекарственная форма по любому из вариантов реализации I-54 –I-92, которую вводят по меньшей мере один раз в сутки.

[00444] Вариант реализации I-94. Фармацевтическая лекарственная форма по любому из вариантов реализации I-54 –I-92, которую вводят по меньшей мере два раза в сутки.

[00445] Вариант реализации I-95. Фармацевтическая лекарственная форма по любому из вариантов реализации I-54 –I-92, которую вводят по меньшей мере один раз в неделю.

[00446] Вариант реализации I-96. Фармацевтическая лекарственная форма по любому из вариантов реализации I-50 – I-92, которую вводят в носовую полость в виде жидкости, суспензии, аэрозоля, геля, мази, сухого порошка, крема, пасты, лосьона или бальзама.

[00447] Вариант реализации I-97. Фармацевтическая лекарственная форма по любому из вариантов реализации I-54 – I-96, которую вводят в носовую

полость с помощью шприца, капельницы, флакона-распылителя, распылительной помпы, ингалятора, устройства для распыления порошка, парового ингалятора, пластыря, медикаментозного стика, пипетки или в виде струи жидкости.

[00448] Вариант реализации II-1. Способ увеличения выработки слезной жидкости, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина или его фармацевтически приемлемой соли в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом.

[00449] Вариант реализации II-2. Способ лечения сухости глаз, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина или его фармацевтически приемлемой соли в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом.

[00450] Вариант реализации II-3. Способ облегчения дискомфорта в глазах, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина или его фармацевтически приемлемой соли в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом.

[00451] Вариант реализации II-4. Способ по любому из вариантов реализации II-1 – II-3, отличающийся тем, что (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин вводят в форме свободного основания.

[00452] Вариант реализации II-5. Способ по любому из вариантов реализации II-1 – II-3, отличающийся тем, что (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин вводят в виде фармацевтически приемлемой соли (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина.

[00453] Вариант реализации II-6. Способ по варианту реализации II-5, отличающийся тем, что фармацевтически приемлемая соль представляет собой галактаратную или цитратную соль.

[00454] Вариант реализации II-7. Способ по варианту реализации II-6, отличающийся тем, что фармацевтически приемлемая соль представляет собой галактаратную соль.

[00455] Вариант реализации II-8. Способ по варианту реализации II-6, отличающийся тем, что фармацевтически приемлемая соль представляет собой цитратную соль.

[00456] Вариант реализации II-9. Способ по варианту реализации II-8, отличающийся тем, что фармацевтически приемлемая соль представляет собой моноцитратную соль (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина.

[00457] Вариант реализации II-10. Способ по любому из вариантов реализации II-1 – II-3, отличающийся тем, что доза (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина или его фармацевтически приемлемой соли составляет от 500 мкг до 10 мг на одну дозу.

[00458] Вариант реализации II-11. Способ по любому из вариантов реализации II-1 – II-10, отличающийся тем, что (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве, которое не является системно биодоступным.

[00459] Вариант реализации II-12. Способ по любому из вариантов реализации II-1 – II-10, отличающийся тем, что (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемая соль селективно связывается с периферическими никотиновыми ацетилхолиновыми рецепторами в количестве, которое не приводит к нежелательным системным побочным эффектам.

[00460] Вариант реализации II-13. Способ по любому из вариантов реализации II-1 – I-12, отличающийся тем, что (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемая соль селективно связывается с периферическими никотиновыми ацетилхолиновыми рецепторами

в количестве, которое не приводит к нежелательным психоактивным побочным эффектам.

[00461] Вариант реализации II-14. Способ по любому из вариантов реализации II-1 – II-13, дополнительно включающий локальное введение одного или более веществ, которые предотвращают переход или уменьшают переход никотинового ацетилхолинового рецептора в десенсибилизированное состояние, или способствуют восстановлению периферического никотинового ацетилхолинового рецептора из десенсибилизированного состояния.

[00462] Вариант реализации II-15. Способ по варианту реализации II-14, отличающийся тем, что указанное одно или более веществ выбраны из группы, состоящей из протеинкиназы C (PKC) или факторов, которые активируют или повышающе модулируют PKC, цАМФ-зависимой протеинкиназы (PKA) или факторов, которые активируют или повышающе модулируют PKA, и ингибиторов кальциневрина.

[00463] Вариант реализации II-16. Способ по варианту реализации II-15, отличающийся тем, что ингибитор кальциневрина выбран из группы, состоящей из циклоспорина, пимекролимуса и такролимуса.

[00464] Вариант реализации II-17. Способ по любому из вариантов реализации II-1 – II-16, отличающийся тем, что (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят без какой-либо формы никотина.

[00465] Вариант реализации II-18. Способ по любому из вариантов реализации II-1 – II-17, отличающийся тем, что вводят от 500 мкг до 5 мг (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина или его фармацевтически приемлемой соли.

[00466] Вариант реализации II-19. Способ по варианту реализации II-18, отличающийся тем, что вводят менее 5 мг (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина или его фармацевтически приемлемой соли.

[00467] Вариант реализации II-20. Способ по варианту реализации II-18, отличающийся тем, что вводят от 1 мг до 3 мг (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина или его фармацевтически приемлемой соли.

[00468] Вариант реализации II-21. Способ по варианту реализации II-18, отличающийся тем, что вводят от 500 мкг до 5 мг (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина или его фармацевтически приемлемой соли.

[00469] Вариант реализации II-22. Способ по варианту реализации II-18, отличающийся тем, что вводят от 1 мг до 2 мг (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина или его фармацевтически приемлемой соли.

[00470] Вариант реализации II-23. Способ по варианту реализации II-18, отличающийся тем, что вводят около 1 мг (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина или его фармацевтически приемлемой соли.

[00471] Вариант реализации II-24. Способ по варианту реализации II-18, отличающийся тем, что вводят около 1,5 мг (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина или его фармацевтически приемлемой соли.

[00472] Вариант реализации II-25. Способ по варианту реализации II-18, отличающийся тем, что вводят около 2 мг (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина или его фармацевтически приемлемой соли.

[00473] Вариант реализации II-26. Способ по любому из вариантов реализации II-1 – II-25, отличающийся тем, что (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят по мере необходимости в соответствии с симптомами.

[00474] Вариант реализации II-27. Способ по любому из вариантов реализации II-1 – II-26, отличающийся тем, что (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят по меньшей мере один раз в сутки.

[00475] Вариант реализации II-28. Способ по любому из вариантов реализации II-1 – II-26, отличающийся тем, что (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят по меньшей мере два раза в сутки.

[00476] Вариант реализации II-29. Способ по любому из вариантов реализации II-1 – II-26, отличающийся тем, что (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят по меньшей мере один раз в неделю.

[00477] Вариант реализации II-30. Способ по любому из вариантов реализации II-1 – II-29, отличающийся тем, что (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в носовую полость в виде жидкости, суспензии, аэрозоля, геля, мази, сухого порошка, крема, пасты, лосьона или бальзама.

[00478] Вариант реализации II-31. Способ по любому из вариантов реализации II-1 – II-30, отличающийся тем, что (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в носовую полость с помощью шприца, капельницы, флакона-распылителя, распылительной помпы, ингалятора, устройства для распыления порошка, парового ингалятора, пластыря, медикаментозного стика, пипетки или в виде струи жидкости.

[00479] Вариант реализации II-32. Способ по любому из вариантов реализации II-1 – II-31, отличающийся тем, что происходит активация тройничного нерва.

[00480] Вариант реализации II-33. Способ по варианту реализации II-32, отличающийся тем, что происходит активация переднего решетчатого нерва.

[00481] Вариант реализации II-34. Способ по любому из вариантов реализации II-1 – II-33, отличающийся тем, что происходит активация назолакримального рефлекса.

[00482] Вариант реализации II-35. Способ по любому из вариантов реализации II-1 – II-34, отличающийся тем, что (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде фармацевтической лекарственной формы для назального введения, содержащей от 5 мг/мл до 200 мг/мл (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина или его фармацевтически приемлемой соли.

[00483] Вариант реализации II-36. Способ по варианту реализации II-35, отличающийся тем, что фармацевтическая лекарственная форма для назального введения содержит от 10 мг/мл до 75 мг/мл (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина или его фармацевтически приемлемой соли.

[00484] Вариант реализации II-37. Способ по варианту реализации II-36, отличающийся тем, что фармацевтическая лекарственная форма для назального введения содержит от 10 мг/мл до 50 мг/мл (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина или его фармацевтически приемлемой соли.

[00485] Вариант реализации II-38. Фармацевтическая лекарственная форма для локального введения в носовую полость индивидуума, содержащая (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль, составленную для назального введения.

[00486] Вариант реализации II-39. Фармацевтическая лекарственная форма по варианту реализации II-38, отличающаяся тем, что (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин составлен в лекарственную форму в виде свободного основания.

[00487] Вариант реализации II-40. Фармацевтическая лекарственная форма по варианту реализации II-38, отличающаяся тем, что фармацевтически приемлемая соль представляет собой галактаратную или цитратную соль.

[00488] Вариант реализации II-41. Фармацевтическая лекарственная форма по варианту реализации II-40, отличающаяся тем, что фармацевтически приемлемая соль представляет собой галактаратную соль.

[00489] Вариант реализации II-42. Фармацевтическая лекарственная форма по варианту реализации II-40, отличающаяся тем, что фармацевтически приемлемая соль представляет собой цитратную соль.

[00490] Вариант реализации II-43. Фармацевтическая лекарственная форма по варианту реализации II-42, отличающаяся тем, что цитратная соль представляет собой моноцитратную соль (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина.

[00491] Вариант реализации II-44. Фармацевтическая лекарственная форма по любому из вариантов реализации II-38 – II-43, составленная для введения дозы от 500 мкг до 10 мг на одну дозу.

[00492] Вариант реализации II-45. Фармацевтическая лекарственная форма по любому из вариантов реализации II-38 – II-44, отличающаяся тем, что (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемая соль составлена в такой дозе, которая не является системно биодоступной.

[00493] Вариант реализации II-46. Фармацевтическая лекарственная форма по любому из вариантов реализации II-38 – II-44, отличающаяся тем, что (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемая соль составлена в такой дозе, которая не приводит к нежелательным системным побочным эффектам.

[00494] Вариант реализации II-47. Фармацевтическая лекарственная форма по любому из вариантов реализации II-38 – II-46, дополнительно содержащая одно или более веществ, выбранных из группы, состоящей из протеинкиназы C (PKC) или факторов, которые активируют или повышающе модулируют PKC, цАМФ-зависимой протеинкиназы (PKA) или факторов, которые активируют или повышающе модулируют PKA, и ингибиторов кальциневрина.

[00495] Вариант реализации II-48. Фармацевтическая лекарственная форма по варианту реализации II-47, отличающаяся тем, что ингибитор кальциневрина выбран из группы, состоящей из циклоспорина, пимекролимуса и такролимуса.

[00496] Вариант реализации II-49. Фармацевтическая лекарственная форма по любому из вариантов реализации II-38 – II-48, не содержащая никотин в любой форме.

[00497] Вариант реализации II-50. Фармацевтическая лекарственная форма по любому из вариантов реализации I-38 – I-49, содержащая от 5 мг/мл до 200 мг/мл (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина или его фармацевтически приемлемой соли.

[00498] Вариант реализации II-51. Фармацевтическая лекарственная форма по варианту реализации II-50, содержащая от 10 мг/мл до 75 мг/мл (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина или его фармацевтически приемлемой соли.

[00499] Вариант реализации II-52. Фармацевтическая лекарственная форма по варианту реализации II-51, содержащая от 10 мг/мл до 50 мг/мл (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина или его фармацевтически приемлемой соли.

[00500] Вариант реализации II-53. Фармацевтическая лекарственная форма по любому из вариантов реализации II-38 – II-52, содержащая от 500 мкг до 5 мг (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина или его фармацевтически приемлемой соли на одну дозу.

[00501] Вариант реализации II-54. Фармацевтическая лекарственная форма по любому из вариантов реализации II-38 – II-52, содержащая менее 5 мг (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина или его фармацевтически приемлемой соли на одну дозу.

[00502] Вариант реализации II-55. Фармацевтическая лекарственная форма по любому из вариантов реализации II-38 – II-52, содержащая от 1 мг до 3 мг (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина или его фармацевтически приемлемой соли на одну дозу.

[00503] Вариант реализации II-56. Фармацевтическая лекарственная форма по любому из вариантов реализации II-38 – II-52, содержащая от 1 мг до 2 мг (R)-

5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина или его фармацевтически приемлемой соли на одну дозу.

[00504] Вариант реализации II-57. Фармацевтическая лекарственная форма по любому из вариантов реализации II-38 – II-52, содержащая около 1 мг (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина или его фармацевтически приемлемой соли на одну дозу.

[00505] Вариант реализации II-58. Фармацевтическая лекарственная форма по любому из вариантов реализации II-38 – II-52, содержащая около 1,5 мг (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина или его фармацевтически приемлемой соли на одну дозу.

[00506] Вариант реализации II-59. Фармацевтическая лекарственная форма по любому из вариантов реализации II-38 – II-52, содержащая около 2 мг (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина или его фармацевтически приемлемой соли на одну дозу.

[00507] Вариант реализации II-60. Фармацевтическая лекарственная форма по любому из вариантов реализации II-38 – II-59, составленная для введения по мере необходимости в соответствии с симптомами.

[00508] Вариант реализации II-61. Фармацевтическая лекарственная форма по любому из вариантов реализации II-38 – II-59, составленная для введения по меньшей мере один раз в сутки.

[00509] Вариант реализации II-62. Фармацевтическая лекарственная форма по любому из вариантов реализации II-38 – II-59, составленная для введения по меньшей мере два раза в сутки.

[00510] Вариант реализации II-63. Фармацевтическая лекарственная форма по любому из вариантов реализации II-38 – II-59, составленная для введения по меньшей мере один раз в неделю.

[00511] Вариант реализации II-64. Фармацевтическая лекарственная форма по любому из вариантов реализации II-38 – II-63, составленная в виде жидкости, суспензии, аэрозоля, геля, мази, сухого порошка, крема, пасты, лосьона или бальзама.

[00512] Вариант реализации II-65. Фармацевтическая лекарственная форма по любому из вариантов реализации II-38 – II-64, составленная для локальной доставки в носовую полость с помощью шприца, капельницы, флакона-распылителя, распылительной помпы, ингалятора, устройства для распыления порошка, парового ингалятора, пластыря, медикаментозного стика, пипетки или в виде струи жидкости.

[00513] Вариант реализации II-66. Способ лечения офтальмологического патологического состояния, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина или его фармацевтически приемлемой соли в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем указанное офтальмологическое патологическое состояние является острым состоянием.

[00514] Вариант реализации II-67. Способ лечения офтальмологического патологического состояния, включающий локальное введение терапевтически эффективного количества (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина или его фармацевтически приемлемой соли в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, причем указанное офтальмологическое патологическое состояние является результатом офтальмологической хирургической операции или офтальмологического лечения.

[00515] Вариант реализации III-1. Соединение (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении сухости глаз или дискомфорта в глазах, которую вводят в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом.

[00516] Вариант реализации III-2. Соединение (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении сухости глаз или дискомфорта в глазах, которую вводят в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, и при этом офтальмологическое заболевание является результатом офтальмологической хирургической операции или офтальмологического лечения.

[00517] Вариант реализации III-3. Соединение для применения по любому из вариантов реализации III-1 или III-2, отличающееся тем, что доза (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина или его фармацевтически приемлемой соли составляет от 500 мкг до 10 мг на одну дозу.

[00518] Вариант реализации III-4. Соединение для применения по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин вводят в виде свободного основания.

[00519] Вариант реализации III-5. Соединение для применения по любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что фармацевтически приемлемая соль представляет собой галактаратную или цитратную соль.

[00520] Вариант реализации III-6. Соединение для применения по варианту реализации III-5, отличающееся тем, что фармацевтически приемлемая соль представляет собой моноцитратную соль (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина.

[00521] Вариант реализации III-7. Соединение для применения по любому из вариантов реализации III-1 – III-6, которое вводят вместе с одним или более веществами, которые предотвращают переход или уменьшают переход никотинового ацетилхолинового рецептора в десенсибилизированное состояние, или способствуют восстановлению периферического никотинового ацетилхолинового рецептора из десенсибилизированного состояния.

[00522] Вариант реализации III-8. Соединение для применения по варианту реализации III-7, отличающееся тем, что указанное одно или более веществ выбраны из группы, состоящей из протеинкиназы С (PKC) или факторов, которые активируют или повышающе модулируют PKC, цАМФ-зависимой протеинкиназы (PKA) или факторов, которые активируют или повышающе модулируют PKA, и ингибиторов кальциневрина.

[00523] Вариант реализации III-9. Соединение для применения по варианту реализации III-8, отличающееся тем, что ингибитор кальциневрина выбран из группы, состоящей из циклоспорина, пимекролимуса и такролимуса.

[00524] Вариант реализации III-10. Соединение для применения по любому из вариантов реализации III-1 – III-9, которое вводят без какой-либо формы никотина.

[00525] Вариант реализации III-11. Соединение для применения по любому из вариантов реализации III-1 – III-10, которое вводят в количестве от 500 мкг до 5 мг.

[00526] Вариант реализации III-12. Соединение для применения по любому из вариантов реализации III-1 – III-11, которое вводят в количестве менее 5 мг.

[00527] Вариант реализации III-13. Соединение для применения по любому из вариантов реализации III-1 – III-11, которое вводят в количестве от 1 мг до 3 мг.

[00528] Вариант реализации III-14. Соединение для применения по любому из вариантов реализации III-1 – III-11, которое вводят в количестве от 500 мкг до 5 мг.

[00529] Вариант реализации III-15. Соединение для применения по любому из вариантов реализации III-1 – III-11, которое вводят в количестве от 1 мг до 2 мг.

[00530] Вариант реализации III-16. Соединение для применения по любому из вариантов реализации III-1 – III-11, которое вводят в количестве около 1 мг.

[00531] Вариант реализации III-17. Соединение для применения по любому из вариантов реализации III-1 – III-11, которое вводят в количестве около 1,5 мг.

[00532] Вариант реализации III-18. Соединение для применения по любому из вариантов реализации III-1 – III-11, которое вводят в количестве около 2 мг.

[00533] Вариант реализации III-19. Соединение для применения по любому из вариантов реализации III-1 – III-18, которое вводят по меньшей мере один раз в сутки.

[00534] Вариант реализации III-20. Соединение для применения по любому из вариантов реализации III-1 – III-18, которое вводят по меньшей мере два раза в сутки.

[00535] Вариант реализации III-21. Соединение для применения по любому из вариантов реализации III-1 – III-18, которое вводят по меньшей мере один раз в неделю.

[00536] Вариант реализации III-22. Соединение для применения по любому из вариантов реализации III-1 – III-21, которое вводят в носовую полость в виде жидкости, суспензии, аэрозоля, геля, мази, сухого порошка, крема, пасты, лосьона или бальзама.

[00537] Вариант реализации III-23. Соединение для применения по любому из вариантов реализации III-1 – III-21, которое вводят в носовую полость с помощью шприца, капельницы, флакона-распылителя, распылительной помпы, ингалятора, устройства для распыления порошка, парового ингалятора, пластыря, медикаментозного стика, пипетки или в виде струи жидкости.

[00538] Вариант реализации III-24. Соединение для применения по любому из вариантов реализации III-1 – III-23, которое вводят в фармацевтической лекарственной форме для назального введения, содержащей от 5 мг/мл до 200 мг/мл (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина или его фармацевтически приемлемой соли.

[00539] Вариант реализации III-25. Соединение для применения по варианту реализации III-24, отличающееся тем, что фармацевтическая лекарственная форма для назального введения содержит от 10 мг/мл до 75 мг/мл (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина или его фармацевтически приемлемой соли.

[00540] Вариант реализации III-26. Соединение для применения по варианту реализации III-24, отличающееся тем, что фармацевтическая лекарственная форма для назального введения содержит от 10 мг/мл до 50 мг/мл (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина или его фармацевтически приемлемой соли.

[00541] Вариант реализации III-27. Фармацевтическая лекарственная форма, содержащая (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль, для применения при лечении сухости глаз или дискомфорта в глазах.

[00542] Вариант реализации III-28. Фармацевтическая лекарственная форма для применения по варианту реализации III-27, содержащая соединение, определенное в любом из вариантов реализации III-1 – III-25.

ПРИМЕРЫ

[00543] Следующие конкретные примеры следует понимать лишь в качестве иллюстрации, а не какого бы то ни было ограничения остальной части данного описания.

Пример 1:Клиническое испытание для оценки безопасности и эффективности назального введения (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина (Соединения 1) для лечения болезни сухости глаз (DED)

[00544] Цель: В данном исследовании оценивали применение Соединения 1 в форме 0,1% назального спрея (OC-01) для лечения умеренной и тяжелой формы DED у взрослых пациентов. В данном исследовании изучали безопасность и

эффективность применения OC-01 для инициации выработки слезной жидкости и уменьшения симптомов DED.

[00545] Пациенты:В целом, в исследование включали 30 пациентов с умеренной и тяжелой формой сухости глаз, которые соответствовали следующим критериям включения и исключения.

[00546] Критерии:

Включения:

- Мужчины и женщины возрастом ≥18 лет
- Добровольно подписавшие информированное согласие и предположительно способные соблюдать режим протокола исследования
- При 1 отборочном визите результаты теста Ширмера на определение выработки слезной жидкости (с местной анестезией) составляли ≤ 10 мм/5мин. для по меньшей мере одного глаза;
- При 1 отборочном визите результаты теста Ширмера (с местной анестезией и назальной стимуляцией ватной палочкой) были по меньшей мере на 7 мм больше, чем значение без стимуляции для по меньшей мере одного глаза;
- Исходная оценка индекса поражения поверхности глаз составляла по меньшей мере 23, и было не более 3 ответов «не применимо» при первом отборочном визите;
- Нормальная анатомия век/ресниц, функция моргания и смыкания

Исключения:

- Хроническое или рецидивирующе носовое кровотечение
- Употребление табака или никотиновых продуктов (сигарет, сигар, электронных сигарет) в течение последнего 1 года

- Нарушения свертываемости, которые могут приводить к усиленному кровотечению, такие как гемофилия и тромбоцитопения

- Неоплазия или существенная травма слезной железы, носа или носовой пазухи; предшествующая операция или абляция слезной железы, в носу или в носовой пазухе, обусловливающая денервацию железы или носовых проходов, по данным отсутствия реакции на назальную стимуляцию ватной палочкой

- Тяжелая обструкция носовых дыхательных путей (например, серьезное искривление перегородки или гипертрофия нижней носовой раковины)

- Офтальмологическая операция (такая как рефракционная хирургия или хирургия катаракты) на любом глазу в пределах 3 месяцев до первого отборочного визита

- Не стабилизированное системное патологическое состояние или заболевание, или заболевание, которое, по мнению исследователя, несовместимо с участием в исследовании (например, существующая системная инфекция, неконтролируемое аутоиммунное заболевание, неконтролируемое иммунодефицитное заболевание, анамнез инфаркта миокарда, неконтролируемая гипертензия и т.д.) или с той частотой проведения оценок, которая необходима для данного исследования

- Анамнез или наличие любого офтальмологического расстройства или заболевания в любом глазу, которое вероятно может мешать интерпретации результатов исследования или подвергать риску безопасность пациента, например, существенное рубцевание роговицы или конъюнктивы, птеригиум или узловатая пингвекула; существующая глазная инфекция или воспаление, не связанные с сухостью глаз; клинически значимая дистрофия роговицы передней (эпителиальной) базальной мембраны или другая клинически значимая дистрофия или дегенерация роговицы; клинически значимый блефарит; герпетическая инфекция глаз и т.д.

- Известная гиперчувствительность к любому из процедурных агентов или материалов в исследуемом препарате, контактирующих со слизистой оболочкой носа

- Активная или неконтролируемая тяжелая системная аллергия, хронические сезонные аллергии, ринит или синусит, требующий лечения (т.е. антигистаминными, противозастойными препаратами, пероральными или аэрозольными стероидами) в момент первоначального отбора

- Прием в настоящее время любых препаратов, которые, как известно, вызывают сухость глаз (например, циклоспорин, антигистамины, трициклические антидепрессанты, анксиолитики, антимускариновые препараты, бета-блокирующие агенты, диуретики, фенотиазины, стероиды и т.д.), которые ранее не применялись по стабильной схеме в течение 30 дней до первого отборочного визита

- Наличие растворимых окклюдеров слезных точек (участники с силиконовыми окклюдерами или с постоянной окклюзией слезных точек являются пригодными для исследования)

- Активное использование контактных линз, за исключением прекращения их использования по меньшей мере за 7 дней до первого отборочного визита и на протяжении всего исследования

- Участие в любом клиническом испытании с новым активным веществом или новым устройством на протяжении последних 3 месяцев

- Беременные женщины, женщины, планирующие беременность или кормящие на момент включения в исследование Женщины детородного возраста должны пройти тест мочи на беременность

- Известные аллергические или неблагоприятные реакции на Соединение 1

- Любое нестабильное или неконтролируемое сердечное, легочное, почечное, онкологическое, неврологическое, метаболическое или другое системное состояние, которое, по мнению исследователя, может привести к необходимости неотложной медицинской помощи пациенту во время данного исследования. Такие состояния включают, но не ограничиваются этим, сердечную аритмию, гипертензию, коагулопатию, почечную недостаточность и сахарный диабет.

Частные случаи включения/исключения:

Исследователь имеет право исключить любого пациента из участия в исследовании, если, по его/ее мнению, это наиболее соответствует интересам пациента.

Незначительные исключения из критериев включения/исключения должны быть представлены на рассмотрение спонсору, а затем планово утверждены на основании консультации с медицинским наблюдателем, если это необходимо.

Существенные исключения, затрагивающие безопасность/права пациента или достоверность данных, должны быть незамедлительно направлены исследователем в ЭСМУ/ЭК.

[00547] Первичный результат:Дизайн данного исследования обеспечивает возможность осуществления следующих измерений в отношении ОС-01 и выработки слезной жидкости:

- Изменение выработки слезной жидкости, связанное с введением одной дозы ОС-01

[00548] Вторичный результат:Дизайн данного исследования обеспечивает возможность осуществления следующих измерений в отношении ОС-01 и выработки слезной жидкости:

- Изменение выработки слезной жидкости, связанное с введением одной дозы носителя

- Изменение симптомов, связанное с введением одной дозы ОС-01
- Продолжительность симптоматического облегчения, связанного с введением одной дозы ОС-01
- Изменение симптомов, связанное с введением одной дозы носителя
- Продолжительность симптоматического облегчения, связанного с введением одной дозы носителя

[00549] Обобщенные результаты таких сравнений обеспечат ценную информацию о безопасности и эффективности ОС-01 для увеличения выработки слезной жидкости у пациентов с болезнью сухости глаз.

[00550] Первичный критерий оценки безопасности в данном исследовании представляет собой частоту возникновения и связь неблагоприятных явлений (НЯ) с исследуемым препаратом. Будет представлена описательная статистика неблагоприятных явлений и текстовое описание любых тяжелых, неожиданных или связанных с препаратом НЯ. Во время исследования специалист соответствующей квалификации будет осуществлять контроль целостности носовых проходов для безопасности пациента.

[00551] Дизайн исследования: Данное исследование представляет собой проспективное несравнительное перекрестное исследование для оценки безопасности и эффективности Соединения 1 в форме 0,1% назального спрея у участников с умеренной и тяжелой сухостью глаз. В исследование включали до 30 участников и наблюдали их на протяжении семи дней. 0,1% назальный спрей относится к концентрации в контейнере, из которого вводят дозу.

[00552] При первом отборочном визите все пригодные участники должны отказаться от применения используемых ими в настоящее время искусственных слез или смазывающих капель на протяжении всего исследования, и им выдают разовую дозу искусственных слез без консервантов, которую они могут использовать, если симптомы сухости глаз станут непереносимыми. Пустые

флаконы от разовых доз собирают при каждом визите, предусмотренном исследованием, и подсчитывают. Пациенты получают инструкцию не использовать искусственные слезы в течение 30 минут после введения назального лекарства или в течение 2 часов после визита, предусмотренного исследованием.

[00553] При втором отборочном визите / на 0 день исследования всех пригодных участников проверяют на их реакцию на две назальные лекарственные формы: ОС-01 и контрольный носитель. Выработку слез в каждом глазу оценивают непосредственно до и сразу после доставки каждой интраназальной дозы, используя тест Джонса Ширмера. Порядок, в котором пациенту вводят лекарственные формы ОС-01 и носителя, определяют случайным образом, и ни пациент, ни исследователь не знают состав назальной лекарственной формы. По меньшей мере через 90 минут после оценки выработки слезной жидкости проводят оценку изменения симптомов в ответ на введение каждой из двух назальных лекарственных форм. Оценку симптомов проводят с применением общепринятой модели неблагоприятных условий окружающей среды, системы защитных очков ClimaTears производства компании Biocentric Developments, LLC.

[00554] После испытания на 0 день всем пациентам дают флакон ОС-01, который они хранят дома и осуществляют самостоятельное введение один раз в сутки, с 1 дня по 6 день. На 7 день пациенты возвращаются в клинику, где снова проходят оценку выработки слезной жидкости и симптомов, связанных с введением каждой назальной лекарственной формы.

Оценка выработки слезной жидкости

[00555] Проводили следующие оценки глазной поверхности и слезной пленки в указанном порядке:

Окрашивание глазной поверхности – окрашивание роговицы флуоресцеином

[00556] Оценивали окрашивание глазной поверхности каждого глаза флуоресцеином и лиссаминовым зеленым и записывали в схематическом виде, состоящем из 5 роговичных и 6 конъюнктивальных областей, в индивидуальной

регистрационной карте пациента, используя систему оценок Национального института глаза. В индивидуальную регистрационную карту пациента (CRF) включали графическую и описательную оценку (от 0 до 3 баллов).

1. Окрашивание роговицы оценивали, используя 1,0 мг полоски флуоресцеина натрия.

2. После смачивания конца полоски одной каплей буферного солевого раствора, избыток стряхивали в мусорный бак, резко ударяя пальцем.

3. Затем оттягивали вниз нижнее веко и осторожно вставляли плоский край насадки в нижнюю тарзальную конъюнктиву, чтобы закапать очень небольшой объем красителя и не вызвать рефлекторное слезотечение.

4. Пациент получал инструкцию свободно поморгать несколько раз без чрезмерно сильного смыкания век для распределения флуоресцеина.

5. После того как флуоресцеин оставался в глазу в течение по меньшей мере одной минуты, проводили оценку 5 роговичных областей, используя желтый (Wratten №12) барьерный фильтр вместе с кобальтовым (синим) фильтром для максимизации видимой флуоресценции. Верхнее веко слегка приподнимали для оценки поверхности всей роговицы. Для усиления контраста желтый барьерный фильтр устанавливали на обратном пути движения света (а не на пути движения падающего света).

Время разрыва слезной пленки (TFBUT)

[00557] TFBUT оценивали, используя биомикроскопию при помощи щелевой лампы в соответствии со следующими стадиями:

1. Щелевую лампу устанавливали на увеличение кратностью около 10X.

2. После надлежащего введения флуоресцеина (предпочтительно с помощью DET полосок) субъекта просили смотреть прямо вперед, не моргая, пока

не поступит иное указание. Испытание следует проводить в помещении, без ветра в сторону лица пациента.

3. Использовали секундомер для записи времени между последним полным морганием и первым появлением растущей мицеллы, указывающей на разрыв слезной пленки.

Примечание: если пациент моргнул раньше, чем образовался разрыв пятна, то исследователь должен снова попытаться замерить показание.

4. После записи TFBUT пациенту разрешали свободно моргать. Данное испытание затем повторяли второй раз для того же глаза.

5. Если разница между первым и вторым значением составляла более двух секунд, то проводили также третье измерение и записывали результаты.

6. Затем указанную процедуру проводили для другого глаза.

7. Рекомендовано проводить измерение TFBUT в помещении с температурой около 18 °C и влажностью около 50%.

Окрашивание глазной поверхности – окрашивание конъюктивы с применением лиссаминового зеленого

[00558] Оценку окрашивания глазной поверхности проводили посредством окрашивания конъюнктивы лиссаминовым зеленым.

1. Офтальмологическую полоску с лиссаминовым зеленым смачивали буферным солевым раствором и вводили в нижнюю тарзальную конъюнктиву. Следует соблюдать осторожность для закапывания достаточного количества красителя.

2. После того как лиссаминовый зеленый оставался в глазу в течение одной минуты, проводили оценку шести назальных и височных конъюнктивальных областей.

3. Для оценки височной зоны субъекта просили смотреть в сторону носа; для оценки назальной зоны субъекта просили смотреть в сторону виска.

4. Затем указанную процедуру проводили для другого глаза.

Тест Ширмера

[00559] При отборочном визите №1 проводили один базовый тест Джонса Ширмера, а затем тест Ширмера с использованием назальной стимуляции ватной палочкой. Тест Джонса Ширмера с местной анестезией использовали для оценки выработки слезной жидкости в соответствии со следующими стадиями:

1. В оба глаза пациента закапывали местные анестезирующие капли, такие как 0,5% пропаракаина гидрохлорид или аналог (Akorn, Лэйк Форест, штат Иллинойс).

2. Пациента просили не открывать глаза в течение одной минуты.

3. После открывания глаз и обеспечения возможности восстановления глаз в течение примерно еще одной минуты, избыток влаги в нижнем своде осторожно удаляли с помощью аппликатора с ватным наконечником.

4. В каждый глаз помещали полоски Ширмера (полоски фильтровальной бумаги размером 35 мм x 5 мм) в положении между средней и боковой третями нижнего века.

5. При естественном освещении пациента просили смотреть прямо и моргать как обычно в течение всего испытания. Испытание необходимо проводить в помещении, без ветра в сторону лица пациента.

6. Через пять минут полоски убирали из обоих глаз и записывали степень смачивания. Полоски подшивали к CRF. Примечание: если оценка Ширмера достигает максимального значения до окончания 5-минутного периода оценки, то полоску можно убирать и записывать время, прошедшее до достижения

максимума. Однако полоску из другого глаза не следует убирать, если она также не достигла максимальной оценки до окончания 5-минутного периода оценки.

7. При проведении нескольких тестов Ширмера следует по необходимости вводить новые анестезирующие капли.

Тест Ширмера с применением назальной стимуляции ватной палочкой

1. При отборочном визите №1 проводили тест Ширмера, используя назальную стимуляцию ватной палочкой. После введения новых полосок, исследователь должен одновременно вставить ватные палочки в обе ноздри пациента и осторожно дотрагиваться до обеих средних носовых раковин в течение около 30 секунд. После этого исследователь может просто удерживать палочки на одном месте, оказывая небольшое давление, и периодически повторять касание, по мере необходимости.

2. Альтернативно, можно попросить участника исследования самостоятельно держать ватные палочки и осторожно касаться одновременно обеих носовых раковин, периодически отдыхая перед повторным касанием. Исследователь должен непрерывно инструктировать участника исследования о том, как правильно проводить это испытание.

3. Полоски Ширмера должны оставаться на месте до окончания пятиминутного периода или до того момента, когда они достигнут максимальной оценки.

Обе оценки Ширмера необходимо записать и удостовериться, что они соответствуют критериям включения. При проведении нескольких тестов Ширмера следует по необходимости закапывать новые анестезирующие капли.

Тест Ширмера с применением каждого из двух назальных спреев

Для каждого из двух назальных применений использовалитест Джонса Ширмера с местной анестезией для оценки выработки слезной жидкости в соответствии со следующими стадиями:

1. В оба глаза участника исследования для каждого применения закапывали местные анестезирующие капли, такие как 0,5% пропаракаина гидрохлорид или аналог.

2. Участника исследования просили не открывать глаза в течение одной минуты.

3. После открывания глаз и обеспечения возможности восстановления глаз в течение примерно еще одной минуты, избыток влаги в нижнем своде осторожно удаляли с помощью тупфера.

4. В каждый глаз помещали полоски Ширмера (полоски фильтровальной бумаги размером 35 мм x 5 мм) в положении между средней и боковой третями нижнего века.

5. При естественном освещении участника исследования просили смотреть прямо и моргать как обычно в течение всего испытания. Испытание следует проводить в помещении, без ветра в сторону лица участника исследования.

6. Через пять минут полоски убирали из обоих глаз и записывали степень смачивания. Полоски необходимо подшить к CRF.

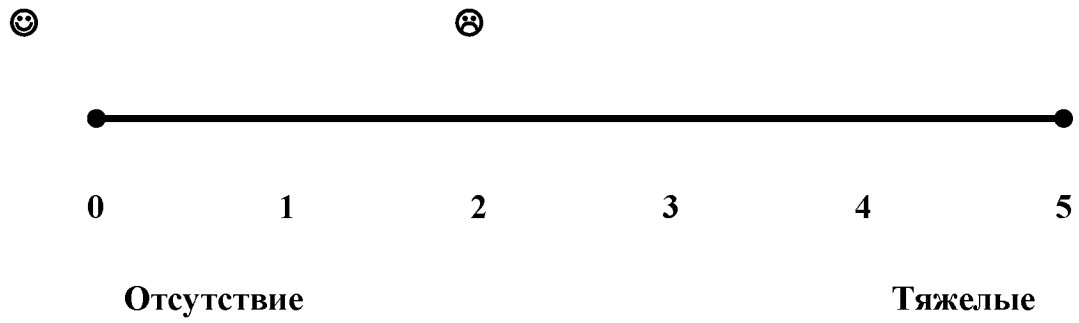
Провокация сухости глаз и оценка симптомов

[00560] Использовали систему защитных очков ClimaTears (Biocentric Developments, LLC) для снижения периокулярной влажности и инициации симптомов сухости глаз у пациентов. Данная система была разработана с целью стандартизации экспериментальных условий для клинических исследований пациентов с сухостью глаз.

[00561] Пациенты непрерывно носили очки ClimaTears в течение до 90 минут, и в течение экспериментального периода их симптомы записывали по визуальной аналоговой шкале (VAS) каждые 5 минут. Субъекта просили оценить симптомы сухости (для обоих глаз одновременно) с помощью вертикальной отметки на горизонтальной линии, означающей степень дискомфорта. 0 соответствует

«отсутствию сухости» и 5 соответствует «максимальной сухости». Длина линии на оценочной шкале составляет 100 мм.

Существует множество симптомов сухости глаз, включая сухость, ощущение липкости, жжение, ощущение инородного тела, зуд, нечеткость зрения, чувствительность к свету и боль. Пациентов просили оценить тяжесть текущих симптомов «сухости» (и не более того) с помощью вертикального штриха на представленной ниже линии:



[00562] На 0 день пациенты начинали носить очки, и их наблюдали до достижения оценки симптома 45 мм или более для двух последовательных измерений, и в это время им случайным образом вводили либо дозу назального спрея ОС-01, либо дозу контрольного назального спрея (плацебо (назальный спрей носителя для ОС-01)), которые вводили через 2,5 минуты после двух последовательных замеров по 45 мм. Симптомы продолжали наблюдать до момента, когда пациент снова достигал оценки 45 мм или более для двух последовательных измерений, и в этот момент пациенту вводили вторую назальную дозу того экспериментального препарата, который не был введен в первый раз. После второй назальной дозы симптомы снова контролировали до того момента, когда пациент достигал оценки 45 мм или более для двух последовательных измерений. В это время можно было снять очки, и испытание заканчивалось. В случае его продолжения, испытание следует прекратить через 90 минут ношения защитных очков. По окончании указанного периода каждого пациента просили оценить, какой из назальных спреев обеспечивал более сильное облегчение симптомов сухости глаз.

[00563] На 7 день пациенты начинали носить очки, и их наблюдали до того момента, когда они достигали оценки симптома 45 мм или более для двух последовательных измерений, и в это время им вводили дозу назального спрея ОС-01. Симптомы продолжали контролировать до того момента, когда пациент снова достигал оценки 45 мм или более для двух последовательных измерений, и в это время очки можно было снять, и испытание заканчивалось. В случае его продолжения, испытание следует прекратить через 90 минут ношения защитных очков.

[00564] Пациенты, начавшие исследование с базовой оценкой симптомов более 45 мм, должны иметь пороговое значение при лечении, равное указанной базовой оценке, и, следовательно, будут принимать лечение после того, как два последовательных замера симптомов будут превышать или будут равны указанному значению.

[00565] Инструкции (приведенные выше жирным шрифтом) следует давать пациенту до начала испытания, а также до считывания значений симптомов сразу после введения любого назального спрея.

Пример 2:Лекарственная форма ОС-01

[00566] ОС-01 содержал 0,1% мас./об. Соединения 1 в стерильном фосфатно-солевом буферном растворе (PBS), состоящем из 137 мМ хлорида натрия, 2,7 мМ хлорида калия и 10 мМ фосфатного буфера с pH 7,4, без консервантов. Лекарственную форму упаковывали в 20 мл непрозрачный полиэтиленовый флакон для назального спрея, обеспечивающий доставку единичной дозы 50 мкл. Контроль носителем был представлен в такой же упаковке. ОС-01 и носитель имели этикетку с кодом, обозначающим содержимое упаковки, который не был известен ни участникам исследования, ни специалистам, проводящим слепое исследование.

Пример 3: Дополнительные фармацевтические лекарственные формы

[00567] Для получения фармацевтических лекарственных форм, пригодных для интраназального введения, 50 мг соединения Формулы (I), (II), (IIIa) или (IIIb) растворяли в 10 мл указанного носителя. 1 мл полученного раствора разбавляли в 9 мл носителя с получением лекарственной формы с «разбавлением 0,1X». После перевого разбавления 1 мл лекарственной формы с «разбавлением 0,1X» разбавляли в 9 мл носителя с получением лекарственной формы с «разбавлением 0,01X». Полученные три лекарственные формы с различными концентрациями агониста никотинового ацетилхолинового рецептора хранили при 4 °C.

Пример 4: Соединение 1: Перорально эффективный и селективный агонист нейронального никотинового рецептора альфа4бета2 с анти-аллодинической активностью

[00568] Результаты, описанные в данном документе, обобщают in vitro и in vivo профиль нового селективного агониста NNR альфа4бета2, Соединения 1, которое демонстрирует перспективный общий доклинический лекарственный профиль для сдерживания невропатической боли у людей. Соединение 1 имеет высокую аффинность связывания с альфа4бета2 (Ki=27 нМ) и демонстрирует значительно меньшую активность в отношении NNR альфа7 или nAChR альфа3бета2 или альфа3бета4, по сравнению с никотином. Было функционально показано, что Соединение 1 является агонистом рецептора альфа4бета2 (120%), а также в модели высвобождения DA (E_{max} = 114% от никотина). Кроме того, электрофизиологические исследования показали, что Соединение 1 обладает активностью агониста в обоих подтипах NNR, содержащих альфа4бета2, высокой и низкой чувствительности. Оно легко усваивается после перорального введения и обладает благоприятной фармакокинетикой. Соединение 1 является активным для ускорения анти-аллодинического действия после болюсного и повторного введения, демонстрируя эффективность в животных моделях невропатической боли. В частности, Соединение 1 существенно реверсирует тактильную аллодинию в модели диабетической невропатии (STZ-индуцированной) при болюсном введении (0,1 и 1 мг/кг; р.о.) и при повторном введении (0,1-10 мг/кг р.о.). Соединение 1 также было эффективным для реверсирования тактильной

аллодинии в модели невропатии, вызванной химиотерапией (индуцированной паклитакселем; 0,01-1 мг/кг р.о.). Соединение 1 демонстрирует более быстрое начало действия (т.е. 30 мин.) и сопоставимую эффективность и продолжительность действия, по сравнению с габапентином. Указанное соединение демонстрирует благоприятный запас безопасности в доклинических исследованиях безопасности, включая *in vitro* и *in vivo* сердечнососудистые исследования, исследования болюсной дозы и дозы, повторно введенной через 14 дней, итоговые 90-дневные исследования и полный набор исследований генотоксичности. В целом, результаты предварительных исследований, проведенных с Соединением 1, обеспечивают данные в пользу применения нейронального никотинового модулятора с потенциальной эффективностью при сдерживании невропатической боли и превосходным совокупным профилем, по сравнению с ранее описанными обезболивающими соединениями, действующими по никотиновому или другому нейрональному механизму.

Пример 5:Свойства Соединения 1

Соединение 1:α4β2

[00569] Соединение 1 связывается с человеческими α4β2-содержащими рецепторами nAChR с Ki = 17 нМ.

[00570] Соединение 1 является полным агонистом у человеческого α4β2-содержащего nAChR и является более эффективным, чем никотин (Emax = 120% по сравнению с никотином; EC_{50} = 600 нМ).

[00571] Существует два типа α4β2-содержащих nAChR, в зависимости от того, какая субъединица занимает пятую субъединицу пентамерного комплекса. Существует подтип высокой чувствительности, $(\alpha4\beta2)_2\beta2$ и подтип низкой чувствительности, $(\alpha4\beta2)_2\alpha4$. Компания Targacept использует элементарный анализ для стимулирования экспрессии одного подтипа по сравнению с другим на основании температуры инкубации. В сводке базы данных указано, что Соединение 1 является полным агонистом (Emax = 120%) для обоих подтипов

высокой чувствительности (HS) и низкой чувствительности (LS) с близкой эффективностью (EC_{50} = 3300 для HS и EC_{50} = 5300 для LS). В соответствии со сводкой базы данных, Соединение 1 полностью ингибирует подтипы высокой и низкой чувствительности с близкой эффективностью (IC_{50} = 430 для HS и IC_{50} = 450 для LS). Эти данные свидетельствуют о том, что Соединение 1 действует аналогичным образом на α4β2 nAChR высокой и низкой чувствительности.

Соединение 1: α3β4

[00572] Соединение 1 связывается с человеческими α3β4-содержащими никотиновыми ацетилхолинергическими рецепторами (nAChR) с Ki = 600 нМ.

[00573] Соединение 1 является агонистом у человеческого α3β4-содержащего nAChR и является менее эффективным, чем никотин (Emax = 60% по сравнению с никотином, и EC_{50} = 18000 нМ в клетках SH-SY5Y; Emax = 79% по сравнению с никотином, и EC_{50} = 22000 нМ в клетках IMR-32).

Соединение 1: α7

[00574] Соединение 1 связывается с человеческим nAChR α7 с Ki = 15000 нМ.

Пример 6:Испытание панели соединений с различными профилями связывания рецептора

[00575] Испытывали панель из двадцати соединений с различными профилями связывания рецептора, включая другие агонисты никотинового ацетилхолинового рецептора (nAchR). В начале эксперимента трем субъектам интраназально вводили 50 мкл лекарственной формы соединения с концентрацией 0,01 мг/мл. Дозу каждого соединения логарифмически увеличивали до достижения реакции в виде слезотечения и/или дискомфорта, до максимальной концентрации соединения 10 мг/мл. Влияние на ответ в виде слезотечения и дискомфорта записывали для каждого соединения, как показано в следующей таблице. Соединение 1 демонстрировало требуемое сочетание эффективности и переносимости.

Соединение	**Рецептор-мишень**	**Вызывает слезотечение**	**Реакция в виде дискомфорта**
Варениклин	nAchR α7, α3β4 (частичный), α4β2 (частичный), α6β2 (частичный)	Да	Нет
Никотин	nAchR: широкий спектр	Да	Сильная
Соединение 1	nAchR α4β2, α3β4, α3β2 (частичный)	Да	Нет
TC-6987	nAchR α7	Нет	Нет
Цитизин	nAchRα3β4, α7 и α4β2 (частичный)	Частично	Умеренная
ABT-418	nAchR α4β2, α3β4, α2β2, α7	Да	Умеренная
PHA-543613	nAchR α7	Нет	Нет
GTS-21	nAchR α7, α4β2 (частичный)	Да	Сильная
Денатоний	T2R	Нет	Нет
Эвкалиптол	TrpM8	Нет	Нет
Гераниол	TrpM8	Нет	Нет
Пулегон	TrpM8	Нет	Нет
Ментол	TrpM8/V3	Нет	Нет

Соединение	Рецептор-мишень	Вызывает слезотечение	Реакция в виде дискомфорта
Капсаицин	TrpV1	Да	Сильная
Бензальдегид	TrpV1/A1	Нет	Нет
Камфора	TrpV1/V2/A1	Нет	Нет
Эвгенол	TrpV1/V3/A1/M8	Нет	Нет
Карвакрол	TrpV2/A1/M7	Да	Сильная
Этилванилин	TrpV3	Нет	Нет
Бетагистин	H1	Нет	Нет

nAchR – никотиновый ацетилхолиновый рецептор; T2R – вкусовой рецептор типа 2; TrpA1 - катионный канал транзиторного рецепторного потенциала, подсемейство A, член 1; TrpM7 - катионный канал транзиторного рецепторного потенциала, подсемейство M, член 7; TrpM8 - катионный канал транзиторного рецепторного потенциала, подсемейство M, член 8; TrpV1 - катионный канал транзиторного рецепторного потенциала, подсемейство V, член 1; TrpV2 - катионный канал транзиторного рецепторного потенциала, подсемейство V, член 2; TrpV3 - катионный канал транзиторного рецепторного потенциала, подсемейство V, член 3; H1 - гистаминовый рецептор H1.

Пример 7:Фармакологический обзор и фармакодинамика Соединения 1

[00576] В следующих таблицах представлены фармакологические и фармакодинамические данные Соединения 1.

ПЕРВИЧНАЯ ФАРМАКОДИНАМИКА

Тип исследования	Виды/линия	Способ введения	Заметные наблюдения
СВЯЗЫВАНИЕ РЕЦЕПТОРА			
Связывание рецептора -α4β2 [ингибирование связывания [^{3}H]-(S)-никотина с никотиновым ацетилхолиновым рецептором α4β2под действием Соединения 1	Крысы / препараты мембраны головного мозга	*in vitro* растворение	**Связывание с α4β2(крысы)** Эффективно ингибирует связывание [^{3}H]-S-никотина с α4β2 в кортикальных мембранах головного мозга крыс (Ki = 27 нМ). Никотин вытесняет [^{3}H]-S-никотин в кортикальных мембранах крыс cKi = 2 нМ.
Связывание рецептора -α4β2	Человек / рекомбинантные рецепторы - клетки	*in vitro* растворение	**Связывание с α4β2 (человек)** Эффективно ингибирует связывание [^{3}H]-S-никотина с α4β2 человека, экспрессируемым в клетках SH-EP1 (Ki = 17 нМ).
Связывание рецептора – α3β2	Человек / рекомбинантные рецепторы - клетки	*in vitro* растворение	**Связывание с α3β2 (человек)** Эффективно ингибирует связывание [^{3}H]-S-никотина с α3β2 человека,

Тип исследования	Виды/линия	Способ введения	Заметные наблюдения
			экспрессируемым в клетках HEK (Ki = 27 нМ).
Связывание рецептора - α7 [ингибирование связывания [^{3}H]-метилликаконитина ([^{3}H]MLA) с никотиновым ацетилхолиновым рецептором α7 под действием Соединения 1	Крысы / препараты мембраны головного мозга	*in vitro* растворение	**Связывание с α7 (крысы)** Слабый ингибитор связывания [^{3}H]-MLA с α7 в препаратах гиппокапмальной мембраны головного мозга крыс (Ki = 5500нМ). Никотин вытесняет [^{3}H]-MLA в кортикальных мембранах крыс cKi = 1000 нМ.
Связывание рецептора – α7	Человек / рекомбинантные рецепторы - клетки	*in vitro* растворение	**Связывание с α7 (человек)** Слабый ингибитор связывания [^{3}H]-эпибатидина с α7 человека, экспрессируемым в клетках HEK (Ki = 15000 нМ)
Связывание рецептора – мышечный рецептор (α1β1δγ)	Человек / нативные человеческие	*in vitro* растворение	**Связывание с α1β1 δγ (человек)** Ингибирует связывание

Тип исследования	Виды/линия	Способ введения	Заметные наблюдения
	рецепторы - клетки		[^{3}H]-эпибатидина с рецепторами в мембранахTE-671 с Ki 36мкМ
Связывание рецептора – ганглионарный рецептор (α3β4)	Человек / нативный человеческий рецептор - клетки	*in vitro* растворение	**Связывание с α3β4 (человек)** Ингибирует связывание [^{3}H]-эпибатидина с рецепторами в мембранахSH-SY5Y с Ki 620нМ
РЕЦЕПТОРНАЯ ФУНКЦИЯ			
Рецепторная функция -α4β2	Человек / рекомбинантный человеческий рецептор - клетки	*in vitro* растворение	**Функция α4β2 (человек) –** в клетках SH-EP1, экспрессирующих человеческий α4β2, Соединение 1 вызывает приток Ca++ с Emax120% относительно никотина и EC50 5300нМ.
Рецепторная функция – высвобождение дофамина	Мембраны стриатума головного мозга крыс	*in vitro* растворение	**Функция α4β2 (крысы) –** Соединение 1 вызывает высвобождение [^{3}H]-DA из синаптосом стриатума крыс

Тип исследования	Виды/линия	Способ введения	Заметные наблюдения
			с Emax 114% относительно никотина и EC50 3932 нМ. Соединение 1 является полным агонистом для подтипаα4β2.
Рецепторная функция – ганглионарные рецептора (крысы)	Человек / рекомбинантный человеческий рецептор - клетки	*in vitro* растворение	**Функция α3β4 (крысы) –** Активность у ганглионарных рецепторов крыс в клетках PC-12 была низкой(19%).
Рецепторная функция – ганглионарные рецептора (человек)	Ганглионарные клетки человека	*in vitro* растворение	**Функция α3β4 (человек) –** В человеческих ганглионарных клетках (клетки SH-SY5Y) активность была низкой (средняя Emax = 60% относительно никотина и EC50 составляла 18 мМ). В человеческих ганглионарных клетках (клетки IMR-32) активность была выше (средний Emax = 79% относительно никотина), но эффективность также была

Тип исследования	Виды/линия	Способ введения	Заметные наблюдения
			низкой, с EC50 22мМ.
Рецепторная функция – мышечный рецептор (α1β1δγ)	Человек / рекомбинантный человеческий рецептор - клетки	*in vitro* растворение	**Функция мышечного рецептора (α1β1δγ)** Соединение 1 вызывало минимальную активацию человеческих мышечных рецепторов в клетках TE671 (Emax= 42% относительно никотина иEC50=15 мкМ). Сниженная эффективность в мышечных и ганглионарныхNNR позволяет предположить более низкую вероятность побочных эффектов для Соединения 1, по сравнению с никотином.

ВТОРИЧНАЯ ФАРМАКОДИНАМИКА

Тип исследования	Виды/линия	Способ введения	Дозы (мг/кг)	Пол и количество в группе	Заметные наблюдения
***IN VITRO* СВЯЗЫВАНИЕ (НЕЦЕЛЕВЫХ РЕЦЕПТОРОВ)**					

Тип исследования	**Виды/линия**	**Способ введения**	**Дозы (мг/кг)**	**Пол и количество в группе**	**Заметные наблюдения**
*In vitro*связывание	Различные / 10 мкМ	Раствор 10^{-2} М в ДМСО затем разбавляли вH2O	Н/Д	Н/Д	Помимо высокой аффинности к нейрональным никотиновым рецепторам (100%), единственной другой связывающей аффинностью, которую демонстрировало Соединение 1 (гемигалактаратная соль), была аффинность к мускариновым (неселективным) сайтам (51%). В последующем анализе (CEREP № 9920133) исследование зависимости от дозы для указанных

Тип исследования	**Виды/линия**	**Способ введения**	**Дозы (мг/кг)**	**Пол и количество в группе**	**Заметные наблюдения**
					взаимодействий показало, что Kiдля мускаринового M4 составляла 5,8 мкМ. Значения Ki для остальных мускариновых подтипов составляли >10 мкМ.
IN VIVO					
Обезболивающий эффект **Соединения 1** (тест горячей пластинки)	Мыши:NMRI	p.o.	(однократные дозы) 0,01 0,1 1,0 мг/кг	10 M	Соединение 1 (гемигалактаратная соль) (0,01, 0,1 и 1 мг/кгр.о.) не влияло на задержку облизывания лап, по сравнению с контрольным носителем.Морфин (64 мг/кг, р.о.) существенно увеличивал

Тип исследования	**Виды/линия**	**Способ введения**	**Дозы (мг/кг)**	**Пол и количество в группе**	**Заметные наблюдения**
					(+57%) задержку облизывания лап, по сравнению с контрольной группой с носителем. Соединение 1 (гемигалактаратная соль) не проявляло обезболивающего действия в испытанных уровнях доз.
Обезболивающий эффект Соединения 1 (тест с формалином)	Мыши:CD-1	p.o.	(дозы вводили один раз в сутки в течение 7 дней) 0,1 1,0 10,0	10 M	На 1 день Соединение 1 (гемигалактаратная соль) (0,1, 1 и 10 мг/кг) и аспирин в дозе 100 мг/кг не вызывали какого-либо существенного обезболивающего эффекта в течение

Тип исследования	Виды/линия	Способ введения	Дозы (мг/кг)	Пол и количество в группе	Заметные наблюдения
					35 минут после инъекции формалина. Морфин (30 мг/кг, р.о.) проявлял существенное обезболивающее действие по сравнению с контрольной группой с носителем в течение ранней фазы (05 минут) и поздней фазы (15-25 минут) после инъекции формалина через 1 час после введения дозы. На 7 день Соединение 1 (0,1, 1 и 10 мг/кг), аспирин (100 мг/кг) не проявляли

Тип исследования	**Виды/линия**	**Способ введения**	**Дозы (мг/кг)**	**Пол и количество в группе**	**Заметные наблюдения**
					никакого обезболивающего действия.Обезболивающее действие морфина (30 мг/кг) сохранялось на 7 день.
Реверсирование симптомов невропатии, индуцированной паклитакселем	Крысы:Спрага-Доули	р.о.	Один раз в сутки в течение 28 дней 0,01, 0,1, 1,0мг/кг Габапентин 100 мг/кг(ip)	10 М	Аллодиния на 3 и 4 неделе после введения дозы паклитаксела была существенно снижена относительно исходных уровней в группе с носителем, свидетельствуя о начале невропатической боли. Двухфакторный дисперсионный анализ всех данных показал эффект лечения,

Тип исследования	Виды/линия	Способ введения	Дозы (мг/кг)	Пол и количество в группе	Заметные наблюдения
					влияние времени и взаимное влияние (все p<0,001). Габапентин в дозе 100 мг/кг был эффективным для реверсирования аллодинии, наблюдаемой в группах, которым вводили носитель, при его введении за 90 минут до испытания (p<0,001; ретроспективный анализ Бонферрони) на 3 и 4 неделях. Хронически вводимое Соединение 1 во всех дозах существенно снижало аллодинию, по сравнению с

Тип исследования	**Виды/линия**	**Способ введения**	**Дозы (мг/кг)**	**Пол и количество в группе**	**Заметные наблюдения**
					группой, которой вводили носитель, на 4 неделе после введения дозы паклитаксела, но на 3 неделе после введения дозы существенную разность по сравнению с носителем наблюдали только для дозы 0,1 мг/кг.
Влияние Соединения 1 на механическую аллодинию (модель на крысах STZ диабетической невропатии)	Крысы:Спрага-Доули	р.о.	Болюс 0,01, 0,1, 1 мг/кг Габапентин 100 мг/кг (ip) Одан раз в сутки в течение 6	12 М	**Болюсная доза –** Соединение 1 реверсировало аллодинию через 0,5 и 2 часа после введения дозы в группе введения болюсных доз 0,1 и 1 мг/кг. Габапентин (100 мг/кг) также был эффективным для снижения

Тип исследования	Виды/линия	Способ введения	Дозы (мг/кг)	Пол и количество в группе	Заметные наблюдения
			недель 0,1, 1, 10 мг/кг		аллодинии через 0,5 и 2 часа после введения дозы, по сравнению с группой, которой вводили носитель. Соединение 1 обеспечивало почти такие же уровни аллодинии и продолжительность действия, как эффективность габапентина. **Повторное введение доз –** Хронически вводимое Соединение 1 при всех дозах вызывало существенное снижение аллодинии, по сравнению с

Тип исследования	Виды/линия	Способ введения	Дозы (мг/кг)	Пол и количество в группе	Заметные наблюдения
					группой, которой вводили носитель, через 6 недель после введения дозы STZ, но через 4 недели после введения дозы STZ ни одна доза указанного соединения не приводила к реверсированию механической аллодинии. Изменения уровней глюкозы в крови у животных, которых лечили соединением 1, отсутствовали. В группе, которую лечили инсулином, наблюдали сниженные уровни глюкозы в

Тип исследования	Виды/линия	Способ введения	Дозы (мг/кг)	Пол и количество в группе	Заметные наблюдения
					крови, но не наблюдали существенного улучшения восприятия боли.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ

Проверенные системы органов	Виды/линия	Способ введения	Дозы (мг/кг)	Пол и количество в группе	Заметные наблюдения
ЦНС	Крысы:Спрага-Доули	p.o.	15 50 150	5 М	Соединение 1 не оказывало влияния на общее поведение (профиль Ирвина) с максимально недействующей дозой (МНД) более 150 мг/кг.
ЦНС	Крысы:Спрага-Доули	p.o.	10 30 100	8 М	Соединение 1 не оказывало влияния на общее поведение (профиль Ирвина) в дозах до и включая 100

Проверенные системы органов	**Виды/линия**	**Способ введения**	**Дозы (мг/кг)**	**Пол и количество в группе**	**Заметные наблюдения**
					мг/кг.
ЦНС	Крысы:Спрага-Доули	р.о.	3 10 30	8 М	Соединение 1 во всех испытанных дозах не было связано с поведенческой сенсибилизацией, по оценке двигательной активности крыс. Введение никотина приводило к заметной поведенческой сенсибилизации. Болюсная провокация никотином у крыс, которых лечили Соединением 1 в течение 15 дней, и которым вводили Соединение 1 в дозе 30 мг/кг после того, как им ежедневно вводили дозу никотина в течение 15 дней, показала отсутствие

Проверенные системы органов	**Виды/линия**	**Способ введения**	**Дозы (мг/кг)**	**Пол и количество в группе**	**Заметные наблюдения**
					взаимодействия между Соединением 1 и никотином в отношении поведенческой сенсибилизации.
ЦНС	Крысы:Спрага-Доули	p.o.	10 30 100	8 M	Соединение 1 в комбинации с суб-конвульсивной дозой пентилентетразола не вызывало судороги. D-амфетамина сульфат в комбинации с пентилентетразолом вызывал судороги у 6 из 8 крыс. Соединение 1, которое вводили перорально в дозах 10, 30 или 100 мг/кг в комбинации с пентилентетразолом, не вызывало судороги. Значение МНД составляло 100мг/кг.

Проверенные системы органов	**Виды/линия**	**Способ введения**	**Дозы (мг/кг)**	**Пол и количество в группе**	**Заметные наблюдения**
ЦНС	Крысы:Спрага-Доули	p.o.	10 30 100	8 М	Соединение 1 не оказывало влияния на температуру тела в дозах до и включая 100 мг/кг.
Сердечнососудистая	канал hERG	*invitro*	30 мкМ 100 мкМ 300 мкМ	Н/Д	Соединение 1 вызывало заметное ингибирование hERG, зависимое от дозы, со значением IC50 285 мкМ.
Сердечнососудистая	Кролики волокна Пуркинье	*invitro*	3 мкМ 10 мкМ 30 мкМ 100 мкМ	Н/Д	Соединение 1 вызывало зависимое от концентрации увеличение продолжительности потенциала действия непосредственно при 30 и 100 мкМ, но не оказывало эффекта на мембранный потенциал покоя, амплитуду потенциала действия и Vmax при всех

Проверенные системы органов	**Виды/линия**	**Способ введения**	**Дозы (мг/кг)**	**Пол и количество в группе**	**Заметные наблюдения**
					концентрациях.
Сердечнососудистая	Кролики волокна Пуркинье	*invitro*	3 мкМ 10 мкМ 30 мкМ 100 мкМ	Н/Д	Соединение 1 вызывало зависимое от концентрации увеличение продолжительности потенциала действия при 30 и 100 мкМ (и не оказывало эффекта при 3 и 10 мкМ). Не было заметного влияния на мембранный потенциал покоя, амплитуду потенциала действия или максимальную частоту повышения потенциала действия при любой испытанной концентрации.
Сердечнососудистая	Морские свинки	i.v.	0,1 0,3 1 3	4 М	В дозе 0,1 и 0,3 мг/кг кровяное давление и частота сердцебиений оставались неизменными.

Проверенные системы органов	Виды/линия	Способ введения	Дозы (мг/кг)	Пол и количество в группе	Заметные наблюдения
			10		В дозе 1, 3 и 10 мг/кг пиковое увеличение диастолического кровяного давления составляло 41 мм рт.ст.; пиковое увеличение систолического кровяного давления составляло 58 мм рт.ст.; и пиковое увеличение частоты сердцебиений составляло 41 удар в минуту. В дозе 1 и 3 мг/кг действие заканчивалось за 3 минуты. Доза 10 мг/кг была летальной. Соединение 1 не оказывало влияния на ЭКГ в дозах до 0,3 мг/кг, вызывало умеренный и обратимый эффект на

Проверенные системы органов	**Виды/линия**	**Способ введения**	**Дозы (мг/кг)**	**Пол и количество в группе**	**Заметные наблюдения**
					QTc в дозе 1 мг/кг и вызывало серьезный эффект при 3 и 10 мг/кг. Внутривенная доза 0,3 мг/кг является максимально переносимой дозой (MTD).
Сердечнососудистая	Собаки:бигль	р.о.	5 10 20	2 M и 2 F	Соединение 1 вызывало временное и небольшое увеличение кровяного давления и всплески синусовой тахикардии у всех собак. • Доза 5 мг/кг не вызывала других эффектов. • Доза 10 мг/кг была связана с 1 желудочковой экстрасистолой через 10-25 минут после

Проверенные системы органов	Виды/линия	Способ введения	Дозы (мг/кг)	Пол и количество в группе	Заметные наблюдения
					введения дозы. • Доза 20 мг/кг была связана с 1 желудочковой экстрасистолой через 10-25 минут после введения дозы. Кроме того, в дозе 20 мг/кг наблюдали небольшое увеличение интервала QT и рвоту. Определение ТК выявило конечный период полувыведения от 1,3 до 4,2 часа, переменную абсорбцию и низкое воздействие в максимальной дозе 20 мг/кг.
Сердечнососудистая	Собаки:бигль	р.о.	2,5 5 10 Один	3 M и 3 F	ФД: Пероральное введение Соединения 1 было связано с повышенным артериальным

Проверенные системы органов	Виды/линия	Способ введения	Дозы (мг/кг)	Пол и количество в группе	Заметные наблюдения
			раз в сутки в течение 5 дней		кровяным давлением (в основном, диастолическим), заметной тахикардией и сниженным интервалом PQ. Указанные эффекты были аналогичными после однократной дозы и после 5 дней введения доз, и они не зависели от дозы. Отсутствовали изменения продолжительности QRS, интервала QT или температуры тела. ТК: Отсутствовало пропорциональное увеличение Cmax и AUC на любой день отбора проб. Отсутствовали различия между полами. Не наблюдали

Проверенные системы органов	**Виды/линия**	**Способ введения**	**Дозы (мг/кг)**	**Пол и количество в группе**	**Заметные наблюдения**
					кумуляции после введения повторных доз.
Сердечнососудистая	Обезьяны:яванский макак	р.о.	3 10 30	3 М и 3 F	Однократные пероральные дозы (3, 10 и 30 мг/кг) ТС6499, которые вводили обезьянам, находящимся в сознании, параметры которых измеряли посредством телеметрии, не вызывали заметного эффекта на артериальное давление, частоту сердцебиений, параметры ЭКГ и температуру тела.
Дыхательная	Крысы:Спрага-Доули	р.о.	10 30 100	9 М	Дозы 10 и 30 мг/кг не вызывали изменений параметров дыхания. Доза 100 мг/кг вызывала умеренное и

Проверенные системы органов	Виды/линия	Способ введения	Дозы (мг/кг)	Пол и количество в группе	Заметные наблюдения
					краткосрочное увеличение частоты дыхания, минутного объема и максимальной скорости вдоха, а также сокращение времени вдоха. Отсутствовали изменения дыхательного объема и индекса сопротивления дыхательных путей в течение 5 часов периода наблюдения. Значение МНД составляло 30мг/кг.

Пример 8:In vitro данные и обобщенный отчет для Соединения 1

[00577] В следующей таблице представлены in vitro данные и обобщенный отчет для Соединения 1.

Виды	**Подтип**	**Ki (нМ)**	**Тип анализа**	**Тип ткани**
Человек	a4b2	17	[^{3}H] Никотин	Клетки SH-EP1, трансфицированные α4β2
Крысы	a4b2	34		
Крысы	a4b2	27	[^{3}H] Никотин	Кортикальные мембраны крыс
Человек	a3b2	27	[^{3}H] Никотин	Клетки HEK, трансфицированные α3β2
Человек	a6/a3b2b3	240		
Человек	a4b4	680		
Человек	a6b3b4a5	1100		
Человек	a7	15000	[^{3}H] MLA	Клетки HEK, трансфицированные α7
Крысы	a7	3500		
Крысы	a7	5533	[^{3}H] MLA	Гиппокампальные мембраны крыс
Человек	Ганглионарного типа (a3b4*)	620	[^{3}H] Эпибатидин	Мембраны клеточной линии SHSY5Y
Человек	Ганглионарного типа (a3b4*)	8800		

Виды	**Подтип**	**Ki (нМ)**	**Тип анализа**	**Тип ткани**
Человек	Мышечного типа	36000	[^{3}H] Эпибатидин	Мембраны клеточной линии TE671

Виды	**Подтип**	**EC50**	**Emax**	**Тип анализа**	**Тип ткани**
Крысы	a4b2*/a6b2*	3900	110	Высвобождение [^{3}H] DA	Синаптосомы стриатума крыс
		3932	114		
Крысы	a4b2*/a6b2*	Соотношение высвобождения 0,55 DA		Высвобождение [^{3}H] DA	Синаптосомы стриатума крыс
Человек	a4b2	600	120	Приток Ca++	Клетки SH-EP1, трансфицированные α4β2
Человек	a4b2	5300	120	Приток Ca++	
Человек	a4b2 HS 29°C	3300	120	Приток Ca++	
Человек	a4b2 LS 37°C	5300	120	Приток Ca++	
		(IC50)	**(Imax)**		

Человек	a4b2 HS 29°C	430	98	Приток Ca++	
		(DC50)	**(Dmax)**		
Человек	a4b2 LS 37°C	450	98	Приток Ca++	
Человек	a3b2	8700	66	Приток Ca++	
Человек	a6/a3b2b3	470	92	Приток Ca++	
		(IC50)	**(Imax)**		
Человек	a6/a3b2b3	2800	49		
		(DC50)	**(Dmax)**		
Человек	a6/a3b2b3	31	99	Приток Ca++	
Человек	a4b4	4300	98	Приток Ca++	
Человек	Ганглионарного типа (a3b4*)	13000	150	Приток Ca++	

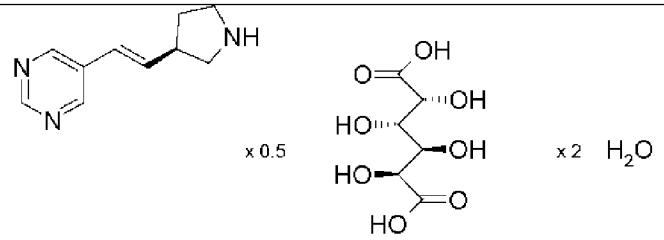
Человек	Ганглионарного типа (a3b4*)	18000	60	Приток Rb+	Клетки SHSY5Y
Человек	Ганглионарного типа (a3b4*)	22000	79	Приток Rb+	Клетки IMR
Крысы	Ганглионарного типа (a3b4*)	53000	35	Приток Ca++	
Крысы	Ганглионарного типа (a3b4*)		19	Приток Rb+, одна точка	
Человек	Мышечного типа	15000	42	Приток Ca++	
Человек	Мышечного типа		12	Приток Rb+, одна точка	

Пример 9:Доклинические данные для Соединения 1 (5-2-[(R)-пирролидин-3-ил]винил)пиримидин, гемигалактарат, дигидрат)

[00578] Доклинические данные для Соединения 1 (5-2-[(R)-пирролидин-3-ил]винил)пиримидин, гемигалактарат, дигидрат) представлены ниже.

Химическое название и структура

Название	5-2-[(R)-Пирролидин-3-ил]винил)пиримидин, гемигалактарат, дигидрат (Соединение 1)

Структурная формула	
Молекулярная формула	$C_{10}H_{13}N_3 \cdot 0{,}5\ C_6H_{10}O_8 \cdot 2\ H_2O$
Молекулярная масса	175,24 (свободное основание) 316,34 (гемигалактаратная соль)

Лекарственная форма, способ введения и схема введения доз

Лекарственная форма	Назальный спрей
Способ введения	Интраназальный
Схема введения доз	Для 2 фазы клинического исследования субъектам вводили низкую дозу, среднюю дозу или высокую дозу (не превышающую 3,3%, т.е. 33,2 мкг/мклсвободного основания Соединения 1) Соединения 1, назальной лекарственной формы (5-2-[(R)-пирролидин-3-ил]винил)пиримидина, гемигалактарата, дегидрата) при 2 запланированном визите.

Химическое производство и контрольная сводка

[00579] Изготавливали партию лекарственного вещества в условиях современной надлежащей производственной практики и устанавливали 36-месячный срок годности на основании анализа стабильности ICH, проведенного на полученных ранее партиях лекарственного вещества. Указанную партию использовали для обеспечения поставок в клинику для проведения клинического исследования.

Указанную партию хранили в контролируемых условиях окружающей среды с момента производства и до истечения 36-месячного срока годности. Затем ее проверяли на соответствие материала первоначальным требованиям к качеству при выпуске продукта, а затем проверяли на стабильность в реальных условиях ICH для проверки стабильности в течение предложенного исследования. Составляли интраназальную лекарственную форму лекарственного вещества и использовали ее в течение нескольких недель, поэтому долгосрочное снижение стабильности лекарственного вещества представляло минимальный риск.

Лекарственное вещество

[00580] Лекарственное вещество для назального спрея Соединения 1 ранее использовали в клинических исследованиях в виде пероральной лекарственной формы. В клинических исследованиях Соединение 1 считали безопасным, но оно не достигало конечных критериев эффективности. Лекарственную форму Соединения 1 изменяли с получением назального спрея.

[00581] Ниже приведены общие свойства и стабильность Соединения 1.

Общие свойства

<table>
<tr><th>Свойство</th><th>Результат</th></tr>
<tr><td>Физическая форма</td><td>Порошок от грязновато-белого до желтого цвета</td></tr>
<tr><td>Растворимость</td><td>Растворимость Соединения 1 проверяли в нескольких водных растворах. Результаты представлены ниже.
<table><tr><th><u>Растворитель</u></th><th><u>Растворимость</u>

<u>(мг/мл в пересчете на эквиваленты основания)</u></th></tr><tr><td>0,1 н. HCl</td><td>>10</td></tr></table></td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>Свойство</th><th>Результат</th></tr>
<tr><td></td><td><table>
<tr><td>0,1 М цитратный буфер (pH 4,0)</td><td>>10</td></tr>
<tr><td>Вода (pH 5,9)</td><td>>10</td></tr>
<tr><td>0,1 М фосфатный буфер (pH 6,8)</td><td>>10</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>Полиморфизм</td><td>Идентифицировали четыре морфологические формы, которые обозначали A, B, C и D. Форма A представляет собой дигидратную форму и является физически неизменной при ОВ 50-85%. Формы B, C и D являются безводными формами продукта. Безводные формы превращаются в Форму A при воздействии ОВ более 50%. Форма A превращается в Формы B и C при воздействии сильных дегидратирующих условий; но снова превращается в Форму A при воздействии ОВ более 50%. Используя рентгеновскую порошковую дифракцию (РПД) для определения и проверки предпочтительной морфологической формы (Формы A) лекарственного вещества, получали диаграмму дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), которая является специфической для Формы A лекарственного вещества. Испытание ДСК проводили в качестве поточного контроля на последней стадии синтеза для подтверждения получения Формы A.</td></tr>
<tr><td>Оптическая изомерия</td><td>Свободное основание Соединения 1 содержит один хиральный центр. Хиральные центры образуются в процессе синтеза. Хиральность соединения</td></tr>
</table>

Свойство	**Результат**
	контролировали на стадии выделения / очистки в процессе синтеза.
Оптическое вращение	$[\alpha]_D^{20} = -7,5 \pm 0,5$ (c = 0,5, вода)
Значение pKa	pKa(1): 1,73 pKa(2): 10,3
Коэффициент разделения	log P (расчетный): 0.29
Коэффициент распределения	Log D (pH 7,4):< 1
Температура плавления	180 – 183°C

Описание процесса производства

[00582] Изготавливали клиническую партию предложенного лекарственного вещества. Процесс производства описан в WO2010/065443, полное содержание которого включено в данный документ посредством ссылки.

Технические характеристики

[00583] Лекарственное вещество выпускали с производства по техническим характеристикам, описанным в Таблице 1. Указанные характеристики относятся к повторному анализу партии, на которой проводили испытания стабильности: внешний вид, количественный анализ, родственные вещества, хиральная чистота и содержание воды. Указанные испытания стабильности и технические

характеристики также использовали для контролирования стабильности лекарственного вещества в ходе предложенного исследования.

Таблица 1. Технические характеристики Соединения 1

Испытание	**Критерии оценки годности**	**Аналитический метод**
Внешний вид[1]	Твердое вещество от грязновато-белого до желтого цвета	Визуально
Идентификация Фурье-ИК ВЭЖХ	Спектр образца соответствует спектру эталонного стандарта, полученного аналогичным образом.	Фурье-ИК
	Время удерживания основного пика соответствует времени удерживания основного пика эталонного стандарта.	ВЭЖХ - УФ
Количественный анализ[1]	Анализ массового процентного содержания показал 98-102% относительно эталонного стандарта, в пересчете на вещество, не	ВЭЖХ - УФ

Испытание	**Критерии оценки годности**	**Аналитический метод**
	содержащее летучих соединений и влаги.	
Родственные вещества[1] Не идентифицированные отдельные примеси Амид[2] *цис*-Изомер[3]	Установленный уровень > 0,05% не более 1% (a/a) не более 1% (a/a) не более 1% (a/a)	ВЭЖХ - УФ
Общее содержание идентифицированных и не идентифицированных примесей	не более 2% (a/a)	
Хиральная чистота[1]	не более 2% (a/a) (S)-энантиомера	Хиральная ВЭЖХ - УФ
Остаточные растворители и технологические летучие примеси (Методы A и B) Этанол	не более 5000 м.д.	ГХ-ПИД
Этилацетат	не более 3000 м.д.	
Гептан	не более 5000 м.д.	
МТБЭ	не более 5000 м.д.	

Испытание	**Критерии оценки годности**	**Аналитический метод**
2-пропанол (ИПА)	не более 5000 м.д.	
Хлороформ	не более 5000 м.д.	
Диметоксиэтан	не более 600 м.д.	
Диметилацетамид	не более 1090 м.д.	
N-Метилпирролидон	не более 530 м.д.	
Тетрагидрофуран	не более 720 м.д.	
Толуол	не более 890 м.д.	
Остаток при сжигании	не более 0,5% (мас./мас.)	cUSP<281>
Тяжелые металлы	не более 20 м.д.	cUSP<231>
Палладий	не более 20 м.д.	ICP-OES
Содержание галактаровой кислоты	35,5% – 39,5%	Титриметрический анализ
Содержание воды[1]	Результаты отчета	по Карлу Фишеру cUSP<921>
1 Анализ, проводимый при испытании стабильности 2 Амид представляет собой 2,3,4,5-тетрагидрокси-6-оксо-6-[(3R)-(2-пиримидин-5-илвинил)пирролидин-1-ил]гексановую кислоту		

Испытание	**Критерии оценки годности**	**Аналитический метод**
3 *цис*-Изомер представляет собой 5-{(Z)-2-[3-пирролидин-3-ил]винил}пиримидин		

Выпуск партии

[00584] Партию испытывали и выпускали в соответствии с техническими характеристиками, описанными в данном документе, и получали следующие результаты, представленные в Таблице 2.

Таблица 2. Анализ партии лекарственного вещества Соединения 1

Испытание	**Критерии оценки годности**	**Результат**
Внешний вид	Твердое вещество от грязновато-белого до желтого цвета	Грязновато-белое твердое вещество
Идентификация Фурье-ИК ВЭЖХ	 Спектр образца соответствует спектру эталонного стандарта, полученного аналогичным образом. Время удерживания основного пика соответствует времени удерживания основного пика эталонного стандарта.	 Соответствует Соответствует

Количественный анализ	Анализ массового процентного содержания показал 98-102% относительно эталонного стандарта, в пересчете на вещество, не содержащее летучих соединений и влаги.	100,1% (мас./мас.)
Родственные вещества Не идентифицированные отдельные вещества Амид[1] *цис*-Изомер[2]	Установленный уровень > 0,05% не более 1% (a/a) не более 1% (a/a) не более 1% (a/a)	 НЗ[3] НО[4] НО[4]
Общее содержание идентифицированных и не идентифицированных примесей	не более 2% (a/a)	НЗ[3]
Хиральная чистота	не более 2% (a/a) (S)-энантиомера	НО[4]
Испытание	**Критерии оценки годности**	**Результат**
Остаточные растворители и технологические летучие примеси Этанол	 не более 5000 м.д.	 461 м.д.

Этилацетат	не более 3000 м.д.	НО[4]
Гептан	не более 5000 м.д.	НО[4]
МТБЭ	не более 5000 м.д.	НО[4]
2-пропанол (ИПА)	не более 5000 м.д.	НО[4]
Хлороформ	не более 5000 м.д.	НО[4]
Диметоксиэтан	не более 600 м.д.	НО[4]
Диметилацетамид	не более 1090 м.д.	100 м.д.
N-Метилпирролидон	не более 530 м.д.	НО[4]
Тетрагидрофуран	не более 720 м.д.	НО[4]
Толуол	не более 890 м.д.	НО[4]
Остаток при сжигании	не более 0,5% (мас./мас.)	0,0%
Тяжелые металлы	не более 20 м.д.	≤ 20 м.д.
Палладий	не более 20 м.д.	≤ 20 м.д.
Содержание галактаровой кислоты	35,5% – 39,5%	38,3% мас./мас.
Содержание воды	Результаты отчета	11,4% мас./мас.
1 Амид представляет собой 2,3,4,5-тетрагидрокси-6-оксо-6-[(3R)-2-пиримидин-5-илвинил)пирролидин-1-ил]гексановую кислоту		

2 *цис*-Изомер представляет собой 5-{(Z)-2-[3-пирролидин-3-ил]винил}пиримидин (примесь, образующаяся при синтезе, и основной продукт УФ разложения).

3 Не записано

4 Не определено

Стабильность

[00585] В условиях современной надлежащей производственной практики получали предыдущую партию Соединения 1.Протокол испытания стабильности при 3-летнем хранении Соединения 1 представлен ниже в Таблице 3.

Таблица 3. Протокол испытания стабильности Соединения 1

Условия	**Месяцы**								
	0	**1**	**3**	**6**	**9**	**12**	**18**	**24**	**36**
25°C/60% ОВ	A	B	B	B	B	A	B	A	A
30°C/65% ОВ		B	B	B	B	--	--	--	--
40°C/75% ОВ		B	B	A	--	--	--	--	--

A = анализы:внешний вид, количественный анализ, родственные вещества, содержание воды, хиральная чистота, рентгеновская порошковая дифракция

B = анализы:внешний вид, количественный анализ, родственные вещества, содержание воды

[00586] Данные стабильности, полученные при 25 °C/60% ОВ через 36 месяцев, свидетельствуют о том, что лекарственное вещество подвергается минимальному изменению и является стабильным в течение исследованного периода времени.

Существует небольшое уменьшение параметра количественного анализа до значения ниже 98% через 6 месяцев при 40 °C/75% ОВ и через 9 месяцев при 30 °C/65% ОВ. Однако на основании минимального изменения в ускоренных условиях и стабильности данных в реальном времени, лекарственное вещество в настоящее время считается стабильным в течение по меньшей мере 36 месяцев. Указанные данные обобщены в Таблице 4.

Таблица 4. Результаты испытания стабильности Соединения 1 при 25°C/60% ОВ

Параметры	**Метод**	**Технические характеристики**	**Первоначальные**	**1М**	**3М**	**6М**	**9М**	**12М**	**18М**	**24М**	**36М**
Внешний вид	Визуально	Твердое вещество от грязновато-белого до желтого цвета	Грязновато-белое твердое вещество	Бледно-желтое твердое вещество	Бледно-желтое твердое вещество	Бледно-желтое твердое вещество	Бледно-желтое твердое вещество	Бледно-желтое твердое вещество	Бледно-желтое твердое вещество	Бледно-желтое твердое вещество	Бледно-желтое твердое вещество
Количественный анализ	ВЭЖХ - УФ	98 – 102%	100,9	102,4	100,2	98,9	99,7	101,2	100,4	100,0	99,7
Хиральная чистота (% э.и.)	Хиральная ВЭЖХ - УФ	не более 2% (а/а)	100	НД	НД	НД	НД	100	НД	100	100
Родственные вещества (% мас./мас.)*				ВЭЖХ - УФ				Каждое в отдельности не более 1%			

		RRT = 0,18	НО	НО	НО	НО	НО	0,10	НО	НО	НО
		RRT = 0,26	0,05	0,09	0,09	НО	0,09	НО	0,07	0,05	0,04
		RRT = 0,88	НО	НО	НО	НО	НО	0,05	НО	НО	НО
Общее содержание родственных веществ	ВЭЖХ - УФ	не более 2% (а/а)	0,05	0,09	0,09	0,05	0,12	0,16	0,07	0,05	0,04
Содержание воды (% мас./мас.)	по Карлу Фишеру	Результаты отчета	11,36	12,10	12,25	12,04	11,52	11,52	11,50	11,42	11,53

Лекарственный продукт

[00587] Полученные ранее лекарственные формы лекарственного продукта Соединения 1, использованные для других клинических показаний, содержали смесь со вспомогательными веществами в капсуле из двух частей с твердой оболочкой для перорального введения. Для клинических исследований составляли водную лекарственную форму, содержащую лекарственное вещество в фосфатно-солевом буферном растворе. Раствор упаковывали в прозрачные стеклянные флаконы и закрывали резиновой пробкой. В клинике использовали фильтровальную иглу для извлечения необходимого количества раствора из флакона для его доставки в носовую полость через распылитель.

[00588] Выпуск клинического материала осуществляли в соответствии с техническими характеристиками, представленными в Таблице 5.

[00589] Во время разработки лекарственной формы проводили краткосрочное испытание стабильности (около 2 недель), чтобы показать, что количественный

анализ, содержание ахиральных примесей и pH раствора остаются в пределах технических норм в течение временного интервала, необходимого для выпуска и введения дозы препарата.

Таблица 5. Технические характеристики раствора Соединения 1

Испытание	**Критерии оценки годности**	**Метод**
Описание внешнего вида	Прозрачный бесцветный раствор	Визуальный осмотр
Идентификация	Время удерживания активного пика в образце должно соответствовать времени удерживания активного пика в стандартном препарате.	ВЭЖХ - УФ
Количественный анализ	90 – 110% от заявленного содержания	ВЭЖХ - УФ
Продукты разложения Амид цис-Изомер Не идентифицированные отдельные примеси Общее содержание идентифицированных и не	 не более 1% (a/a) не более 1% (a/a) не более 1% (a/a) не более 2% (a/a)	ВЭЖХ - УФ

идентифицированных примесей		

Доклинические исследования

[00590] Проводили неклинические исследования пероральной лекарственной формы Соединения 1, и они включали исследования фармакологии, фармакологической безопасности, фармакокинетики / метаболизма лекарства, токсикокинетики (ТК), токсикологии и генотоксичности. До настоящего времени для Соединения 1 не были проведены исследования канцерогенности или репродуктивной токсичности. Базовые исследования в отношении системной безопасности Соединения 1 кратко обобщены ниже.

Первичная фармакология

[00591] nAChR представляют собой класс нейротрансмиттерных рецепторов, которые отвечают на природный продукт никотин, получаемый из табака. Они являются крупным семейством рецепторов, состоящих из комбинаций субъединиц α и β. Показано, что Соединение 1 является полным агонистом никотинового рецептора подтипов α4β2 и α3β4 и частичным агонистом подтипа α3β2. Никотиновый фармакологический эффект, опосредованный рецепторами α4β2, описан в нейронах, которые исходят из дорсальных моторных ядер блуждающего нерва; подтип рецептора α3β4 присутствует в ганглионарных синапсах автономной нервной системы.

Фармакологическая безопасность

[00592] В соответствии с рекомендациями ICH S7, “Safety Pharmacology Studies for Human Pharmaceuticals”, оценивали влияние Соединения 1 на сердечнососудистую, дыхательную системы и ЦНС. Соединение 1 не демонстрировало заметных изменений поведенческой сенсибилизации, локомоторной активности, общего поведения, температуры тела или про-

конвульсивных свойств в серии исследований фармакологической безопасности, проведенных на крысах. Временные неблагоприятные является в отношении скорости дыхания отмечали при 100 мг/кг.

[00593] Результаты *in vitro* исследований показали IC_{50} hERG 285 мкМ; и в исследовании волокон Пуркинье кроликов наблюдали увеличение продолжительности потенциала действия в концентрациях 30 и 100 мкМ (на 7 и 20%, соответственно), но не наблюдали эффекта на мембранный потенциал покоя и амплитуду потенциала действия при любой концентрации.

[00594] Результаты телеметрического исследования, проведенного на собаках, находящихся в сознании, показали не зависимое от дозы увеличение систолического и диастолического кровяного давления, а также частоты сердцебиений в пероральных дозах до 10 мг/кг. Аналогичные наблюдения были сделаны в дозе 20 мг/кг, за исключением того, что наблюдали небольшое увеличение продолжительности интервала QT для данной дозы. Собаки демонстрировали рвоту во всех дозах вскоре после их введения, одновременно с максимальными сердечнососудистыми изменениями. Предшествующие общие исследования токсикологии показали, что собаки являются наиболее восприимчивым видом к Соединению 1 (а также к другим никотиновым агонистам), демонстрируя тяжелое желудочное расстройство / рвоту при введении доз.

[00595] В телеметрическом исследовании, проведенном на обезьянах, не наблюдали существенных изменений при введении пероральных доз до 30 мг/кг.

Фармакокинетика и метаболизм продукта у животных

[00596] Исследования для оценки фармакокинетики Соединения 1 проводили на мышах, крысах и обезьянах. Соединение 1 также исследовали в нескольких *in vitro* и *in vivo* анализах, предназначенных для определения распределения в тканях, метаболизма лекарства, путей экскреции и связывания с белками плазмы. Результаты проведенных исследований обобщены ниже.Особого внимания

заслуживает одно исследование, в котором проводили оценку абсорбции Соединения 1 при назальном способе введения и результаты которого представлены в данном документе.

Абсорбция

Пероральное введение

[00597] В фармакокинетических исследованиях однократной дозы Соединение 1 быстро абсорбировалось в общий кровоток, и время до достижения максимальной концентрации (T_{max}) составляло от 0,167 до 2,25 часа у мышей, крыс и обезьян. При пероральном введении мышам дозы 1 мг/кг терминальный период полувыведения составлял около 0,5 часа, а воздействие на головной мозг составляло около 30% от воздействия на плазму. В исследовании с применением самцов крыс Спрага-Доули, которым перорально вводили 0,3 или 3 мг/кг указанного соединения, максимальная концентрация в плазме (C_{max}) и площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени от нуля до 24 часов (AUC_{0-24}) в группе с 3 мг/кг были более высокими, чем для пропорциональной дозы. Концентрации в плазме и головном мозге быстро снижались с периодом полувыведения 1,4 часа; воздействие на головной мозг составляло около 15% от воздействия на плазму. В исследовании на обезьянах вводили [^{14}C]-Соединение 1 в дозе 10 мг/кг перорально или 5 мг/кг посредством внутривенной инфузии. Пероральная биодоступность в данном исследовании составляла около 30%. Для неизменного исходного соединения C_{max} и AUC_{inf} составляли 254 нг/мл и 969 нг*ч/мл, соответственно, в группе с пероральным введением дозы; период полувыведения составлял 1,9 часа. В группе с внутривенной инфузией C_{max} и AUC_{inf} составляли 2032 нг/мл и 1532 нг*ч/мл, соответственно.

[00598] Фармакокинетические параметры Соединения 1 после перорального или внутривенного введения мышам, крысам или обезьянам обобщены в Таблице 6.

Таблица 6. Фармакокинетические параметры после перорального и внутривенного введения Соединения 1 у мышей, крыс и обезьян

Вид	**Доза (мг/кг)**	**C_{max} (нг/мл)**	**T_{max} (ч.)**	**$t_{1/2}$ (ч.)**	**AUC_{0-t} (нг*ч/мл)**	**F^e (%)**
Пероральное введение						
Швейцарские мыши	1,0[a]	15	0,167	0,5	10,1[c]	-
Крысы Спрага-Доули	0,3[a]	6,51	0,5	1,4	13,5[c]	-
Крысы Спрага-Доуоли	3[a]	169	0,167	1,4	211[c]	-
Крысы Спрага-Доуоли	30[b]	1707	0,25	1,2	3307[d]	-
Яванские макаки	10[b]	254	2,25	1,9	942[d]	31,1
20-минутное внутривенное введение						
Яванские макаки	5[b]	2032	0,333	2,1	1530[d]	-

[a] доза = Соединение 1

[b] доза = [^{14}C]-Соединение 1

[c]t = 24 ч.

[d]t = 168 ч.

[e]F = пероральная биодоступность

[00599] В 2-недельных и 13-недельных ТК исследованиях повторных доз у крыс животным перорально вводили 30, 100 или 200 мг/кг/сутки (2-недельное исследование) или 30, 100 или 300 мг/кг/сутки (13-недельное исследование) препарата. В обоих исследованиях Соединение 1 быстро абсорбировалось с T_{max} от 0,5 до 2 часов. Параметры воздействия (C_{max} и AUC_{0-24}) увеличивались примерно пропорционально дозе на 1 и 15 день в 2-недельном исследовании и на 1, 29 и 91 день в 13-недельном исследовании. В 2-недельном исследовании наблюдали 1,2-2,2-кратное увеличение воздействие с 1 дня по 15 день. В 13-недельном исследовании наблюдали общее увеличение с 1 дня по 29 день и примерно одинаковое воздействие с 29 дня по 91 день. Воздействие у самок было гораздо выше, чем у самцов в обоих исследованиях, особенно в группе с дозой 200 мг/кг/сутки в 2-недельном исследовании.

[00600] В 2-недельных и 13-недельных ТК исследованиях повторных доз у обезьян животным перорально вводили 10, 30 или 100 мг/кг/сутки (2-недельное исследование) или 10, 30 или 60 мг/кг/сутки (13-недельное исследование) препарата. В обоих исследованиях Соединение 1 быстро абсорбировалось с T_{max} от 0,5 до 6 часов и быстро выводилось из организма. В 2-недельном исследовании воздействие увеличивалось почти пропорционально дозе при ее повышении с 10 до 30 мг/кг/сутки на 1 и 14 день, и менее чем пропорционально при повышении дозы с 30 до 100 мг/кг/сутки на 1 и 14 день; возможно, этому способствовала рвота в группе с дозой 100 мг/кг/сутки, у 6/6 животных на 1 день и у 5/6 животных на 14 день. Наблюдали незначительную кумуляцию в группах со всеми дозами с 1 дня по 14 день. В 13-недельном исследовании воздействие увеличивалось менее чем пропорционально при повышении дозы с 10 до 30 мг/кг/сутки и по существу не увеличивалось при повышении дозы с 30 до 60 мг/кг/сутки. Наблюдали

незначительную или отсутствие кумуляции в каждом исследовании и отсутствие влияния пола в каждом исследовании.

Интраназальное введение

[00601] Далее представлено поглощение Соединения 1 при назальном способе введения в 7-дневном пробном исследовании интраназальной токсичности и токсикокинетики у крыс.

Распределение

[00602] Анализ связывания Соединения 1 и [^{14}C]-Соединения 1 демонстрировал низкое (<13%) связывание белков плазмы в плазме мышей, крыс, морских свинок, собак, обезьян и людей в концентрациях до около 113 мкМ. Связывание Соединения 1 с красными кровяными клетками составляло 28-54% непосредственно после впрыскивания и 41-63% через 0,5 и 1 час после впрыскивания. Отношение в крови/плазме варьировалось от 0,78 до 1,26 и не зависело от животных видов и концентрации.

[00603] Исследования распределения, которые проводили на самцах крыс Лонг-Эванса (1 мг/кг, р.о.) и на самках крыс Спрага-Доули (30 мг/кг, р.о.), показали, что [^{14}C]-Соединение 1 быстро поглощается из ЖК тракта и распределяется в организме, с максимальными концентрациями радиоактивности, обычно наблюдаемыми через 0,5-1 час. У самцов крыс Лонг-Эванса первую фазу элиминирования наблюдали между 1 и 24 часами, а медленная вторая фаза элиминирования проходила между 24 и 168 часами во всех тканях, большинство из которых демонстрировали радиоактивность выше нижнего предела количественного определения (НПКО) (9 нг-экв./г) через 168 часов. Мозговой слой надпочечников демонстрировал наибольшую концентрацию радиоактивности в момент последнего отбора проб, через 168 часов; другие ткани с относительно высокими значениями AUC включали увеальный тракт, кортикомедуллярный переход почек, селезенку, печень, предстательную железу, почечную лоханку, почки в целом и стенки тонкого кишечника. У самцов и самок

крыс Спрага-Доули распределение в тканях было подобным распределению у крыс Лонг-Эванса. Ткани с относительно высокими значениями AUC включали органы выведения, слюнную поднижнечелюстную железу, мозговой слой надпочечников и предстательную железу (у самцов); мозговой слой надпочечников демонстрировал наибольшую концентрацию радиоактивности в последний момент отбора проб, через 24 часа.

Метаболизм

Метаболизм in vitro

[00604] Исследования проводили в микросомах печени человека. Термически обработанные микросомы печени человека и фракции S9 человека демонстрировали, что Соединение 1 является относительно стабильных во всех экспериментальных системах, позволяя предположить, что цитохромы P450, флавинсодержащие монооксигеназы и моноаминоксидазы не играют большой роли в метаболизме указанного соединения. При 24-часовой инкубации [^{14}C]-Соединение 1 слабо или умеренно метаболизировалось в криосохраненных гепатоцитах, полученных из крыс, собак, обезьян и людей, в зависимости от вида животных, в соответствии со следующим рядом: крысы > обезьяны > человек > собаки. У людей и обезьян основной путь метаболизма представлял собой окисление пирролидинового кольца (метаболит M02) с последующим метаболизмом посредством диоксидирования до M1 или M3. У людей на долю исходного соединения приходило 37% внеклеточной радиоактивности, на долю M02 приходилось 13,9%, M1 – 4,1%, и M3 – 1,1%. У обезьян на долю исходного соединения приходилось 14,2%, M02 – 5,0%, M1 – 5,8%, и M3 – 29,4%. У крыс основной метаболит представлял производное N-оксида пиримидина (M9); на его долю приходилось 71,9% внеклеточной радиоактивности, тогда как на долю исходного соединения приходилось лишь 1,4%.

Метаболизм in vivo

[00605] После р.о. введения однократной дозы [^{14}C]-Соединения 1 крысам (30 мг/кг), исходное соединение подвергалось глубокому метаболизму. Основным метаболитом в плазме и моче был M9; в плазме, собранной через 6-24 часа после введения дозы, значительная часть радиоактивности была обусловлена неизвестным полярным метаболитом (M13). На долю исходного соединения в плазме приходилось 11,7% общей радиоактивности AUC0-24, на долю M9 – 20,9%, и на долю M13 – 15,9%. В течение 24-часового периода на долю исходного соединения в моче (главный путь выведения) приходилось 17,8% от общей радиоактивности, на долю M9 – 37,7%, и на долю M13 – 0,7%.

Экскреция

[00606] Способ и степень экскреции радиоактивного [^{14}C]-Соединения 1 исследовали у крыс Спрага-Доули после р.о. введения однократной дозы 30 мг/кг, а также у обезьян после р.о. однократного введения дозы 10 мг/кг и однократной i.v. инфузии 5 мг/кг. У крыс за 24 часа была элиминирована почти вся радиоактивность, выделенная в экскретах. В среднем, выделяли 91,2% от введенной дозы в течение 168-часового периода после введения дозы (77,6% в моче, 10,9% в фекалиях, 2,2% в выдыхаемом CO2). У обезьян за 24 часа (i.v.) или 48 часов (р.о.) была элиминирована почти вся радиоактивность, выделенная в экскретах. Для перорального введения дозы выделяли в среднем 90,3% от введенной радиоактивной дозы в течение 168-часового периода после введения дозы (60,7% в моче, 12,8% в фекалиях, 10,2% в промывной воде для клетки и 6,6% в обломках корма). Для внутривенного введения дозы выделяли в среднем 93,0% от введенной радиоактивной дозы в течение 168-часового периода после введения дозы (70,7% в моче, 7,6% в фекалиях, 7,6% в промывной воде для клетки и 6,9% в обломках корма).

Токсикология

[00607] Неклиническая токсикологическая программа для Соединения 1 содержала следующие элементы: исследования общей токсичности однократной дозы у крыс, собак и обезьян; исследования общей токсичности повторных доз у

крыс и обезьян продолжительностью до 13 недель; и исследования генотоксичности, которые включали тест Эймса, микроядерный текст и анализ хромосомных аберраций. Ниже приведены результаты, полученные в ходе 13-недельных исследований повторных доз и исследований генетической токсикологии.

13-Недельная токсичность повторных доз у крыс

[00608] Соединение 1 вводили крысам один раз в сутки в течение по меньшей мере 13 недель через пероральный зонд в дозах 30, 100 или 300 мг/кг/сутки. Две из 15 самок, которым вводили 300 мг/кг/сутки, погибли. Клинические признаки у самцов и самок в данной группе с высокой дозой включали: сниженное употребление пищи, окрашивание аногенитальной области, слезотечение, хромодакриорею и тремор. Лабораторные результаты включали значительно более низкую массу красных кровяных клеток, которая коррелировала с повышенным содержанием ретикулоцитов, с нормализацией; повышенные уровни ферментов печени и билирубина в течение всего периода введения доз, с признаками восстановления при нормализации; изменения, связанные с мочой, включая увеличенный объем мочи, повышенное содержание белков в моче и более высокое содержание билирубина и уробилиногена, с восстановлением в процессе нормализации. Крысы, принимающие дозы 100 мг/кг/сутки и более, имели клинические признаки, которые включали избыточное слюноотделение, коричневый цвет морды, закрытые или частично закрытые веки и сниженную массу тела. Лабораторные результаты включали повышенные уровни белых кровяных клеток (лимфоцитов и нейтрофилов), с нормализацией; повышенный билирубин; и небольшое снижение общего содержания белков в сыворотке (глобулинов и альбумина). Макроскопические и гистологические исследования тканей демонстрировали значительно увеличенную массу печени. В дозах $\geq$ 100 мг/кг/сутки получены микроскопические данные, свидетельствующие о центродолевой гепатоцеллюлярной гипертрофии, гипертрофии клеток медуллярного надпочечника, гиперплазии эпителиальных клеток слизистой оболочки тонкого кишечника и повышенном экстрамедуллярном гематопоэзе и

отложениях гемосидерина в красной пульпе селезенки. В дозе 300 мг/кг/сутки макроскопические и гистологические исследования тканей выявили повышенную массу селезенки с отложениями гемосидерина в красной пульпе селезенки и в клетках Купфера печени. Низкая доза, 30 мг/кг/сутки, переносилась хорошо, за исключением минимальной гепатоцеллюлярной гипертрофии, которую наблюдали у 7 из 10 самцов, но не наблюдали у самок. Соответственно, считали, что максимальная нетоксическая доза (МНТД) составляет 30 мг/кг/сутки. Соединение 1 быстро абсорбировалось с T_{max} 0,5–2 часа после введения дозы, и его обнаруживали в плазме в течение до 24 часов после введения дозы. AUC и C_{max} увеличивались с 1 дня до 29 дня. AUC оставалась постоянной между 29 днем и 91 днем, позволяя предположить, что на 29 день было достигнуто состояние равновесия. При МНТД значения C_{max} составляли от 2570 нг/мл для самцов до 3150 нг/мл для самок. Значения AUC составляли от 12100 нг*ч/мл для самцов до 10200 нг*ч/мл для самок.

13-Недельная токсичность повторных доз у обезьян

[00609] Соединение 1 вводили яванским макакам один раз в сутки в течение по меньшей мере 13 недель через пероральный зонд в дозах 10, 30 или 60 мг/кг/сутки. По окончании периода введения доз выбирали по 2 обезьяны каждого пола в группе с высокой дозой и в контрольной группе для нормализации в течение 4 недель. Одну обезьяну, которой вводили 60 мг/кг/сутки, усыпляли в течение четвертой недели вследствие заметного истощения, включая потерю массы тела (-22% по сравнению со значением на 1 день), сниженную двигательную активность, гипореактивность, гипотермию и существенные изменения клинической химии (повышенное содержание азота и креатинина в моче, низкое содержание натрия и калия и сниженное содержание хлоридов), что позволяет предположить нарушение почечной функции, в сочетании с микроскопическими данными об умеренном тубулоинтерстициальном нефрите, характеризующемся нефтрофильным и мононуклеарным интерстициальным воспалением, интратубулярным нейтрофильным воспалением, дегенерацией и регенерацией канальцевого эпителия, а также наличием цилиндров, минерализацией и

расширением канальцев. У выживших обезьян с дозой 60 мг/кг/сутки клинические наблюдения включали рвоту, сниженную двигательную активность, снижение массы тела, небольшое увеличение интервалов QT (до +16%), QTcB (до +9,2%) и QTcF (до +11%), связанных с небольшим уменьшением частоты сердцебиений. Указанные параметры восстанавливались к концу 4-недельного периода нормализации. Важно, что до настоящего времени не было установлено существенных изменений в измерениях ЭКГ в клинических исследованиях Соединения 1. Микроскопические измерения в группе с 60 мг/кг выявили умеренную интерстициальную вакуолизацию в сердце у 1 из 2 самцов и у 2 из 3 самок. В дозе 30 мг/кг все животные испытывали рвоту, но количество рвотных эпизодов было меньше, чем у животных с дозой 60 мг/кг. Доза 30 мг/кг переносилась хорошо, и ее считали МНТД. C_{max} и AUC увеличивались менее чем пропорционально в дозах между 10 и 30 мг/кг. Не наблюдали влияния дозы в дозах от 30 до 60 мг/кг, что позволяет предположить насыщение абсорбции; межиндивидуальная вариабельность концентраций в плазме была высокой. При МНТД значения C_{max} составляли от 382 нг/мл для самцов до 696 нг/мл для самок. Значения AUC составляли от 1670 нг*ч/мл для самцов до 2440 нг*ч/мл для самок.

Исследования генотоксичности

[00610] Соединение 1 давало отрицательный результат в отношении мутагенности в in vitro биоанализах, включая тест Эймса, микроядерный тест в клетках лимфомы мышей и анализ хромосомных аберраций с применением выращенных лимфоцитов периферической крови человека, а также в in vivo микроядерном тесте на костном мозге крыс.

Исследования интраназальной токсичности

[00611] Исследования интраназальной токсичности можно проводить на грызунах (крысах и мышах), кроликах и животных более крупных видов, включая собак и приматов, хотя экспериментальные технологии (например, объем дозы на одну ноздрю, устройство для доставки) для введения экпериментального препарата могут отличаться для разных видов. Использование крыс и собак или

обезьян является наиболее распространенным способом оценки интраназальных лекарственных препаратов у грызунов и не грызунов, соответственно. Однако используют также кроликов, и способы гистопатологической оценки в носовой полости кролика в исследованиях оценки безопасности разработаны авторами Pereira et al.(Pereira ME, Macri NP, Creasy DM. Evaluation of the rabbit nasal cavity in inhalation studies and a comparison with other common laboratory species and man. Toxicologic Pathology. 2011. 39:893-900).

[00612] Несмотря на то, что ранее системную токсичность оценивали у крыс и обезьян в исследованиях перорального введения, проводимых в соответствии с надлежащей лабораторной практикой, продолжительностью до 13 недель, для оценки Соединения 1 в исследованиях интраназальной токсичности выбирали крыс и кроликов (новозеландских). Главной целью исследований интраназальной токсичности у крыс и кроликов была оценка локальной токсичности с использованием клинически релевантных концентраций доз Соединения 1, до 6% (в пересчете на гемигалактаратную соль). Поскольку ранее кроликов не проверяли в исследованиях системной токсичности с Соединением 1, в продолжающемся 28-дневном исследовании, которое проводят в соответствии с надлежащей лабораторной практикой, будет проведена также полная системная оценка.

Завершенные токсикологические исследования

7-Дневное пробное исследование Соединения 1 при интраназальном введении крысам

[00613] Потенциальную токсичность и ТК Соединения 1 оценивали в 7-дневном исследовании интраназального введения у крыс. Ниже приведен дизайн исследования:

Таблица 7. Экспериментальный дизайн 7-дневного пробного исследования Соединения 1-А при интраназальном введении крысам

					Количество животных

№ группы	Испытываемый препарат	Объем дозы (мкл/животное/доза)[a]	Объем дозы (мкл/животное/сутки)[a]	Концентрация дозы (%)[c]	Основное исследование		Токсикокинетическое исследование	
					Самцы	Самки	Самцы	Самки
1	Контрольный препарат[b]	60	180	0	5	5	-	-
2	Соединение 1	60	180	0.5	5	5	9	9
3	Соединение 1	60	180	2	5	5	9	9
4	Соединение 1	60	180	6	5	5	9	9

- = не применимо.

[a] Указанный объем дозы вводили каждому животному, причем суммарный введенный объем поровну разделяли между обеими ноздрями (по 30 мкл на одну ноздрю на одну дозу), 3 раза в сутки.

[b] Фосфатно-солевой буферный раствор (PBS).

[c] В пересчете на гемигалактаратную соль.

[00614] В данном исследовании оценивали следующие параметры и ожидаемые результаты: клинические признаки, масса тела, прирост массы тела, потребление пищи, офтальмологические, токсикокинетические параметры, результаты общего вскрытия, масса органов и гистопатологическое исследование выбранных тканей, включая носовую полость на уровнях I – IV и подробную глазную гистопатологию для групп всех доз; гистопатология головного мозга, глотки, гортани, трахеи, легких и выбранных тканей-мишеней (т.е. надпочечника, печени и селезенки), которые определяли в 13-недельном исследовании пероральной токсичности у крыс (DSE 2004-0356), проводимом в соответствии с надлежащей лабораторной практикой, в группе из 1 и 4 животных; и макроскопические поражения.

[00615] Токсикокинетика системного воздействия Соединения 1 представлена ниже (на Фиг. 1 и в Таблице 8). Образцы крови брали для анализа концентрации Соединения 1 в плазме у 3 крыс/пол/группу/момент времени до введения дозы и через 0,083, 2, 5, 6,083 (через 5 минут после второй суточной дозы), 8, 11, 12,083 (через 5 минут после третьей суточной дозы) и 24 часа после первой суточной дозы на 1 день и на 7 день.

Таблица 8. Токсикокинетические параметры Соединения 1 после TID введения у крыс на 1 день и на 7 день

Пол	**День**	**Уровень дозы[a] (мг/сутки)**	**AUC_{0-t} (нг*ч/мл)**	**DN AUC_{0-t}[b]**	**C_{max}[c] (нг/мл)**	**T_{max}[c] (ч.)**	**C1[d] (нг/мл)**	**C2[d] (нг/мл)**	**C3[d] (нг/мл)**
Самцы	1	0,9	НО	НО	54,2	12,083	51,9	36,3	54,2
		3,6	829	230	343	6,083	86,4	343	134

		10,8	1700	157	924	12,083	208	332	924
Самки	1	0,9	138	154	34,9	12,083	26,1	34,8	34,9
		3,6	626	174	278	12,083	50,2	119	278
		10,8	4170	386	481	6,083	326	481	329
Самцы	7	0,9	НО	НО	33,7	12,083	12,4	28,0	33,7
		3,6	298	82,7	110	0,083	110	53,8	25,5
		10,8	878	81,3	225	12,083	166	209	225
Самки	7	0,9	148	164	37,5	12,083	20,3	16,3	37,5
		3,6	336	93,5	79,9	6,083	68,0	79,9	76,0
		10,8	1480	137	224	6,083	218	224	210

[a]Концентрации доз 0,5%, 2% и 6% эквивалентны 0,9, 3,6 и 10,8 мг/сутки гемигалактаратной соли, соответственно.

[b]Единицы измерения нормализованной по дозе (DN) AUC_{0-t} представляют собой (нг*ч./мл)/(мг)

[c]C_{max} представляет собой максимальную концентрацию, а T_{max} представляет собой время до достижения пиковой концентрации в течение всего временного интервала сбора крови

[d]C1, C2 и C3 представляют собой пиковые концентрации после 1ой, 2ой и 3ей инстилляции

НО = Не подлежит внесению в отчет, поскольку для определения AUC0-t использовали < 3 последовательных концентраций

[00616] Соединение 1 быстро абсорбировалось после интраназального введения и демонстрировало увеличение системного воздействия у самцов и самок при повышении дозы. Пиковое системное воздействие Соединения 1 после каждой инстилляции наблюдали через 5 минут после момента введения дозы. T_{max}, коррелирующее с максимальным наблюдаемым воздействием, C_{max}, обычно наступало после второй или третьей инстилляции, с единственным исключением (группа 3, самцы, 7 день). На основании ТК данных, полученных из ограниченного количества образцов, которые демонстрируют быструю абсорбцию и период полувыведения 1,4 часа, невозможно точно определить наличие системного накопления Соединения 1 или начало клиренса в течение 7 дней при введении Соединения 1 крысам по схеме TID.

[00617] В результате интраназального введения крысам 60 мкл Соединения 1 в концентрациях доз 0%, 0,5%, 2% и 6% 3 раза в сутки в течение 7 дней все животные выживали до запланированного усыпления. Статистическую разницу наблюдали для значений чистой массы тела, потребления пищи и массы органов по сравнению с соответствующими контрольными образцами; однако нет данных о принципах, тенденциях или корреляции, чтобы предположить, что эти значения были токсикологически релевантными. Клинические наблюдения, полученные офтальмологические, макроскопические и микроскопические данные считали случайными, которые обычно наблюдают у крыс данной линии и возраста, и/или они имели одинаковую частоту возникновения у контрольных и экспериментальных животных и, следовательно, их считали не связанными с введением Соединения 1-А. Таким образом, максимальную нетоксическую дозу (МНТД) считали равной 180 мкл 6% Соединения 1 на одно животное в сутки.

Переносимость однократной дозы и ФК у кроликов

[00618] Возможную токсичность и ТК назального спрея Соединения 1 оценивали после однократного введения спрея (100 мкл) 2% или 5% Соединения 1 в правую ноздрю самцов новозеландских белых кроликов (N=36). В качестве контроля использовали фосфатно-солевой буферный раствор (PBS), который вводили в виде спрея (100 мкл) в левую ноздрю. Биоаналитические и гистопатологические анализы проводили через 1, 3, 6, 9 и 24 часа после введения дозы. Перед усыплением оценивали интраназальную/назальную зону каждого животного, используя систему классификации Дрейза для оценки раздражения кожи.

[00619] У животных не наблюдали никаких клинических признаков в течение всего исследования, и при интраназально/назальной оценке не наблюдали признаков покраснения, отека, образования или отделения язв. Гистопатологически не наблюдали макроскопических или микроскопических признаков, связанных с применением экспериментального препарата, 2% или 5% Соединения 1, в носовой полости.

Продолжающиеся токсикологические исследования

[00620] Необходимо провести исследования для оценки токсичности назального спрея Соединения 1, которые будут продолжающимися и катамнестическими исследованиями:

- 28-Дневное исследование интраназальной токсичности повторных доз у крыс;
- 7-Дневное исследование переносимости и ФК повторных доз у кроликов;
- 28-Дневное исследование интраназальной токсичности повторных доз у кроликов.

[00621] Базовые исследования токсичности, предназначенные для обоснования клинических испытаний, проводят в полном соответствии с требованиями надлежащей лабораторной практики (GLP). Ниже представлено краткое содержание протокола каждого исследования.

28-Дневное GLP токсикологическое исследование повторных доз Соединения 1, которые вводили крысам интраназально, с 4-недельным периодом нормализации

<table>
<tr><td>Цель</td><td>Оценить возможную токсичность и токсикокинетику Соединения 1-A, введенного интраназально</td></tr>
<tr><td>GLP</td><td>В соответствии с GLP 21, CFR, раздел 58</td></tr>
<tr><td>Экспериментальный препарат</td><td>Соединение 1-A</td></tr>
<tr><td>Экспериментальная система</td><td>Крысы Спрага-Доули, 80/пол, всего 160</td></tr>
<tr><td>Дизайн эксперимента</td><td>28 дней введения доз и 4 недели нормализации</td></tr>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><th rowspan="2">Группа</th><th colspan="2">Оценка безопасности</th><th colspan="2">Нормализация</th><th colspan="2">Токсикокинетика</th></tr>
<tr><th>Самцы</th><th>Самки</th><th>Самцы</th><th>Самки</th><th>Самцы</th><th>Самки</th></tr>
<tr><td>Носитель</td><td>10</td><td>10</td><td>5</td><td>5</td><td>3</td><td>3</td></tr>
<tr><td>Соединение 1 0,5%</td><td>10</td><td>10</td><td>-</td><td>-</td><td>9</td><td>9</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

	Соединение 1 2%	10	10	-	-	9	9
	Соединение 1 6%	10	10	5	5	9	9
Способ/частота введения доз	Интраназальная инстилляция с помощью микропипетки, 30 мл на одну ноздрю, 3хв сутки.						
Конечные точки безопасности	• **Наблюдения у клетки:** 2хв сутки; гибель/агония • **Клинические наблюдения:**один раз в неделю • **Батареястандартныхтестов:**до исследования и на 14 день (через 30 минут после введения дозы) • **Массатела:** доисследования, на 1 день (до введения дозы), затем один раз в неделю и перед окончанием в конце периодов введения доз и нормализации • **Потребление пищи:**один раз в неделю; количественная оценка • **Офтальмологические испытания (с щелевой лампой и косвенные):** до исследования, на первый день введения доз (1 день), в середине периода введения доз (15 день) и в конце периодов лечения и нормализации.						

Клиническая патология	Клиническая химия, гематологияи параметры коагуляции: до лечения и в конце периодов лечения и нормализации.
Токсикокинетика	Образцыкровиберутувсехживотныхдои после введения первой и последней дозы исследования.
Некропсия	Выполняют с полным сбором тканей и измеряют массу органов (печени, легких, сердца, почек, головного мозга, надпочечников, яичек, щитовидной железы, гипофиза, селезенки и тимуса).
Гистопатология	Гистопатология в контрольной группе и в группе с высокой дозой (6% Соединения 1), включая полную гистопатологию глаз и дыхательных путей, а также гистопатологию выборочных тканей-мишеней крыс (надпочечников, печени, селезенки) и головного мозга. Крометого, вовсехгруппахнеобходимопроводитьподробную гистопатологию носа. Изучаюттакжемакроскопическиепоражения.

7-Дневное исследование переносимости и ФК повторных доз у кроликов

Цель	Оценить возможную токсичность и токсикокинетику Соединения 1-А, введенного интраназально
GLP	Нет
Экспериментальный препарат	Соединение 1-А

<table>
<tr><td>Экспериментальная система</td><td>Новозеландские белые кролики, всего 24 (самцы)</td></tr>
<tr><td>Дизайн эксперимента</td><td>7-дневное введение доз</td></tr>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><th>Группа</th><th>Частота введения доз</th><th>Количество животных</th></tr>
<tr><td>Носитель (PBS)</td><td>2х в сутки</td><td>6</td></tr>
<tr><td>Соединение 1 1%</td><td>1х в сутки</td><td>6</td></tr>
<tr><td>Соединение1 2,5%</td><td>1х в сутки</td><td>6</td></tr>
<tr><td>Соединение1 2,5%</td><td>2х в сутки</td><td>6</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>Способ введения</td><td>Интраназальная инстилляция с помощью микропипетки, 100 мкл на одну ноздрю</td></tr>
<tr><td>Конечные точки безопасности</td><td>• Клинические наблюдения
• Интраназальная оценка:Оценку интраназального раздражения проводят с помощью шкалы оценок Дрейза
• Масса тела</td></tr>
</table>

Токсикокинетика	Образцы крови берут у всех животных после введения первой дозы (через 1 час после введения дозы) и в конце (через 24 часа после введения дозы).
Некропсия	Выполняют с полным сбором тканей и измеряют массу органов (печени, легких, сердца, почек, головного мозга, надпочечников, яичек, щитовидной железы, гипофиза, селезенки и тимуса).
Гистопатология	Гистопатологическую оценку носовой полости (правой и левой ноздрей) и тканей дыхательных путей (глотки, гортани, медиастинальных лимфатических узлов и трахеи с долями легкого) проводят у 3 животных на группу. У остальных 3 животных в каждой группе берут на анализ слизистую оболочку правого носового прохода и переднюю долю головного мозга для анализа ФК в тканях.

28-Дневное GLP исследование токсичности повторных доз Соединения 1, которые вводили новозеландским белым кроликам в виде интраназального спрея, с 4-недельным периодом нормализации

Цель	Оценить потенциальную токсичность токсикокинетики назального спрея Соединения 1
GLP	В соответствии с GLP 21, CFR, раздел 58
Экспериментальный препарат	Назальный спрей Соединения 1
Экспериментальная система	Новозеландские белые кролики, 18/пол, всего 36

<table>
<tr><td>Дизайн эксперимента</td><td>28 дней введения доз и 4 недели нормализации
<table>
<tr><th rowspan="2">Группа</th><th colspan="2">На конец исследования</th><th colspan="2">Нормализация</th></tr>
<tr><th>Самцы</th><th>Самки</th><th>Самцы</th><th>Самки</th></tr>
<tr><td>Носитель</td><td>3</td><td>3</td><td>3</td><td>3</td></tr>
<tr><td>Соединение 1 0,5%</td><td>3</td><td>3</td><td>-</td><td>-</td></tr>
<tr><td>Соединение 1 2%</td><td>3</td><td>3</td><td>-</td><td>-</td></tr>
<tr><td>Соединение 1 6%</td><td>3</td><td>3</td><td>3</td><td>3</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>Способ/частота введения доз</td><td>Интраназальный спрей, 100 мкл на одну ноздрю, 2х в сутки.</td></tr>
<tr><td>Конечные точки безопасности</td><td>• Наблюдения у клетки: 2х в сутки; гибель/агония
• Клинические наблюдения: один раз в неделю
• Масса тела: до исследования, один раз в неделю (до введения доз) и перед окончанием
• Потребление пищи: один раз в неделю; качественная оценка
• Интраназальная/назальная оценка: до исследования и в конце периодов лечения и нормализации; оценку проводят с помощью отоскопа, а оценку интраназального раздражения</td></tr>
</table>

	проводят с помощью оценочной шкалы Дрейза • **Офтальмологические исследования (с щелевой лампой и косвенные):** до исследования, на первый день введения доз (1 день), в середине периода введения доз (15 день) и в конце периодов лечения и нормализации. • **Тест на определение выработки слезной жидкости Ширмера:** на первый день введения доз (1 день), в середине периода введения доз (15 день) и в конце периодов лечения и нормализации.
Клиническая патология	Клиническая химия, гематология и параметры коагуляции: до лечения; в середине периода введения доз (15 день); и в конце периодов лечения и нормализации.
Токсикокинетика	Образцы крови берут у всех животных до и после введения первой и последней дозы исследования.
Некропсия	Выполняют с полным сбором тканей и измеряют массу органов (печени, сердца, почек, головного мозга, надпочечников, яичек, щитовидной железы, гипофиза, селезенки и тимуса).
Гистопатология	Полная гистоптология в контрольной группе и в группе с высокой дозой (6% Соединения 1). Кроме того, во всех группах проводят подробную назальную гистопатологию. Также оценивают макроскопические поражения.

Доклиническое обобщение

[00622] Проводили исследования пероральной токсичности повторных доз Соединения 1 у крыс и обезьян в течение до 13 недель. Соединение 1 хорошо переносилось у обоих видов в дозе 30 мг/кг. Существенные признаки токсичности в 13-недельном исследовании у крыс включали гибель при высокой дозе 300 мг/кг и гистопатологические наблюдения (надпочечников, печени, тонкого кишечника и селезенки) при ≥ 100 мг/кг. В 13-недельном исследовании у обезьян наблюдали почечную токсичность у одной обезьяны при дозе 60 мг/кг, которую усыпляли в состоянии агонии в течение 4 недели, а также наблюдали умеренную интерстициальную вакуолизацию в сердце 3 обезьян при 60 мг/кг. Считали, что МНТД в 13-недельном исследовании у крыс и обезьян составляет 30 мг/кг для обоих исследований.

[00623] Выбирали крыс и кроликов для оценки Соединения 1 в исследованиях интраназальной токсичности. Поскольку ранее оценивали системную токсичность у двух видов, как описано выше, то главной целью исследований интраназальной токсичности у крыс и кроликов была оценка локальной токсичности с применением клинически релевантных концентраций доз Соединения 1-А, до 6%. Уровни доз для базовых GLP исследований выбирали так, чтобы оценить предполагаемые клинические концентрации доз в диапазоне от 0,5% до 6%. Кроме того, частоту введения доз (т.е. три раза в сутки у крыс и два раза в сутки у кроликов) планировали так, чтобы превысить максимальную запланированную клиническую частоту введения доз в предложенном клиническом исследовании.

[00624] Дозы Соединения 1 для продолжающегося 28-дневного GLP исследования интраназальной токсичности у крыс и кроликов представлены в Таблице 9, выражены в мг/сутки, мг/кг/сутки и в мг/см^2.

Таблица 9. Дозы Соединения 1 в продолжающемся 28-дневном GLP исследовании интраназальной токсикологии у крыс и кроликов

Группа	**Объем дозы (мкл/животное/сутки)**	**Концентрация дозы (%)[a,b]**	**мг/сутки[b]**	**мг/кг/сутки[b,c]**	**мк/см^2 (b,d)**
28-дневное исследование токсикологии у крыс					
2	180	0,5	0,9	3,6	0,06
3	180	2	3,6	14,4	0,26
4	180	6	10,8	43,2	0,77
28-дневное исследование токсикологии у кроликов					
2	400	0,5	2	0,8	0,03
3	400	2	8	3,2	0,13
4	400	6	24	9,6	0,39

[a] 0,5% = 5мкг/мкл; 2% = 20 мкг/мкл; 6% = 60 мкг/мкл

[b] В пересчете на гемигалактаратную соль

[c] Ориентировочная масса: 0,25 кг для крыс; 2,5 кг для кроликов

[d] Ориентировочная площадь назальной поверхности: 14 см^2 (обе ноздри), крысы; 61 см^2 (обе ноздри), кролики; 180 см^2 (обе ноздри), люди

Таблица 10. Эквивалентные дозы свободного основания Соединения 1 в продолжающемся 28-дневном GLP исследовании интраназальной токсикологии у крыс и кроликов

Группа	Объем дозы (мкл/животное/сутки)	Концентрация дозы (%)[a,b]	мг/сутки[b]	мг/кг/сутки[b,c]	мк/см$^{2(b,d)}$
28-дневное исследование токсикологии у крыс					
2	180	0,28	0,5	2	0,04
3	180	1,1	2	8	0,14
4	180	3,3	6	24	0,43
28-дневное исследование токсикологии у кроликов					
2	400	0,28	1,1	0,4	0,02
3	400	1,1	4,4	1,8	0,07
4	400	3,3	13,3	5,3	0,22

[a] 0,28% = 2,8мкг/мкл; 1,1% = 11,1 мкг/мкл; 3,3% = 33,2 мкг/мкл

[b] Свободное основание; коэффициент пересчета из гемигалактаратной соли в свободное основание = 0,554

[c] Ориентировочная масса: 0,25 кг для крыс; 2,5 кг для кроликов

[d] Ориентировочная площадь назальной поверхности: 14 см^2 (обе ноздри), крысы; 61 см^2 (обе ноздри), кролики; 180 см^2 (обе ноздри), люди

[00625] Интраназальные дозы для людей обычно составляют 50-100 мкл на один впрыск. Например, предполагая два впрыска (100 мкл на один впрыск на одну ноздрю, всего 200 мкл; эквивалент 6,6 мг/сутки или 0,11 мг/кг для пациента массой 60 кг) 3,3% (33,2 мкг/мкл) назального спрея Соединения 1 (свободного основания) в предложенном клиническом исследовании, при пересчете с

животного на человека, предел воздействия при высокой дозе в 28-дневных исследованиях повторных доз у крыс и кроликов будет в 10,8 и 5,5 раз выше, соответственно. В пересчете на мг/м^2, пределы безопасности будут гораздо выше, в 218 и 48,2 раза выше для крыс и кроликов, соответственно. Продолжающиеся базовые исследования на крысах и кроликах предназначены для определения достаточного предела безопасности (по меньшей мере в 2-3 раза в пересчете на мг/см^2) для максимальной клинической дозы (подлежащей определению) в предложенном клиническом исследовании.

Клинические исследования

[00626] Исследовали пероральную форму Соединения 1-A, Соединение 1, в нескольких клинических испытаниях. В целом, 108 людей принимали Соединение 1: 69 здоровых добровольцев в исследованиях 1 фазы, 23 субъекта в исследовании гастропареза фазы 1b, и 16 субъектов с синдромом раздраженного кишечника с преобладающей констипацией (IBS-C) в исследовании фазы 2a. Субъектам вводили дозы Соединения 1 от 5 мг до (и включая) 200 мг. Не установлены заметные клинические изменения при проведении медицинского осмотра, по результатам лабораторных измерений крови или мочи, или измерений ЭКГ. Неблагоприятные явления, отмеченные во всех исследованиях, обычно были связаны с ЖК трактом и включали тошноту, боль в животе, рвоту и диарею.

Пример 10: Предложенное клиническое исследование 2 фазы для Соединения 1 (5-(2-[(R)-пирролидин-3-ил]винил)-пиримидина, гемигалактарата, дигидрата)

[00627] Ниже представлено краткое описание предложенного исследования 2 фазы.

Название протокола:	Многоцентровое, рандомизированное, контролируемое, двойное слепое клиническое испытание для оценки эффективности назального

	спрея Соединения 1 в отношении признаков и симптомов болезни сухости глаз
Исследуемый препарат:	Назальный спрей Соединения 1
Цель исследования:	Цель данного исследования заключается в оценке безопасности и эффективности назального спрея Соединения 1 по сравнению с плацебо в отношении признаков и симптомов болезни сухости глаз
Общий дизайн исследования	
Структура:	Многоцентровое, рандомизированное, контролируемое, двойное слепое исследование 2 фазы
Продолжительность:	Два предусмотренных исследованием визита в течение примерно двух недель
Контроль:	Плацебо (назальный спрей носителя для Соединения 1)
Схема введения доз:	Введение доз при 1 визите и при 2 визите
Обобщение схемы визитов:	Визит 1 = 1 день, отбор и введение дозы (оценка с помощью теста Ширмера) Визит 2 = 15 + 4 день, введение дозы (проведение оценки сухости глаз)
Меры, предпринятые для уменьшения стандартной ошибки:	Проведено рандомизированное, двойное слепое исследование

Характеристики экспериментальной группы	
Количество субъектов:	Около 200 (по 50 на одну группу)
Состояние/заболевание:	Болезнь сухости глаз
Критерии включения:	**Субъекты должны соответствовать следующим условиям:** 1. Возраст при отборочном визите по меньшей мере 22 года 2. Применение и/или желание применения искусственных слез для лечения симптомов сухости глаз в течение 6 месяцев до 1 визита 3. Оценка OSDI© ≥ 23 с количеством ответов «Н/Д»» ≤ 3 при отборочном визите 4. При отборочном визите имеют ВСЕ следующие характеристики в исследуемом глазу: • Оценка флуоресцеинового окрашивания роговицы ≥ 2 в по меньшей мере одной роговичной области ИЛИ сумма ≥ 4 для всех роговичных областей • Исходная оценка по тесту Ширмера (с местной анестезией) ≤ 10 мм/5 мин. с назальной стимуляцией с помощью ватной палочки. Оценка по тесту Ширмера по меньшей мере на 7 мм больше в том же глазу

	• Исследуемый глаз следует определять как глаз, который соответствует всем критериям включения; если им соответствуют оба глаза, то выбирают глаз с наибольшим увеличением выработки слезной жидкости при стимуляции ватной палочкой при отборочном визите, или, при отсутствии разницы стимулированной выработки слезной жидкости, – глаз с более низкой исходной оценкой по Ширмеру при отборочном визите. При отсутствии разницы для обоих параметров, в качестве исследуемого глаза используют правый глаз. 5. Острота зрения с максимальной коррекцией (BCVA), составляющая 0,7 logMAR или лучше (logMAR < 0,7; эквивалент оценки Снеллена 20/100 или лучше), для каждого глаза при отборочном визите 6. Нормальная анатомия век/ресниц, функция моргания и смыкание, по определению исследователя 7. Отсутствие информации (например, сведений об используемом экспериментальном препарате для стимуляции выработки слезной жидкости) или не использование экспериментального препарата в прошлом 8. Грамотность, способность говорить по-английски и способность самостоятельно заполнить опросный лист

	9. Возможность участия в исследование в течении примерно четырех последовательных часов на 15 день 10. Возможность и желание использовать экспериментальный препарат и участвовать во всех экспериментальных оценках и визитах 11. Наличие устного и письменного информированного согласия 12. Для женщин, способных к деторождению, наличие отрицательного теста мочи на беременность на 1 день
Критерии исключения:	**Субъекты не должны:** 1. Иметь клинически значимые дефекты роговичного эпителия на 1 день исследования до проведения теста Ширмера 2. Иметь хроническое или рецидивирующееся кровотечение из носа, нарушения коагуляции или другие патологические состояния, которые, по мнению исследователя, могут привести к клинически значимому риску повышенного кровотечения 3. Иметь пережитые операции на носу или околоносовых пазухах (включая анамнез применения назальной каутеризации) или существенную травму указанных зон

	4. Иметь полип на сосудистой ножке, существенное искривление носовой перегородки, хронические и рецидивирующие кровотечения из носа или тяжелую обструкцию носовых дыхательных путей, подтвержденную интраназальным осмотром, проведенным до 1 дня 5. Проходить в настоящее время лечение с применением положительного постоянного давления в носовых дыхательных путях (CPAP) 6. Иметь пережитую внутриглазную операцию (такую как хирургия катаракты), внеглазную операцию (такую как блефаропластика) на любом глазу в течение последних трех месяцев или рефракционную хирургию (например, LASIK, LASEK, PRK или имплантат роговицы) в течение последних двенадцати месяцев до 1 визита 7. Иметь роговичный трансплантa в любом глазу или в обоих глазах 8. Использовать контактные линзы в течение 7 дней до 1 визита или предполагать использование контктных линз в течение экспериментального периода 9. Иметь окклюдер слезных точек или внутриканальцевый окклюдер в любом веке

	(участники с перманентной окклюзией слезных канальцев являются пригодными) 10. Иметь в анамнезе или испытывать в настоящее время любое офтальмологическое расстройство или патологическое состояние в любом глазу, которое, по мнению исследователя, может препятствовать интерпретации результатов исследования или подвергать риску безопасность участника, такое как существенное роговичное или конъюнктивальное рубцевание; птеригиум или узловатая пингвекула; существующая глазная инфекция, конъюнктивит или воспаление, не связанное с сухостью глаз; дистрофия роговицы передней (эпителиальной) базальной мембраны или другая клинически значимая дистрофия или дегенерация роговицы; герпетическая инфекция глаз; признаки кератоконуса; и т.д. Допустим блефарит, не требующий лечения, и легкое заболевание мейбомиевой железы, которые обычно связаны с болезнью сухости глаз. 11. Иметь не стабилизированное системное патологическое состояние или заболевание, которое, по мнению исследователя, несовместимо с участием в исследовании или с более продолжительными испытаниями, необходимыми для исследования (например, текущая системная инфекция, неконтролируемое аутоиммунное заболевание, неконтролируемое

	иммунодефицитное заболевание, анамнез инфаркта миокарда или сердечная болезнь). 12. Иметь известную гиперчувствительность к любому процедурному агенту или к компонентам экспериментального лекарства 13. Одновременно употреблять нюхательный табак, жевательный табак или сигареты/сигары в течение всего исследования или в течение предыдущих 30 дней 14. Одновременно употреблять агонисты никотинового ацетилхолинового рецептора [Nicoderm®, Nicorette®, Nicotrol NS® (никотин), Tabex®, Desmoxan® (цитизин) и Chantix® (варениклин)] или в течение предыдущих 30 дней 15. Иметь активную или неконтролируемую тяжелую форму: • Системной аллергии • Хронической сезонной аллергии с риском начала во время исследования • Ринита или синусита, требующего лечения, например, антигистаминами, противозастойными препаратами, пероральными или аэрозольными стероидами, при отборочном визите • Не вылеченную назальную инфекцию при 1 визите

	16. Иметь любое состояние или анамнез заболевания, которое, по мнению исследователя, может препятствовать соблюдению схемы исследования, оценке исходов, параметров безопасности и/или ухудшать общее медицинское состояние субъекта 17. Быть беременной, кормящей или планирующей беременность женщиной при 1 визите 18. Участвовать в настоящее время в исследовании экспериментального препарата или устройства или принимать эксперимериментальный препарат, или использовать экспериментальное устройство в течение 30 дней до 1 визита
Экспериментальные лекарственные формы:	• Назальный спрей Соединения 1 • Плацебо (назальный спрей носителя для Соединения 1)
<u>Критерии оценки</u>	
Параметры эффективности:	**<u>Первичные параметры эффективности:</u>** • Тест Ширмера при 1 визите • Оценка сухости глаз (EDS) при 2 визите
Параметры безопасности:	• Опросный лист по неблагоприятным явлениям (НЯ)

Другие параметры:	• Шкала дискомфорта в глазах Ora Calibra™ • Тест мочи на беременность

Общие статистические методы и типы анализов

Анализ групп:

- Группа пациентов согласно назначенному лечению – Группа пациентов согласно назначенному лечению intent-to-treat (intent-to-treat ITT) включает всех рандомизированных субъектов. Субъектов в группе ITT анализировали в соответствии с рандомизацией.

- Протокольная группа – проткольная группа (per protocol, PP) включает субъектов в группе ITT, не имеющих существенных отклонений от протокола и завершивших исследование. Отклонения от протокола оценивают до закрытия доступа к базе данных и демаскирования. Субъектов в группе PP анализировали в соответствии с лечением, назначенным случайным образом.

- Группа для оценки безопасности – Группа для оценки безопасности включает всех субъектов, принявших по меньшей мере одну дозу экспериментального препарата. Субъектов в группе для оценки безопасности анализировали в соответствии с лечением.

Размер выборки:

Размер выборки для данного исследования не основывается на соображениях статистической мощности исследования. Предусмотрено, что в каждой из четырех экспериментальных групп будет участвовать около 50 субъектов, всего около 200 рандомизированных субъектов. Принимая частоту исключения из исследования на уровне 5%, предположительно около 47 субъектов в каждой группе завершат исследование.

Соображения о повторяемости:

Для данного исследования ранней фазы не будут использованы поправки на многократное проведение испытаний.

Первичный анализ эффективности:

Оценки по тесту Ширмера и оценки сухости глаз будут обобщены по номеру визита, по моменту времени (если это уместно) и по лечению с применением описательной статистики (n, среднее, медиана, стандартное отклонение, минимум и максимум).

Будет использована модель ковариационного анализа для сравнения результатов теста Ширмера, проводимого параллельно с лечением, между экспериментальными группами с каждой дозой назального спрея Соединения 1 и контрольной группой с плацебо. Модель ковариационного анализа будет включать исходную оценку по тесту Ширмера (полученную при отборе), лечение и центр проведения клинического исследования в качестве ковариат. На основании указанной модели ковариационного анализа будут рассчитаны взвешенные средние (среднеквадратичные средние) для каждого лечения, соответствующие 95% доверительные интервалы (CI) и оценочная разница лечения между каждой дозой назального спрея Соединения 1 и плацебо. Кроме того, в отдельной модели будет изучено влияние исследовательского центра на лечение для оценки того, как эффект лечения может отличаться для различных исследовательских центров.

Изменение оценки сухости глаз (EDS) с момента до лечения и до момента после лечения будет проанализировано с помощью модели ковариационного анализа с использованием EDS до лечения в качестве ковариаты и лечения и временного момента в качестве фиксированных эффектов (учитывающих повторные измерения). На основании указанной модели ковариационного анализа будут рассчитаны взвешенные средние для каждого лечения,

соответствующие 95% доверительные интервалы и оценочная разница лечения между каждой дозой назального спрея Соединения 1 и плацебо. В отдельной модели также будет изучено влияние исследовательского центра на лечение для оценки того, как эффект лечения может отличаться для различных исследовательских центров.

Первичный анализ будет проведен в группе ITT с использованием наблюдаемых данных. Для сравнения вариантов лечения в качестве анализа чувствительности без коррекции будут использованы двухвыборочные t-критерии и непараметрические критерии суммы рангов Уилкоксона. Анализ чувствительности также будет проведен в группе ITT с множественными подстановками (MI)для восстановления недостающих данных, а также в группе PP лишь в отношении наблюдаемых данных.

Другие анализы эффективности:

Также будет проанализировано изменение EDS с момента до лечения до момента после лечения в каждый отдельный момент времени, таким же образом, как первичный анализ теста Ширмера. Указанные модели ковариационного анализа будут включать EDS до лечения, лечение и исследовательский центр в качестве ковариат.

Изменение оценки по шкале дискомфорта в глазах Ora Calibra с момента до лечения до момента после лечения будет обобщено по номеру визита, по моменту времени (если это уместно) и по лечению с помощью количественной описательной статистики, и будет проанализировано в каждый отдельный момент времени таким же образом, как EDS.

Указанные анализы будут проведены лишь для наблюдаемых данных в группах ITT и PP.

Переменные безопасности:

Неблагоприятные явления будут закодированы с помощью Медицинского словаря нормативно-правовой лексики. Для каждой экспериментальной группы будет определена частота и процент субъектов с неблагоприятными явлениями, связанными с лечением (НЯВЛ), тяжелыми НЯВЛ и НЯВЛ, вызывавшими досрочное прекращение участия в исследовании. НЯ является связанным с лечением, если оно происходит или усугубляется после введения первой дозы экспериментального препарата. Кроме того, частота возникновения будет представлена для субъектов с НЯВЛ по классу системы органов, по классу системы органов и предпочтительному термину, по классу системы органов, по предпочтительному термину и максимальной тяжести, по классу системы органов, предпочтительному термину и наиболее тесной взаимосвязи, а также по классу системы органов, предпочтительному термину, максимальной тяжести и наиболее тесной взаимосвязи. Отдельный анализ будет проведен для НЯ, специфических для глаз, и для всех НЯ (включая системные).

Другие конечные точки безопасности, включая остроту зрения, биомикроскопию с помощью щелевой лампы и интраназальное эндоскопическое исследование, будут обобщены по экспериментальным группам и номеру визита с помощью описательной статистики. Изменения или сдвиги относительно исходного значения также будут обобщены, если это уместно. Для оценки, осуществляемой для каждого глаза в отдельности, наблюдения для экспериментального глаза и другого глаза следует обобщать по отдельности. Кроме того, будут обобщены изменения относительно исходного значения в сторону наихудшего значения в процессе лечения для оценки офтальмологической безопасности.

Обобщение известных и возможных рисков и благоприятных эффектов для людей

Не существует известных рисков, связанных с инстилляцией назального спрея Соединения 1.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

НЯ	Неблагоприятное явление
BCVA	Острота зрения с максимальной коррекцией
CAE^{SM}	Контролируемые неблагоприятные условия окружающей среды
CFR	Свод федеральных правил
CI	Доверительный интервал
DED	Болезнь сухости глаз
CRF	Регистрационная карта пациента
FDA	Управление по контролю пищевых продуктов и лекарственных средств
GCP	Надлежащая клиническая практика
HIPAA	Закон США о сохранении медицинского страхования и персонифицированном учете в здравоохранении
ICF	Форма информированного согласия
ICH	Международная конференция по гармонизации
IRB	Институционная/независимая контрольная комиссия
logMAR	логарифм минимального угла разрешения

мм	Миллиметр
OSDI©	Индекс поражения поверхности глаз©
ОТС	Безрецептурный
СНЯ	Серьезное нежелательное явление
TENS	чрескожная электростимуляция нервов
США	Соединенные штаты Америки

1. Введение

[00628] Сухость глаз представляет собой многофакторное, связанное с возрастом расстройство глазной поверхности, приводящее к сильной боли, нарушению зрения, гиперосмолярности и нестабильности слезной пленки, воспалению и повреждению роговицы. Несмотря на то, что преобладающее количество случаев сухости глаз трудно описать вследствие различных критериев определения и диагностики, полагают, что во всем мире от 5% до 35% людей в возрасте более 50 лет страдают от указанного состояния[1]. По оценкам, в Соединенных Штатах 3,2 миллиона женщин и 1,7 миллиона мужчин старше 50 лет страдают от сухости глаз, и предполагаемое увеличение количества пациентов к 2030 году составит 40%.

[00629] Назальный спрей Соединения 1 разработан для лечения сухости глаз посредством направленного воздействия на каскад назолакримального рефлекса. Назолакримальный рефлекс представляет собой хорошо изученный каскад, посредством которого назальные раздражители ускоряют базовую секрецию слезной жидкости в состоянии покоя и болюсное слезоотделение. Указанный рефлекс играет функциональную роль при изгнании инородных тел или раздражителей из носа посредством секреции слезной жидкости в носовую полость по назолакримальному протоку при стимуляции раздражителем. Активация рефлекса слезных желез также является одним из основных компенсаторных механизмов организма для устранения сухости глазной поверхности. К сожалению, с течением времени засушливые внешние условия и

результирующее воспаление приводят к повреждению афферентных нервов, иннервирующих роговицу, что ухудшает рефлекторную реакцию и в конечном итоге обусловливает еще более сухую поверхность глаз.

[00630] Соединение 1 служит назальным раздражителем посредством активации никотиновых ацетилхолиновых рецепторов (nAchR). Хорошо известно, что nAchR могут опосредовать афферентные сигналы в тройничном нерве, включая реакцию на никотиновые назальные раздражители. Указанные афферентные сигналы образуют базу для назолакримального рефлекса, который приводит к выработке слезной жидкости. Действительно, никотинсодержащие назальные спреи, разработанные для отказа от курения, как известно, увеличивают слезоотделение в качестве побочного эффекта лечения. Следовательно, nAchR являются логичной мишенью для активации слезного рефлекса для лечения сухости глаз.

[00631] В данном исследовании использована модель контролируемых неблагоприятных условий окружающей среды (CAE^{SM}) для оценки симптомов сухости глаз. CAE представляет собой помещение, в котором стандартизируют внешние условия, регулируя влажность, температуру, скорость движения воздуха, условия освещения и визуальные задачи. Пациентов с сухостью глаз подвергают условиям CAE на период до двух часов, в течение которых можно оценивать субъективные и объективные параметры до, во время и после воздействия. CAE имитируют каждодневную ситуацию, с которой сталкиваются пациенты с сухостью глаз, например, системы принудительного воздушного отопления, путешествия на самолетах и работа с компьютером, и обеспечивают возможность стандартизации указанных факторов влияния.

2. Цели исследования

[00632] Цель данного исследования заключается в оценке безопасности и эффективности назального спрея Соединения 1 по сравнению с плацебо в отношении признаков и симптомов болезни сухости глаз (DED).

3. Клиническая гипотеза

[00633] Клиническая гипотеза для данного исследования заключается в том, что назальный спрей Соединения 1 превосходит плацебо при лечении признаков и симптомов DED.

4. Общий дизайн исследования

[00634] Данное исследование представляет собой многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование 2 фазы, разработанное для оценки безопасности и эффективности назального спрея Соединения 1 у взрослых участников с DED. Рандомизировали около 200 субъектов в возрасте по меньшей мере 22 года с описанным субъектом анамнезом сухости глаз, которые соответствовали всем остальным критериям пригодности для участия в исследовании, и вводили им Соединение 1 или плацебо при 1 визите и 2 визите.

Отбор и лечение **(оценка по Ширмеру)** **1 Визит (1 день)**	**<u>Отбор</u>** Информированное согласие Демографические данные, история получения медицинской помощи/медицинских и офтальмологических препаратов Критерии включения Опросные листы о сухости глаз Острота зрения с максимальной коррекцией Биомикроскопия с щелевой лампой Окрашивание роговицы флуоресцеином

	Тест Ширмера Тест Ширмера с назальной стимуляцией (ватной палочкой) Осмотр носовой полости Тест мочи на беременность (если уместно) Сопутствующие лекарственные препараты Неблагоприятные явления **<u>Лечение (оценка с помощью теста Ширмера)</u>** Рандомизация Лечение и одновременный тест Ширмера Острота зрения с максимальной коррекцией Биомикроскопия с щелевой лампой Осмотр носовой полости с помощью эндоскопа Сопутствующие лекарственные препараты Неблагоприятные явления Назначение времени для 2 визита участников



2 Визит (15 + 4 день) **CAE**	Обновленная история получения медицинской помощи/медицинских и офтальмологических препаратов Симптомы до CAE Воздействие CAE, оценка симптомов и лечение Острота зрения с максимальной коррекцией Биомикроскопия с щелевой лампой Осмотр носовой полости с помощью эндоскопа Сопутствующие лекарственные препараты Неблагоприятные явления Окончание исследования

[00635] Участников, которые досрочно прекратили участие в исследовании во время периода введения доз, просили завершить оценку безопасности (при согласии участников) до выхода из исследования. Участников, которые досрочно прекратили участие в исследовании, не заменяли другими.

5. Экспериментальная группа

5.1. Количество субъектов

[00636] По оценкам, в исследовании принимали участие около 200 человек (примерно по 50 на одну экспериментальную группу) в исследовательских центрах США, количество которых составляло до 3. При 1 визите и 2 визите субъектов рандомизировали на группы приема низкой дозы, средней дозы,

высокой дозы (не превышающей 3,3%, т.е. 33,2 мкг/мкл свободного основания Соединения 1) или плацебо.

5.2. Характеристики экспериментальной группы

[00637] Возраст всех субъектов должен составлять по меньшей мере 22 года, субъекты могут быть любого пола и любой расы и должны соответствовать всем критериям включения и ни одному критерию исключения.

5.3. Критерии включения

[00638] Субъекты должны соответствовать следующим условиям:

1. Возраст при отборочном визите по меньшей мере 22 года

2. Применение и/или желание применения искусственных слез для лечения симптомов сухости глаз в течение 6 месяцев до 1 визита

3. Оценка OSDI© ≥ 23 с количеством ответов «Н/Д»» ≤ 3 при отборочном визите

4. При отборочном визите имеют ВСЕ следующие характеристики в исследуемом глазу:

- Оценка флуоресцеинового окрашивания роговицы ≥ 2 в по меньшей мере одной роговичной области ИЛИ сумма ≥ 4 для всех роговичных областей

- Исходная оценка по тесту Ширмера (с местной анестезией) ≤ 10 мм/5 мин. с назальной стимуляцией с помощью ватной палочки. Оценка по тесту Ширмера по меньшей мере на 7 мм больше в том же глазу

- Исследуемый глаз следует определять как глаз, который соответствует всем критериям включения; если им соответствуют оба глаза, то выбирают глаз с наибольшим увеличением выработки слезной жидкости при стимуляции ватной палочкой при отборочном визите, или, при отсутствии

разницы стимулированной выработки слезной жидкости, – глаз с более низкой исходной оценкой по Ширмеру при отборочном визите. При отсутствии разницы для обоих параметров, в качестве исследуемого глаза используют правый глаз.

5. Острота зрения с максимальной коррекцией (BCVA), составляющая 0,7 logMAR или лучше (logMAR < 0,7; эквивалент оценки Снеллена 20/100 или лучше), для каждого глаза при отборочном визите

6. Нормальная анатомия век/ресниц, функция моргания и смыкание, по определению исследователя

7. Отсутствие информации (например, сведений об используемом экспериментальном препарате для стимуляции выработки слезной жидкости) или не использование экспериментального препарата в прошлом

8. Грамотность, способность говорить по-английски и способность самостоятельно заполнить опросный лист

9. Возможность участия в исследование в течении примерно четырех последовательных часов на 15 день

10. Возможность и желание использовать экспериментальный препарат и участвовать во всех экспериментальных оценках и визитах

11. Наличие устного и письменного информированного согласия

12. Для женщин, способных к деторождению, наличие отрицательного теста мочи на беременность на 1 день

5.4. Критерии исключения

[00639] Субъекты не должны:

1. Иметь клинически значимые дефекты роговичного эпителия на 1 день исследования до проведения теста Ширмера

2. Иметь хроническое или рецидивирующееся кровотечение из носа, нарушения коагуляции или другие патологические состояния, которые, по мнению исследователя, могут привести к клинически значимому риску повышенного кровотечения

3. Иметь пережитые операции на носу или околоносовых пазухах (включая анамнез применения назальной каутеризации) или существенную травму указанных зон

4. Иметь полип на сосудистой ножке, существенное искривление носовой перегородки, хронические и рецидивирующие кровотечения из носа или тяжелую обструкцию носовых дыхательных путей, подтвержденную интраназальным осмотром, проведенным до 1 дня

5. Проходить в настоящее время лечение с применением положительного постоянного давления в носовых дыхательных путях (CPAP)

6. Иметь пережитую внутриглазную операцию (такую как хирургия катаракты), внеглазную операцию (такую как блефаропластика) на любом глазу в течение последних трех месяцев или рефракционную хирургию (например, LASIK, LASEK, PRK или имплантат роговицы) в течение последних двенадцати месяцев до 1 визита

7. Иметь роговичный трансплантат в любом глазу или в обоих глазах

8. Использовать контактные линзы в течение 7 дней до 1 визита или предполагать использование контактных линз в течение экспериментального периода

9. Иметь окклюдер слезных точек или внутриканальцевый окклюдер в любом веке (участники с перманентной окклюзией слезных канальцев являются пригодными)

10. Иметь в анамнезе или испытывать в настоящее время любое офтальмологическое расстройство или патологическое состояние в любом глазу, которое, по мнению исследователя, может препятствовать интерпретации

результатов исследования или подвергать риску безопасность участника, такое как существенное роговичное или конъюнктивальное рубцевание; птеригиум или узловатая пингвекула; существующая глазная инфекция, конъюнктивит или воспаление, не связанное с сухостью глаз; дистрофия роговицы передней (эпителиальной) базальной мембраны или другая клинически значимая дистрофия или дегенерация роговицы; герпетическая инфекция глаз; признаки кератоконуса; и т.д. Допустим блефарит, не требующий лечения, и легкое заболевание мейбомиевой железы, которые обычно связаны с болезнью сухости глаз.

11. Иметь не стабилизированное системное патологическое состояние или заболевание, которое, по мнению исследователя, несовместимо с участием в исследовании или с более продолжительными испытаниями, необходимыми для исследования (например, текущая системная инфекция, неконтролируемое аутоиммунное заболевание, неконтролируемое иммунодефицитное заболевание, анамнез инфаркта миокарда или сердечная болезнь).

12. Иметь известную гиперчувствительность к любому процедурному агенту или к компонентам экспериментального лекарства

13. Одновременно употреблять нюхательный табак, жевательный табак или сигареты/сигары в течение всего исследования или в течение предыдущих 30 дней

14. Одновременно употреблять агонисты никотинового ацетилхолинового рецептора [Nicoderm®, Nicorette®, Nicotrol NS® (никотин), Tabex®, Desmoxan® (цитизин) и Chantix® (варениклин)] или в течение предыдущих 30 дней

15. Иметь активную или неконтролируемую тяжелую форму:

- Системной аллергии

- Хронической сезонной аллергии с риском начала во время исследования

- Ринита или синусита, требующего лечения, например, антигистаминами, противозастойными препаратами, пероральными или аэрозольными стероидами, при отборочном визите

- Не вылеченную назальную инфекцию при 1 визите

16. Иметь любое состояние или анамнез заболевания, которое, по мнению исследователя, может препятствовать соблюдению схемы исследования, оценке исходов, параметров безопасности и/или ухудшать общее медицинское состояние субъекта

17. Быть беременной, кормящей или планирующей беременность женщиной при 1 визите

18. Участвовать в настоящее время в исследовании экспериментального препарата или устройства или принимать экспериментальный препарат, или использовать экспериментальное устройство в течение 30 дней до 1 визита

5.5. Критерии отстранения (если уместно)

[00640] Если в любой момент времени в течение исследования исследователь посчитает, что безопасность субъекта находится под угрозой, то субъект может быть отстранен от участия в исследовании.

[00641] Субъекты могут отозвать согласие на участие в исследовании в любой момент времени.

[00642] Спонсор и/или исследователь может исключить любого субъекта по причине не соблюдения схемы лечения или по любой разумной медицинской причины во время исследования (см. Раздел 8.6.2).

6. Параметры исследования

6.1. Параметры эффективности

6.1.1. Первичные параметры эффективности

Испытанию подлежат следующие первичные критерии оценки:

- Тест Ширмера при 1 визите
- Оценка сухости глаз (EDS) при 2 визите

6.2. Параметры безопасности

- Неблагоприятные явления

6.3 Другие параметры

- Шкала дискомфорта в глазах Ora Calibra™
- Тест мочи на беременность (1 день)

7. Материалы исследования

- Экспериментальный препарат(-ы)
  - Лекарственные формы
    - Назальный спрей Соединения 1
    - Плацебо (назальный спрей носителя для Соединения 1)
  - Схема введения
    - При 1 визите включенных в исследование субъектов рандомизируют и амбулаторно вводят первую дозу экспериментального препарата.
    - При 2 визите субъектам вводят вторую дозу экспериментального препарата во время воздействия CAE™.

- Инструкции по применению

- Соединение 1 (и плацебо) составляют в требуемой концентрации, в зависимости от назначенной дозы для данной группы, в фосфатно-солевом буферном растворе в виде стерильного водного раствора и представляют в одноразовых стеклянных ампулах, закрытых резиновой пробкой.

- Продукт не содержит консервант и предназначен только для интраназального применения. Продукт нельзя использовать, если он является мутным или содержит твердые частицы.

- Раствор Соединения 1 вводят без разбавления.

- Лекарственный раствор извлекают из стеклянной ампулы с помощью 5-микронной фильтровальной иглы.

- Затем 5-микронную фильтровальную иглу снимают и выбрасывают, а Соединение 1 вводят с помощью идущего в комплекте одноразового шприца и одноразового интраназального распылителя.

- Другие вспомогательные материалы исследования

- Наборы тестов мочи на беременность

- Раствор флуоресцеина натрия или флуоресцеиновые полоски

- Полоски для теста Ширмера

- Пропаракаин

8. Методы и приемы исследования

- Процедуры по включению участников в исследование

  - Общая информация

[00643] В данное исследование включают участников, определенных по критериям, указанным в разделе 5.2, 5.3 и 5.4.

  - Информированное согласие

[00644] До начала участия участников в испытании (т.е. до начала проведения связанных с исследованием процедур), ход исследования необходимо обсудить с каждым потенциальным участником, и участники, желающие принять участие, должны получить и подписать информированное согласие с использованием формы информированного согласия (ICF), одобренной IRB. ICF должна быть наиболее актуальной версией, получившей разрешение Институционной контрольной комиссией, назначенной соответствующим образом.

  - Периоды вымывания

[00645] Запрещенные медицинские препараты, способы лечения и активные вещества указаны в критериях исключения (Раздел 5.4).

  - Процедуры для окончательного включения в исследование

[00646] Субъекты должны соответствовать всем критериям включения и ни одному критерию исключения.

  - Методы разделения на экспериментальные группы

[00647] Каждому субъекту, включенному в исследование, должен быть присвоен отборочный номер. Все отборочные номера назначают в исследовательском центре в строгой числовой последовательности, и нельзя перепрыгивать через номера или пропускать их. Если при 1 визите удовлетворены

все критерии включения и исключения, то каждый субъект, принятый в исследование, затем получает рандомизационный номер.

[00648] В каждый исследовательский центр направляют схему рандомизации. Схема рандомизации должна стратифицироваться по исследовательским центрам, так чтобы в каждой из четырех экспериментальных групп в каждом исследовательском центре было примерно равное количество субъектов. Персонал исследовательского центра должен выдать пациенту экспериментальный набор с этикеткой с соответствующим рандомизационным номером. Рандомизационный номер записывают во входном документе пациента и в электронной истории болезни (eCRF). Спонсор, исследователи и персонал, участвующий в исследовании, не должны располагать информацией в течение процесса рандомизации и всего исследования.

- Сопутствующая терапия

[00649] Применение любых сопутствующих лекарственных препаратов, рецептурных или без рецептурных, необходимо записывать во входном документе пациента и в соответствующей электронной истории болезни (eCRF) с указанием причины применения лекарственного средства.

[00650] Одновременное участие в исследовании другого экспериментального препарата или устройства недопустимо.

- Запрещенные препараты/лечение

[00651] Запрещенные во время исследования медицинские препараты/способы лечения указаны в критериях исключения (Раздел 5.4).

- Дополнительная аналгезия

[00652] Для данного исследования не нужна дополнительная аналгезия.

- Специальная диета или физические упражнения.

[00653] Для данного исследования не нужна специальная диета или физические упражнения.

- Порядок проведения осмотра

- Процедуры, которые необходимо проводить при каждом визите, запланированном данным исследованием, в отношении цели(-ей) исследования

[00654] Необходимо проводить следующие процедуры:

1 Визит (1 день):Отбор и оценка по тесту Ширмера

Отбор

- Информированное согласие/Согласие с Законом США о сохранении медицинского страхования и персонифицированном учете в здравоохранении (HIPAA)
- Демографические данные, история получения медицинской помощи/медицинских и офтальмологических препаратов
- Критерии включения
- OSDI©
- EDS (визуальная аналоговая шкала)
- Шкала дискомфорта в глазах Ora Calibra™
- Острота зрения с максимальной коррекцией
- Биомикроскопия с щелевой лампой
- Окрашивание роговицы флуоресцеином
- Тест Ширмера

- Тест Ширмера с назальной стимуляцией (ватной палочкой)
- Осмотр носовой полости
- Тест мочи на беременность (если уместно)
- Сопутствующие лекарственные препараты
- Неблагоприятные явления

Лечение (оценка с помощью теста Ширмера)

Процедуры до начала лечения:

- Рандомизация:Участники, включенные в исследование, подлежат лечению низкой дозой, средней дозой или высокой дозой (не превышающей 3,3%, т.е. 33,2 мкг/мкл свободного основания Соединения 1) или плацебо.

Процедуры во время лечения:

- Инструктаж субъектов по введению экспериментального препарата / плацебо
- Лечение и одновременный тест Ширмера
- Введение экспериментального препарата / плацебо

Процедуры после лечения

- Острота зрения с максимальной коррекцией (BCVA)
- Биомикроскопия с щелевой лампой
- Осмотр носовой полости с помощью эндоскопа
- Сопутствующие лекарственные препараты

- Неблагоприятные явления
- Назначение времени 2 визита участника

2 Визит (15 + 4 день):CAE

- Обновленная история получения медицинской помощи/медицинских и офтальмологических препаратов
- Оценка по шкале сухости глаз (EDS, визуальная аналоговая шкала)
- Шкала дискомфорта в глазах Ora Calibra™
- Приблизительно 120 минут воздействия условий CAE℠
- Данные EDS получают в момент начала воздействия CAE℠, и затем каждые 5 минут.
- Оценка по шкале дискомфорта глазах Ora Calibra™ в момент начала воздействия CAE℠, и затем каждые 5 минут.
- Участники, включенные в исследование, подлежат лечению низкой дозой, средней дозой или высокой дозой (не превышающей 3,3%, т.е. 33,2 мкг/мкл свободного основания Соединения 1) или плацебо.

○ Дозы экспериментального препарата / плацебо вводят, если участник имеет оценку дискомфорта в глазах ≥ 3 в двух или более последовательных моментах времени по меньшей мере в одном глазу во время воздействия CAE℠ (если участник имеет оценку дискомфорта в глазах 3 в момент времени = 0 для одного глаза, то он/она должен иметь оценку дискомфорта в глазах, равную 4, для двух последовательных измерений для данного глаза), измеренную по шкале Ora Calibra™. Участник должен резюмировать оценку симптомов через 1 минуту после окончания введения дозы, каждые 5 минут.

- Острота зрения с максимальной коррекцией
- Биомикроскопия с щелевой лампой
- Осмотр носовой полости с помощью эндоскопа
- Тест мочи на беременность (если уместно)
- Сопутствующие лекарственные препараты
- Неблагоприятные явления
- Окончание исследования

○ График визитов, измерений и введения доз

▪ Запланированные визиты

[00655] В данном разделе настоящего документа представлен график визитов и проведения измерений.

▪ Незапланированные визиты

[00656] Такие визиты могут быть предприняты для обеспечения безопасности субъекта.

[00657] Оценки, которые можно проводить при незапланированном визите, включают:

- Биомикроскопия с щелевой лампой;
- Острота зрения;
- Осмотр носовой полости с помощью эндоскопа;
- Тест мочи на беременность;
- Оценка неблагоприятных явлений;

- Оценка сопутствующих лекарственных средств и/или лечения; и
- Любые другие оценки, необходимые, по мнению исследователя.

○ Соблюдение протокола

[00658] Субъектов инструктируют о способе введения экспериментального лекарства при 1 и 2 визите, снабжая их подробными письменными инструкциями для ознакомления.

[00659] Соблюдение схемы дозирования основано на использованном/неиспользованном экспериментальном препарате при 1 и 2 визитах.

○ Распределение участников исследования

▪ Участники, завершившие исследование

[00660] Субъект, завершивший исследование, является субъектом, не исключенным из исследования.

▪ Субъекты, прервавшие участие в исследовании

[00661] Субъекты могут быть исключены из исследования в любой момент до его завершения по следующим причинам:

- неблагоприятные явления;
- размаскирование в случае медицинской необходимости;
- нарушения протокола;
- причины административного характера (например, невозможность продолжения, утрата связи с субъектом для последующего наблюдения);
- прекращение исследования спонсором;
- выбор субъекта (например, отзыв его согласия); и

- прочее

[00662] Примечание: Кроме того, любой субъект может быть исключен по любой выраженной медицинской причине, по решению исследователя (после консультации со спонсором) или спонсора.

[00663] Регистрация исключения субъекта из исследования и причина его исключения должны быть четко документированы.

[00664] Субъекты, прервавшие исследование, не подлежат замене.

- Прекращение исследования

[00665] Исследование может быть остановлено в любой момент времени с соответствующим уведомлением.

- Продолжительность исследования

[00666] Участие отдельного субъекта включает 2 визита в течение около 2 недель (14 дней).

- Мониторинг и проверка качества

[00667] В ходе исследования специалист по клиническим исследованиям или уполномоченное лицо осуществляют регулярные визиты в исследовательский центр для проверки соблюдения протокола, оценки учета экспериментального препарата, безопасности субъектов и проверки того, что исследование проводится в соответствии с актуальными нормативными требованиями. Проверку медицинской документации субъектов осуществляют так, чтобы сохранять конфиденциальную информацию о субъекте. Дополнительные подробности в отношении мониторинга исследования описывают в плане мониторинга.

9. Неблагоприятные явления

- Неблагоприятное явление

[00668] Неблагоприятное явление определяют как любое нежелательное медицинское явление, связанное с применением препарата у людей, независимо от того, считается ли данное явление связанным с препаратом или нет. Следовательно, неблагоприятное явление может быть любым нежелательным и непредусмотренным признаком (например, патологическим лабораторным значением), симптомом или заболеванием, возникшим после начала введения субъекту доз экспериментального препарата, без какого-либо мнения о его связи с исследуемым препаратом. Любое ранее существующее медицинское состояние, обостряющееся после введения экспериментального препарата, также считают новым нежелательным явлением.

[00669] Экспериментальный препарат включает исследуемое лекарство, проходящее оценку, и плацебо.

[00670] Документирование неблагоприятного явления следует осуществлять с указанием его природы, даты возникновения, даты окончания, тяжести, связи с экспериментальным препаратом, предпринятых мер, серьезности и исхода по любому признаку или симптому, наблюдаемому исследователем или отмечаемому субъектом при косвенном опросе.

- Тяжесть

[00671] Тяжесть неблагоприятного явления определяют как качественную оценку степени интенсивности неблагоприятного явления, определяемую исследователем или сообщаемую ему/ей пациентом/субъектом. Оценку тяжести проводят независимо от взаимосвязи с экспериментальным препаратом или серьезности данного явления, и такую оценку осуществляют в соответствии со следующей шкалой:

- *Легкая*: Явление заметно для субъекта, но легко переносится и не влияет на повседневную деятельность субъекта.

- *Умеренная*: Явление является тягостным, возможно требующим дополнительного терапевтического вмешательства, и мешает повседневной деятельности субъекта.

- *Тяжелая*: Явление является непереносимым, обязательно требующим дополнительного терапевтического вмешательства или изменения лечения, и мешает повседневной деятельности субъекта.

▪ Взаимосвязь с экспериментальным препаратом

[00672] Взаимосвязь каждого НЯ с экспериментальным продуктом определяет исследователь (слепым образом), используя следующие пояснения:

- *Определенная:* При наличии веской причины и достаточного количества документальных фактов для демонстрации прямой причинно-следственной взаимосвязи между экспериментальным продуктом и НЯ;

- *Предположительная:* При наличии веских причин и достаточного количества документальных фактов, чтобы предположить причинно-следственную взаимосвязь в значении «вероятная», «возможная», «правдоподобная», но не обязательно весьма очевидная.

- *Возможная:* При наличии достаточной информации для принятия возможности причинно-следственной взаимосвязи в значении «не является невозможной» и «не является неправдоподобной», хотя такая взаимосвязь является точно не известной или сомнительной, например, вследствие утраты данных или недостаточного количества данных.

- *Отсутствие:* При наличии достаточной информации для принятия отсутствия причинно-следственной связи в значении «невозможная» и «неправдоподобная».

- *Не классифицированная:* При отсутствии возможности оценки причинно-следственной взаимосвязи по любой причине, вследствие недостаточности данных, противоречивых данных или неудовлетворительной документации.

▪ Ожидаемость

[00673] Ожидаемость неблагоприятного явления определяют на основании существующей информации о безопасности экспериментального препарата, используя следующие пояснения:

- *Не ожидается*:Неблагоприятное явление, которое не указано в брошюре исследователя или оно не указано в наблюдаемой специфике или тяжести.

- *Ожидается*:Неблагоприятное явление, которое указано в брошюре исследователя в наблюдаемой специфике и тяжести.

- *Не применимо*:Любое неблагоприятное явление, не связанное с экспериментальным препаратом.

[00674] Неблагоприятные явления, указанные в брошюре исследователя как возникающие при приеме определенного класса лекарства или как предполагаемые на основании фармакологических свойств лекарства, но специально не указанные как возникающие при приеме определенного лекарства, находящегося в стадии исследования, следует считать не ожидаемыми.

[00675] Исследователь должен первоначально классифицировать ожидаемость неблагоприятного явления, но окончательная классификация должна быть установлена медицинским наблюдателем.

○ Серьезные нежелательные явления

[00676] Нежелательное явление считают серьезным, если, по мнению исследователя или спонсора, оно приводит к любому из следующих исходов:

- Смерть;

- Нежелательное явление, угрожающее жизни;

Примечание: Нежелательное явление считают «угрожающим жизни», если по мнению исследователя или спонсора его возникновение незамедлительно ставит под угрозу жизнь пациента или субъекта. Эта группа не включает нежелательное явление, которое, если бы оно возникло в более тяжелой форме, могло стать причиной смерти.

- Госпитализация или увеличение продолжительности текущей госпитализации;

Примечание: Термин «госпитализация» относится к любому приему в стационар (даже продолжительностью менее 24 часов). Для хронической или долгосрочной госпитализации прием в стационар включает перемещение в пределах больницы в стационарной отделение неотложной/интенсивной терапии. Госпитализация не включает:обращения в травмпункты; поликлинические/день в день/амбулаторные процедуры; отделения для осмотра/предоперационной подготовки; реабилитационные учреждения; хосписы; дома для хронически больных; или отделения для клинических исследований/1 фазы.

Примечание:Термин «увеличение продолжительности текущей госпитализации» относится к любому увеличению продолжительности госпитализации за пределами срока, предполагаемого или необходимого по причине первоначального приема, который определяет исследователь или лечащий врач.

- Постоянная или существенная неспособность или значительное нарушение способности осуществлять нормальные жизненные функции;

Примечание:Серьезное нежелательное явление, в частности, связанное с риском для зрения, следует интерпретировать как любое возможное ухудшение или нарушение глаз субъекта (например, кровоизлияние, отслоение сетчатки, центральная язва роговицы или повреждение оптического нерва).

- Врожденная аномалия/патология родов.

[00677] Важдые медицинские явления, которые могут не приводить к гибели, не быть угрожающими для жизни или не требующими госпитализации, можно считать серьезными, если с медицинской точки зрения они могут подвергать опасности пациента или субъекта и могут потребовать медицинского или хирургического вмешательства для предотвращения одного из исходов, перечисленных в данном определении.

○ Порядок составления отчета о неблагоприятных явлениях

[00678] Все неблагоприятные явления и их исходы необходимо отмечать и записывать.

▪ Составление отчета от подозреваемой непредвиденной неблагоприятной реакции

[00679] Необходимо записывать все нежелательные явления, которые являются «предполагаемыми» и «непредвиденными».

▪ Составление отчета о серьезном неблагоприятном явлении

[00680] Для обеспечения безопасности субъекта необходимо сразу записывать все неблагоприятные явления, независимо от их взаимосвязи с экспериментальным препаратом. Всю информацию, связанную с серьезным нежелательным явлением, необходимо записывать в соответствующие регистрационные карты пациента. Необходимо наблюдать всех субъектов, испытывающих серьезное нежелательное явление, и записывать исход.

[00681] В случае серьезного неблагоприятного явления исследователь должен незамедлительно уведомить спонсора; получить и сохранить в его/ее файлах все соответствующие медицинские записи, информацию и врачебное мнение коллег, помогающих при лечении и последующем наблюдении субъекта; предоставить спонсору полное описание конкретного случая.

9.3 Процедуры для размаскирования экспериментального препарата

[00682] Все субъекты, исследователи и специалисты, проводящие исследование, которые участвуют в проведении исследования, не должны владеть информацией в отношении распределения по группам лечения. В случае медицинской необходимости исследователю может потребоваться определить, к какой экспериментальной группе отнесен данный субъект. Размаскированного субъекта исключают из исследования.

9.5 Тип и продолжительность последующего наблюдения субъектов после нежелательных явлений

[00683] Исследователь должен наблюдать неразрешенные НЯ до нормализации, до утраты связи с субъектом для последующего наблюдения или до изменения классификации НЯ. Нормализация означает, что субъект вернулся к исходному состоянию здоровья, или исследователь не ожидает какое-либо дальнейшее улучшение или усугубление НЯ. В случае утраты связи с пациентом для последующего наблюдения, исследователь должен предпринять 3 доступные попытки связаться с пациентом по телефону, по почте или заказным письмом. Информацию о последующем наблюдении следует документировать во входном документе субъекта.

[00684] Если исследователь узнает какую-либо новую информацию, касающуюся существующего СНЯ (т.е. нормализации, изменения состояния или нового лечения), то необходимо заполнить форму отчета о новом СНЯ/непредвиденном НЯ. Первоначальная форма СНЯ не подлежит изменению. В отчете следует описать факт нормализации или сохранения данного явления, а также способ лечения данного явления.

10. Статистические гипотезы и методы анализа

- Анализ групп

[00685] Рассматривают следующие аналитические группы:

- Группа пациентов согласно назначенному лечению – Группа пациентов согласно назначенному лечению intent-to-treat (intent-to-treat, ITT) включает всех рандомизированных субъектов. Субъектов в группе ITT анализировали в соответствии с рандомизацией.

- Протокольная группа – протокольная группа (per protocol, PP) включает субъектов в группе ITT, не имеющих существенных отклонений от протокола и завершивших исследование. Отклонения от протокола оценивают до закрытия доступа к базе данных и демаскирования. Субъектов в группе PP анализировали в соответствии с лечением.

- Группа для оценки безопасности – Группа для оценки безопасности включает всех субъектов, принявших по меньшей мере одну дозу экспериментального препарата. Субъектов в группе для оценки безопасности анализировали в соответствии с лечением.

[00686] Статистический анализ данных безопасности осуществляют для группы для оценки безопасности. Анализ исходных данных и данных эффективности осуществляют для группы ITT. Анализ эффективности проводят также для группы PP в качестве анализа чувствительности.

- Статистические гипотезы

H_{01}: Нет разницы между назальным спреем Соединения 1 (низкая доза, средняя доза или высокая доза) и плацебо в отношении изменения результатов теста Ширмера относительно исходного значения.

H_{11}:Есть разница между назальным спреем Соединения 1 (низкая доза, средняя доза или высокая доза) и плацебо в отношении изменения результатов теста Ширмера относительно исходного значения.

H_{02}:Нет разницы между назальным спреем Соединения 1 (низкая доза, средняя доза или высокая доза) и плацебо в отношении изменения EDS до начала лечения и после лечения.

H_{12}:Есть разница между назальным спреем Соединения 1 (низкая доза, средняя доза или высокая доза) и плацебо в отношении изменения EDS до начала лечения и после лечения.

Успешный исход представляет собой исход, отвергающий обе нулевые гипотезы (H_{01} и H_{02}).

- Размер выборки

Размер выборки для данного исследования не основывается на соображениях статистической мощности исследования. Предусмотрено, что в каждой из четырех экспериментальных групп будет участвовать около 50 субъектов, всего около 200 рандомизированных субъектов. Принимая частоту исключения из исследования на уровне 5%, предположительно около 47 субъектов в каждой группе завершат исследование.

- Статистический анализ

  - Общие соображения

[00687] Количественные переменные следует обобщать, используя количество субъектов (n), среднее, медиану, стандартное отклонение, минимум и максимум. Качественные переменные следует обобщать, используя количество и проценты.

[00688] Все обобщения должны быть представлены по экспериментальным группам. Должны быть сделаны обобщения по демографическим данным, истории болезни, сопутствующему лечению и распределению участников исследования.

[00689] Для составления обобщения историю болезни, сопутствующие медицинские препараты и неблагоприятные явления кодируют в соответствии с Медицинским словарем нормативно-правовой лексики и глоссарием ВОЗ по лекарственным средствам, если это уместно.

[00690] Базовые измерения определяют как последние измерения до начала экспериментального лечения, обычно при отборе во время 1 визита.

- Единица анализа

[00691] Конечные точки безопасности анализируют для обоих глаз. Для конечных точек эффективности единицей анализа является исследуемый глаз, определяемый следующим образом:

[00692] Исследуемый глаз определяют как глаз, который соответствует всем критериям включения/исключения; если им соответствуют оба глаза, то выбирают глаз с наибольшим увеличением выработки слезной жидкости при стимуляции ватной палочкой при отборочном визите, или, при отсутствии разницы стимулированной выработки слезной жидкости, – глаз с более низкой исходной оценкой по Ширмеру при отборочном визите. При отсутствии разницы для обоих параметров, в качестве исследуемого глаза используют правый глаз.

- Недостающие данные

[00693] Первичный анализ проводят с использованием наблюдаемых данных (без внесения недостающих данных). Анализ чувствительности для первичного анализа эффективности осуществляют с помощью метода множественной подстановки Монте-Карло с использованием цепей Маркова (MCMC) для восстановления недостающих данных. Частота недостающих данных предположительно является низкой; однако если частота недостающих данных превышает 5%, то следует использовать дополнительные методы подстановок недостающих данных (такие как анализ критической точки) для понимания возможного влияния недостающих данных на первичные результаты.

[00694] Другие анализы эффективности осуществляют только с использованием наблюдаемых данных.

- Соображения о повторяемости

[00695] Для данного исследования ранней фазы не будут использованы поправки на многократное проведение испытаний.

- Первичный анализ эффективности

[00696] Первичный анализ эффективности проводят на следующих конечных критериях оценки:

- Тест Ширмера при 1 визите
- Оценка сухости глаз во время воздействия CAE при 2 визите

[00697] Оценки по тесту Ширмера и оценки сухости глаз обобщают по номеру визита, по моменту времени (если это уместно) и по лечению с применением количественной описательной статистики (n, среднее, медиана, стандартное отклонение, минимум и максимум).

[00698] Используют модель ковариационного анализа для сравнения результатов теста Ширмера, проводимого параллельно с лечением, между экспериментальными группами с каждой дозой назального спрея Соединения 1 и контрольной группой с плацебо. Модель ковариационного анализа включает исходную оценку по тесту Ширмера (полученную при отборе), лечение и центр проведения клинического исследования в качестве ковариат. На основании указанной модели ковариационного анализа рассчитывают взвешенные средние (среднеквадратичные средние) для каждого лечения, соответствующие 95% доверительные интервалы (CI) и оценочная разница лечения между каждой дозой назального спрея Соединения 1 и плацебо. Кроме того, в отдельной модели изучают влияние исследовательского центра на лечение для оценки того, как эффект лечения может отличаться для различных исследовательских центров.

[00699] Изменение оценки сухости глаз (EDS) с момента до лечения и до момента после лечения анализируют с помощью модели ковариационного анализа с использованием EDS до лечения в качестве ковариаты и лечения и

временного момента в качестве фиксированных эффектов (учитывающих повторные измерения). На основании указанной модели ковариационного анализа рассчитывают взвешенные средние для каждого лечения, соответствующие 95% доверительные интервалы и оценочную разницу лечения между каждой дозой назального спрея Соединения 1 и плацебо. В отдельной модели также изучают влияние исследовательского центра на лечение для оценки того, как эффект лечения может отличаться для различных исследовательских центров.

[00700] Первичный анализ проводят в группе ITT с использованием наблюдаемых данных. Для сравнения вариантов лечения в качестве анализа чувствительности без коррекции используют двухвыборочные t-критерии и непараметрические критерии суммы рангов Уилкоксона. Анализ чувствительности также проводят в группе ITT с множественными подстановками (MI)для восстановления недостающих данных, а также в группе PP лишь в отношении наблюдаемых данных.

- Другие анализы эффективности

[00701] Также анализируют изменение EDS с момента до лечения до момента после лечения в каждый отдельный момент времени, таким же образом, как первичный анализ теста Ширмера. Указанные модели ковариационного анализа включают EDS до лечения, лечение и исследовательский центр в качестве ковариат.

[00702] Изменение оценки по шкале дискомфорта в глазах Ora Calibra с момента до лечения до момента после лечения обобщают по номеру визита, по моменту времени (если это уместно) и по лечению с помощью количественной описательной статистики, и анализируют в каждый отдельный момент времени таким же образом, как EDS.

[00703] Указанные анализы проводят лишь для наблюдаемых данных в группах ITT и PP.

- Переменные безопасности

[00704] Неблагоприятные явления кодируют с помощью Медицинского словаря нормативно-правовой лексики. Для каждой экспериментальной группы определяют частота и процент субъектов с неблагоприятными явлениями, связанными с лечением (НЯВЛ), тяжелыми НЯВЛ и НЯВЛ, вызывавшими досрочное прекращение участия в исследовании. НЯ является связанным с лечением, если оно происходит или усугубляется после введения первой дозы экспериментального препарата. Кроме того, частоту возникновения представляют для субъектов с НЯВЛ по классу системы органов, по классу системы органов и предпочтительному термину, по классу системы органов, по предпочтительному термину и максимальной тяжести, по классу системы органов, предпочтительному термину и наиболее тесной взаимосвязи, а также по классу системы органов, предпочтительному термину, максимальной тяжести и наиболее тесной взаимосвязи. Отдельный анализ проводят для НЯ, специфических для глаз, и для всех НЯ (включая системные).

[00705] Другие конечные точки безопасности, включая остроту зрения, биомикроскопию с помощью щелевой лампы и интраназальное эндоскопическое исследование, обобщают по экспериментальным группам и номеру визита с помощью описательной статистики. Изменения или сдвиги относительно исходного значения также обобщают, если это уместно. Для оценки, осуществляемой для каждого глаза в отдельности, наблюдения для экспериментального глаза и другого глаза обобщают по отдельности. Кроме того, обобщают изменения относительно исходного значения в сторону наихудшего значения в процессе лечения для оценки офтальмологической безопасности.

- Промежуточные анализы

[00706] Для данного исследования не запланированы промежуточные анализы.

11. Соответствие надлежащей клинической практике, этические соображения и административные вопросы

[00707] Данное исследование будет проведено в соответствии с протоколом, надлежащей клинической практикой (GCP), включая руководство Международной конференции по гармонизации (ICH) и, в целом, в соответствии с Хельсинской Декларацией. Кроме того, будут соблюдены все применимые местные, государственные и федеральные требования, имеющие отношение к применению экспериментальных лекарств в различных странах.

- Защита людей, являющихся субъектом исследования

  - Информированное согласие субъекта

[00708] Информированное согласие/волеизъявление должно быть получено до начала любых процедур, предусмотренных исследованием. Подписанное и датированное письменное информированное согласие должно быть получено от каждого субъекта и/или от родителя субъекта, или законного представителя до включения в исследование. Если субъект не достиг возраста полового совершеннолетия, то форма согласия должна быть подписана законным опекуном или в соответствии с требованиями государственных и/или местных законов и правил.

[00709] Все формы информированного согласия/волеизъявления должны быть одобрены для использования спонсором и должны получить одобрение/положительное решение со стороны IRB/IEC перед их использованием. Если форма согласия требует пересмотра (например, вследствие изменения протокола или появления существенной новой информации о безопасности), то на исследователя ложится ответственность за пересмотр измененного информированного согласия и его одобрение компанией Ora перед передачей управляющему комитету IRB/IEC, а также за его прочтение, подпись и датирование всеми субъектами, включенными в исследование позже, а также субъектами, уже включенными в исследование.

- Одобрение Институционной контрольной комиссией (IRB)

[00710] Данное исследование проводят в соответствии с требованиями Институционной контрольной комиссии (CFR 21 США, раздел 56.103). Исследователь должен получить соответствующее разрешение IRB перед началом исследования и по меньшей мере раз в год получать повторное разрешение.

[00711] Следует использовать только одобренную IRB/ERC версию формы информированного согласия.

- Этика проведения исследования

[00712] Данное исследование проводят в соответствии с этическими принципами, изложенными в Хельсинской Декларации.

- Конфиденциальность субъекта

[00713] Все личные данные о субъектах, принимающих участие в исследовании, которые собирают и обрабатывают в соответствии с целями данного исследования, хранятся у исследователя и его/ее сотрудников с соблюдением мер предосторожности для сохранения конфиденциальности данных в соответствии с местными, государственными и федеральными законами и правилами.

[00714] Отчет о результатах данного исследования может быть опубликован или направлен в соответствующие органы здравоохранения в любой стране, в которой, в конечном итоге, будет продаваться экспериментальный препарат, но в этих документах не раскрывается информация о личности субъекта.

- Документация

[00715] Первичные документы могут включать медицинские карты, больничные карты, клинические карты субъекта, файлы исследователя о субъектах исследования, а также результаты диагностических тестов, такие как

рентгеновские снимки, лабораторные анализы и ЭКГ. Копия регистрационной карты пациента, имеющаяся у исследователя, служит ему для записи предусмотренных исследованием данных о субъекты.

- Сохранение документации

[00716] Вся предусмотренная исследованием корреспонденция, данные о субъекте, формы согласия, записи о распределении по группам и применении всех экспериментальных препаратов, а также копии регистрационной карты субъекта должны храниться в архиве в течение по меньшей мере двух лет после последнего одобрения заявки на получение торговой лицензии в регионе ICH и до ожидаемого или предполагаемого одобрения заявки на получение торговой лицензии в регионе ICH; или до истечения по меньшей мере двух лет с момента формального прекращения клинической разработки экспериментального препарата. Указанные документы подлежат более длительному хранению, если этого требуют соответствующие нормативные требования или по согласованию со спонсором. На спонсоре лежит ответственность за информирование исследователя/организации о сроке прекращения необходимости хранения указанных документов.

[00717] Если ответственный исследователь изменяет место работы, место жительства или по иным причинам перестает отвечать за сохранение документов, связанных с исследованием, то ответственность за хранение должна быть переложена на лицо, принимающее такую ответственность. Необходимо уведомить спонсора в письменной форме, сообщив имя и адрес нового ответственного лица.

- Маркировка, упаковка, хранение, подотчетность и возврат или утилизация экспериментального препарата

- Маркировка/упаковка

Экспериментальный препарат поставляют в одноразовых флаконах и назначают перед каждым введением дозы при 1 визите и 2 визите.

- Хранение экспериментального препарата / плацебо

Экспериментальный препарат / плацебо необходимо хранить в закрытом месте, доступном только исследователю и его/ее уполномоченному лицу(-ам). Экспериментальный препарат(-ы) необходимо хранить в холодильнике (2-8 °C, без замораживания) в защищенном от света месте, в закрытом контейнере в исследовательском центре.

- Подотчетность экспериментального препарата

Экспериментальный препарат / плацебо прописывает только главный исследователь или его/ее уполномоченный младший исследователь(-и), и его используют только в соответствии с данным протоколом. Экспериментальные препараты должны выдаваться только тем субъектам, которые прошли соответствующий отбор в соответствии с данным протоколом для приема экспериментального препарата. Исследователь должен вести тщательный учет экспериментальных препаратов, заполняя подробную ведомость. Она содержит информацию о количестве экспериментальных препаратов, полученных каждым исследовательским центром, о количестве, выданном субъектам, о количестве, возвращенном в экспериментальный центр субъектами, и о количестве, возвращенном спонсору по окончании исследования.

- Возврат или утилизация экспериментального препарата

Все экспериментальные препараты необходимо возвращать спонсору или уполномоченному лицу для уничтожения.

○ Запись данных во входных документах и в электронных формах истории болезни (eCRF)

[00718] Все данные о субъекте получают из первичной документации субъекта и переносят в eCRF. Исследователь отвечает за полноту и точность записи данных исследования в eCRF каждого субъекта, всех входных документов и всех материалов, связанных с исследованием. Все экспериментальные данные

также должны быть предметными, четкими, актуальными и оригинальными. Записанные данные можно исправлять только таким образом, чтобы не стереть, не нарушить или не сделать нечитаемой предыдущую запись (например, посредством зачеркивания одной линией неправильного значения и записи правильного значения после исправления). Человек, сделавший изменение элемента данных, должен указать, кто и когда сделал исправление, дополнив исправление его/ее инициалами, а также датой внесения исправления.

[00719] Для внесения данных обо всех субъектах, принявших участие и рандомизированных в исследовании, используют программное обеспечение, которое соответствует требованиям CFR 21, раздел 11, и ввод данных осуществляют только сотрудники, прошедшие обучение на данной системе и имеющие доступ к ней. Данные о субъектах, не прошедших отбор, не подлежат внесению. В электронной системе должен быть контрольный журнал для отслеживания всех изменений, сделанных в базе данных eCRF. По окончании исследования и закрытия доступа к базе данных, в каждый исследовательский центр направляют компакт-диски (CD), содержащие копии всех eCRF пригодных субъектов, для хранения в архиве исследователя.

o Работа с биологическими образцами

Не применимо.

o Публикации

[00720] Данное исследование документируют в итоговом отчете, который содержит соответствующий статистический анализ и медицинский отчет.

12. Ссылки

1. The epidemiology of dry eye disease: report of the Epidemiology Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). The ocular surface 5, 93-107 (2007).

2. Schaumberg, D. A., Dana, R., Buring, J. E. & Sullivan, D. A. Prevalence of dry eye disease among US men: estimates from the Physicians' Health Studies. Archives of ophthalmology 127, 763-768, doi:10.1001/archophthalmol.2009.103 (2009).

3. Schaumberg, D. A., Sullivan, D. A., Buring, J. E. & Dana, M. R. Prevalence of dry eye syndrome among US women. American journal of ophthalmology 136, 318-326 (2003).

4. Schaumberg, D. A., Sullivan, D. A. & Dana, M. R. Epidemiology of dry eye syndrome. Advances in experimental medicine and biology 506, 989-998 (2002).

5. Albrecht J, Kopietz R, Linn J, Sakar V, Anzinger A, Schreder T, et al. Activation of olfactory and trigeminal cortical areas following stimulation of the nasal mucosa with low concentrations of S(−)-nicotine vapor-An fMRI study on chemosensory perception. Hum. Brain Mapp. Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company; 2009 Mar;30(3):699–710.

6. Alimohammadi H, Silver WL. Evidence for nicotinic acetylcholine receptors on nasal trigeminal nerve endings of the rat. Chem. Senses. 2000 Feb;25(1):61–6.

7. Flores CM, DeCamp RM, Kilo S, Rogers SW, Hargreaves KM. Neuronal nicotinic receptor expression in sensory neurons of the rat trigeminal ganglion: demonstration of alpha3beta4, a novel subtype in the mammalian nervous system. J. Neurosci. 1996 Dec 15;16(24):7892–901.

8. Prescribing Information - NicotrolNS (nicotine nasal spray). Pfizer, Inc; 2010.

9. DEWS. Design and conduct of clinical trials: report of the Clinical Trials Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop Ocul Surf 2007;5:158.

10. Abelson R, Lane KJ, Rodriguez J, et al. A single-center study evaluating the effect of the controlled adverse environment (CAE(SM)) model on tear film stability. Clin Ophthalmol 2012;6:1865-72.

11. Meerovitch K, Torkildsen G, Lonsdale J, et al. Safety and efficacy of MIM-D3 ophthalmic solutions in a randomized, placebo-controlled Phase 2 clinical trial in patients with dry eye. Clin Ophthalmol 2013;7:1275-85.

12. Mundorf T, Wilcox KA, Ousler GW, 3rd, Welch D, Abelson MB. Evaluation of the comfort of Alphagan P compared with Alphagan in irritated eyes. Advances in therapy 2003;20:329-36.

13. Ousler GW, 3rd, Abelson MB, Nally LA, Welch D, Casavant JS. Evaluation of the time to "natural compensation" in normal and dry eye subject populations during exposure to a controlled adverse environment. Advances in experimental medicine and biology 2002;506:1057-63.

14. Patane MA, Cohen A, From S, Torkildsen G, Welch D, Ousler GW, 3rd. Ocular iontophoresis of EGP-437 (dexamethasone phosphate) in dry eye patients: results of a randomized clinical trial. Clin Ophthalmol 2011;5:633-43.

15. Petrov A, Perekhvatova N, Skulachev M, Stein L, Ousler G. SkQ1 Ophthalmic Solution for Dry Eye Treatment: Results of a Phase 2 Safety and Efficacy Clinical Study in the Environment and During Challenge in the Controlled Adverse Environment Model. Advances in therapy 2016;33:96-115.

16. Semba CP, Torkildsen GL, Lonsdale JD, et al. A phase 2 randomized, double-masked, placebo-controlled study of a novel integrin antagonist (SAR 1118) for the treatment of dry eye. Am J Ophthalmol 2012;153:1050-60 e1.

17. Sosne G, Ousler GW. Thymosin beta 4 ophthalmic solution for dry eye: a randomized, placebo-controlled, Phase II clinical trial conducted using the controlled adverse environment (CAE) model. Clin Ophthalmol 2015;9:877-84.

18. Ousler GW, Gomes PJ, Welch D, Abelson MB. Methodologies for the study of ocular surface disease. Ocul Surf 2005;3:143-54.

ГРАФИК ВИЗИТОВ И ПРОВЕДЕНИЯ ИЗМЕРЕНИЙ

Процедура	1 Визит (1 день)		2 Визит (15 + 4 день)	
	Отбор	Оценка по тесту Ширмера	До воздействия CAE[SM]	После воздействия CAE[SM]
Информированное согласие/HIPAA	X			
Демографические данные	X			
История и обновленная история получения медицинской помощи/медицинских и офтальмологических препаратов	X		X	
Критерии включения	X			
Тест мочи на беременность	X_3		X_3	
Опросный лист OSDI©	X			
Оценка сухости глаз (EDS)	X		X4	X4

Процедура	1 Визит (1 день)		2 Визит (15 + 4 день)	
	Отбор	**Оценка по тесту Ширмера**	**До воздействия CAE^{SM}**	**После воздействия CAE^{SM}**
Шкала дискомфорта в глазах Ora Calibra™	X		X4	X4
Острота зрения с максимальной коррекцией	X	X_1		**X**5
Биомикроскопия с щелевой лампой	X	X_1		**X**5
Окрашивание роговицы флуоресцеином	X			
Тест Ширмера	X	X		
Тест Ширмера со стимуляцией ватной палочкой	X			
Осмотр носовой полости	X	X_1		X
Сопутствующие лекарственные препараты	X	X_1		X
Рандомизация		X		

Процедура	1 Визит (1 день)		2 Визит (15 + 4 день)	
	Отбор	**Оценка по тесту Ширмера**	**До воздействия CAE^{SM}**	**После воздействия CAE^{SM}**
Введение экспериментального препарата / плацебо		X2	X	
Опрос о неблагоприятных явлениях	X	X_1	X	X
Выход из исследования				X
X_1 = после лечебных процедур; **X_2 =** одновременно с тестом Ширмера; **X**3 = для женщин, способных к деторождению; **X**4 = процедуру начинали в момент времени 0, а затем проводили каждые 5 минут в течение 120 минут воздействия условий CAE^{SM}; **X**5 = процедуру можно осуществлять после окончания воздействия CAE^{SM}, на усмотрение исследователя, если это необходимо				

ПОРЯДОК ПРОВЕДЕНИЯ ОСМОТРА, ИСПЫТАНИЯ, ОБОРУДОВАНИЕ И ТЕХНОЛОГИИ

[00721] В данном разделе описан порядок проведения осмотра, испытания, оборудование и технологии.

Порядок проверки остроты зрения

[00722] Остроту зрения LogMAR определяют с помощью таблицы ETDRS. Используемая процедура должна соответствовать рекомендациям, предложенным для использования таблицы проверки остроты зрения ETDRS.

Остроту зрения оценивают в начале каждого визита, предусмотренного исследованием (т.е. до исследования со щелевой лампой). Участники должны использовать наиболее актуальную корректирующую линзу для достижения скорректированной остроты зрения вдаль (CDVA); если они забыли свои очки, то в пробную оправу можно установить прописанную линзу.

Оборудование

[00723] Таблица для определения остроты зрения, которую необходимо использовать, представляет собой таблицу ETDRS. При использовании настенной репродукции таблицы меньшего размера (18 x 18 дюймов (46 x 46 см), например, производства компании Prevent Blindness) расстояние от участника исследования до таблицы должно составлять точно 10 футов (3 м) (или в соответствии со спецификацией производителя) Во ВСЕХ случаях, с целью стандартизации условий испытания во время исследования, все экспериментальные центры должны использовать только таблицу 1 и 2 ETDRS серии 2000, и первым следует проверять правый глаз. Вследствие отражательной способности (настенных) таблиц, таблицы должны быть установлены фронтально и хорошо освещены.

Технология проведения измерений

[00724] Таблица должна быть установлена под комфортным углом зрения. Первым следует проверять правый глаз. Участник должен попробовать прочитать каждую букву, строчку за строчкой, слева направо, начиная с 1 линии в верхней части таблицы. Участнику необходимо сообщить, что таблица содержит только буквы и не содержит цифры. Если участник называет цифру, ему/ей необходимо напомнить, что таблица не содержит цифры, и затем исследователь должен попросить назвать букву вместо цифры. Участника следует попросить читать медленно для наилучшей идентификации каждой буквы. Он/она не переходит к следующей букве, пока он/она не даст внятный ответ.

[00725] Если участник изменяет ответ (например, «это была буква «С», а не «О»»), до того, как он/она вслух назовет следующую букву, то такая поправка

должна быть принята. Если участник изменяет ответ после прочтения следующей буквы, то такая поправка не принимается. В ходе испытания исследователь не должен указывать на таблицу или конкретные буквы на таблице.

[00726] Для идентификации каждой буквы в таблице должны быть приложены максимальные усилия. Если участник говорит, что он/она не может прочитать букву, то он/она должна сделать предположение. Если участник распознает одну букву как одну из двух букв, то его/ее просят выбрать одну букву и, при необходимости, сделать предположение. Когда становится понятно, что следующее чтение не будет результативным, несмотря на попытки прочесть или предположить, исследователь должен остановить проверку данного глаза. Однако необходимо попробовать прочитать все буквы в последней строчке, поскольку сложность букв варьируется, и последняя может быть единственной, прочитанной правильно. Необходимо записать количество пропущенных букв или букв, прочитанных неправильно.

Расчет остроты зрения LogMAR

[00727] Последнюю строку, в которой была правильно прочитана буква, берут за базовое значение logMAR. К этому значению добавляют значение «N x 0,02», где «N» представляет собой общее количество букв, пропущенных до последней прочитанной строчки и включая ее. Указанная общая сумма представляет собой остроту зрения logMAR для данного глаза.

[00728] Пример:Участник правильно прочитал 4 из 5 букв на 0,2 строке и 2 из 5 букв на 0,1 строке.

Базовое значение logMAR	= 0,1
N (общее количество неправильных букв на 0,2 строке и на 0,1 строке)	= 4
N x T (T=0,02)	= 0,08

Базовый logMAR + (N x T)	= 0,1 + 0,08
Острота зрения logMAR	= 0,18

[00729] Повтор процедуры на левом глазу.

[00730] Для обеспечения стандартизированных и хорошо контролируемых оценок остроты зрения во время исследования, все оценки остроты зрения в одном исследовательском центре необходимо проводить с использованием одинаковых условий освещения и одинаковой коррекции, если это возможно, в течение всего исследования. При невозможности использования одинаковой коррекции (т.е. если участник разбил его/ее очки), то причину замены коррекции необходимо документировать.

[00731] Примечание: Клинически значимое снижение остроты зрения (определяемое как увеличение оценки logMAR на 0,22 или более) с момента отборочного визита (1 визита) должно быть расценено исследователем как потенциальное НЯ.

Биомикроскопия с щелевой лампой

[00732] В процессе исследования проводят биомикроскопию с щелевой лампой. Наблюдения классифицируют как *нормальные* или *патологические.* Патологические параметры, которые являются клинически значимыми, описывают. При каждом визите проверяют следующее:

- Роговицу
- Конъюнктиву
- Переднюю камеру
- Веки

Окрашивание роговицы флуоресцеином

[00733] Исследователь должен закапать 5 мкл 2% раствора флуоресцеина натрия, не содержащего консервант, в нижний конъюнктивальный слепой мешок каждого глаза. Альтернативно, окрашивание роговицы можно оценить, используя 1,0 мг полоски флуоресцеина натрия. После смачивания кончика полоски стерильным буферным солевым раствором избыток стряхивают в мусорный бак, резко ударяя пальцем. Затем оттягивают вниз нижнее веко и осторожно вставляют плоский край насадки в нижнюю тарзальную конъюнктиву, чтобы закапать очень небольшой объем красителя и не вызвать рефлекторное слезотечение.

[00734] Участника исследования просят свободно поморгать несколько раз без чрезмерно сильного смыкания век для распределения флуоресцеина. Для достижения максимальной флуоресценции исследователь выжидает по меньшей мере две минуты после закапывания до оценки окрашивания роговицы флуоресцеином. Для улучшения возможности классификации флуоресцеинового окрашивания используют желтый фильтр Wratten № 12. Окрашивание классифицируют по шкале NEI. Верхнее веко слегка приподнимают для классификации поверхности всей роговицы. Для цифрового анализа можно сделать цифровые фотографии флуоресцеинового окрашивания.

NEI/Промышленная рабочая шкала

[00735] Оценка каждой из пяти областей роговицы в каждом глазу с использованием системы оценок представлена на Фиг. 2. На фиг. 2 показана схема разделения роговичной поверхности для измерения поглощения флуоресцеина. Используют стандартизированную систему оценок от 0 до 3 для каждой из пяти областей каждой роговицы. Оценку 0 ставят при отсутствии окрашивания.Максимальная оценка равна 15.

Осмотр носовой полости

[00736] Участники, принятые в исследование, должны пройти осмотр носовой полости для окончательного определения пригодности для исследования

(например, выявленное при осмотре наличие тяжелой обструкции носовых дыхательных путей, серьезного искривления перегородки или гипертрофии нижней носовой раковины, или полипа на сосудистой ножке являются причинами для исключения из исследования). Для контролирования целостности слизистой оболочки носа во время исследования, для обеспечения безопасности участника, осмотр носовой полости с помощью фотоаппарата с эндоскопом проводят при отборочном визите (после завершения всех остальных отборочных процедур). Это исследование осуществляет специалист оториноларинголог (ЛОР), отоларинголог или другой медицинский специалист надлежащей квалификации (т.е. специалист, прошедший обучение для проведения назальной эндоскопии). Можно сделать снимки или записать видео.Участников инструктируют, чтобы они не осуществляли назальную стимуляцию в день проведения назальной эндоскопии.

Тест Ширмера с местной анестезией

[00737] При отборочном визите проводят один базовый тест Ширмера, а затем тест Ширмера с использованием назальной стимуляции ватной палочкой. Тест Ширмера с местной анестезией используют для оценки выработки слезной жидкости в соответствии со следующими стадиями:

1. В оба глаза участника исследования закапывают местные анестезирующие капли, такие как 0,5% пропаракаина гидрохлорид или аналог.

2. Участника исследования просят не открывать глаза в течение одной минуты.

3. После открывания глаз и обеспечения возможности восстановления глаз в течение примерно еще одной минуты, избыток влаги в нижнем своде осторожно удаляют с помощью тупфера.

4. В каждый глаз помещают полоски Ширмера (полоски фильтровальной бумаги размером 35 мм x 5 мм) в положении между средней и боковой третями нижнего века.

5. При естественном освещении участника исследования просят смотреть прямо и моргать как обычно в течение всего испытания. Испытание следует проводить в помещении, без ветра в сторону лица участника исследования.

6. Полоски Ширмера должны оставаться на месте до окончания пятиминутного периода или до того момента, когда обе полоски достигнут максимальной оценки.

7. Через пять минут полоски убирают из обоих глаз и записывают степень смачивания. Полоски необходимо подшить к CRF.

Тест Ширмера с применением назальной стимуляции ватной палочкой

[00738] При отборочном визите проводят тест Ширмера, используя назальную стимуляцию ватной палочкой. Необходимо снова закапать анестезирующие капли, а затем осуществить такую же процедуру, как описано выше на стадиях 1-3.

1. После введения новых полосок, исследователь должен одновременно вставить ватные палочки в две ноздри пациента и осторожно дотрагиваться до обеих средних носовых раковин в течение около 30 секунд. После этого исследователь может просто удерживать палочки на одном месте, оказывая небольшое давление, и периодически повторять касание, по мере необходимости.

2. Альтернативно, можно попросить участника исследования самостоятельно держать ватные палочки и осторожно касаться одновременно обеих носовых раковин, периодически отдыхая перед повторным касанием. Исследователь должен непрерывно инструктировать участника исследования о том, как правильно проводить это испытание.

3. Полоски Ширмера должны оставаться на месте до окончания пятиминутного периода или до того момента, когда обе полоски достигнут максимальной оценки.

[00739] Обе оценки Ширмера необходимо записать и удостовериться, что они соответствуют критериям включения.

Индекс поражения поверхности глаз© (OSDI©)

[00740] Для минимизации ошибки участников просят самостоятельно заполнить дома опросный лист OSDI после получения инструкций от специалистов исследовательского центра.

[00741] OSDI представляет собой опросный лист из 12 пунктов, разработанный исследовательской группой результатов лечения в компании Allergan (Ирвин, штат Калифорния)[22], в котором участников просят описать тяжесть и природу симптомов раздражения. Участник должен ответить на 12 вопросов, обводя в кружок значение, наилучшим образом представляющее каждый ответ: 4 (всегда), 3 (почти все время), 2 (половину времени), 1 (иногда) или 0 (никогда). Окончательную сумму баллов опросного листа рассчитывают следующим образом:

Суммирование промежуточных результатов из разделов I, II и III = A

Определение общего количества вопросов, получивших ответ, из разделов I, II и III (не включая Н/Д) = B

Окончательная оценка ODSI = A x 25, деленное на B

[00742] Пример опросного листа представлен на Фиг. 3.

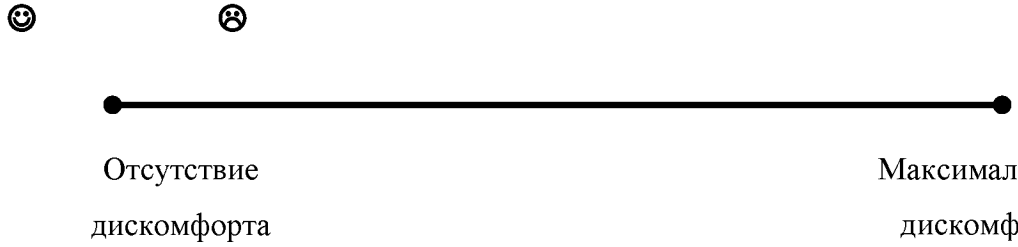
Оценка сухости глаз (EDS) с использованием визуальной аналоговой шкалы (VAS)

[00743] Участникам задавали следующий вопрос, касающийся сухости глаз, каждые 5 минут во время воздействия условий CAE[SM].

[00744] Участников просили оценить симптомы в глазу (для обоих глаз одновременно), связанные с сухостью глаз, с помощью вертикальной отметки на горизонтальной линии, означающей степень дискомфорта; 0 соответствует

«отсутствию дискомфорта» и 100 соответствует «максимальному дискомфорту». Длина линии на оценочной шкале составляет 100 мм.

Пожалуйста, оцените сиюминутную сухость глаз, сделав вертикальную отметку на следующей линии:



[00745] EDS представляет собой инструмент, который используют в других исследованиях[23,24].

Шкала дискомфорта в глазах Ora Calibra™

[00746] Оценку дискомфорта в глазах участники исследования субъективно классифицируют в соответствии со следующей шкалой, отдельно для каждого глаза.

0 = Отсутствие дискомфорта

1 = Периодическое беспокойство

2 = Постоянное беспокойство

3 = Периодический дискомфорт

4 = Постоянный дискомфорт

[00747] Несмотря на то, что в данном документе представлены и описаны предпочтительные варианты реализации данного изобретения, специалистам в данной области техники понятно, что такие варианты реализации приведены лишь в качестве примера. Специалистам в данной области техники понятны

многочисленные варианты, изменения и замены, без отступления от данного изобретения. Следует понимать, что при практическом осуществлении данного изобретения можно использовать различные альтернативные формы вариантов реализации данного изобретения, описанного в данном документе. Предусмотрено, что следующая формула изобретения определяет объем данного изобретения, и что способы и структуры, входящие в объем указанной формулы изобретения, а также их эквиваленты, являются входящими в нее.

Формула изобретения

1. Применение (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина или его фармацевтически приемлемой соли при лечении, направленном на увеличение выработки слезной жидкости, включающее введение терапевтически эффективного количества (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина или его фармацевтически приемлемой соли в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом.

2. Применение (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина или его фармацевтически приемлемой соли при лечении, направленном на увеличение количества или концентрации одного или более лакримальных белков, включающее введение терапевтически эффективного количества (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина или его фармацевтически приемлемой соли в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом.

3. Применение по п. 1 или п. 2, где (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин вводится в виде свободного основания.

4. Применение по п. 3, включающее введение от 1 микрограмма до 3 микрограмм (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина в сутки.

5. Применение по п. 3, включающее введение от 500 микрограмм до 2 миллиграмм (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина в сутки.

6. Применение по п. 3, включающее введение от 1 микрограмма до 2 миллиграмм (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина два раза в сутки.

7. Применение по п. 1 или п. 2, где (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин вводится в виде фармацевтически приемлемой соли (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина.

8. Применение по п. 7, где фармацевтически приемлемая соль представляет собой галактаратную или цитратную соль.

9. Применение по п. 7, где фармацевтически приемлемая соль представляет собой галактаратную соль.

10. Применение по п. 7, где фармацевтически приемлемая соль представляет собой цитратную соль.

11. Применение по п. 7, где фармацевтически приемлемая соль представляет собой моноцитратную соль (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина.

12. Применение по любому из пп. 7-11, включающее введение от 1 микрограмма до 5 миллиграмм фармацевтически приемлемой соли (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина в сутки.

13. Применение по любому из пп. 7-11, включающее введение от 1 микрограмма до 3 миллиграмм фармацевтически приемлемой соли (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина в сутки.

14. Применение по любому из пп. 7-11, включающее введение от 1 микрограмма до 3 миллиграмм фармацевтически приемлемой соли (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина два раза в сутки.

15. Применение по любому из пп. 7-11, включающее введение от 1 микрограмма до 2 миллиграмм фармацевтически приемлемой соли (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина два раза в сутки.

16. Применение по любому из пп. 1-15, где (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемая соль находятся в жидком фармацевтическом составе в концентрации от 5 мг/мл до 50 мг/мл.

17. Применение по любому из пп. 1-15, где (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемая соль находятся в жидком фармацевтическом составе в концентрации от 10 мг/мл до 25 мг/мл.

18. Применение по любому из пп. 1-15, где (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемая соль находятся в жидком фармацевтическом составе в концентрации, составляющей приблизительно 1 мг/мл или приблизительно 2 мг/мл.

19. Применение по любому из пп. 1-18, где (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемая соль находятся в составе, который не содержит консервант.

20. Применение по любому из пп. 1-18, где (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемая соль находятся в составе, который содержит консервант.

21. Применение по любому из пп. 1-20, где (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемая соль вводятся в виде назального спрея.

22. Применение по п. 21, где (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемая соль вводятся с помощью флакона для назального спрея.

23. Применение по любому из пп. 1-22, где (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемая соль вводятся в виде жидкости, суспензии, аэрозоля, геля, мази, сухого порошка, крема, пасты, лосьона или бальзама.

24. Применение по любому из пп. 1-15, 19-21 или п. 23, где (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемая соль вводятся с помощью шприца, капельницы, флакона-распылителя, распылительной помпы, ингалятора, устройства для распыления порошка, парового ингалятора, пластыря, медикаментозного стика, пипетки или в виде струи жидкости.

25. Применение по любому из пп. 1-24, где (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемая соль вводятся без никотина в любой форме.

26. Применение по любому из пп. 1-25, дополнительно включающее введение одного или более веществ, выбранных из группы, состоящей из протеинкиназы С (PKC) или факторов, которые активируют или повышающе модулируют PKC, цАМФ-зависимой протеинкиназы (PKA) или факторов, которые активируют или повышающе модулируют PKA, и ингибиторов кальциневрина.

27. Применение по п. 26, где ингибитор кальциневрина выбран из группы, состоящей из циклоспорина, пимекролимуса и такролимуса.

28. Применение по любому из пп. 1-27, где индивидуум, нуждающийся в этом, представляет собой человека.

29. Применение по любому из пп. 1-27, где индивидуум, нуждающийся в этом, представляет собой домашнее животное.

30. Применение по п. 29, где домашнее животное представляет собой собаку, кота или кролика.

31. Применение по любому из пп. 2-30, где один или более лакримальных белков выбраны из группы, состоящей из эпителиального фактора роста, лактоферрина, лакритина, пролактина, адренокортикотропного белка, лейцин-энкефалина, ALS2CL, ARHGEF19, KIAA1109, PLXNA1, POLG, WIPI1 и ZMIZ2.

32. Фармацевтический состав, содержащий (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль, составленный для введения в носовую полость индивидуума, нуждающегося в этом, для лечения сухости глаз или дискомфорта в глазах.

33. Фармацевтический состав по п. 32, где (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин представляет собой свободное основание.

34. Фармацевтический состав по п. 33, составленный для введения от 1 микрограмма до 3 миллиграмм (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина в сутки.

35. Фармацевтический состав по п. 33, включающий введение от 500 микрограмм до 2 миллиграмм (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина в сутки.

36. Фармацевтический состав по п. 33, включающий введение от 1 микрограмма до 2 миллиграмм (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина два раза в сутки.

37. Фармацевтический состав по п. 32, где (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин вводится в виде фармацевтически приемлемой соли (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина.

38. Фармацевтический состав по п. 37, где фармацевтически приемлемая соль представляет собой галактаратную или цитратную соль.

39. Фармацевтический состав по п. 37, где фармацевтически приемлемая соль представляет собой галактаратную соль.

40. Фармацевтический состав по п. 37, где фармацевтически приемлемая соль представляет собой цитратную соль.

41. Фармацевтический состав по п. 37, где фармацевтически приемлемая соль представляет собой моноцитратную соль (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина.

42. Фармацевтический состав по любому из пп. 32-41, где (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемая соль находятся в жидком фармацевтическом составе в концентрации от 5 мг/мл до 50 мг/мл.

43. Фармацевтический состав по любому из пп. 32-41, где (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемая соль находятся в жидком фармацевтическом составе в концентрации от 10 мг/мл до 25 мг/мл.

44. Фармацевтический состав по любому из пп. 32-41, где (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемая соль находятся в жидком фармацевтическом составе в концентрации, составляющей приблизительно 1 мг/мл или приблизительно 2 мг/мл.

45. Фармацевтический состав по любому из пп. 32-44, где фармацевтический состав не содержит консервант.

46. Фармацевтический состав по любому из пп. 32-44, где фармацевтический состав содержит консервант.

47. Фармацевтический состав по любому из пп. 32-46, где фармацевтический состав вводится в виде назального спрея.

48. Фармацевтический состав по п. 47, где фармацевтический состав вводится с помощью флакона для назального спрея.

49. Фармацевтический состав по любому из пп. 32-41 или пп. 45-48, где фармацевтический состав представляет собой жидкость, суспензию, аэрозоль, гель, мазь, сухой порошок, крем, пасту, лосьон или бальзам.

50. Фармацевтический состав по любому из пп. 32-47 или п. 49, где фармацевтический состав вводится с помощью шприца, капельницы, флакона-распылителя, распылительной помпы, ингалятора, устройства для распыления порошка, парового ингалятора, пластыря, медикаментозного стика, пипетки или в виде струи жидкости.

51. Применение фармацевтического состава по любому из пп. 32-50 в лечении сухости глаз или дискомфорта в глазах.

52. Применение по п. 51, где сухость глаз или дискомфорт в глазах связаны с офтальмологическими хирургическими операциями или офтальмологическим лечением.

53. Применение по п. 52, где офтальмологическая выбрана из группы, состоящей из хирургии катаракты, рефракционной замены хрусталика, хирургии глаукомы, хирургии методом ЛАСИК, витрэктомии, фотокоагуляции сетчатки, хирургического восстановления отслоения сетчатки, хирургического восстановления макулярного разрыва, удаления опухоли или образования за радужной оболочкой, задней склеротомии и невротомии зрительного нерва; и при этом офтальмологическое лечение включает лучевую терапию.

54. Применение по п. 53, где индивидуум, нуждающийся в этом, был подвергнут хирургии глаза методом ЛАСИК.

55. Применение по любому из пп. 51-54, где (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидин или его фармацевтически приемлемая соль вводятся без никотина в любой форме.

56. Применение по любому из пп. 51-55, включающее введение от 1 микрограмма до 5 миллиграмм фармацевтически приемлемой соли (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина в сутки.

57. Применение по любому из пп. 51-55, включающее введение от 1 микрограмма до 3 миллиграмм фармацевтически приемлемой соли (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина в сутки.

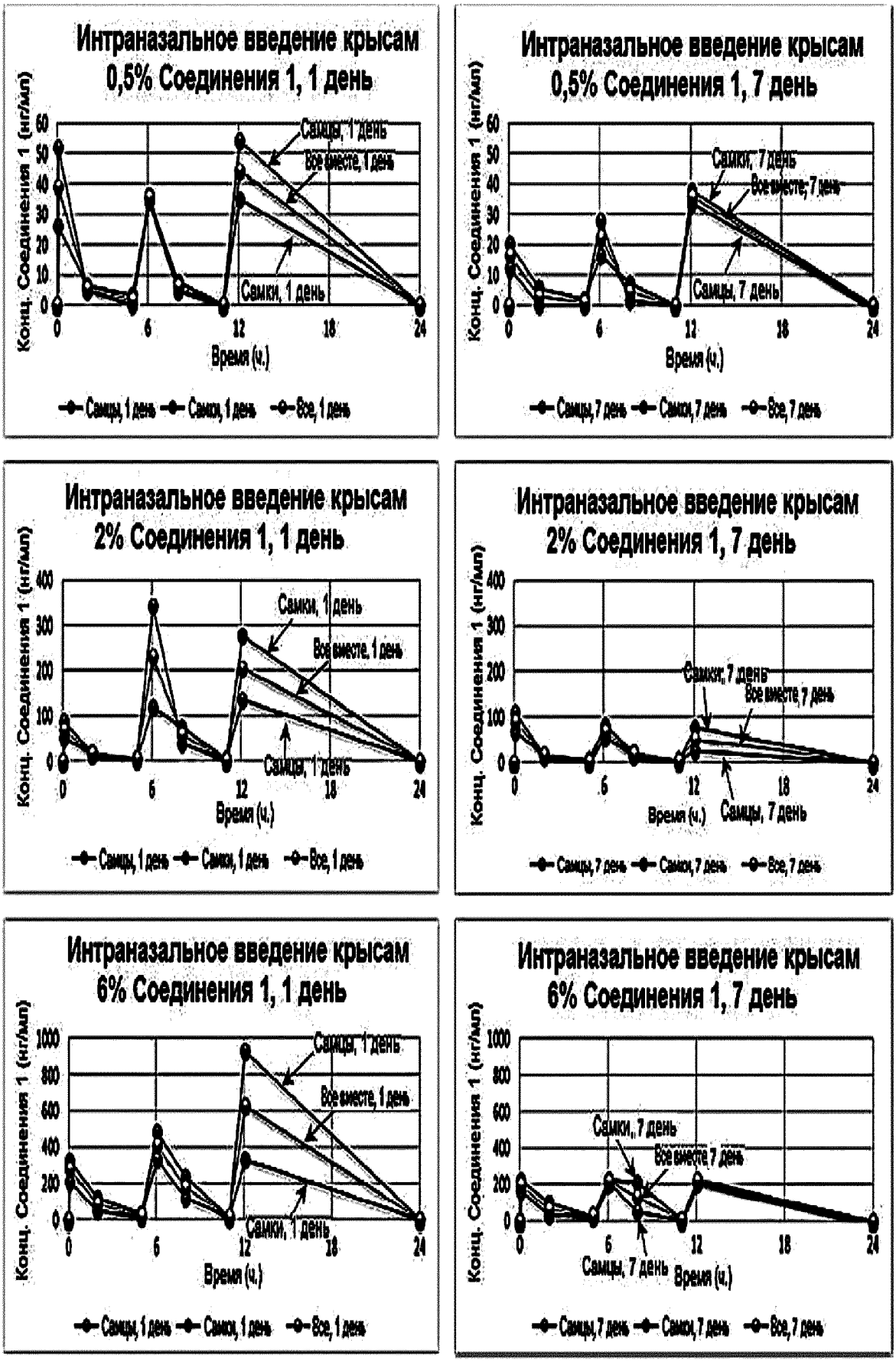
58. Применение по любому из пп. 51-55, включающее введение от 1 микрограмма до 3 миллиграмм фармацевтически приемлемой соли (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина два раза в сутки.

59. Применение по любому из пп. 51-55, включающее введение от 1 микрограмма до 2 миллиграмм фармацевтически приемлемой соли (R)-5-((E)-2-пирролидин-3-илвинил)пиримидина два раза в сутки.

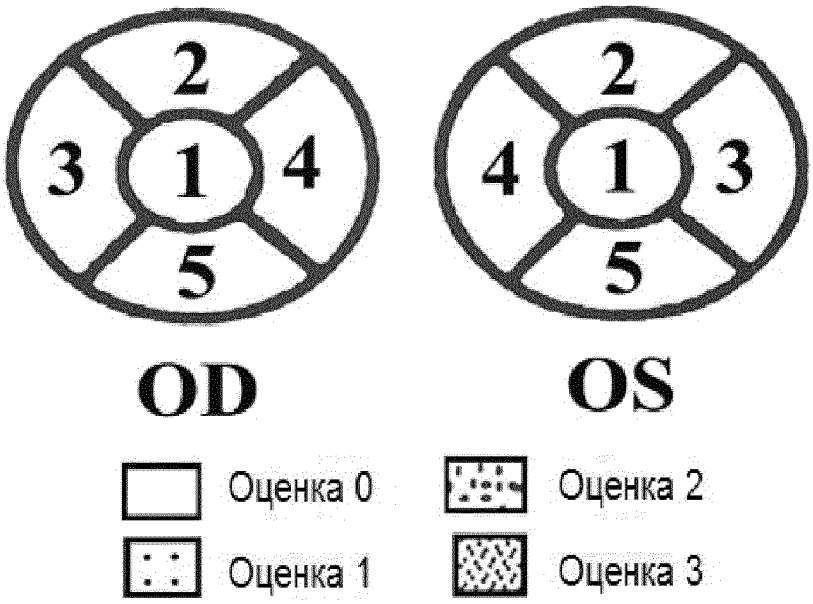
60. Применение по любому из пп. 51-59, где индивидуум, нуждающийся в этом, представляет собой человека.

61. Применение по любому из пп. 51-59, где индивидуум, нуждающийся в этом, представляет собой домашнее животное.

62. Применение по п. 61, где домашнее животное представляет собой собаку, кота или кролика.


Интраназальное введение крысам
0,5% Соединения 1, 1 день
Конц. Соединения 1 (нг/мл)
Самцы, 1 день
Все вместе, 1 день
Самки, 1 день
Время (ч.)
Самцы, 1 день
Самки, 1 день
Все, 1 день
Интраназальное введение крысам
0,5% Соединения 1, 7 день
Конц. Соединения 1 (нг/мл)
Самки, 7 день
Все вместе, 7 день
Самцы, 7 день
Время (ч.)
Самцы, 7 день
Самки, 7 день
Все, 7 день
Интраназальное введение крысам
2% Соединения 1, 1 день
Конц. Соединения 1 (нг/мл)
Самки, 1 день
Все вместе, 1 день
Самцы, 1 день
Время (ч.)
Самцы, 1 день
Самки, 1 день
Все, 1 день
Интраназальное введение крысам
2% Соединения 1, 7 день
Конц. Соединения 1 (нг/мл)
Самки, 7 день
Все вместе, 7 день
Время (ч.)
Самцы, 7 день
Самцы, 7 день
Самки, 7 день
Все, 7 день
Интраназальное введение крысам
6% Соединения 1, 1 день
Конц. Соединения 1 (нг/мл)
Самцы, 1 день
Все вместе, 1 день
Самки, 1 день
Время (ч.)
Самцы, 1 день
Самки, 1 день
Все, 1 день
Интраназальное введение крысам
6% Соединения 1, 7 день
Конц. Соединения 1 (нг/мл)
Самки, 7 день
Все вместе, 7 день
Самцы, 7 день
Время (ч.)
Самцы, 7 день
Самки, 7 день
Все, 7 день

Фиг. 1



Фиг. 2

Индекс поражения поверхности глаз© (OSDI©)[2]

Пациентов просят ответить на следующие 12 вопросов и обвести кружком то значение в таблице, которое наилучшим образом соответствует каждому ответу. Затем заполняют ячейки A, B, C, D и E в соответствии с инструкциями рядом с ними.

Ощущали ли Вы что-либо из перечисленного ниже в течение последней недели?	**Все время**	**Почти все время**	**Половину времени**	**Иногда**	**Никогда**
1. Чувствительность глаз к свету	4	3	2	1	0
2. Ощущение «Песка» в глазах	4	3	2	1	0
3. Боль или воспаленнность глаз	4	3	2	1	0
4. Нечеткость зрения	4	3	2	1	0
5. Плохое зрение	4	3	2	1	0

Промежуточная сумма баллов ответов от 1 до 5 (A)

Испытывали ли Вы трудности, связанные со зрением, ограничивающие осуществление любого из следующих действий, в течение последней недели?	**Всегда**	**Почти все время**	**Половину времени**	**Иногда**	**Никогда**	**Н/Д**
6. Чтение	4	3	2	1	0	Н/Д
7. Вождение в ночное время	4	3	2	1	0	Н/Д
8. Работа за компьютером или с банкоматом (кассовым аппаратом)	4	3	2	1	0	Н/Д
9. Просмотр ТВ	4	3	2	1	0	Н/Д

Промежуточная сумма баллов ответов от 6 до 9 (B)

Испытывали ли Вы дискомфорт в глазах в какой-либо из следующих ситуаций в течение последней недели?	**Всегда**	**Почти все время**	**Половину времени**	**Иногда**	**Никогда**	**Н/Д**
10. Ветреная погода	4	3	2	1	0	Н/Д
11. Помещения или места с низкой влажностью (очень сухим воздухом)	4	3	2	1	0	Н/Д
12. Помещения, оборудованные кондиционерами воздуха	4	3	2	1	0	Н/Д

Промежуточная сумма баллов ответов от 10 до 12 (C)

Суммирование промежуточных сумм A, B и C с получением D (D = сумма баллов всех ответов на вопросы) (D)

Общее количество ответов на вопросы (не включая вопросы с ответом «Н/Д») (E)

Перелистните страницу опросного листа для расчета окончательной оценки OSDI© пациента.

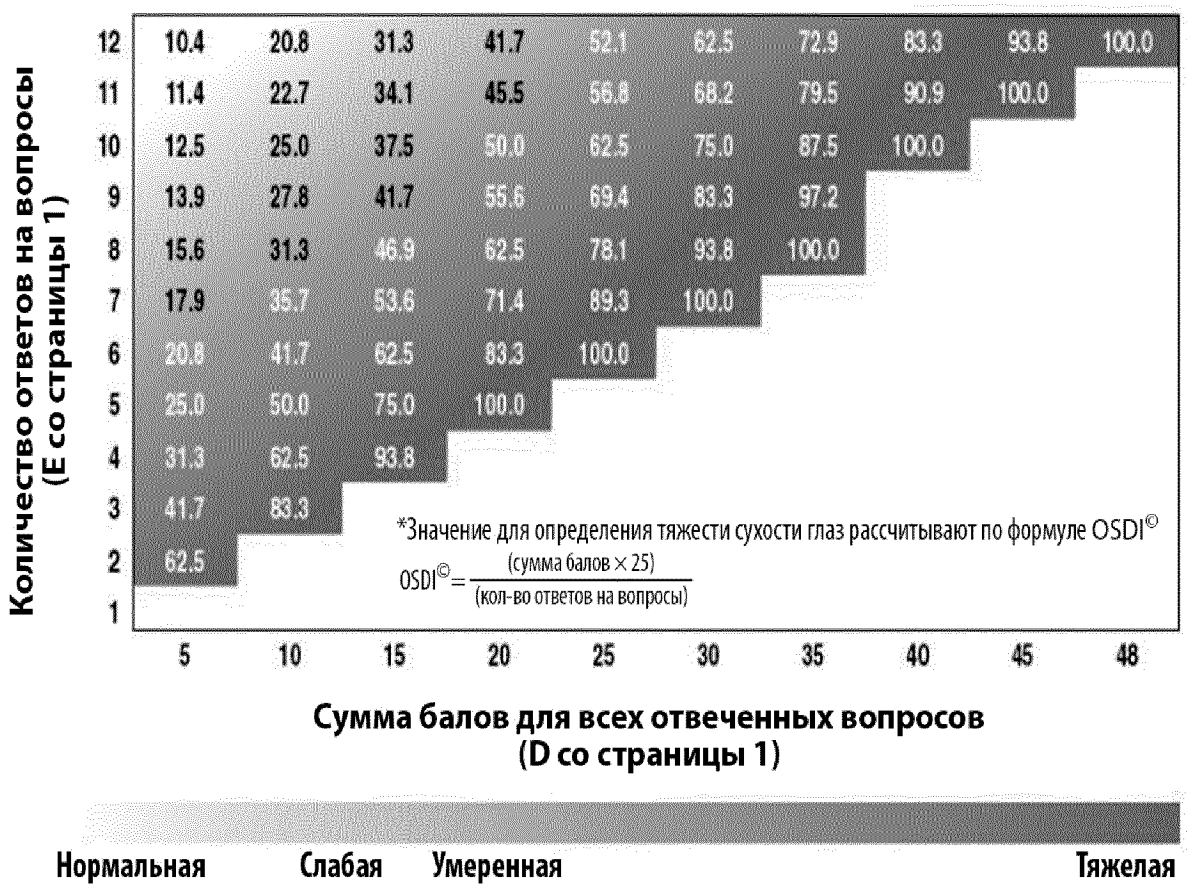
Фиг. 3

Оценка количественного показателя OSDI©[1]

OSDI© оценивают по шкале от 0 до 100, где более высокие баллы означают более высокое нарушение функции. Этот индекс демонстрирует чувствительность и специфичность отличий между нормальными субъектами и пациентами с болезнью сухого глаза. OSDI© представляет собой проверенный и надежный инструмент для измерения степени болезни сухого глаза (нормальная, от слабой до умеренной и тяжелая), а также влияния на связанную со зрением функцию.

Оценка болезни сухого глаза у пациента[1,2]

Используют ответы D и E со страницы 1 для сравнения суммы баллов всех ответов на вопросы (D) и количества ответов на вопросы (E) с представленной ниже диаграммой*. Определяют диапазон баллов для данного пациента. Сопоставляют соответствующий оттенок красного цвета с легендой, представленной ниже, для определения того, какой степени соответствует болезнь сухого глаза данного пациента - нормальной, слабой, умеренной или тяжелой.



1. Данные по файлу, Allergan, Inc.
2. Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, Hirsch JD, Reis BL. Reliability and validity of the Ocular Sirface

Фиг. 3 (продолжение)