РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **RU** (11) **2 630 978** (13) **C2**

(51) МПК
A61K 31/4709 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: **2014122758, 08.11.2012**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
08.11.2012

Дата регистрации:
15.09.2017

Приоритет(ы):
(30) Конвенционный приоритет:
10.11.2011 US 61/558,104

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

(45) Опубликовано: **15.09.2017** Бюл. № **26**

(85) Дата начала рассмотрения заявки PCT на национальной фазе: **10.06.2014**

(86) Заявка PCT:
US 2012/064075 (08.11.2012)

(87) Публикация заявки PCT:
WO 2013/070861 (16.05.2013)

Адрес для переписки:
191002, Санкт-Петербург, а/я 5, ООО "Ляпунов и партнеры"

(72) Автор(ы):
ДИБАС Мохаммед И. (US),
ХСИА Эдвард К. (US),
ДОНЕЛЛО Джон Э. (US),
ДЖИЛ Дэниэл В. (US)

(73) Патентообладатель(и):
АЛЛЕРГАН, ИНК. (US)

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **WO 2009052073 A2, 23.04.2009. US 7323477 B2, 02.08.2007. RU 2321399 C1, 10.04.2008. В.В. Алексеев "Оптическая изомерия и фармакологическая активность лекарственных препаратов", Соросовский образовательный журнал. Е.С. Рыжова и др. "Возможности повышения биодоступности антимикобактериального иммуномодулятора-кристофана", Медицинский альманах, N1** (см. прод.)

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СОСТАВЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ И СОСТОЯНИЙ КОЖИ, СОДЕРЖАЩИЕ 7-(1H-ИМИДАЗОЛ-4-ИЛМЕТИЛ)-5,6,7,8-ТЕТРАГИДРОХИНОЛИН

(57) Реферат:

Изобретение относится к области дерматологии и представляет собой способ лечения состояний кожи у пациента, страдающего от них, включающий введение указанному пациенту фармацевтического состава, содержащего терапевтически эффективное количество 7-(1H-имидазол-4-илметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолина или его фармацевтически приемлемой соли и одного или более фармацевтически приемлемых наполнителей, причем состояние выбрано из розацеа, молниеносной формы розацеа, солнечной эритемы, псориаза, прилива крови к лицу и покраснения, связанных с приливами жара, эритемы, связанной с приливами жара, фотостарения, телеангиэктазии лица, ощущения покалывания или жжения, эритемы кожи и гиперактивности кожи с расширением кровеносных сосудов кожи. Изобретение обеспечивает расширение арсенала средств для лечения розацеа, молниеносной формы розацеа, солнечной эритемы, псориаза, прилива крови к лицу и покраснения, связанных с приливами жара, эритемы, связанной с приливами жара, фотостарения, телеангиэктазии лица, ощущения покалывания или жжения, эритемы кожи и гиперактивности кожи с расширением кровеносных сосудов кожи. 2 н. и 9 з.п. ф-лы, 7 ил., 3 пр.

RU 2630978 C2

RU 2630978 C2

(56) (продолжение):
(14), 2011, стр.239, таблица 1.

RU 2630978 C2

RU 2630978 C2

RUSSIAN FEDERATION

FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11) **2 630 978** (13) **C2**

(51) Int. Cl.
A61K 31/4709 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: **2014122758, 08.11.2012**

(24) Effective date for property rights:
08.11.2012

Registration date:
15.09.2017

Priority:
(30) Convention priority:
10.11.2011 US 61/558,104

(43) Application published: **20.12.2015** Bull. № **35**

(45) Date of publication: **15.09.2017** Bull. № **26**

(85) Commencement of national phase: **10.06.2014**

(86) PCT application:
US 2012/064075 (08.11.2012)

(87) PCT publication:
WO 2013/070861 (16.05.2013)

Mail address:
191002, Sankt-Peterburg, a/ya 5, OOO "Lyapunov i partnery"

(72) Inventor(s):
DIBAS Mokhammed I. (US),
KHSIA Edvard K. (US),
DONELLO Dzhon E. (US),
DZHIL Deniel V. (US)

(73) Proprietor(s):
ALLERGAN, INK. (US)

RU 2630978 C2

RU 2630978 C2

(54) PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS FOR TREATMENT OF SKIN DISEASES AND CONDITIONS CONTAINING 7-(1H-IMIDAZOL-4-YLMETHYL)-5,6,7,8-TETRAHYDROQUINOLINE

(57) Abstract:

FIELD: pharmacology.

SUBSTANCE: invention is a method for skin conditions treatment in a patient suffering therefrom, comprising administration of a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of 7-(1H-imidazol-4-ylmethyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinoline or pharmaceutically acceptable salt thereof and one or more pharmaceutically acceptable excipients, wherein the condition is selected from rosacea, rapid rosacea, sunburn, psoriasis, flushing and redness associated with hot flashes, erythema associated with hot flashes, photoaging, face telangiectasia, tingling or burning sensation, skin erythema and skin hyperactivity with skin blood vessels dilation.

EFFECT: extension of the arsenal of agents for treatment of rosacea, rapid rosacea, sunburn, psoriasis, flushing and redness associated with hot flashes, erythema associated with hot flashes, photoaging, face telangiectasia, tingling or burning sensation, skin erythema and skin hyperactivity with skin blood vessels dilation.

11 cl, 7 dwg, 3 ex

ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Эта заявка заявляет приоритет на основании предварительной заявки США с серийным номером 61/558104, поданной 10 ноября 2011 г., раскрытие которой включено в настоящий документ во всей своей полноте посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к способу лечения заболеваний кожи и состояний кожи у пациента, нуждающегося в этом, который включает введение фармацевтического состава, содержащего терапевтически эффективное количество 7-(1Н-имидазол-4-илметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолина или его энантиомеров, или его таутомеров, или его фармацевтически приемлемых солей.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Три альфа-1 и три альфа-2 адренергических рецептора были охарактеризованы при помощи молекулярных и фармакологических способов. Активация этих альфа-рецепторов вызывает физиологические реакции, обладающие полезным терапевтическим действием. Действие альфа-адренергических агонистов на периферическую сосудистую сеть вызывает сужение кровеносных сосудов и, тем самым, улучшает симптомы воспалительных кожных заболеваний, включая эритему или покраснение. Альфа-адренергические агонисты пригодны для применения на слизистой ткани глаз для лечения покраснения конъюнктивы (гиперемии), на слизистой оболочке носа, как противоотечное лекарственное средство для лечения аллергического ринита и для введения через слизистую оболочку прямой кишки, что удобно для лечения и исцеления геморроя.

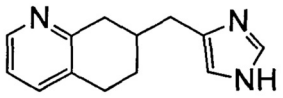
H.E. Baldwin описывает диагностику и действующие виды лечения розацеа и связанных кожных заболеваний в публикации Journal of Drugs in Dermatology 2012, том. 11(6) страницы 725-730.

В патенте США №6680062 раскрываются косметические и фармацевтические составы для местного применения для лечения кожи.

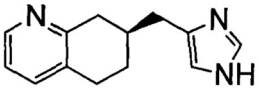
В публикации заявки на патент США №2012/0035123 описываются комбинации соединений для лечения заболеваний кожи.

В патенте США №7812049 раскрывается способ лечения эритемы, возникшей в результате розацеа, включающий применение оксиметазолина. Оксиметазолин является селективным альфа-1 агонистом и частичным альфа-2 агонистом, местным противоотечным лекарственным средством.

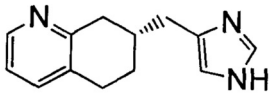
Соединение 7-(1Н-имидазол-4-илметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин известно как мощный пан агонист альфа-1 и альфа-2 адренергических рецепторов. Рацемическая смесь и два энантиомера 7-(1Н-имидазол-4-илметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолина раскрыты в патенте США под номером 7323477 B2. В патенте США под номером 7943641 раскрыта композиция, содержащая (S)-(+)-7-(1Н-имидазол-4-илметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин для лечения глаукомы или внутриглазной гипертензии.



7-((1*H*-имидазол-4-ил) метил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин



(*R*)-(-)-7-((1*H*-имидазол-4-ил) метил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин



(S)-(+)-7-((1*H*-имидазол-4-ил) метил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящее время обнаружено, что фармацевтические составы (S)-(+)-7-(1Н-

имидазол-4-илметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолина пригодны для лечения заболеваний кожи и состояний кожи.

Настоящее изобретение относится к фармацевтическим составам для лечения заболеваний кожи и состояний кожи, содержащим в качестве активного ингредиента 7-(1Н-имидазол-4-илметил)-5,б,7,8-тетрагидрохинолин.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтическим составам для лечения заболеваний кожи и состояний кожи, содержащим в качестве активного ингредиента (S)-(+)-7-(1 Н-имидазол-4-илметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтическим составам для лечения заболеваний кожи и состояний кожи, содержащим в качестве активного ингредиента (R)-(-)-7-(1Н-имидазол-4-илметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения заболеваний кожи у пациента, нуждающегося в этом, который включает введение фармацевтическго состава, содержащего терапевтически эффективное количество 7-(1Н-имидазол-4-илметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолина или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения заболеваний кожи у пациента, нуждающегося в этом, который включает введение фармацевтического состава, содержащего терапевтически эффективное количество (S)-(+)-7-(1Н-имидазол-4-илметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолина или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения заболеваний кожи у пациента, нуждающегося в этом, который включает введение фармацевтического состава, содержащего терапевтически эффективное количество (R)-(-)-7-(1Н-имидазол-4-илметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолина или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу улучшения заболеваний кожи у пациента, нуждающегося в этом, который включает введение фармацевтического состава, содержащего терапевтически эффективное количество 7-(1Н-имидазол-4-илметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолина или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу улучшения заболеваний кожи у пациента, нуждающегося в этом, который включает введение фармацевтического состава, содержащего терапевтически эффективное количество (S)-(+)-7-(1Н-имидазол-4-илметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолина или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу улучшения заболеваний кожи у пациента, нуждающегося в этом, который включает введение фармацевтического состава, содержащего терапевтически эффективное количество (R)-(-)-7-(1Н-имидазол-4-илметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолина или его фармацевтически приемлемой соли.

Соединение может быть введено через разные пути введения, включая, но, не ограничиваясь перечисленным, местное дерматологическое нанесение эффективной дозы, прямую инъекцию или составы, которые могут дополнительно увеличивать продолжительность действия, такие как гранулы с замедленным высвобождением, суспензии, гели, растворы, кремы, мази, пены, эмульсии, микроэмульсии, молочко, пластыри, сыворотки, аэрозоли, спреи, дисперсии, микрокапсулы, везикулы, микрочастицы, влажные тканевые салфетки, сухие тканевые салфетки, тканевые салфетки для лица или устройства постоянной доставки, такие как любая подходящая система доставки лекарственного средства, известная в данной области техники.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На Фигуре 1 показано, что (S)-(+)-7-(1Н-имидазол-4-илметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин для местного применения ингибирует индуцированное температурой 37°С расширение сосудов кожи в лапах крыс в течение по меньшей мере 4 часов после

обработки в виде одного нанесения и в течение по меньшей мере 6 часов после обработки в виде 4 ежедневных нанесений.

На Фигуре 2 показана скорость чрескожной абсорбции как поток (S)-(+)-7-(1H-имидазол-4-илметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолина, появляющийся в рецепторном растворе под кожей в ex vivo препарате кожи туловища человека.

На Фигуре 3 показано распределение (S)-(+)-7-(1H-имидазол-4-илметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолина после 48 часов воздействия дозы на кожу туловища человека ex vivo в виде восстановленной массы.

На Фигуре 4 показано ингибирование воспаления кожи у мышей, индуцированного LL-37, после местной обработки (S)-(+)-7-(1H-имидазол-4-илметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолином.

На Фигуре 5 показано уменьшение эритемы (покраснения) кожи мыши, индуцированной УФ-В, на протяжении по меньшей мере 48 часов после обработки (S)-(+)-7-(1H-имидазол-4-илметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолином.

На Фигуре 6 показано уменьшение индуцированного УФ-В расширения сосудов кожи ушей мышей на протяжении по меньшей мере 48 часов после обработки (S)-(+)-7-(1H-имидазол-4-илметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолином.

На Фигуре 7 показано уменьшение тактильной гиперчувствительности кожи мышей, подвергнутых воздействию УФ-В, на протяжении 4 час после обработки (S)-(+)-7-(1H-имидазол-4-илметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолином.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В одном аспекте настоящего изобретения предоставлен способ лечения заболеваний кожи и состояний кожи у пациента, нуждающегося в этом, который включает, состоит в основном из или состоит из введения терапевтически эффективного количества фармацевтического состава, содержащего и состоящего в основном из или состоящего из терапевтически эффективного количества 7-(1H-имидазол-4-илметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолина или его энантиомеров, или его таутомеров, или его фармацевтически приемлемых солей.

В другом аспекте настоящего изобретения предоставлен способ лечения заболеваний кожи и состояний кожи у пациента, нуждающегося в этом, который включает, состоит в основном из или состоит из введения терапевтически эффективного количества фармацевтического состава, содержащего и состоящего в основном из или состоящего из терапевтически эффективного количества (S)-(+)-7-(1H-имидазол-4-илметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолина или его таутомеров, или его фармацевтически приемлемых солей.

В другом аспекте настоящего изобретения предоставлен способ лечения заболеваний кожи и состояний кожи у пациента, нуждающегося в этом, который включает, состоит в основном из или состоит из введения терапевтически эффективного количества фармацевтического состава, содержащего и состоящего в основном из или состоящего из терапевтически эффективного количества (R)-(-)-7-(1H-имидазол-4-илметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолина или его таутомеров, или его фармацевтически приемлемых солей.

Под «заболеваниями кожи» следует понимать любое состояние, жалобу или недомогание, связанные с перечисленными заболеваниями.

Заболевания кожи и состояния кожи, которые можно лечить фармацевтическими составами, содержащими в качестве активного ингредиента 7-(1H-имидазол-4-илметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин или его энантиомеры: (S)-(+)-7-(1H-имидазол-4-илметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин или (R)-(-)-7-(1H-имидазол-4-илметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин включают, но, не ограничиваясь перечисленным: розацеа, молниеносную форму розацеа, солнечную эритему, псориаз, приливы жара, связанные

с менопаузой, прилив крови к лицу и покраснение, связанные с приливами жара, эритему, связанную с приливами жара, приливы жара в результате атопического дерматита после орхиэктомии, лечение покраснения и зуда от укусов насекомых, фотостарение, себорейный дерматит, акне, аллергический дерматит, телеангиэктазию (расширение ранее существующих мелких кровеносных сосудов) на лице, ангиэктазию, ринофиму (гипертрофию носа с расширением фолликулов), акнеподобные кожные высыпания (могут быть мокнущими или покрытыми коркой), ощущение покалывания или жжения, эритему кожи, гиперактивность кожи с расширением кровеносных сосудов кожи, синдром Лайелла, синдром Стивенса-Джонсона, локальный зуд и дискомфорт, связанный с геморроем, геморрой, многоформную эритему малую, многоформную эритему большую, узловатую эритему, отечность под глазами, крапивницу, кожный зуд, пурпуру, варикозные вены, контактный дерматит, атопический дерматит, монетовидный дерматит, генерализованный эксфолиативный дерматит, застойный дерматит, простой хронический лишай, периоральный дерматит, псевдофолликулит бороды, кольцевидную гранулему, актинический кератоз, базально-клеточную карциному, плоскоклеточную карциному, экзему.

Состояния кожи, приводящие к розацеа, могут быть индуцированы приемом острой пищи, алкоголя, шоколада, горячих или спиртных напитков, перепадами температуры, нагревом, воздействием ультрафиолетового или инфракрасного излучения, воздействием низкой относительной влажности, воздействием на кожу сильным ветром или потоками воздуха, воздействием на кожу поверхностно-активными веществами, раздражающими веществами, раздражающими дерматологическими средствами для местного применения и косметикой или психологическим стрессом.

Фактическое количество соединения, которое необходимо ввести в любом данном случае будет определяться лечащим врачом с учетом соответствующих обстоятельств, таких как тяжесть состояния, возраст и масса тела пациента, общее физическое состояние пациента, причина указанного состояния, и путь введения.

В другом аспекте настоящего изобретения предоставлен способ лечения заболеваний кожи, в котором фармацевтическую композицию, содержащую, состоящую в основном из или состоящую из терапевтически эффективного количества 4-бром-N-(имидазолидин-2-илиден)-1H-бензимидазол-5-амина выбирают из местного нанесения на кожу средств, включающих суспензии, гели, растворы, кремы, лосьоны, мази, пены, эмульсии, микроэмульсии, молочко, сыворотки, аэрозоли, спреи, дисперсии, микрокапсулы, везикулы, микрочастицы, влажные тканевые салфетки, сухие тканевые салфетки, тканевые салфетки для лица, виды нанесения и составы, которые могут дополнительно увеличивать продолжительность действия, такие как гранулы с замедленным высвобождением, прямая инъекция или устройства постоянной доставки, такие как любая подходящая система доставки лекарственного средства, известная в данной области техники. Фармацевтические составы по настоящему изобретению, которые могут быть использованы для местного применения, включают растворы, гели, лосьоны кремы, мази, пены, муссы, эмульсии, микроэмульсии, молочко, сыворотки, аэрозоли, спреи, дисперсии, пластыри, мицеллы, липосомы, микрокапсулы, везикулы и микрочастицы.

Эмульсии, такие как кремы и лосьоны, которые могут применяться в качестве носителей для местного применения, и их приготовление раскрыты в книге Remington: The Science and Practice of Pharmacy 282-291 (Alfonso R. Gennaro Ed. 19th ed. 1995), включенной в настоящий документ в качестве ссылки.

Подходящие для применения в настоящем изобретении гели раскрыты в книге

Remington: The Science and Practice of Pharmacy 1517-1518 (Alfonso R. Gennaro Ed. 19th ed. 1995), включенной в настоящий документ в качестве ссылки. Другие подходящие для применения в рамках настоящего изобретения гели раскрыты в патенте США №6387383, патенте США №6517847 и патенте США №6468989.

В другом аспекте настоящего изобретения предоставлен способ улучшения заболеваний кожи при помощи введения пациенту, нуждающемуся в этом, фармацевтического состава, содержащего в качестве активного ингредиента 7-(1H-имидазол-4-илметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин, включая, но, не ограничиваясь перечисленным: розацеа, молниеносную форму розацеа, солнечную эритему, псориаз, приливы жара, связанные с менопаузой, прилив крови к лицу и покраснение, связанные с приливами жара, эритему, связанную с приливами жара, приливы жара в результате атопического дерматита после орхиэктомии, лечение покраснения и зуда от укусов насекомых, фотостарение, себорейный дерматит, акне, аллергический дерматит, телеангиэктазию (расширение ранее существующих мелких кровеносных сосудов) на лице, ангиэктазию, ринофиму (гипертрофию носа с расширением фолликулов), акнеподобные кожные высыпания (могут быть мокнущими или покрытыми коркой), ощущение покалывания или жжения, эритему кожи, гиперактивность кожи с расширением кровеносных сосудов кожи, синдром Лайелла, синдром Стивенса-Джонсона, локальный зуд и дискомфорт, связанный с геморроем, геморрой, многоформную эритему малую, многоформную эритему большую, узловатую эритему, отечность под глазами, крапивницу, кожный зуд, пурпуру, варикозные вены, контактный дерматит, атопический дерматит, монетовидный дерматит, генерализованный эксфолиативный дерматит, застойный дерматит, простой хронический лишай, периоральный дерматит, псевдофолликулит бороды, кольцевидную гранулему, актинический кератоз, базально-клеточную карциному, плоскоклеточную карциному, экзему.

В другом аспекте настоящего изобретения предоставлен способ улучшения заболеваний кожи при помощи введения пациенту, нуждающемуся в этом, фармацевтического состава, содержащего в качестве активного ингредиента (S)-(+)-7-(1H-имидазол-4-илметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин, включая, но, не ограничиваясь перечисленным: розацеа, молниеносную форму розацеа, солнечную эритему, псориаз, приливы жара, связанные с менопаузой, прилив крови к лицу и покраснение, связанные с приливами жара, эритему, связанную с приливами жара, приливы жара в результате атопического дерматита после орхиэктомии, лечение покраснения и зуда от укусов насекомых, фотостарение, себорейный дерматит, акне, аллергический дерматит, телеангиэктазию (расширение ранее существующих мелких кровеносных сосудов) на лице, ангиэктазию, ринофиму (гипертрофию носа с расширением фолликулов), акнеподобные кожные высыпания (могут быть мокнущими или покрытыми коркой), ощущение покалывания или жжения, эритему кожи, гиперактивность кожи с расширением кровеносных сосудов кожи, синдром Лайелла, синдром Стивенса-Джонсона, локальный зуд и дискомфорт, связанный с геморроем, геморрой, многоформную эритему малую, многоформную эритему большую, узловатую эритему, отечность под глазами, крапивницу, кожный зуд, пурпуру, варикозные вены, контактный дерматит, атопический дерматит, монетовидный дерматит, генерализованный эксфолиативный дерматит, застойный дерматит, простой хронический лишай, периоральный дерматит, псевдо фолликулит бороды, кольцевидную гранулему, актинический кератоз, базально-клеточную карциному, плоскоклеточную карциному, экзему.

В другом аспекте настоящего изобретения предоставлен способ улучшения заболеваний кожи при помощи введения пациенту, нуждающемуся в этом, фармацевтического состава, содержащего в качестве активного ингредиента (R)-(-)-7-(1H-имидазол-4-илметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин, включая, но, не ограничиваясь перечисленным: розацеа, молниеносную форму розацеа, солнечную эритему, псориаз, приливы жара, связанные с менопаузой, прилив крови к лицу и покраснение, связанные с приливами жара, эритему, связанную с приливами жара, приливы жара в результате атонического дерматита после орхиэктомии, лечение покраснения и зуда от укусов насекомых, фотостарение, себорейный дерматит, акне, аллергический дерматит, телеангиэктазию (расширение ранее существующих мелких кровеносных сосудов) на лице, ангиэктазию, ринофиму (гипертрофию носа с расширением фолликулов), акнеподобные кожные высыпания (могут быть мокнущими или покрытыми коркой), ощущение покалывания или жжения, эритему кожи, гиперактивность кожи с расширением кровеносных сосудов кожи, синдром Лайелла, синдром Стивенса-Джонсона, локальный зуд и дискомфорт, связанный с геморроем, геморрой, многоформную эритему малую, многоформную эритему большую, узловатую эритему, отечность под глазами, крапивницу, кожный зуд, пурпуру, варикозные вены, контактный дерматит, атопический дерматит, монетовидный дерматит, генерализованный эксфолиативный дерматит, застойный дерматит, простой хронический лишай, периоральный дерматит, псевдофолликулит бороды, кольцевидную гранулему, актинический кератоз, базально-клеточную карциному, плоскоклеточную карциному, экзему.

В другом аспекте настоящего изобретения предоставлен способ уменьшения раздражения кожи, связанный со схемой лечения розацеа местным нанесением терапевтически эффективного количества 7-(1H-имидазол-4-илметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолина, способ лечения телеангиэктазии или ангиэктазии терапевтически эффективным количеством 7-(1H-имидазол-4-илметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолина, а, следовательно, также включен способ уменьшения покраснения, связанного с проявлением розацеа.

В другом аспекте настоящего изобретения предоставлен способ уменьшения раздражения кожи, связанный со схемой лечения розацеа местным нанесением терапевтически эффективного количества (S)-(+)-7-(1H-имидазол-4-илметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолина, способ лечения телеангиэктазии или ангиэктазии терапевтически эффективным количеством (S)-(+)-7-(1H-имидазол-4-илметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолина, а, следовательно, также включен способ уменьшения покраснения, связанного с проявлением розацеа.

В другом аспекте настоящего изобретения предоставлен способ уменьшения раздражения кожи, связанный со схемой лечения розацеа местным нанесением терапевтически эффективного количества (R)-(-)-7-(1H-имидазол-4-илметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолина, способ лечения телеангиэктазии или ангиэктазии терапевтически эффективным количеством (R)-(-)-7-(1H-имидазол-4-илметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолина, а, следовательно, также включен способ уменьшения покраснения, связанного с проявлением розацеа.

В другом аспекте настоящего изобретения предоставлен способ лечения заболеваний кожи, включая, но, не ограничиваясь перечисленным: розацеа, вызванная приемом острой пищи, шоколада, алкоголя, горячих или спиртных напитков, перепадами температуры, нагревом, воздействием ультрафиолетового или инфракрасного излучения, воздействием низкой относительной влажности, воздействием на кожу сильным ветром

или потоками воздуха, воздействием на кожу поверхностно-активными веществами, раздражающими веществами, раздражающими дерматологическими средствами для местного применения и косметикой или психологическим стрессом.

(S)-(+)-7-(1H-имидазол-4-илметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин может быть введен в состав с компонентами, повышающими эффективность, как описано в патенте США под номером 7491383 B2.

В другом аспекте настоящего изобретения предоставлено изделие, включающее упаковочный материал и фармацевтическое средство, содержащееся внутри указанного упаковочного материала, при этом фармацевтическое средство является терапевтически эффективным для лечения заболевания кожи, и при этом упаковочный материал включает этикетку, которая указывает, что фармацевтическое средство может быть использовано для лечения заболевания кожи, и при этом указанное фармацевтическое средство содержит эффективное количество 7-(1H-имидазол-4-илметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолина или его соли.

В другом аспекте настоящего изобретения предоставлено изделие, включающее упаковочный материал и фармацевтическое средство, содержащееся внутри указанного упаковочного материала, при этом фармацевтическое средство является терапевтически эффективным для лечения заболевания кожи, и при этом упаковочный материал включает этикетку, которая указывает, что фармацевтическое средство может быть использовано для лечения заболевания кожи, и при этом указанное фармацевтическое средство содержит эффективное количество (S)-(+)-7-(1H-имидазол-4-илметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолина или его соли.

В другом аспекте настоящего изобретения предоставлено изделие, включающее упаковочный материал и фармацевтическое средство, содержащееся внутри указанного упаковочного материала, при этом фармацевтическое средство является терапевтически эффективным для лечения заболевания кожи, и при этом упаковочный материал включает этикетку, которая указывает, что фармацевтическое средство может быть использовано для лечения заболевания кожи, и при этом указанное фармацевтическое средство содержит эффективное количество (R)-(-)-7-(1H-имидазол-4-илметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолина или его соли.

В другом аспекте настоящего изобретения предоставлен способ лечения заболеваний и состояний глаз у пациента, нуждающегося в этом, который включает, состоит в основном из или состоит из введения терапевтически эффективного количества фармацевтического состава, содержащего и состоящего в основном из или состоящего из терапевтически эффективного количества 7-(1H-имидазол-4-илметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолина или его энантиомеров, или его таутомеров, или его фармацевтически приемлемых солей.

В другом аспекте настоящего изобретения предоставлен способ лечения заболеваний и состояний глаз у пациента, нуждающегося в этом, который включает, состоит в основном из или состоит из введения терапевтически эффективного количества фармацевтического состава, содержащего и состоящего в основном из или состоящего из терапевтически эффективного количества (S)-(+)-7-(1H-имидазол-4-илметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолина или его таутомеров, или его фармацевтически приемлемых солей.

В другом аспекте настоящего изобретения предоставлен способ лечения заболеваний и состояний глаз у пациента, нуждающегося в этом, который включает, состоит в основном из или состоит из введения терапевтически эффективного количества фармацевтического состава, содержащего и состоящего в основном из или состоящего из терапевтически эффективного количества (R)-(-)-7-(1H-имидазол-4-илметил)-5,6,7,8-

тетрагидрохинолина или его таутомеров, или его фармацевтически приемлемых солей.

Под «заболеваниями глаз» следует понимать любое состояние, жалобу или недомогание, связанные с перечисленными заболеваниями.

Заболевания и состояния глаз, которые можно лечить фармацевтическими составами, содержащими в качестве активного ингредиента 7-(1H-имидазол-4-илметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин или его энантиомеры: (S)-(+)-7-(1H-имидазол-4-илметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин или (R)-(-)-7-(1H-имидазол-4-илметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин включают, но не ограничиваются перечисленным: розацеа глаз, птеригий, покраснение, гиперемию, гиперемию конъюнктивы, неоваскуляризацию роговицы, рубцовый пемфигоид глаз и синдром Стивенса-Джонсона.

Соединение (S)-(+)-7-(1H-имидазол-4-илметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин обладает полезными для устойчивой активности физико-химическими и фармакокинетическими свойствами, особенно когда препарат доставляется непрерывно (например, на кожу при помощи кожного пластыря).

Термин «фармацевтический состав», используемый в настоящем документе, означает состав, пригодный для введения пациентам, являющимся людьми, для лечения заболевания. В одном варианте реализации соединение по настоящему изобретению вводится в состав в виде фармацевтически приемлемой соли, которая дополнительно содержит один или более органических или неорганических носителей или наполнителей, пригодных для дерматологических применений. Фармацевтически приемлемые наполнители могут включать одно или несколько средств, проникающих через кожу, увлажнители, консерванты, желирующие средства, защитные средства, эмульсии по типу масло-в-воде, вода-в-масле, вода-в-масле-в-воде, и масло-в-воде-в-кремнии. Фармацевтический состав может содержать наполнители, связующие средства, смазывающие средства, растворители, дезинтегранты или усилители проникновения через кожу и будет вводиться предпочтительно местно. Активный ингредиент используют в количестве от около 0,01% до около 20% и, предпочтительно, от около 0,1% до около 10% по массе на основе общей массы состава.

Термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к тем солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства свободного основания и которые получают в результате реакции с неорганическими кислотами, такими как соляная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота или с органической кислотой, такой как, например, уксусная кислота, гликолевая кислота, пропионовая кислота, молочная кислота, пировиноградная кислота, малоновая кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, щавелевая кислота, винная кислота, янтарная кислота, яблочная кислота, аскорбиновая кислота, бензойная кислота, дубильная кислота, памовая кислота, лимонная кислота, метилсульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, муравьиная и салициловая кислота и т.п. (Handbook of Pharmaceutical Salts, P. Heinrich Stahal & Camille G. Wermuth (Eds), Verlag Helvetica Chemica Acta-Zürich, 2002, 329-345).

В другом аспекте настоящего изобретения предоставлен способ лечения заболеваний кожи и состояний кожи, при котором фармацевтический состав, содержащий и состоящий в основном из или состоящий из терапевтически эффективного количества 7-(1H-имидазол-4-илметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолина выбирают из местного нанесения на кожу, прямой инъекции, видов применения и составов, которые могут дополнительно увеличивать продолжительность действия, таких как гранулы с замедленным высвобождением, суспензия, гель, раствор, крем, мазь, пены, эмульсии, микроэмульсии, молочко, сыворотки, аэрозоли, спреи, дисперсии, микрокапсулы, везикулы,

микрочастицы, влажные тканевые салфетки, сухие тканевые салфетки, тканевые салфетки для лица.

В другом аспекте настоящего изобретения предоставлен способ лечения заболеваний кожи и состояний кожи, при котором фармацевтический состав, содержащий и состоящий в основном из или состоящий из терапевтически эффективного количества (R) -(-)-7-(1H-имидазол-4-илметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолина выбирают из местного нанесения на кожу, прямой инъекции, видов применения и композиций, которые могут дополнительно увеличивать продолжительность действия, таких как гранулы с замедленным высвобождением, суспензия, гель, раствор, крем, мазь, пены, эмульсии, микроэмульсии, молочко, сыворотки, аэрозоли, спреи, дисперсии, микрокапсулы, везикулы, микрочастицы, влажные тканевые салфетки, сухие тканевые салфетки, тканевые салфетки для лица.

В другом аспекте настоящего изобретения предоставлен способ лечения заболеваний кожи и состояний кожи, при котором фармацевтический состав, содержащий и состоящий в основном из или состоящий из терапевтически эффективного количества (S)-(+)-7-(1H-имидазол-4-илметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолина выбирают из местного нанесения на кожу, прямой инъекции, видов применения и композиций, которые могут дополнительно увеличивать продолжительность действия, таких как гранулы с замедленным высвобождением, суспензия, гель, раствор, лосьон, крем, мазь, пены, эмульсии, микроэмульсии, молочко, сыворотки, аэрозоли, спреи, дисперсии, микрокапсулы, везикулы, микрочастицы, влажные тканевые салфетки, мыло, бруски твердого мыла, сухие тканевые салфетки, тканевые салфетки для лица.

Настоящее изобретение можно применять в сочетании с лечением розацеа местным нанесением таких средств, как макроциклические лактоны из семейства авермектина, макролиды, известные как милбемицины, другие агонисты альфа 1 или альфа 2 рецепторов, ретиноиды, фитосфингозин, экстракт зеленого чая, азелаиновая кислота.

Настоящее изобретение также можно применять в сочетании с другими классами соединений, такими как:

Противомикробные средства (например, антипаразитарные средства, антибактериальные средства, противогрибковые средства, противовирусные средства);

Метронидазол, ивермектин, клиндамицин, эритромицин, тетрациклин, доксициклин, миноциклин;

Стероидные и нестероидные противовоспалительные средства (такие как кортикостероиды, такролимус, пимекролимус, циклоспорин А);

Средства против ангиогенеза;

Антимикобактериальные средства (например, дапсон);

Солнцезащитные экранирующие средства или солнцезащитные блокирующие средства или любое средство, функционирующее как солнцезащитный экран/ блок (например, диоксид титана, оксид цинка, авобензон);

Антиоксиданты (например, витамины С, Е, кверцетин, ресвератрол);

Другие агонисты альфа рецепторов (например, бримонидин, оксиметазолин, клофелин);

Бета блокаторы (например, надолол, пропанолол, карведилол);

Антигистаминные средства;

Ретиноиды (например, третиноин, адапален, тазаротен, изотретиноин, ретинальдегид)

Пероксид бензоила;

Ментол и другие «охлаждающие» средства;

Сульфацетамид натрия и производные;

Противогрибковые средства (например, производные имидазола, плоиеновые соединения, аллиламиновые соединения);

Ингибиторы сериновой протеазы (калликреина) (например, аминокапроновая кислота);

Объем настоящего изобретения не ограничен приведенными в качестве примера вариантами реализации, которые предназначены только для иллюстрации отдельных аспектов изобретения. Различные модификации настоящего изобретения в дополнение к тем, которые раскрыты в данном документе, будут очевидны специалистам в данной области техники из внимательного прочтения описания, включая приведенную формулу изобретения. Предполагается, что все такие модификации будут находиться в рамках прилагаемой формулы изобретения.

Пример 1

Анализ кровотока крысы

Исходные данные

Розацеа может быть вызвана воздействием тепла. Физиологическая реакция на охлаждение тела, опосредованная симпатической нервной системой, представляет собой сужение сосудов кожи, а реакция на нагревание тела представляет собой расширение кровеносных сосудов кожи. Агонисты а-адренергических рецепторов, которые действуют на симпатическую часть нервной системы, могут регулировать кожный кровоток в ответ на изменения температуры.

Способ

Наблюдение за микрососудистой перфузией посредством лазерного доплера (способ лазерной доплеровской флоуметрии, ЛДФ) использовали для наблюдения за перфузией эритроцитов в микрососудистой сети подушечки задней лапы. Лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) представляет собой наблюдение за перфузией при помощи оборудования OxyFlo Microvascular Perfusion Monitor, от компании Oxford Optronix LTd., Великобритания.

Коротко, 15 мкл предмета исследования наносили местно один раз или повторно (один раз в день в течение 4 последовательных дней) на одну подушечку задней лапы анестезированных голых крыс линии CD и 15 мкл носителя наносили на подушечку другой лапы.

В различные точки времени вплоть до 8 часов после последнего введения предмета исследования, измеряли и регистрировали динамические изменения кровотока каждые 15 секунд в течение 4 минут в интервале температуры в 5 интервалах (22°C→37°C→4°C→37°C→22°C). Крыс помещали на грелку с температурой 37°C для повышения их температуры, и на пузырь со льдом, для уменьшения их температуры до 4°C. Сравнивали уровни кровотока в двух лапах.

На Фигуре 1 показано, что (S)-(+)-7-(1H-имидазол-4-илметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин для местного применения значительно ингибирует индуцированное температурой 37°C расширение сосудов в течение периода времени вплоть до 4 часов после одного местного нанесения на кожу в концентрации 0,1%. После 4 дней местного применения (один раз в сутки), продолжительность статистически значимого ингибирования увеличивается по меньшей мере до 6 часов. Рассчитывают % ингибирования кровотока как % разницы AUC 1 пика (первые 8 минут промежутка времени нагрева и охлаждения) зарегистрированных показаний лазерного доплера между лапами, обработанными лекарственным средством и обработанными носителем. Данные представляют собой средние значения % ингибирования от 8-10 мышей на группу.

Эти данные демонстрируют, что (S)-(+)-7-(1H-имидазол-4-илметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин для местного применения может ингибировать индуцированное нагреванием расширение кровеносных сосудов кожи (или общей кровоток кожи) у крыс, и эффект одного местного нанесения (15 мкл 0,1% геля) длится в течение по меньшей мере 4 часов. После повторного нанесения в течение 4 дней продолжительность увеличивается по меньшей мере до 6 часов.

Пример 2

Анализ проницаемости через кожу человека in vitro

Кожу туловища человека ex vivo разрезали на множество более мелких секций, достаточно больших, чтобы соответствовать номинальным статическим диффузионным ячейкам Франца размером 2 см. Отсек кожного рецептора наполняли до отказа рецепторным раствором, состоящим из 0,1 X забуференного фосфатом раствора с 0,1% Олет-20, а эпидермальную камеру (трубу) оставляли открытой к окружающей внешней среде лаборатории. Ячейки помещали в диффузионный аппарат, в котором рецепторный раствор, находящийся в контакте с нижней поверхностью дермы, перемешивали магнитной мешалкой при ~ 600 оборотах в минуту, а его температуру поддерживали при достижении температуры поверхности кожи 32,0±1,0°C.

Чтобы обеспечить целостность каждой секции кожи, перед нанесением исследуемых продуктов определяли ее проницаемость для насыщенной тритием воды. Образцы кожи, в которых абсорбция ^3H_2O составляла менее 1,56 мкл-экв/см^2, считались приемлемыми.

(S)-(+)-7-(1H-имидазол-4-илметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин наносили на три (3) повторные секции кожи одного донора для каждого донора, оценивая трех (3) доноров в отношении срока действия назначенной дозы. Дозу 5 мг состава/см^2/секцию кожи равномерно распределяли и втирали в поверхность кожи с помощью стеклянной палочки.

В намеченных точках времени и в конце исследования срока действия дозы рецепторный раствор полностью удаляли, а заданный объем аликвоты сохраняли для последующего анализа. После того как собирали последний рецепторный образец, донорный отсек (трубу) удаляли и поверхность кожи очищали дважды для сбора неабсорбированного состава с поверхности кожи. После очищения поверхности, с кожи при помощи липкой ленты удаляли роговой слой. Кусочки липкой ленты экстрагировали в течение ночи в ацетонитриле и анализировали на содержание соединения, представляющего интерес. Затем кожу извлекали из диффузионной ячейки, разделяли на эпидермис и дерму, и каждый образец кожи экстрагировали в течение ночи в растворе 50%:50% (об./об.) этанола/воды или 50%:50% (об./об.) метанола воды для эпидермиса и дермы, соответственно. Образцы секций кожи анализировали на содержание (S)-(+)-7-(1H-имидазол-4-илметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолина. В ожидании анализа все образцы хранили при температуре - 20°C (±15°C). Количественный анализ (S)-(+)-7-(1H-имидазол-4-илметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолина проводили при помощи жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (ПЖХ/МС).

Повторения у доноров усредняли и рассчитывали стандартное отклонение для каждого ключевого параметра. Затем сопоставляли средние показатели у донора и рассчитывали среднее значение со стандартной ошибкой среднего в популяции доноров.

На Фигуре 2 показана скорость чрескожной абсорбции как поток (S)-(+)-7-(1H-имидазол-4-илметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолина, появляющегося в рецепторном растворе под кожей после введения дозы 0,58% (мас./мас.).

На Фигуре 3 показано распределение (S)-(+)-7-(1H-имидазол-4-илметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолина в каждом слое кожи после 48 часов воздействия дозы 0,58% (мас./мас.) на кожу туловища человека ex vivo в виде восстановленной массы.

Данные свидетельствуют о том, что (S)-(+)-7-(1H-имидазол-4-илметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин действительно проникает внутрь и через кожу туловища человека ex vivo при использовании диффузионной ячейки Франца in vitro. Увеличение скорости потока в точках времени 18 и 36 часов (Фигура 2) и более высокая концентрация в эпидермисе (Фигура 3) означает, что лекарственное средство депонируется в коже, что согласуется с продолжительностью действия и увеличением продолжительности после повторных применений дозы.

Пример 3

Мышиная модель воспаления кожи, индуцированного LL-37

Исходные данные

По сравнению с нормальной кожей, кожа с розацеа связана с повышенными уровнями LL-37 кателицидина. Внутрикожное введение LL-37 мышам вызывает воспаление кожи, подобное тому, которое наблюдалось в коже с розацеа (Yamasaki 2007).

Способ

Гель (S)-(+)-7-(1H-имидазол-4-илметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолина или соответствующий ему носитель наносили на дорсальную поверхность ушей мышам линии BALB/c. Через час после нанесения, в левое ухо внутрикожно вводили пептид LL-37, а в правое ухо вводили фосфатно-солевой буфер (ФСБ). Измерения толщины уха выполняли с помощью штангенциркуля с цифровой индикацией (Mitutoyo) в различные точки времени вплоть до 8 час после инъекции LL-37. Показателем воспаления является припухлость уха.

На Фигуре 4 показано статистически значимое ингибирование воспаления кожи, индуцированного LL-37 через 6 и 9 часов после местной обработки (S)-(+)-7-(1H-имидазол-4-илметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолином. Данные представляют собой средние значения от 9-10 мышей на группу.

Данные свидетельствуют о том, что местное нанесение (S)-(+)-7-(1H-имидазол-4-илметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолина обладает противовоспалительным эффектом, имеющим отношение к лечению розацеа.

Пример 4

Мышиная модель солнечной эритемы, индуцированной ультрафиолетом B

Исходные данные

Розацеа может быть вызвана воздействием ультрафиолетового (УФ) света. Воздействие на голых мышей облучением УФ-B приводит в результате к ответу, подобному солнечной эритеме, который характеризуется эритемой, расширением кровеносных сосудов кожи, тактильной гиперчувствительностью и воспалением, сохраняющимся в течение по меньшей мере 48 часов.

Способ

Голых мышей линии SKH1, лежащих на животе с накрытой левой стороной, подвергали воздействию УФ-B при интенсивности 120 мДж/см2 в течение 91 сек. Примерно через 30 мин после облучения наносили местно на область спины и дорсальную поверхность ушей гель (8)-(+)-7-(1H-имидазол-4-илметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолина или соответствующий ему носитель. В разные временные точки вплоть до 48 часов после облучения УФ-B, были выполнены оценки следующих показателей:

1. Площадь сосудистой сети в облученных и необлученных ушах по анализу

изображений цифровых фотографий с помощью программного обеспечения ImagePro Premier (Media Cybernetics). Изображения, преобразованные в серую шкалу, растянутые и с пороговой бинаризацией полутоновых изображений, на основе исходных значений каждого уха в пикселях, применяют к изображениям. Пороговая бинаризация дифференцирует свойства заданного «объекта» (т.е. сосудистой сети) от исходных данных (то есть ткани кожи). Пиксели «объекта» затем квантифицируют и регистрируют как площадь сосудистой сети.

2. Эритема на облученной и необлученной спине с помощью спектрофотометра Chromameter (Konica Minolta).

3. Оценка тактильной гиперчувствительности с помощью теста с кистью для рисования. Гиперчувствительность оценивается посредством легкого поглаживания боков мыши небольшой кистью для рисования каждые 5 мин в течение 35 мин. Поведенческий ответ оценивают в баллах следующим образом: 0 - нет ответа; 1 - слабый писк с попытками отодвинуться от кисти; 2 - сильный писк, вызванный кистью, укусы кисти и сильные попытки бегства. Оценки в баллах в восьми временных точках суммируются, таким образом максимальная оценка гиперчувствительности для каждой мыши может составить 16. Облученный (правый) и необлученный (левый) бока оценивают независимо.

На Фигуре 5 показано, что местное нанесение (S)-(+)-7-(1H-имидазол-4-илметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолина на спину через 30 минут после воздействия УФ-В приводит к статистически значимому уменьшению эритемы (измеряют с помощью спектрофотометра) почти до исходных уровней, длящемуся в течение по меньшей мере 48 часов. Данные представляют собой среднее значение от 6 мышей на группу.

На Фигуре 6 показано, что местное нанесение (S)-(+)-7-(1H-имидазол-4-илметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолина на ухо через 30 мин после воздействия УФ-В приводит к статистически значимому сужению сосудов кожи (измеряется как уменьшение площадь сосудистой сети кожи) почти до исходных уровней, длящемуся в течение по меньшей мере 48 час. Данные представляют собой среднее значение от 6 мышей на группу.

На Фигуре 7 показано, что местное нанесение (S)-(+)-7-(1H-имидазол-4-илметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолина на спину через 30 минут после воздействия УФ-В приводит к статистически значимому уменьшению тактильной гиперчувствительности (оцененному в баллах по ответу на поглаживание кистью для рисования), определяемой через 4 часа после облучения УФ-В. Наблюдалось уменьшение гиперчувствительности на обеих сторонах - подвергнутых воздействию УФ и контрольных. Данные представляют собой среднее значение от 6 мышей на группу.

Данные свидетельствуют о том, что местное нанесение (S)-(+)-7-(1H-имидазол-4-илметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолина обладает длительным положительным влиянием на воспаление, эритему (покраснение) и гиперчувствительность, которые являются признаками и симптомами многих заболеваний и состояний кожи. Полученные данные имеют прямое отношение к лечению солнечной эритемы, розацеа и псориаза.

(57) Формула изобретения

1. Способ лечения состояний кожи у пациента, страдающего от них, включающий введение указанному пациенту фармацевтического состава, содержащего терапевтически эффективное количество 7-(1H-имидазол-4-илметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолина или его фармацевтически приемлемой соли и одного или более фармацевтически приемлемых наполнителей, причем состояние выбрано из розацеа, молниеносной формы розацеа, солнечной эритемы, псориаза, прилива крови к лицу и покраснения, связанных с

приливами жара, эритемы, связанной с приливами жара, фотостарения, телеангиэктазии лица, ощущения покалывания или жжения, эритемы кожи и гиперактивности кожи с расширением кровеносных сосудов кожи.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что фармацевтический состав содержит (S)-(+)-7-(1H-имидазол-4-илметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин.

3. Способ по п. 1 или 2, отличающийся тем, что состояние представляет собой розацеа.

4. Способ по п. 1 или 2, отличающийся тем, что состояние представляет собой псориаз.

5. Способ по п. 1 или 2, отличающийся тем, что состояние представляет собой молниеносную форму розацеа.

6. Способ по п. 1 или 2, отличающийся тем, что состояние представляет собой телеангиэктазию лица.

7. Способ по п. 1 или 2, отличающийся тем, что состояние представляет собой эритему кожи.

8. Способ по п. 1 или 2, отличающийся тем, что состояние представляет собой солнечную эритему.

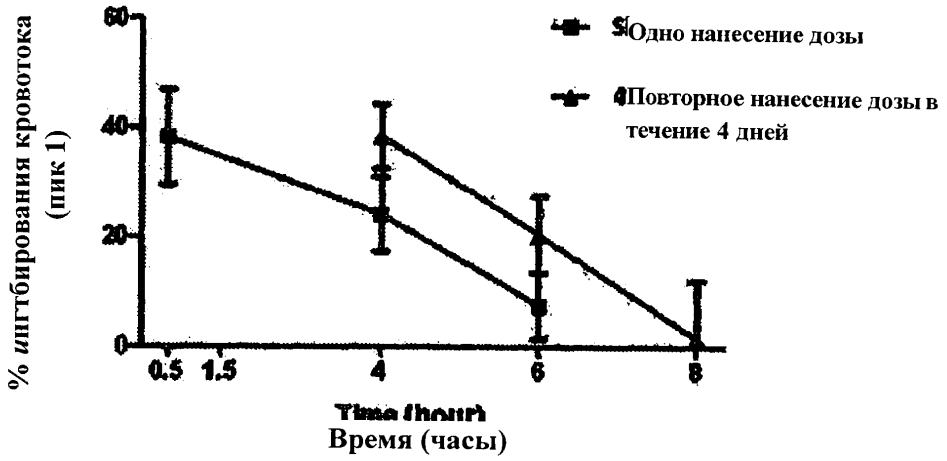
9. Способ по п. 1 или 2, отличающийся тем, что указанный фармацевтический состав введен в состав, подходящий для местного применения на кожу, суспензии, гели, растворы, кремы, лосьоны, мази, пены, эмульсии, микроэмульсии, молочко, сыворотки, аэрозоли, спреи, дисперсии, микрокапсулы, везикулы, микрочастицы, влажные тканевые салфетки, сухие тканевые салфетки, тканевые салфетки для лица или прямая инъекция.

10. Изделие для лечения состояний кожи, выбранных из: розацеа, молниеносной формы розацеа, солнечной эритемы, псориаза, прилива крови к лицу и покраснения, связанных с приливами жара, эритемы, связанной с приливами жара, фотостарения, телеангиэктазии лица, ощущения покалывания или жжения, эритемы кожи и гиперактивности кожи с расширением кровеносных сосудов кожи, включающее упаковочный материал и фармацевтическое средство, содержащееся внутри указанного упаковочного материала, отличающееся тем, что фармацевтическое средство является терапевтически эффективным для лечения указанного состояния кожи, и при этом упаковочный материал содержит этикетку, которая указывает, что фармацевтическое средство может быть использовано для лечения указанного состояния кожи, и при этом указанное фармацевтическое средство содержит эффективное количество 7-(1H-имидазол-4-илметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолина.

11. Изделие по п. 10, отличающееся тем, что указанное фармацевтическое средство содержит терапевтически эффективное количество (S)-(+)-7-(1H-имидазол-4-илметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолина.

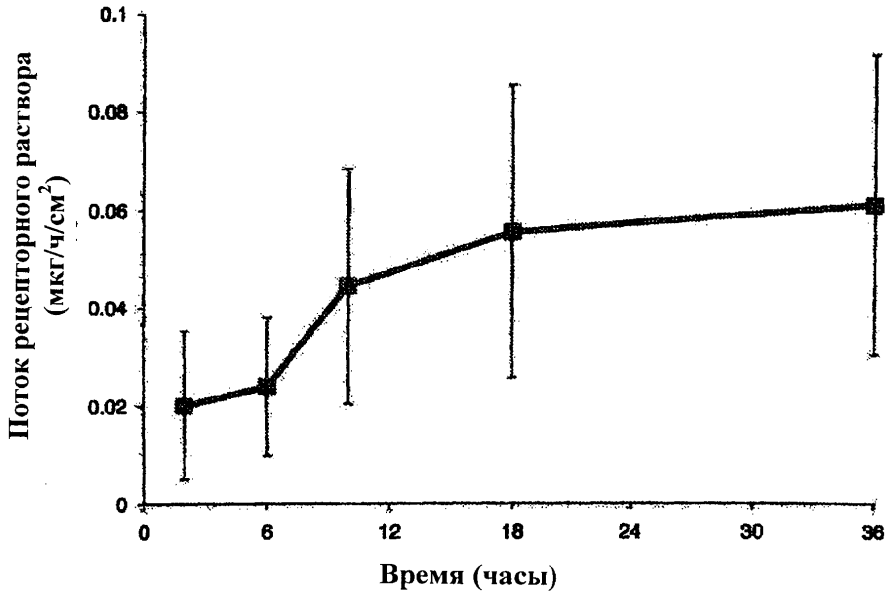
1

ФИГУРА 1


% ингибирования кровотока (пик 1)
60
40
20
0
0.5
1.5
4
6
8
Time (hours)
Время (часы)
Одно нанесение дозы
Повторное нанесение дозы в течение 4 дней

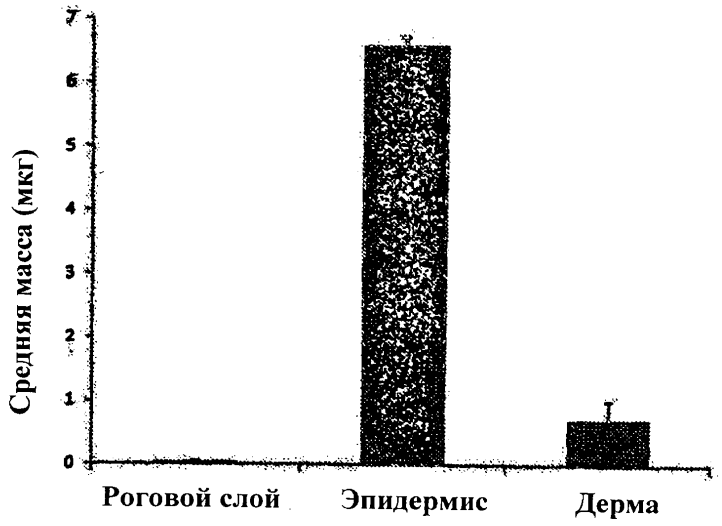
2

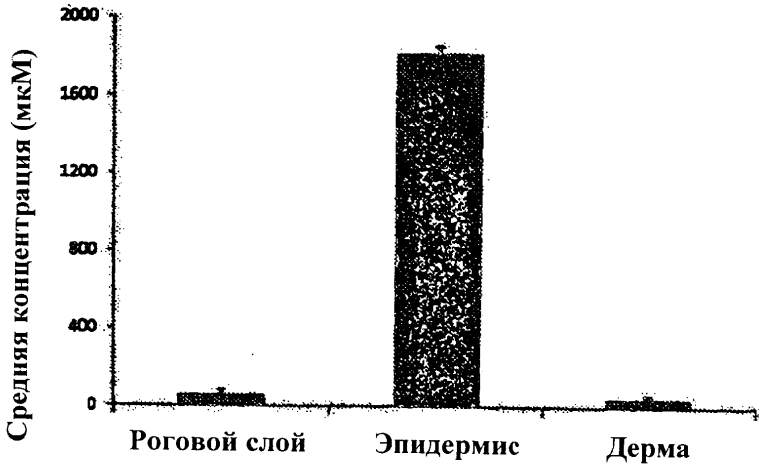
ФИГУРА 2


Поток рецепторного раствора (мкг/ч/см^2)
0.1
0.08
0.06
0.04
0.02
0
0
6
12
18
24
30
36
Время (часы)

3

ФИГУРА 3

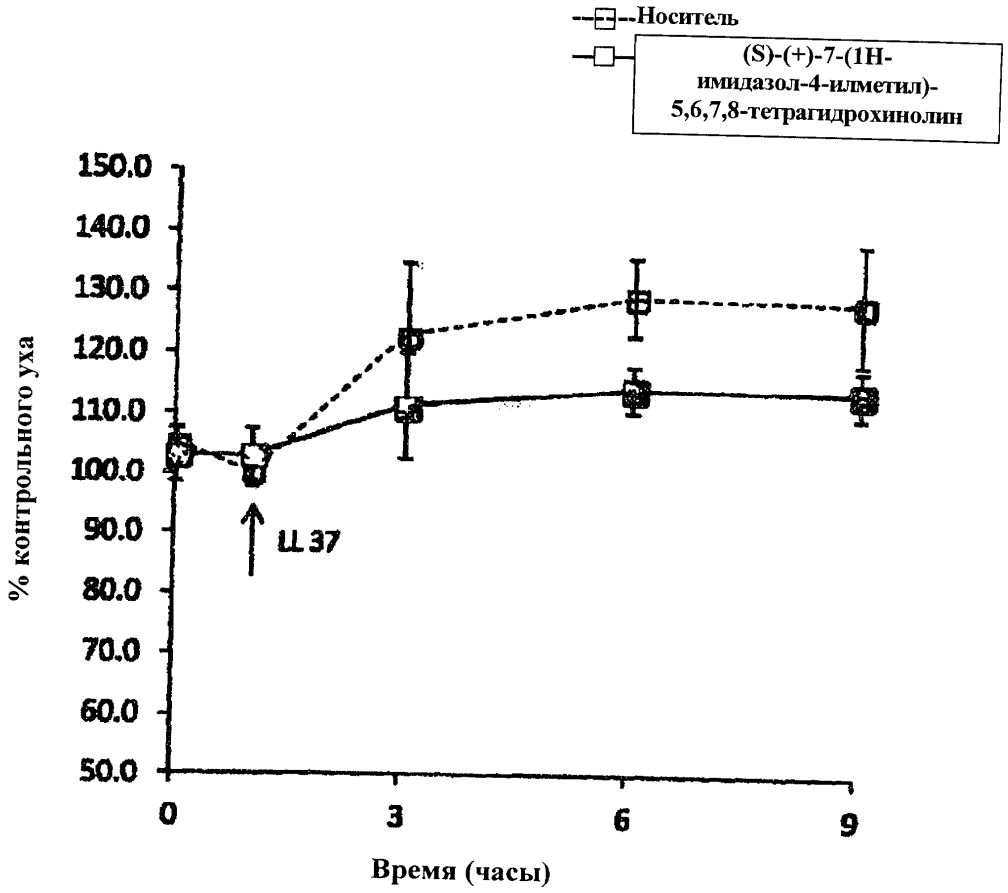

Средняя масса (мкг)
0
1
2
3
4
5
6
7
Роговой слой
Эпидермис
Дерма


Средняя концентрация (мкМ)
0
400
800
1200
1600
2000
Роговой слой
Эпидермис
Дерма

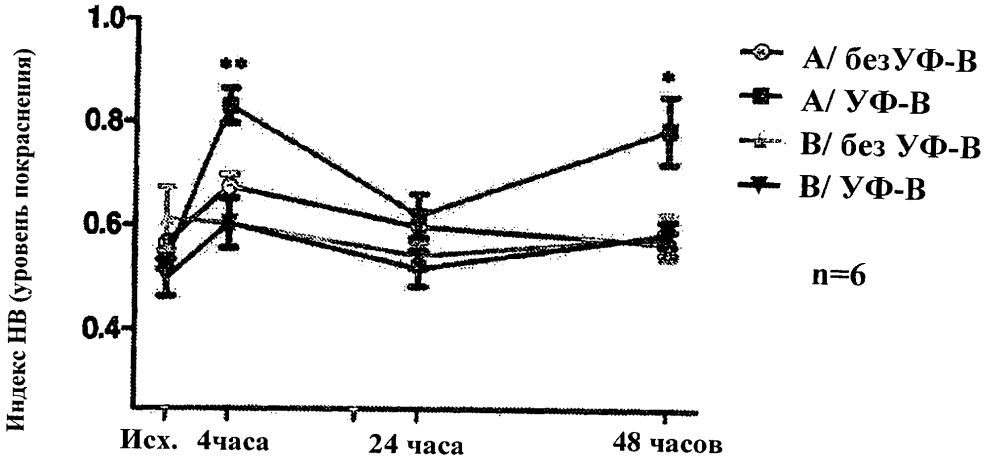
4

ФИГУРА 4

Ингибирование воспаления кожи, индуцированного LL-37 после местной обработки (S)-(+)-7-(1H-имидазол-4-илметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолином



ФИГУРА 5



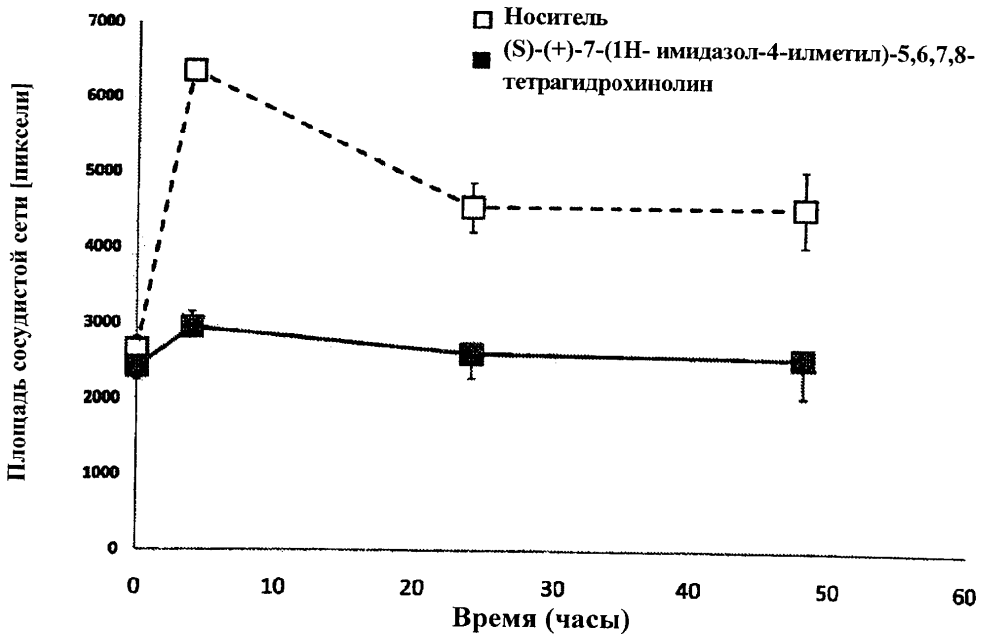
А = Носитель

В=(S)-(+)-7-(1Н-имидазол-4-илметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин

p<0,05, ** p<0,01 в сравнении с обработанными

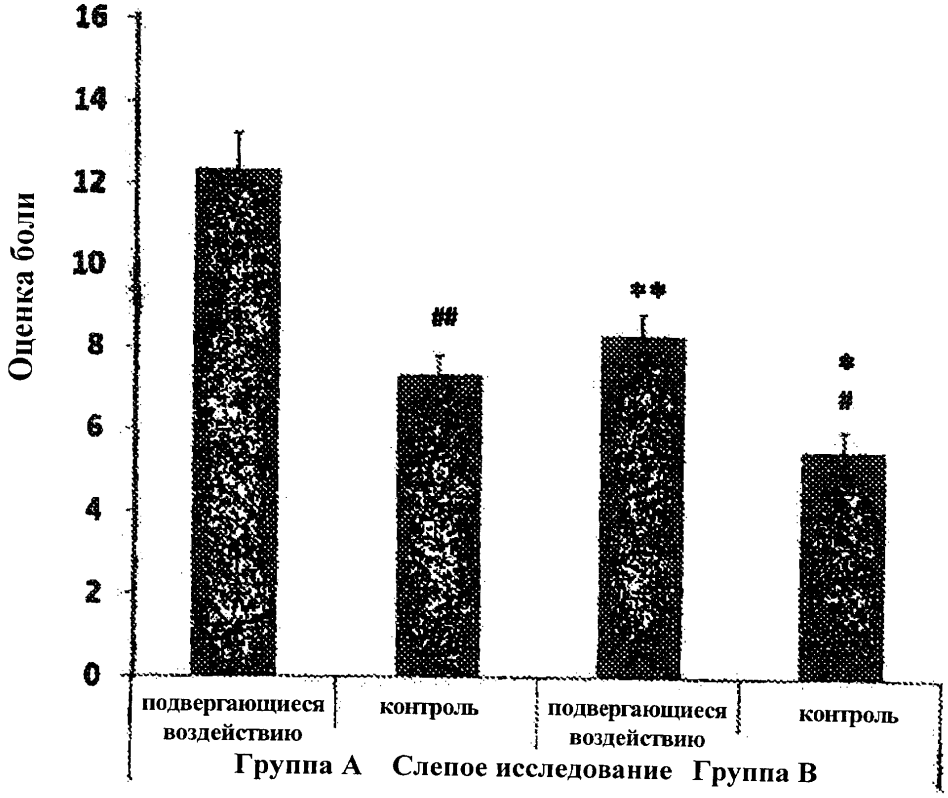
6

ФИГУРА 6


Носитель
(S)-(+)-7-(1H- имидазол-4-илметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин
Площадь сосудистой сети [пиксели]
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
0
10
20
30
40
50
60
Время (часы)

7

ФИГУРА 7



Группа А = Носитель

Группа В=(S)-(+)-7-(1Н-имидазол-4-илметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин

#p<0,05, ## p<0,01 в сравнении с подвергающимися воздействию контролями

**p<0,05, ** p<0,01 в сравнении с группой А*