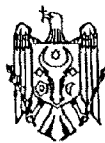




MD 4851 C1 2023.11.30

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **4851** (13) **C1**
(51) Int.Cl: *A61K 31/454* (2006.01)
A61K 31/56 (2006.01)
A61K 31/375 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61P 37/08 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE

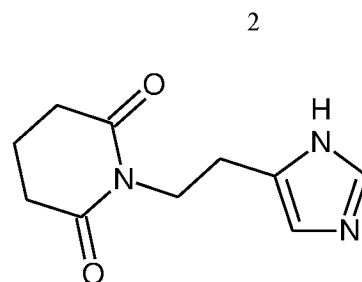
(21) Nr. depozit: a 2021 0032 (22) Data depozit: 2019.11.22 (31) Nr.: 2018141291 (32) Data: 2018.11.23 (33) Țara: RU (41) Data publicării cererii: 2021.09.30, BOPI nr. 9/2021	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2023.04.30, BOPI nr. 4/2023 (85) 2021.05.24 (86) PCT/RU2019/050225, 2019.11.22 (87) WO 2020/106191 A1, 2020.05.28
(71) Solicitant: LTD VALENTA-INTELLEKT, RU; IP NEBOLSIN Vladimir Evghenievich, RU (72) Inventatori: NEBOLSIN Vladimir, RU (73) Titular: LTD VALENTA-INTELLEKT, RU; IP NEBOLSIN Vladimir Evghenievich, RU (74) Mandatar autorizat: LAZICOV Tatiana	

(54) Utilizarea derivatului de glutarimidă pentru depășirea rezistenței la steroizi

(57) Rezumat:

1

Invenția se referă la medicină, în particular, la un medicament nou, eficient pentru tratamentul bolilor, asociate cu semnalizarea aberantă a interferonului gamma, cum ar fi sindromul Sjogren, dermatomiozita, lupusul eritematos sistemic sau scleroza sistemică, precum și în tratamentul pacienților, care suferă de tuse, și tratamentul tulburărilor la pacienții cu rezistență la steroizi, cum ar fi bolile tractului gastro-intestinal, prin utilizarea compusului 1-(2-(1H-imidazol-4-il)etil) piperidin-2,6-dionă:



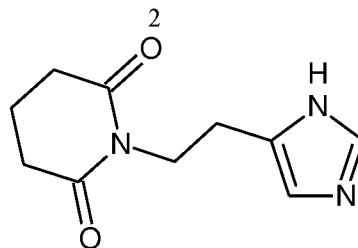
Revendicări: 27
Figuri: 5

MD 4851 C1 2023.11.30

(54) Use of glutarimide derivative for overcoming resistance to steroids**(57) Abstract:**

1

The invention relates to medicine, particularly to a novel drug that is effective for treating illnesses associated with aberrant interferon gamma signaling, such as Sjögren syndrome, dermatomyositis, systemic lupus erythematosus, or systemic sclerosis, as well as in the treatment of patients suffering from a cough, and for treating disorders in patients having steroid resistance, such as diseases of the gastrointestinal tract by using a 1-(2-(1H-imidazol-4-yl)ethyl)piperidine-2,6-dione compound:



Claims: 27

Fig.: 5

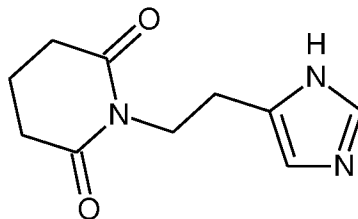
(54) Применение производного глутаримида для преодоления резистентности к стероидам**(57) Реферат:**

1

Изобретение относится к медицине, в частности, к новому лекарственному средству, эффективного для терапии заболеваний, ассоциированных с aberrантным сигналингом интерферона гамма, таких, как синдром Шегрена, дерматомиозит, системная красная волчанка или системный склероз, а также при лечении пациентов, страдающих кашлем, и лечении расстройств у пациентов со стероидной резистентностью, таких, как болезни желудочно-кишечного тракта, посредством применения соединения 1-(2-

2

(1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-диона:



П. формулы: 27

Фиг.: 5

Descriere:**(Descrierea se publică în varianta redactată de solicitant)**

Invenție se referă la medicină, în particular, la un medicament nou eficient în tratamentul bolilor asociate cu semnalizarea aberantă a interferonului gamma, cum ar fi sindromul Sjogren, dermatomiozita, lupusul eritematos sistemic sau scleroza sistemică, precum și în tratamentul pacienților suferind de tuse și tratarea tulburărilor la pacienții cu rezistență la steroizi, cum ar fi bolile gastro-intestinale.

Problema tratamentului bolilor inflamatorii cronice este una dintre cele mai actuale și social-semnificative probleme ale medicinei moderne. În prezent, principalele medicamente ale terapiei patogenetice a bolilor inflamatorii cronice sunt corticosteroizii - prednisolonul, dexametazona, hidrocortizonul, betametazona și altele [1]. Efectul terapeutic al glucocorticosteroizilor (GCS) este cauzat de un puternic efect antiinflamator, care este asociat cu un efect inhibitor asupra celulelor inflamatorii și mediatorilor pe care îi produc și include inhibarea producției de citokine (interleukine) și mediatori proinflamatori și interacțiunea acestora cu celulele țintă (Mediators Inflamm. 1998, vol. 7(4), p. 229-237).

Este important de reținut că, în procesul unei terapii îndelungate, la o parte semnificativă din pacienți se atestă o reducere a sensibilității la medicamentele corticosteroide, adică dezvoltarea rezistenței la steroizi. Sensibilitatea redusă la terapia cu steroizi se manifestă prin absența unui efect terapeutic pronunțat, ceea ce necesită o creștere a dozei de preparate corticosteroide. Însă, la pacienții cu rezistență la steroizi, o creștere a dozei de preparate steroide doar pentru o perioadă scurtă de timp asigură o creștere a efectului antiinflamator și terapeutic. Adicional la apariția rezistenței în procesul unei terapii îndelungate cu preparate corticosteroide, în practica clinică se depistează și forme de boală rezistente la steroizi, ceea ce complică semnificativ alegerea preparatelor pentru terapia patogenetică și constituie problema principală în tratamentul acestor pacienți (Curr. Allergy Asthma Rep. 2002 Mar., vol. 2(2), p. 144-150).

Rezistența la steroizi apare într-o varietate de boli inflamatorii și autoimune, (Arthritis Res. Ther. 2016 Jun 14, vol.18(1), p. 139; Clin. Rheumatol. 2016 May, vol. 35(5), p. 1367-1375) și, de obicei, are un caracter local, adică se observă în zona inflamației cronice. În calitate de mecanisme principale posibile de dezvoltare a rezistenței la steroizi, se evidențiază tulburarea translocării complexelor "hormon-receptor" din citoplasmă în nucleu, producția excesivă de citokine „inflamatorii” (în special, IL-2, IL-4, IL-13), expresia crescută în celule a moleculelor anormale ale receptorilor β , legarea complexului "hormon-receptor" cu factori de transcripție (de exemplu, cu AP-1), fosforilarea receptorilor steroizi cauzată de protein kinaza p38 activată cu mitogen (p38 MAPK), reducerea activității deacetilazei histonelor (J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 2010 May 31, vol.120(2-3), p. 76-85).

O modalitate cunoscută de a crește eficacitatea terapeutică a terapiei administrate este utilizarea combinată a preparatelor steroide și citostatice la pacienții cu boli autoimune [2]. Însă, o astfel de terapie complexă cauzează o creștere a efectelor secundare existente (nefrotoxice, hepatotoxice și hematotoxice), care se datorează faptului că ambele grupe de preparate (atât corticosteroide, cât și citostatice) au efecte secundare pronunțate. La administrarea concomitentă a unor asemenea preparate, efectele secundare comune cresc multiplu. Uneori se poate observa o potențare a efectelor secundare până la dezvoltarea crizelor toxice. Astfel, în practica clinică, persistă o necesitate majoră de medicamente, care pot depăși rezistența la steroizi.

Soluționarea problemei rezistenței la steroizi este una dintre provocările cheie în tratamentul bolilor inflamatorii intestinale (Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 2013 Dec., vol. 305(11), p. 763-785). Dezvoltarea inflamației cronice în țesuturile tractului gastro-intestinal conduce la un aflux de celule producătoare de interferon gamma (preponderent macrofage, celule T și celule NK). (Cytokine. 2010 Apr., vol. 50(1), p. 1-14; J. Immunol. 1996 Aug 1, vol. 157(3), p. 1261-1270). Datele clinice confirmă o corelație negativă a nivelurilor IFN- γ cu mărimea răspunsului la terapia cu glucocorticoizi. Este important, totodată, de menționat că utilizarea anticorpilor împotriva IFN- γ nu permit restabilirea completă a răspunsului la terapie la pacienții cu rezistență la steroizi, (Gut 2006 Aug., vol. 55 (8), p. 1131-1137; Inflamm. Bowel Dis. 2010 feb., vol. 16(2), p. 233-242) ceea ce indică o patogenie complexă și multifactorială a rezistenței la steroizi în bolile inflamatorii intestinale. Astfel, în particular, s-a arătat implicarea celulelor Th1 și Th17, care produc cantități excesive de citokină IL-17, în dezvoltarea rezistenței la steroizi și a semnalizării aberante a interferonului gamma (Am. J. Physiol Gastrointest. Liver Physiol. 2013, Dec., vol. 305 (11), p. 763-785).

Astfel, pe baza datelor din literatura de specialitate, se poate concluziona că în practica clinică există o necesitate pronunțată de medicamente, care pot depăși rezistența la steroizi. Depășirea rezistenței la steroizi este importantă în tratamentul numeroaselor patologii, precum și în tratamentul bolilor inflamatorii intestinale.

Un alt grup de afecțiuni, care necesită elaborarea unei terapii noi sunt bolile asociate cu tulburările semnalizării IFN- γ . Acest grup de boli include, în particular, sindromul de hipersensibilitate la tuse, care se

formează de obicei pe fondul infecțiilor căilor respiratoare superioare (Allergy Asthma Immunol. Res. 2017 Sep., vol. 9(5), p. 394–402; Rev. Alerg. Mex. 2019 Apr-Jun., vol. 66(2), p. 217-231). Răspunsul imun la infecția căilor respiratoare conduce la un aflux de limfocite T și o producție aberantă de IFN- γ . Deoarece producția excesivă de IFN- γ este asociată cu dezvoltarea tusei cronice și a sindromului de hipersensibilitate a tusei (J. Clin. Pharm. Ther. 2011 Jun., vol. 36(3), p. 416-418), suprimarea semnalizării aberante a interferonului gamma va suprima eficient sindromul de hipersensibilitate la tuse, care se dezvoltă pe fondul infecțiilor căilor respiratoare superioare.

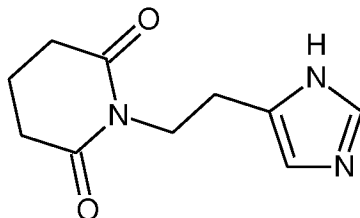
Tulburarea semnalizării IFN- γ caracteristică pentru un șir de boli autoimune, cum ar fi sindromul Sjogren (leziuni autoimune sistemice ale țesutului conjunctiv) (Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2012 Oct. 23, vol. 109(43), p. 17609-17614), lupus eritematos sistemic, dermatomiozită și scleroză sistemică (Discov. Med. 2013 Sep., vol. 16(87), p. 123-131). Această invenție este direcționată spre soluționarea problemelor de mai sus.

Dezvăluirea invenției.

Problema prezentei invenții este de a dezvolta un medicament nou eficient pentru tratamentul bolilor asociate cu semnalizarea aberantă a interferonului gamma, cum ar fi sindromul Sjogren, dermatomiozita, lupusul eritematos sistemic sau scleroza sistemică, precum și în tratamentul pacienților care suferă de tuse și în tratamentul tulburărilor la pacienții cu rezistență la steroizi, cum ar fi bolile tractului gastro-intestinal.

Rezultatul tehnic al prezentei invenții este creșterea eficacității terapiei de bază cu corticosteroizi la pacienții cu rezistență la steroizi.

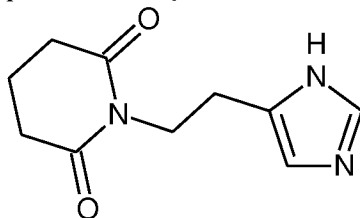
Rezultatul tehnic specificat se obține utilizând compusul 1-(2-(1H-imidazol-4-il)etil)piperidin-2,6-dionă:



sau sarea farmaceutic acceptabilă a acestuia.

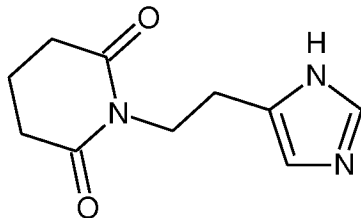
Compusul 1-(2-(1H-imidazol-4-il)etil)piperidin-2,6-diona este cunoscut și descris în cererea de brevet (WO 2014/168522).

Una din variantele de realizare a prezentei invenții este utilizarea compusului:



sau a sării farmaceutic acceptabile a acestuia pentru suprimarea semnalizării aberante a interferonului gamma.

Încă o variantă de realizare a prezentei invenții este utilizarea compusului 1-(2-(1H-imidazol-4-il)etil)piperidin-2,6-diona cu formula:

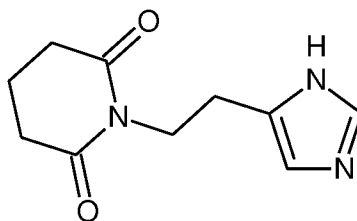


sau a sării farmaceutic acceptabile a acestuia pentru tratamentul unei boli asociate cu semnalizarea aberantă a interferonului gamma.

În aceste variante de realizare boala asociată cu semnalizarea aberantă a interferonului gamma este sindromul Sjogren, dermatomiozita, lupusul eritematos sistemic sau scleroza sistemică sau tusea.

În toate variantele de realizare pentru reducerea sau eliminarea apariției rezistenței la terapia cu steroizi, condiția este că terapia cu steroizi menționată nu este direcționată pentru tratamentul astmului.

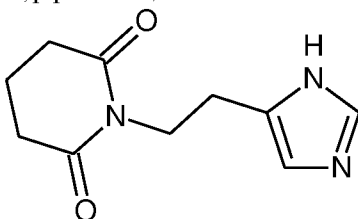
Încă o variantă de realizare a prezentei invenții este utilizarea compusului:



sau sării farmaceutic acceptabile a acestuia pentru tratamentul unei tulburări la pacienții cu rezistență la steroizi, în care tulburarea reprezintă boli ale tractului gastro-intestinal, cu condiția că tulburarea nu reprezintă astm.

5

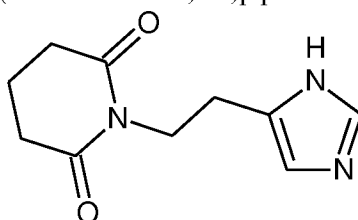
O altă variantă de realizare a prezentei invenții este utilizarea unei compoziții farmaceutice pentru suprimarea semnalizării aberante a interferonului gamma, conținând o cantitate terapeutic eficientă de compus 1-(2-(1H-imidazol-4-yl)etil)piperidin-2,6-dionă cu formula:



10

sau de o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia și cel puțin un purtător farmaceutic acceptabil.

O altă variantă de realizare a prezentei invenții este utilizarea unei compoziții farmaceutice pentru tratamentul unei boli asociate cu semnalizarea aberantă a interferonului gamma, conținând o cantitate terapeutic eficientă de compus 1-(2-(1H-imidazol-4-yl)etil)piperidin-2,6-dionă cu formula:

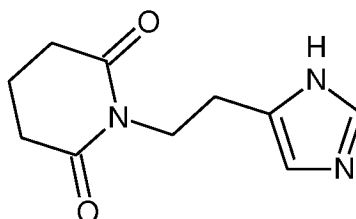


15

sau de o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia și cel puțin un purtător farmaceutic acceptabil, în care boala asociată cu semnalizarea aberantă a interferonului gamma reprezintă sindromul Sjogren, dermatomiozita, lupusul eritematos sistemic, scleroza sistemică sau tuse.

Următoarea variantă de realizare a prezentei invenții este o compoziție farmaceutică pentru tratamentul unei tulburări la un pacient cu rezistență la steroizi, care cuprinde o cantitate terapeutic eficientă de 1-(2-(1H-imidazol-4-yl)etil)piperidin-2,6-dionă cu formula:

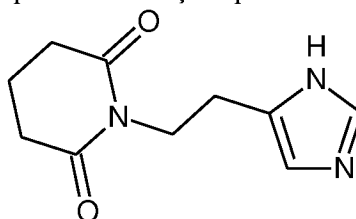
20



sau de sare farmaceutic acceptabilă a acestuia și cel puțin un purtător farmaceutic acceptabil, în care tulburarea reprezintă boli ale tractului gastro-intestinal, cu condiția că tulburarea nu reprezintă astm.

25

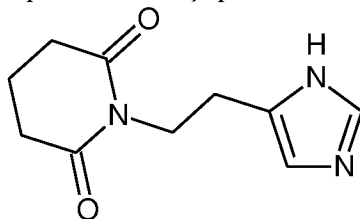
Încă într-o variantă de realizare a prezentei invenții se prevede utilizarea compusului



sau a sării farmaceutic acceptabile a acestuia pentru prepararea unei compoziții farmaceutice pentru

suprimarea semnalizării aberante a interferonului gamma, conținând o cantitate terapeutic eficientă de compusul menționat și și cel puțin un purtător farmaceutic acceptabil.

Următoarea variantă de realizare a prezentei invenții prevede utilizarea compusului

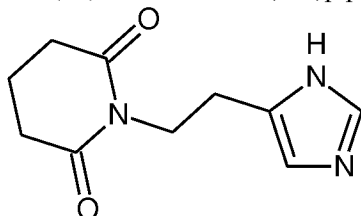


5

sau a sării farmaceutic acceptabile a acestuia pentru prepararea unei compoziții farmaceutice pentru tratamentul unei tulburări la pacienții cu rezistență la steroizi, cuprinzând o cantitate terapeutic eficientă de compusul menționat și și cel puțin un purtător farmaceutic acceptabil, în care tulburarea reprezintă boli ale tractului gastro-intestinal, cu condiția că tulburarea nu este astm.

10

Următoarea variantă de realizare a prezentei invenții reprezintă o metodă de tratament a unei boli asociate cu semnalizarea aberantă a interferonului gamma, cuprinzând administrarea în organism a unei cantități terapeutic eficiente de compus 1-(2-(1H-imidazol-4-il)etil)piperidin-2,6-dionă cu formula:



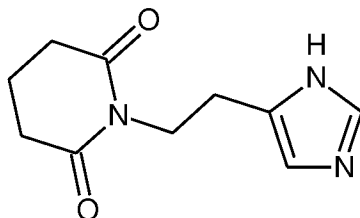
15

sau de sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, în care boala asociată cu semnalizarea aberantă a interferonului gamma este sindromul Sjogren, dermatomiozita, lupusul eritematos sistemic, scleroza sistemică sau tuse.

Compusul, conform prezentei invenții, se administrează în doză de 10...200 mg/zi, de preferință 100 mg, și se administrează de 1...2 ori pe zi.

20

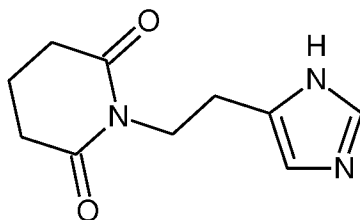
Metoda, conform prezentei invenții, de tratament a unei tulburări la pacienții cu rezistență la steroizi, cuprinde administrarea în organism a unei cantități terapeutic eficiente de compus 1-(2-(1H-imidazol-4-il)etil)piperidin-2,6-dionă cu formula:



25

sau de sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, în care tulburarea reprezintă boli ale tractului gastro-intestinal, cu condiția că tulburarea nu este astm și compusul menționat se administrează în doză de 10...200 mg/zi, de preferință 100 mg, și se administrează de 1...2 ori pe zi.

Următoarea variantă de realizare a prezentei invenții reprezintă o combinație pentru tratamentul unei tulburări la pacienții rezistenți la steroizi, cuprinzând o cantitate terapeutic eficientă de compus 1-(2-(1H-imidazol-4-il)etil)piperidin-2,6-dionă cu formula:

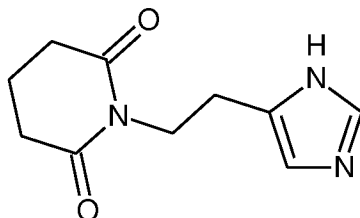


30

sau de sare farmaceutic acceptabilă a acestuia și o cantitate terapeutic eficientă de un steroid, în care tulburarea reprezintă boli ale tractului gastro-intestinal, cu condiția că tulburarea nu este astmă și steroidul este un corticosteroid.

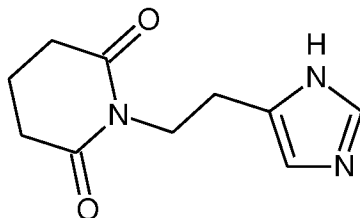
Într-o altă variantă de realizare a prezentei invenții se prevede o metodă de tratament a unei tulburări la pacienții cu rezistență la steroizi, cuprinzând administrarea în organism a combinației menționate, în care compusul menționat și steroidul se administrează simultan sau separat și compusul menționat se administrează în doză de 10...200 mg/zi, de preferință 100 mg, se administrează de 1...2 ori pe zi.

Într-o altă variantă de realizare a prezentei invenții compusul 1-(2-(1H-imidazol-4-il)etil)piperidin-2,6-dionă cu formula:



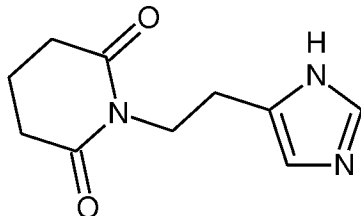
sau sarea farmaceutic acceptabilă a acestuia, se utilizează pentru tratamentul tusei.

Într-o altă variantă de realizare a prezentei invenții se prevede utilizarea unei compoziții farmaceutice pentru tratamentul tusei, conținând o cantitate terapeutic eficientă de compus 1-(2-(1 H-imidazol-4-il)etil)piperidin-2,6-dionă cu formula:



sau de sare farmaceutic acceptabilă a acestuia și cel puțin un purtător acceptabil farmaceutic.

Și încă o variantă de realizare a prezentei invenții prevede o metodă pentru tratamentul tusei, incluzând administrarea în organism a unei cantități terapeutic eficiente de compus 1-(2-(1 H-imidazol-4-il)etil)piperidin-2,6-dionă cu formula:



sau de sare farmaceutic acceptabilă a acestuia.

Invenția se explică prin desenele din fig. 1-5, care reprezintă:

- fig. 1, numărul pacienților, care au răspuns la terapia de bază cu glucocorticosteroizi inhalatori pe fondul administrării compusului 1 sau placebo;

- fig. 2, influența nivelului de IFN- γ la momentul includerii în studiu, în pg/ml, asupra creșterii absolute a volumului expirator forțat în prima secundă (VEF1), 1 (săptămâna 12, comparativ cu săptămâna 0), la pacienții care au administrat terapie de bază cu steroizi și compusul 1 în doză de 100 mg (marcați „terapie de bază cu steroizi + compusul 1 100 mg”) și la pacienții, care au administrat terapie de bază cu steroizi și placebo (marcați „terapie de bază cu steroizi + placebo”), compusul 1. Pentru fiecare punct se dă valoarea pentru n - numărul de pacienți, incluși în acest subgrup în funcție de tipul terapiei și de nivelul de IFN- γ ;

- fig. 3, răspunsul la terapie (modificarea VEF1, 1, săptămâna 12, comparativ cu săptămâna 0) la pacienții care au administrat terapie de bază cu steroizi și compusul 1 în doză de 100 mg (marcați „terapie de bază cu steroizi + compusul 1 100 mg”) și la pacienții cărora li s-a administrat terapia de bază cu steroizi și placebo (marcați „terapie de bază cu steroizi + placebo”), în funcție de nivelul IFN- γ la momentul includerii;

- fig. 4, modificarea concentrației de citokină CXCL10 dependentă de interferon- γ (proteină indusă de interferon-gamma - IP10) în plasma sanguină a pacienților pe fondul administrării compusului 1 sau placebo în asociere cu terapia de bază cu steroizi, în funcție de nivelul IFN- γ la momentul includerii (diferența dintre nivelul din săptămâna 12, comparativ cu săptămâna 0);

- fig. 5, modificarea concentrației de interferon- γ în plasma sanguină a pacienților pe fondul administrării compusului 1 sau placebo în asociere cu terapia de bază cu steroizi, în funcție de nivelul IFN- γ

în momentul includerii (diferența între nivelul din săptămâna 12, comparativ cu săptămâna 0).

Descrierea detaliată a invenției.

Prepararea compusului 1, care face obiectul prezentei invenții, precum și a unei serii de alți compuși chimici, este descrisă în cererea de invenție (WO 2014/168522). În această cerere de brevet sunt descriși derivați de glutarimide cu acțiune antivirală, utilizarea lor pentru tratamentul rinosinuzitei și al altor boli ale căilor respiratorii superioare.

În cererea (WO 2015/072893) se descrie utilizarea compusului 1 pentru tratamentul bolilor asociate cu dezvoltarea inflamației eozinofile, inclusiv al astmului eozinofil. Însă, dezvoltarea inflamației eozinofile este caracteristică preponderent pentru formele de astm bronșic sensibil la steroizi, în timp ce la pacienții terapeutic rezistenți, care administrează doze mari de corticosteroizi sistemici, în lavajul bronhoalveolar (BAL) este înregistrat un număr mare de neutrofile, adică la pacienții cu rezistență la steroizi se observă inflamație preponderent neutrofilă (Turato G., Baraldo S., Zuin R. The laws of attraction: chemokines, neutrophils and eosinophils in severe exacerbations of asthma. Thorax. 2007, vol. 62 (6), p. 465-466).

În cadrul studiilor clinice privind activitatea compusului 1, care face obiectul prezentei invenții, s-a constatat în mod neașteptat că utilizarea terapeutică a compusului 1 mărește efectiv numărul persoanelor, care au răspuns la terapia standard cu corticosteroizi, precum și suprimă semnalizarea aberantă a IFN- γ . Depășirea rezistenței la corticosteroizi nu poate fi prevăzută sau explicată prin capacitatea compusului 1 de a exercita efecte antivirale sau de a suprima inflamația eozinofilă.

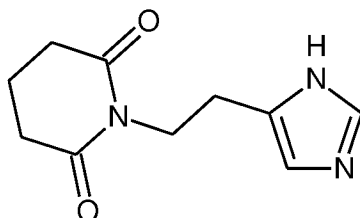
Astfel, compusul 1 are o activitate farmacologică necunoscută anterior, asociată cu influența asupra semnalizării aberante a interferonului gamma și crește răspunsul pacienților la terapia cu corticosteroizi, ceea ce atestă aplicabilitatea potențială a compusului 1 pentru tratamentul bolilor asociate cu semnalizarea aberantă a interferonului gamma, cum ar fi sindromul Sjogren, dermatomiozita, lupusul eritematos sistemic sau scleroză sistemică, precum și în tratamentul pacienților cu tuse și tratamentul tulburărilor la pacienții cu rezistență la steroizi, cum ar fi bolile gastro-intestinale.

Termeni și definiții

Termenul „glucocorticosteroizi” sau „glucocorticoizi” înseamnă hormoni steroizi din subclasa corticosteroizilor și/sau analogii lor sintetici.

Termenul "corticosteroizi" include o subclasă de hormoni steroizi și/sau analogi sintetici ai acestora.

Termenul "compusul 1" se referă la compusul 1-(2-(1H-imidazol-4-il)etil)piperidin-2,6-dionă, reprezentat, de asemenea, și prin formula de structură:



Termenul "rezistență la steroizi" înseamnă o stare, în care utilizarea terapiei cu steroizi, care este, de regulă, eficientă pentru tratarea pacienților cu această boală, este inefficientă. Pacienții rezistenți la steroizi includ, dar nu se limitează la aceștia, pacienții care nu răspund sau răspund slab sau insuficient la terapia cu corticosteroizi sistemici sau orali, în conformitate cu parametrii de răspuns de rețina utilizați.

Termenul "săruri farmaceutic acceptabile" sau "săruri" include săruri ale compușilor activi, preparate cu acizi relativ netoxici. Exemplele de săruri netoxice farmaceutic acceptabile includ săruri formate cu acizi anorganici, cum ar fi acizii clorhidric, bromhidric, fosforic, sulfuric și percloric, sau acizi organici, cum ar fi acizii acetic, oxalic, maleic, tartric, succinic, citric sau malonic, sau obținuți prin alte metode utilizate în acest domeniu. Alte săruri farmaceutic acceptabile includ: adipat, alginat, ascorbat, aspartat, benzensulfonat, benzoat, bisulfat, borat, butirat, camforat, camforulfonat, citrat, ciclopentanpropionat, digluconat, dodecilsulfat, etansulfonat, formiat, fumarat, glucoheptonat, glicerofosfat, gluconat, hemisulfat, heptanat, hexanat, hidriodură, 2-hidroxi-etansulfonat, lactobionat, lactat, laurat, laurilsulfat, malat, maleat, malonat, metansulfonat (mesilat), 2-naftalensulfonat, nicotinat, nitrat, oleat, oxalat, palmitat, pamoat, pectinat, persulfat, 3-fenilpropionat, fosfat, picrat, pivalat, propionat, hemi-fumarat, stearat, succinat, sulfat, tartrat, tiocianat, p-toluensulfonat (tosilat), undecanat, valerat, etc.

Termenii „tratament”, „terapie” cuprind tratamentul stărilor patologice la mamifere, preponderent la om, și includ: a) reducerea, b) blocarea (stoparea) evoluției bolii, c) atenuarea severității bolii, adică inducerea regresiei bolii, d) inversarea bolii sau stării, pentru care se aplică acest termen, sau a unui sau a mai multe simptome ale bolii sau stării.

Termenul „profilaxie”, „prevenire” cuprinde eliminarea factorilor de risc, precum și tratamentul profilactic al etapelor subclinice ale bolii la mamifere, preponderent la om, care vizează reducerea

probabilității apariției etapelor clinice ale bolii. Pacienții pentru terapia profilactică sunt selectați pe baza factorilor, care, în baza unor date cunoscute, se asociază cu un risc major de apariție a stadiilor clinice de boală, comparativ cu populația generală. Terapia preventivă include a) prevenirea primară și b) prevenirea secundară. Prevenirea primară este definită ca tratament profilactic la pacienții, care nu au atins încă stadiul clinic al bolii. Prevenirea secundară - este prevenirea reapariției aceleiași stări clinice sau a unei stări clinice similare a bolii.

Metodă de utilizare terapeutică a compușilor.

Obiectul acestei invenții include, de asemenea, administrarea la un subiect, care are nevoie de un tratament adecvat, a unei cantități terapeutic eficiente de un compus al prezentei invenții. Prin cantitate terapeutică eficientă se înțelege o astfel de cantitate de compus administrat sau livrat unui pacient, la care pacientul cu cea mai mare probabilitate să prezinte răspunsul dezirabil la tratament (profilaxie). Cantitatea exactă necesară poate varia de la un subiect la altul, în funcție de vârstă, greutatea corporală și starea generală a pacientului, severitatea bolii, metoda de administrare a medicamentului, utilizarea combinată cu alte medicamente, etc.

Compusul, conform prezentei invenții, sau compoziția farmaceutică care conține compusul, poate fi administrat pacientului în orice cantitate (de preferință, doza zilnică de substanță activă constituie până la 0,2 g pentru pacient pe zi, ceea mai preferabilă fiind doza zilnică de 10...200 mg/zi, de preferință 100 mg) și pe orice cale de administrare (de preferință prin calea de administrare orală) eficientă pentru tratarea sau prevenirea unei boli.

După amestecarea medicamentului cu un purtător concret farmaceutic acceptabil adecvat în doza dezirabilă, compozițiile, conform prezentei invenții, pot fi administrate în organismul oamenilor sau altor animale pe cale orală, parenterală, topică și altele asemenea.

Administrarea se poate realiza atât o dată, cât și de mai multe ori pe zi, săptămână (sau orice alt interval de timp) sau din când în când. În plus, compusul poate fi administrat pacientului zilnic pentru o perioadă anumită de timp (de exemplu, 2...10 zile), urmată apoi de o perioadă fără administrarea preparatului (de exemplu, 1...30 de zile).

În cazul, în care compusul, conform prezentei invenții, se utilizează ca parte a unui regim de terapie combinată, doza fiecăruia dintre componentele terapiei combinate este administrată pentru o perioadă necesară de timp. Compușii, care constituie terapia combinată, pot fi administrați în organismul pacientului atât o singură dată, sub forma unei doze care conține toate componentele, cât și sub formă de doze individuale ale componentelor.

Utilizarea compusului 1 în terapie combinată.

Deși compusul 1 al acestei invenții poate fi administrat ca un agent farmaceutic activ individual, acesta poate fi, de asemenea, utilizat în combinație cu unul sau mai mulți alți agenți, în particular, celălalt agent poate fi un glucocorticosteroid, un antagonist al receptorilor leucotrienelor, un bronhodilatator, un anticorp monoclonal etc. Când sunt administrați împreună, agenții terapeutici pot reprezenta diferite forme medicamentoase, care se administrează simultan sau consecutive în momente diferite, sau agenții terapeutici pot fi combinați într-o singură formă de dozare.

Expresia "terapie combinată" referitor la compusul prezentei invenții în combinație cu alți agenți farmaceutici înseamnă administrarea simultană sau consecutivă a tuturor agenților, care într-un mod sau altul vor asigura efectele benefice ale combinației medicamentoase. Administrarea combinată presupune, în particular, livrarea combinată, de exemplu, într-o tabletă, capsulă, injecție sau în altă formă, având un raport fix de substanțe active, precum și livrarea simultană în câteva forme de dozare separate pentru fiecare compus, respectiv.

Astfel, administrarea compusului 1 al prezentei invenții poate fi efectuată în combinație cu terapii suplimentare cunoscute specialiștilor în domeniul prevenirii și tratamentului bolilor respective, incluzând utilizarea medicamentelor antibacteriene, citostatice și citotoxice, medicamentelor pentru suprimarea simptomelor sau a efectelor secundare ale unuia dintre medicamente.

Dacă forma de dozare reprezintă o doză fixă, asemenea combinație utilizează compușii prezentei invenții într-un interval de doză acceptabil. Compusul 1, conform prezentei invenții, poate fi administrat, de asemenea, în organismul unui pacient consecutiv cu alți agenți, în cazul în care combinația acestor preparate este imposibilă. Invenția nu se limitează la consecutivitatea administrării; compusul, conform prezentei invenții, poate fi administrat în organismul unui pacient împreună înainte sau după administrarea unui alt preparat.

Exemple

Prepararea compusului prezentei invenții.

Prepararea compusului 1, care este obiectul prezentei invenții, precum și unei serii de alți compuși chimici, este descrisă în cererea (WO 2014/168522). În această cerere de brevet de invenție sunt descriși derivații glutarimidelor cu acțiune antivirală, utilizarea lor pentru tratamentul rinovirusului și al altor boli ale

căilor respiratorii superioare.

Caracteristica activității biologice a compusului prezentei invenții.

Activitatea biologică a compusului 1, care reprezintă obiectul prezentei invenții, a fost studiată în cadrul unor studii preclinice ample, precum și în cadrul unui studiu clinic multicentric dublu-orb randomizat al fazei II timp de 12 săptămâni de tratament al pacienților cu astm bronșic. S-a demonstrat, că utilizarea terapeutică a compusului 1 majorează în mod eficient numărul de respondenți la terapia standard cu corticosteroizi inhalatori. Depășirea rezistenței la corticosteroizi inhalatori nu poate fi prezisă sau explicată prin capacitatea compusului 1 de a exercita efecte antivirale sau de a suprima inflamația eozinofilă.

Exemplul 1

Studierea activității compusului 1 în cadrul investigării clinice.

Într-un studiu clinic multicentric dublu-orb randomizat al fazei II în grupe paralele, în care s-a evaluat eficacitatea și inofensivitatea diferitor doze de compus 1, comparative cu placebo, timp de perioadă de tratament de 12 săptămâni la pacienții cu astm bronșic (PULM-XC8-02, NCT03450434), s-a constatat surprinzător, că utilizarea terapeutică a compusului 1 majorează în mod eficient numărul de respondenți la terapia standard cu corticosteroizi inhalatori. Astfel, compusul 1 este potențial util pentru terapia bolilor asociate cu dezvoltarea rezistenței la steroizi, în particular pentru terapia astmului rezistent la steroizi.

În cadrul studiului clinic pacienții, care corespundeau criteriilor de selecție, au fost randomizați în una din cele patru grupe într-un raport de 1: 1: 1: 1:

- compusul 1 în doză de 2 mg pe zi,
- compusul 1 la o doză de 10 mg pe zi,
- compusul 1 în doză de 100 mg pe zi,
- placebo.

În etapa de terapie de studiu pacienții au administrat compusul 1 sau placebo timp de 12 săptămâni pe fondul terapiei de bază cu steroizi cu doze mici de corticosteroizi inhalatori. Compusul 1 sau placebo s-au administrat oral o dată pe zi, cu 30 de minute înainte de micul dejun.

Un efect semnificativ clinic a fost remarcat la o doză de compus 1 de 100 mg pe zi.

O analiză exploratorie a rezultatelor unui studiu clinic la pacienți cu astm bronșic a arătat, că compusul 1 a crescut efectiv numărul de persoane care au răspuns la terapia standard. De exemplu, utilizarea terapiei de bază cu steroizi și placebo a condus la o creștere a VEF1 cu 100 ml sau mai mult doar la 13 pacienți din 29, în timp ce utilizarea terapiei de bază cu steroizi și a compusului 1 a condus la un răspuns la 20 de pacienți din 29 și astfel a crescut semnificativ numărul pacienților cu răspuns la terapia de bază cu steroizi (fig. 1). Astfel, unul dintre efectele utilizării compusului 1 este depășirea rezistenței la corticosteroizi, care formează baza terapiei de bază a pacienților incluși în studiu.

Pentru studiarea influenței nivelului inițial de IFN- γ la pacienții cu astm într-un studiu clinic, a fost efectuată o analiză suplimentară a rezultatelor obținute; s-a studiat răspunsul pacienților la terapie în funcție de nivelul inițial de IFN- γ din sânge la momentul includerii în studiu (determinat cu sistemul de testare Bio-Plex Pro Human Chemokine Panel (Bio-Rad)).

Pe măsura creșterii nivelului inițial de IFN- γ , răspunsul pacienților din grupul de terapie de bază cu steroizi și placebo la terapia de bază s-a redus (fig. 2). Utilizarea terapiei de bază cu steroizi la pacienții cu un nivel de IFN- γ > 100 pg/ml nu a condus la modificări pozitive a funcției respiratorii atât în ceea ce privește modificarea VEF1 (s-a observat o scădere de 0,1 L sau mai mult, fig. 2), adică acești pacienți au prezentat rezistență (fără răspuns pozitiv la terapie) la terapia cu steroizi. Utilizarea compusului 1 în doză de 100 mg pe zi pe fondul terapiei de bază cu steroizi a făcut posibilă obținerea unui răspuns semnificativ mai mare și clinic mai semnificativ la tratament la pacienți, în special la cei cu un nivel de IFN- γ mai mare de 100 pg/ml (fig. 3). Acest fapt atestă depășirea rezistenței la steroizi, care poate fi cauzată, inclusive și de semnalizarea aberantă a IFN- γ .

Pentru a studia influența nivelului inițial al IFN- Γ la pacienții cu astm într-un studiu clinic, a fost efectuată o analiză suplimentară a rezultatelor obținute; răspunsul pacienților la terapie a fost investigat în funcție de nivelul inițial de IFN- Γ din sânge la momentul includerii în studiu (determinat de sistemul de testare a Bio-Plex Pro Human Chemokine Panel (Bio-Rad)).

Mai mult decât atât, în cadrul studiului clinic s-a realizat analiza, de asemenea, a efectului compusului 1 asupra transducției semnalului IFN- γ . S-a arătat, că compusul 1 pe fondul terapiei de bază cu steroizi suprimă concentrația citokinei dependente de interferon- γ CXCL10 (proteină indusă de interferon-gamma - IP10) la pacienții cu nivel inițial de IFN- γ > 100 pg/ml, în timp ce pe fondul utilizării terapiei de bază cu steroizi și placebo la acest grup de pacienți se constată o creștere nesemnificativă a nivelului de CXCL10 (fig. 4). În plus, utilizarea terapeutică a compusului 1 pe fundalul terapiei de bază conduce, de asemenea, la o dinamică negativă a concentrațiilor de IFN- γ în plasma sanguină a pacienților, comparativ cu utilizarea doar a terapiei de bază și placebo, indiferent de nivelul de IFN- γ în timpul de includere (fig. 5).

Astfel, suprimarea rezistenței la steroizi, indusă de utilizarea compusului 1, potențial ar putea fi asociată cu o influență asupra activității aberante (semnalizare) a IFN- γ .

Exemplul 2

Studiul activității compusului 1 într-un model de inflamație acută a tractului gastro-intestinal indusă de oxazonă.

Studiul activității compusului 1 în modelul colitei ulcerative acute induse de oxazonă a fost realizat folosind metoda standard (Immunity. 2002, p. 629-638).

Studiul s-a realizat pe șoareci femele de linia balb/c (6...8 săptămâni). Compusul 1 s-a administrat intragastric, de trei ori: peste 1 oră, 25 de ore și 49 de ore după administrarea rectală a oxazolonei. Greutatea corporală a animalelor a fost evaluată înainte de administrarea oxazolonei și peste 24, 48 și 72 de ore după administrarea oxazolonei. Peste 72 de ore după administrarea oxazolonei a fost efectuată o evaluare macroscopică a deteriorării pereților intestinali utilizând o scală punctuală:

0 puncte - fără deteriorări,

1 punct - hiperemie, ulcere lipsesc,

2 puncte - hiperemie, îngroșarea peretelui intestinal, fără ulcere,

3 puncte - un ulcer fără îngroșarea peretelui intestinal,

4 puncte - 2 sau mai multe locuri de ulcerare sau de inflamație,

5 puncte - 2 sau mai multe locuri de ulcerare și inflamație severă sau un loc de ulcerare/inflamație, care afectează mai mult de 1 cm din lungimea intestinului,

6-10 puncte - deteriorarea afectează mai mult de 2 cm din lungimea intestinului, scorul crește cu 1 punct pentru fiecare 1 cm afectat.

Pentru toate datele s-au utilizat statistici descriptive: a fost calculată media aritmetică (M) și eroarea standard a mediei (m). Testul Shapiro-Wilk a fost utilizat pentru a verifica distribuția normală a valorilor obținute în timpul experimentului. În cazul unei distribuții normale pentru evaluarea diferențelor între grupe a fost utilizată ANOVA unidirecțională (cu post-analiza Dunnett). În cazul unei distribuții diferite de cea normală pentru compararea a câteva grupe a fost utilizată ANOVA cu o singură cale (cu post-analiza Tukey). Diferențele au fost determinate la un nivel de încredere de 5%. Rezultatele cercetării sunt prezentate în tabelele 1 și 2.

Influența compusului 1 asupra leziunilor pereților colonului într-un model de colită ulcerativă acută indusă de oxazonă la șoareci ($M \pm m$, $n = 10$)

Tabelul 1

Grupe	Doza, mg/kg	n	Gradul de afectare a colonului, puncte
Intacte	-	10	0,00 $\pm$ 0,00
Control	-	10	2,11 $\pm$ 0,26*
Compusul 1	0,3	10	1,70 $\pm$ 0,30
	3	10	1,89 $\pm$ 0,31
	30	10	1,40 $\pm$ 0,16&
Prednisolon	10	10	1,80 $\pm$ 0,25

Notă:

*- semnificația diferenței ($P < 0,05$) cu grupa intactă

&- semnificația diferenței ($P < 0,05$) cu grupa de control

Influența compusului 1 asupra greutății corporale a animalelor într-un model de colită ulcerativă acută indusă de oxazonă la șoareci ($M \pm m$, $n = 10$)

Tabelul 2

Grupe	Doză, mg/kg	n	Greutatea corporală, g			
			Până la administrarea oxazolonei	peste 24 ore după administrarea oxazolonei	peste 48 ore după administrarea oxazolonei	peste 72 ore după administrarea oxazolonei
Intacte	-	10	19,1 $\pm$ 0,4	19,1 $\pm$ 0,3	19,4 $\pm$ 0,4	19,5 $\pm$ 0,4
Control	-	10	18,9 $\pm$ 0,5	17,2 $\pm$ 0,3*	16,6 $\pm$ 0,3	16,1 $\pm$ 0,3*
Compusul 1	0,3	10	19,0 $\pm$ 0,6	17,9 $\pm$ 0,2	17,5 $\pm$ 0,3	16,9 $\pm$ 0,2

	3	10	18,7±0,4	17,9±0,3	17,6±0,2	16,7±0,2
	30	10	19,8±0,6	18,8±0,2&	18,4±0,4&	18,4±0,5&
Prednisolon	10	10	19,0±0,4	18,5±0,4	17,9±0,4	17,3±0,6

Notă:

*- semnificația diferenței ($P < 0,05$) cu grupa intactă

&- semnificația diferenței ($P < 0,05$) cu grupa de control

5 Rezultatele studiului au arătat că, atunci când este administrat intragastric, compusul 1 reduce gradul de deteriorare a pereților colonului și previne pierderea în greutate la animale. Astfel, compusul 1 manifestă efect terapeutic într-un model de colită ulcerative la șoareci. În ceea ce privește severitatea acțiunii, compusul 1 nu este inferior prednisolonului.

Exemplul 3

10 Studiul activității compusului 1 într-un model de tuse la cobai indus prin inhalarea acidului citric și IFN- Γ .

Studiul activității compusului 1 într-un model de tuse la cobai indus prin inhalarea acidului citric și IFN- Γ , a fost realizat în conformitate cu metodologia (Am. J. Respir. Crit. Care. Med. 2018, vol. 198(7), p. 868-879).

15 Studiul a fost realizat pe cobai din linia Aguti. Toate animalele experimentale au inhalat o soluție de acid citric (0,3 M) preparată în soluție salină fiziologică timp de 8 minute. Grupa de control al patologiei și grupele, care au primit terapie, 7 ore înainte de inhalarea citratului au inhalat IFN- Γ (10 $\mu\text{g/kg}$) timp de 3 minute. Compusul 1 a fost administrat intragastric, o dată, imediat după inhalarea IFN- Γ , adică cu 7 ore înainte de inhalarea soluției de acid citric. Evaluarea activității antitusive a fost efectuată prin numărarea numărului de crize de tuse în decurs de 8 minute de la începutul inhalării acidului citric. Pentru toate datele s-au utilizat statistici descriptive: a fost calculată media aritmetică (M) și eroarea standard a mediei (m). Testul Shapiro-Wilk a fost utilizat pentru a verifica distribuția normală a valorilor obținute în timpul experimentului. În cazul unei distribuții normale pentru evaluarea diferențelor între grupe a fost utilizată ANOVA unidirecțională (cu post-analiza Dunnett). În cazul unei distribuții diferite de cea normală pentru compararea a câteva grupe a fost utilizată ANOVA cu o singură cale (cu post-analiza Tukey). Diferențele au fost determinate la un nivel de încredere de 5%. Rezultatele cercetării sunt prezentate în tabelul 3.

25 Rezultatele studiului au arătat că, atunci când este administrat intragastric, compusul 1 reduce numărul mișcărilor de tuse. Astfel, compusul 1 are un efect terapeutic într-un model de tuse virală acută și subacută la cobai, indusă prin inhalarea acidului citric și a IFN- Γ .

30

Efectul compusului 1 asupra numărului de mișcări de tuse într-un model de tuse virală la cobai indusă prin inhalarea acidului citric și IFN- Γ ($M \pm m$, $n=5$).

Tabelul 3

Grupe	Doză, mg/kg	n	Numărul mișcărilor de tuse timp de 8 min
Intacte	-	5	0
Citrat-placebo	-	5	24,0±3,2
Control (Citrat+IFN- Γ)	-	5	34,6±2,9
Compusul 1	1,4	5	19,2±2,7&
	14	5	18,4±2,9&

Notă:

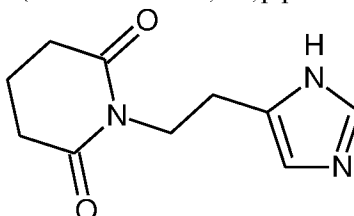
35 &- semnificația diferenței ($P < 0,05$) cu grupa de control.

(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

1. Am. J. Respir. Crit. Care. Med. 2017 Aug. 15, vol.196(4), p. 414-424
2. Kotter I., Duck H., Saal J. et al. Therapy of Behcet's disease. Ger. J. Ophthalmol. 1996, vol.5, №2, p.92-97

(57) Revendicări:

1. Utilizare a compusului 1-(2-(1H-imidazol-4-il)etil)piperidin-2,6-dionă cu formula:



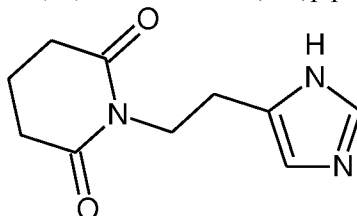
sau a sării farmaceutic acceptabile a acestuia pentru suprimarea semnalizării aberante a interferonului gamma.

2. Utilizare, conform revendicării 1, pentru tratamentul unei boli asociate cu semnalizarea aberantă a interferonului gamma.

3. Utilizare, conform revendicării 2, în care boala asociată cu semnalizarea aberantă a interferonului gamma este sindromul Sjogren, dermatomiozită, lupusul eritematos sistemic sau scleroză sistemică sau tusea.

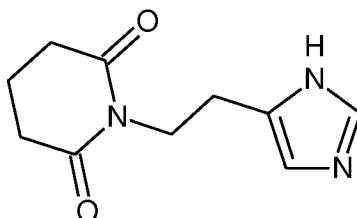
4. Utilizare, conform revendicării 1, pentru reducerea sau eliminarea apariției rezistenței la terapia cu steroizi, cu condiția ca terapia cu steroizi menționată nu este direcționată pentru tratamentul astmului.

5. Utilizare a compusului 1-(2-(1H-imidazol-4-il)etil)piperidin-2,6-dionă cu formula:



sau a sării farmaceutic acceptabile a acestuia pentru tratamentul tulburării la pacienții cu rezistență la steroizi, în care tulburarea reprezintă boli ale tractului gastro-intestinal, cu condiția că tulburarea nu reprezintă astm.

6. Utilizare a unei compoziții farmaceutice pentru suprimarea semnalizării aberante a interferonului gamma, conținând o cantitate terapeutic eficientă de compus 1-(2-(1H-imidazol-4-il)etil)piperidin-2,6-dionă cu formula:

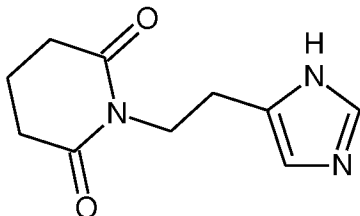


sau de sare farmaceutic acceptabilă a acestuia și cel puțin un purtător farmaceutic acceptabil.

7. Utilizare, conform revendicării 6, pentru tratamentul unei boli asociate cu semnalizarea aberantă a interferonului gamma.

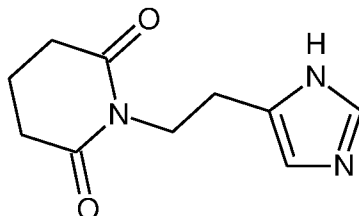
8. Utilizare, conform revendicării 7, în care boala asociată cu semnalizarea aberantă a interferonului gamma reprezintă sindromul Sjogren, dermatomiozită, lupus eritematos sistemic, scleroză sistemică sau tuse.

9. Utilizare a unei compoziții farmaceutice pentru tratamentul unei tulburări la pacienții cu rezistență la steroizi, care conține o cantitate terapeutic eficientă de 1-(2-(1H-imidazol-4-il)etil)piperidin-2,6-dionă cu formula:



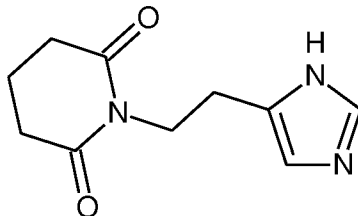
sau de sare farmaceutic acceptabilă a acestuia și cel puțin un purtător farmaceutic acceptabil, în care tulburarea reprezintă boli ale tractului gastro-intestinal, cu condiția că tulburarea nu reprezintă astm.

10. Utilizare a compusului



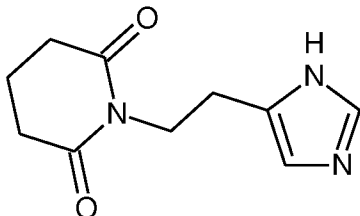
sau a sării farmaceutic acceptabile a acestuia pentru prepararea unei compoziții farmaceutice pentru suprimarea semnalizării aberante a interferonului gamma, conținând o cantitate terapeutic eficientă de compusul menționat și cel puțin un purtător farmaceutic acceptabil.

11. Utilizare a compusului



sau a sării farmaceutic acceptabile a acestuia pentru prepararea unei compoziții farmaceutice pentru tratarea unei tulburări la pacienții rezistenți la steroizi, cuprinzând o cantitate terapeutic eficientă de compusul menționat și cel puțin un purtător acceptabil farmaceutic, în care tulburarea reprezintă boli ale tractului gastro-intestinal, cu condiția că tulburarea nu este astm.

12. Metodă de tratament al unei boli asociate cu semnalizarea aberantă a interferonului gamma, cuprinzând administrarea în organism a unei cantități terapeutic eficiente de compus 1-(2-(1H-imidazol-4-il)etil)piperidin-2,6- dionă cu formula:



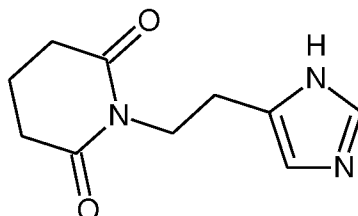
sau de sare farmaceutic acceptabilă a acestuia.

13. Metodă, conform revendicării 12, în care boala asociată cu semnalizarea aberantă a interferonului gamma este sindromul Sjogren, dermatomiozita, lupus eritematos sistemic, scleroza sistemică sau tusea.

14. Metodă, conform revendicării 12, în care compusul menționat se administrează în doză de 10...200 mg/zi.

15. Metodă, conform oricăreia dintre revendicări, 12-14, în care compusul se administrează de 1...2 ori pe zi.

16. Metodă de tratament a unei tulburări la pacienții cu rezistență la steroizi, cuprinzând administrarea în organism a unei cantități terapeutic eficiente de compus 1-(2-(1H-imidazol-4-il)etil)piperidin-2,6-dionă cu formula:

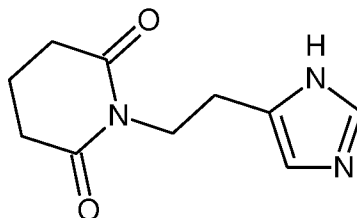


sau de sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, în care tulburarea reprezintă boli ale tractului gastro-intestinal, cu condiția că tulburarea nu este astm.

17. Metodă, conform revendicării 16, în care compusul menționat se administrează în doză de 10...200 mg/zi.

18. Metodă, conform oricăreia din revendicările 16-17, în care compusul se administrează de 1...2 ori pe zi.

19. Combinație pentru tratamentul unei tulburări la pacienții cu rezistență la steroizi, care conține o cantitate terapeutic eficientă de compus 1-(2-(1H-imidazol-4-il)etil)piperidin-2,6-dionă cu formula:



sau de sare farmaceutic acceptabilă a acestuia și o cantitate terapeutic eficientă de un steroid, în care tulburarea reprezintă boli ale tractului gastro-intestinal, cu condiția ca tulburarea nu este astm.

20. Combinație, conform revendicării 19, în care steroidul este un corticosteroid.

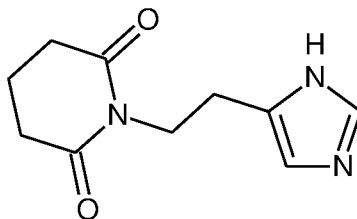
21. Metodă de tratament al unei tulburări la pacienții cu rezistență la steroizi, cuprinzând administrarea în organism a unei combinații, conform revendicării 19.

22. Metodă, conform revendicării 21, în care compusul menționat și steroidul se administrează simultan sau separat.

23. Metodă, conform oricăreia din revendicările 21-22, în care compusul menționat se administrează în doză de 10...200 mg/zi.

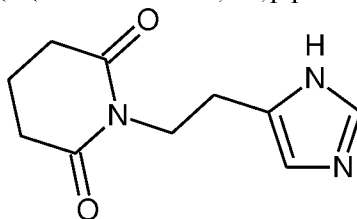
24. Metodă, conform oricăreia din revendicările 21-22, în care compusul se administrează de 1...2 ori pe zi.

25. Utilizare a compusului 1-(2-(1H-imidazol-4-il)etil)piperidin-2,6-dionă cu formula:



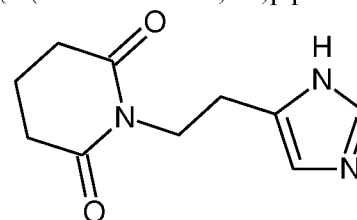
sau a sării farmaceutic acceptabile a acestuia pentru tratamentul tusei.

26. Utilizare a unei compoziții farmaceutice pentru tratamentul tusei, conținând o cantitate terapeutic eficientă de compus 1-(2-(1H-imidazol-4-il)etil)piperidin-2,6-dionă cu formula:



sau de sare farmaceutic acceptabilă a acestuia și cel puțin un purtător acceptabil farmaceutic.

27. Metodă pentru tratamentul tusei, incluzând administrarea în organism a unei cantități terapeutic eficiente de compus 1-(2-(1H-imidazol-4-il)etil)piperidin-2,6-dionă cu formula:



sau de sare farmaceutic acceptabilă a acestuia.

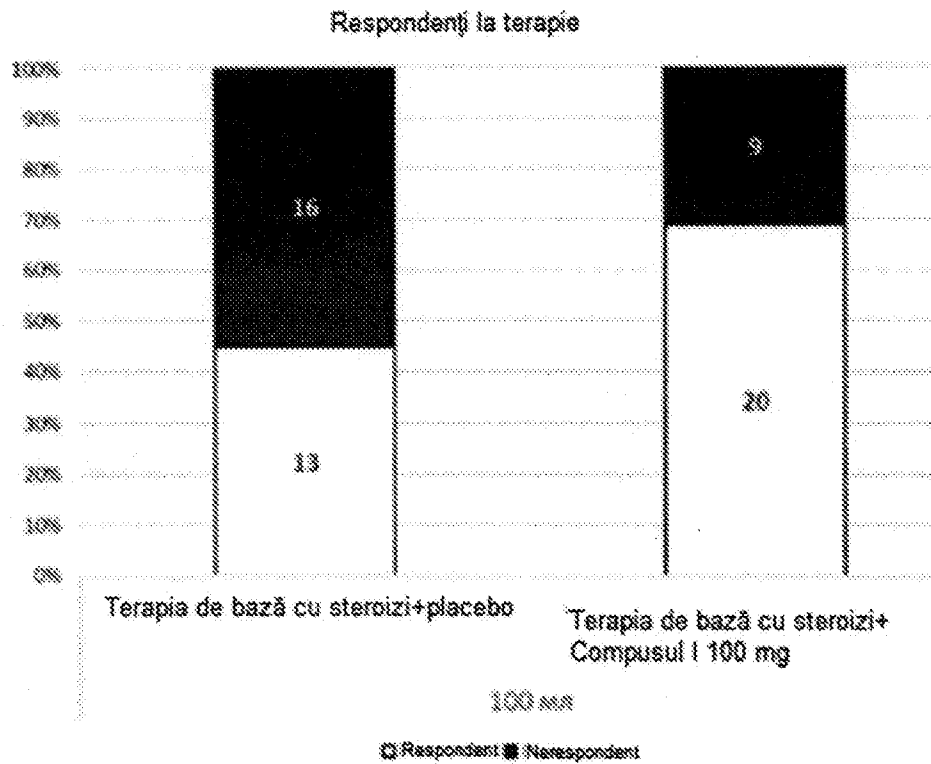


Fig. 1

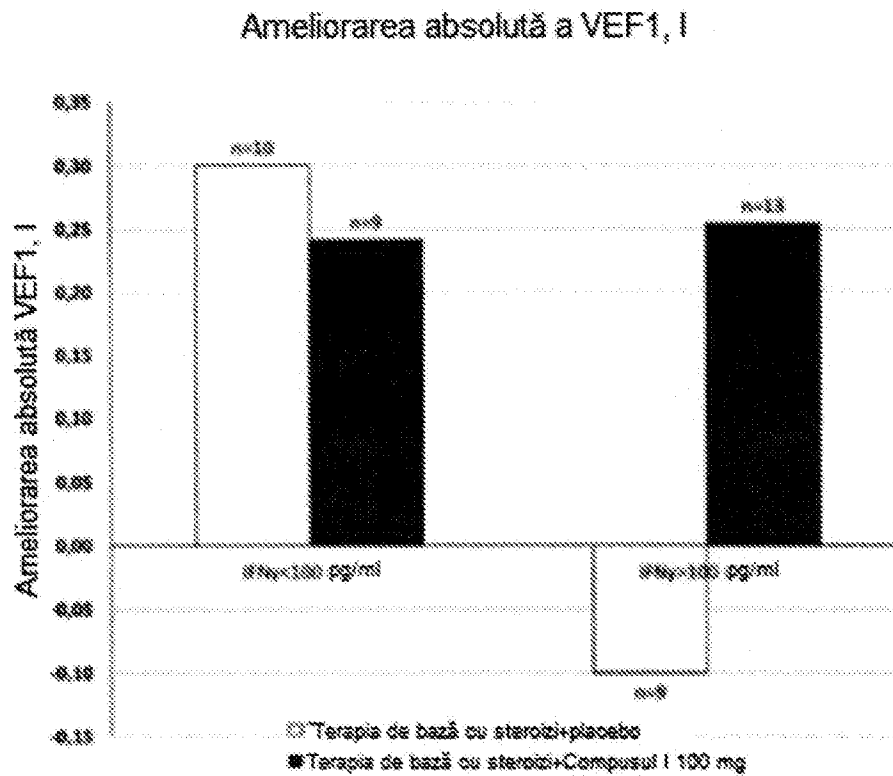


Fig. 2

Ameliorarea absolută a VEF1, l

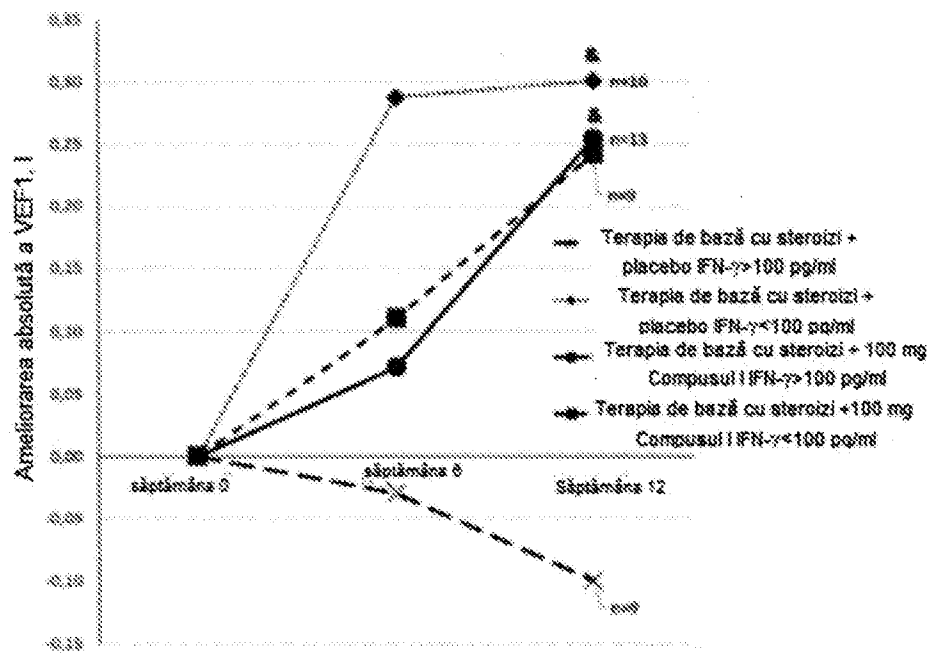


Fig. 3

Modificarea absolută CXCL10, pg/ml

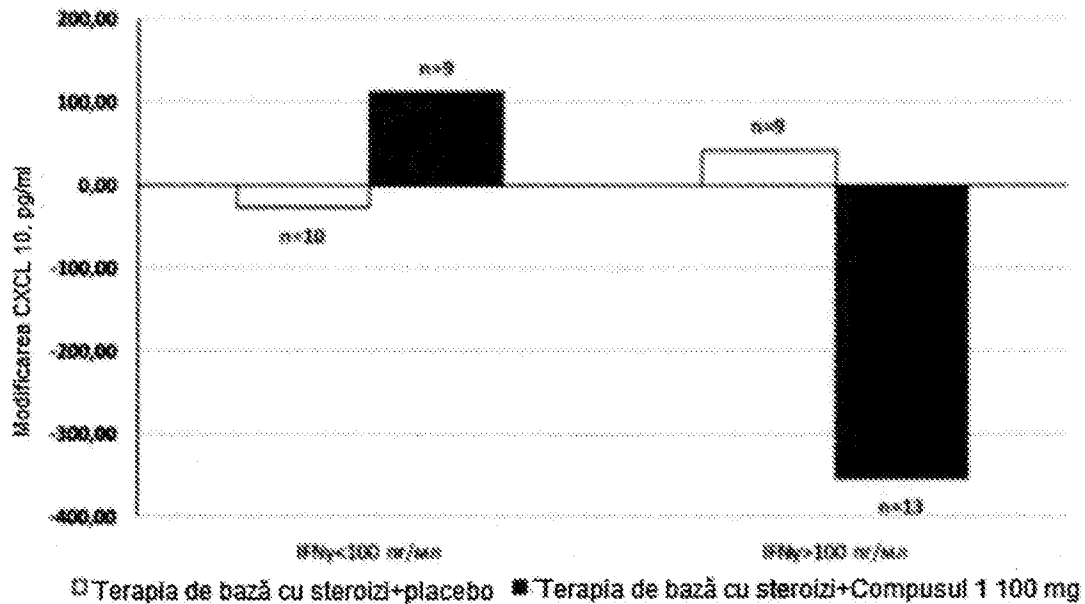


Fig. 4

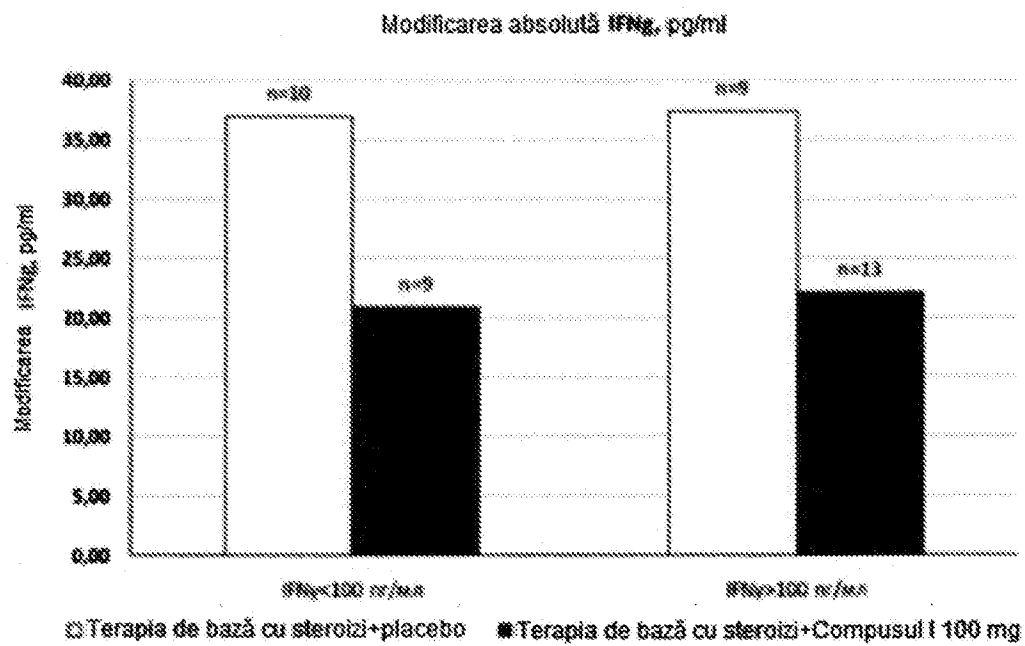


Fig. 5

RAPORT DE DOCUMENTARE

I. Datele de identificare a cererii		
(21) Nr. depozit: a 2021 0032 (32) Data de prioritate recunoscută: 2018.11.23 (22) Data depozit: 2019.11.22 Raport de documentare internațională: ☒ da (85) Data deschiderii fazei naționale: 2021.05.24 (86) Cerere internațională: PCT/RU2019/050225, 2019.11.22 (87) Publicarea cererii internaționale: WO 2020/106191 A1, 2020.05.28 (71) Solicitant: LTD VALENTA-INTELLEKT, RU; IP NEBOLSIN Vladimir Evghenievich, RU (54) Titlu: Utilizarea derivatului de glutarimidă pentru depășirea rezistenței la steroizi		
II. Clasificarea obiectului invenției:		
(51) Int.Cl: A61K 31/454 (2006.01) A61P 37/00 (2006.01) A61K 31/56 (2006.01) A61P 37/08 (2006.01) A61K 31/375 (2006.01)		
III. Colecții și Baze de date de brevete cercetate (denumirea, termeni caracteristici, ecuații de căutare reprezentative)		
MD - Intern « Documentare Invenții » (inclusiv cereri nepublicate; trunchiere automată stânga/dreapta): Int.Cl: A61K 31/454 (2006.01) A61P 37/00 (2006.01) A61K 31/56 (2006.01) A61P 37/08 (2006.01) A61K 31/375 (2006.01) glutarimidă, rezistent la steroizi, corticosteriod, 1-(2-(1H-imidazol-4-il)etil)piperidin-2,6-dionă "Worldwide" (Espacenet), PatSearch: Int.Cl: A61K 31/454 (2006.01) A61P 37/00 (2006.01) A61K 31/56 (2006.01) A61P 37/08 (2006.01) A61K 31/375 (2006.01) glutarimide, resistant to steroids, corticosteriod, 1-(2-(1H-imidazol-4-yl)ethyl)piperidine-2,6-dione EA, CIS (Eapatis): Int.Cl: A61K 31/454 (2006.01) A61P 37/00 (2006.01) A61K 31/56 (2006.01) A61P 37/08 (2006.01) A61K 31/375 (2006.01) глутаримид, резистентный к стероидам, кортикостероиды, 1-(2-(1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-дион SU (certificate de autor): Int.Cl: A61K 31/454 (2006.01) A61P 37/00 (2006.01) A61K 31/56 (2006.01) A61P 37/08 (2006.01) A61K 31/375 (2006.01) глутаримид, резистентный к стероидам, кортикостероиды, 1-(2-(1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-дион		
IV. Baze de date și colecții de literatură nonbrevet cercetate		
https://www.ncbi.nlm.nih.gov www.nigma.ru www.wikipedia.org www.google.com		
V. Documente considerate a fi relevante		
Categorია*	Date de identificare ale documentelor citate si, unde este cazul, indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
A, D	Am. J. Respir. Crit. Care. Med. 2017 Aug. 15, vol.196(4),	1-27

	p. 414-424	
A, D, C	Kotter I., Duck H., Saal J. et al. Therapy of Behcet's disease. Ger. J. Ophthalmol. 1996, vol.5, №2, p.92-97	1-27
Y	WO 2015/072893 A1 2015.05.21	1-4, 5-6, 7-9, 10, 11-12, 14, 13, 15-18, 19-22, 23-25, 26-29
Y	US 5998395 A 1999.12.07	5-6, 10, 11-12, 14, 19-22
Y	US 2004/0220155 A1 2004.11.04	5-6, 10, 11-12, 14, 19-22, 23-25, 26-29
Y	US 2014/0112913 A1 2014.04.24	1-4, 7-9, 13, 15-18
Y	RU 2404792 C1 2010.11.27	5-6, 10, 11-12, 14, 19-22
Y	RU 2562773 C2 2015.09.10	30, 31, 32

*** categoriile speciale ale documentelor citate:**

A – document care definește stadiul anterior general	T – document publicat după data depozitului sau a priorității invocate, care nu aparține stadiului pertinent al tehnicii, dar care este citat pentru a pune în evidență principiul sau teoria pe care se bazează invenția
X – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată nouă sau implicând activitate inventivă când documentul este luat în considerație de unul singur	E – document anterior dar publicat la data depozit național reglementar sau după aceasta dată
Y – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată ca implicând activitate inventivă când documentul este asociat cu unul sau mai multe documente de aceeași categorie	D – document menționat în descrierea cererii de brevet
O - document referitor la o divulgare orală, un act de folosire, la o expoziție sau la orice alte mijloace de divulgare	C – document considerat ca cea mai apropiată soluție
	& – document, care face parte din aceeași familie de brevete
P - document publicat înainte de data de depozit, dar după data priorității invocate	L – document citat cu alte scopuri

Data finalizării documentării, 2023.02.01

Examinator , GROSU Petru