

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 025224

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента

2016.12.30

(21) Номер заявки

201201416

(22) Дата подачи заявки

2011.04.14

(51) Int. Cl. A61K 31/501 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

A61P 31/16 (2006.01)

(54) ПРИМЕНЕНИЕ 3-ЭТОКСИ-6-{2-[1-(6-МЕТИЛПИРИДАЗИН-3-ИЛ)ПИПЕРИДИН-4-ИЛ]ЭТОКСИ}БЕНЗО[d]ИЗОКСАЗОЛА ИЛИ ЕГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИ ПРИЕМЛЕМОЙ СОЛИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ИЛИ ОБЛЕГЧЕНИИ СИМПТОМОВ АСТМЫ

(31) 2010901601

(32) 2010.04.15

(33) AU

(43) 2013.03.29

(86) PCT/AU2011/000434

(87) WO 2011/127538 2011.10.20

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

БАЙОТА САЙЕНТИФИК
МЕНЕДЖМЕНТ ПТИ ЛТД. (AU)

(72) Изобретатель:

Ламберт Джон Николас, Райан Джейн,
Уилсон Джанет Мари (AU)

(74) Представитель:

Агуреев А.П. (RU)

(56) WO-A1-2002050045

WO-A1-2009143571

WO-A1-2010009288

MALLIA P. ET AL.: "Exacerbations of Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): Focus on Virus Induced Exacerbations", Current Pharmaceutical Design, 2007, vol. 13, p. 73-97. See, in particular; abstract; pg. 78, left-hand column, third paragraph; pg. 81, right-hand column, second paragraph; pg. 88, right-hand column, paragraph 2 - pg. 89, left-hand column, fourth paragraph.

GERN AND BUSSE: "Association of Rhinovirus Infections with Asthma", Clinical Microbiology Reviews, 1999, vol. 12, no. 1, p. 9-18. See entire document.

(57) Изобретение относится к способу лечения или облегчения симптомов астмы, типичным клиническим проявлением которых обычно служит сниженная функция легких, в котором применяют 3-этокси-6-{2-[1-(6-метилпиримидазин-3-ил)пиперидин-4-ил]этокси}бензо[d]изоксазол или его фармацевтически приемлемую соль, которые вводят перорально.

B1

025224

025224 B1

Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение относится к лечению или облегчению симптомов астмы, типичным клиническим проявлением которых служит сниженная функция легких.

Предшествующий уровень техники

Астма представляет собой хроническое заболевание бронхиальных дыхательных путей. Полагают, что во всем мире по меньшей мере 300 млн людей страдают от астмы. Симптомы астмы возникают в результате воспаления и обратимого сужения дыхательных путей и варьируют от свистящего дыхания до удушья и угрожающих жизни приступов астмы.

Полагают, что частота заболеваний астмой удвоилась за последние 30 лет. Примеры воздействия заболевания на экономику включают пропуски школы или невыходы на работу и растущая зависимость от системы здравоохранения. Хотя астме подвержены люди всех возрастов и этнических групп, считается, что она представляет собой наиболее распространённое хроническое заболевание, которому подвержены дети. По оценкам, в 2000 г. только в Соединенных Штатах свыше 5,3 млн детей в возрасте моложе 18 лет страдали от астмы, и за прошедшие 15 лет уровень распространенности астмы среди детей, не достигших 5 лет, увеличился на 160%. В настоящее время нет оснований ожидать, что эта тенденция ослабеет в будущем, и в настоящее время многочисленные клинические испытания в области лечения астмы находятся в стадии разработки.

Механизмы, лежащие в основе патогенеза астмы, сложны и, несмотря на интенсивные исследования, недостаточно изучены. Воспаление дыхательных путей, гиперреактивность дыхательных путей и ремоделирование дыхательных путей могут быть рассмотрены в качестве основных признаков, лежащих в основе патогенеза астмы. В настоящее время установлены более точные признаки патогенеза астмы, включающие следующее: образование IgE, гипертрофия/гиперплазия гладкой мускулатуры (ASM) и бокаловидных клеток дыхательных путей, повышенная секреция слизи, инфильтрация эозинофилов, нейтрофилов и мононуклеарных клеток в подслизистый слой дыхательных путей, активация тучных клеток и макрофагов, отслоение эпителиальных клеток дыхательных путей и выход ряда медиаторов из Th2-клеток и активированных воспалительных клеток, что приводит к нарушению эпителиальной выстилки слизистой оболочки и стимулирует чрезмерные reparационные ответы (Hansbro N.G., et al., Pharmacology & Therapeutics (2008), 117:313-353).

Для астмы не существует лечения. Однако существуют терапевтические подходы, помогающие людям, страдающим этим заболеванием, справляться с астмой, в особенности с симптомами и обострениями основного или ранее существовавшего состояния. Доступное в настоящее время медикаментозное лечение включает бронхорасширяющие средства, такие как теофиллин, антихолинергические средства (такие как ипратропий), селективные агонисты β_2 -адренергических рецепторов быстрого действия (такие как левальбутерол, пирбутерол и альбутерол, также известный как сальбутамол), вводимые с помощью ингаляции агонисты β_2 -адренергических рецепторов длительного действия (LABA) (такие как сальметерол и формотерол), модификаторы лейкотриенов или антагонисты рецепторов лейкотриенов (LTRA; такие как монтелукаст, пранлукаст, зафирукаст и зилеутон); ингаляционные кортикостероиды (такие как флутиказон, будесонид, тримцинолон, флунизолид, беклометазон, мометазон и циклесонид); и пероральные/внутривенные кортикостероиды (такие как преднизон и метилпреднизолон), которые предназначены для лечения только тяжелых приступов астмы из-за серьезных побочных эффектов. Ингаляционные кортикостероиды можно комбинировать с агонистами β_2 -адренергических рецепторов длительного действия или с агонистами β_2 -адренергических рецепторов быстрого действия. Омализумаб, моноклональное антитело против IgE, может быть введен подкожно в случаях, когда неэффективны ингаляционные кортикостероиды, агонисты β_2 -адренергических рецепторов длительного действия и модификаторы лейкотриенов или их следует избегать из-за побочных эффектов. Однако прием омализумаба представляет собой относительно дорогостоящий курс лечения (Fanta C.H., New Eng. J. Med. (2009), 360(10):1002-1014).

Кроме того, важен способ доставки этих противоастматических лекарственных средств, и, например, доставка кортикостероидов с помощью ингаляции или аэрозоли предпочтительна, поскольку она по сравнению с пероральной терапией позволяет максимально проявиться местным эффектам лекарственного средства в легких и минимизирует системные побочные эффекты (Takizawa H., Recent Patents on Inflammation & Allergy Drug Discovery (2009), 3(3):232-239 and Fanta C.H., New Eng. J. Med. (2009), 360(10):1002-1014).

Однако ответ на противоастматические лекарственные средства не одинаков среди страдающих астмой. Полагают, что один или несколько из этих классов лекарственных средств не оказывает никакого терапевтического эффекта у вплоть до 50% астматиков. Применение различных противоастматических лекарственных средств связано с проявлением серьезных побочных эффектов (Duan Q.L. and Tantisira K.G., Current Pharmaceutical Design (2009), 15(32):3742-3753).

Поскольку в настоящее время для астмы не существует лечения, то рекомендуется, чтобы люди, страдающие этим заболеванием, контролировали эти основные или ранее существовавшие состояния, избегая определенных событий или факторов риска, которые могут спровоцировать обострение их симптомов. Различные факторы, включающие физические нагрузки, холодный воздух, загрязнители окру-

жающей среды, вещества, раздражающие слизистые оболочки, пищевые аллергены, аллергены и бактериальные и вирусные инфекции дыхательных путей, могут спровоцировать проявления астмы.

Воздействие определенных провоцирующих факторов, таких как пищевые аллергии, вещества, раздражающие слизистые оболочки, такие как табачный дым и аллергены, может быть минимизировано путем осведомленности и/или изменениями в стиле жизни людей, страдающих астмой. Однако другие провоцирующие факторы, такие как бактериальные или вирусные инфекции дыхательных путей, труднее избегать, учитывая легкость, с которой они могут передаваться в популяции.

В связи с астмой были изучены некоторые респираторные вирусные инфекции. Было постулировано, что в случае вирусной инфекции эпителий высвобождает ряд важных факторов, которые включают цитокины (интерфероны (IFN- α , IFN- β , IFN- λ), интерлейкины (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-11, IL-16) и фактор некроза опухоли (TNF- α)); хемокины (IL-8, хемоаттрактантные белки моноцитов (MCP-1, MCP-4), ингибирующие белки макрофагов (MIP-1 α , MIP-3 α , регулятор активности нормальной экспрессии и секреции Т-клеток (RANTES) и эотаксины (1,2, эпителиальный активирующий нейтрофилы пептид-78 (ENA-78), индуцируемый IFN- γ протеин-10 (IP-10)); молекулы главного комплекса гистосовместимости (MHC) (молекулы клеточной адгезии (MHC I, MHC II)); молекулы адгезии (ICAM-1, VCAM-1, Ep-CAM); интегрины (α 1-6, 8, 9); рецепторы распознавания структур (toll-подобные рецепторы (b1, 4-6, 8, TLRs 1-10)); липидные медиаторы (простогландины (CD 14, PGE2, PGF_{2 α}), лейкотриены (тромбоксан B₂, LTB₄, LTC₄, LTD₄, LTE₄)); факторы роста (эпидермальный GF, тромбоцитарный GF, трансформирующий GF (TGF)- α , β), основной фибробластов GF (bFGF), инсулинподобные GF) и колониестимулирующие факторы (гранулоцитов CSF (G-CSF), гранулоцитов-макрофагов CSF (GM-CSF)); антимикробные пептиды (дефензин (α , β , лизоцим), коллектилин (лактоферрин, поверхностно-активный белок-A, D); нейропептиды (эндотелины (субстанция P)); муцины (пептид, кодируемый геном кальцитонина (CGRP)); кислородные радикалы; и газы (оксид азота) (Hansbro N.G., et al., Pharmacology & Therapeutics (2008), 117:313-353).

Риновирусная инфекция или риновирус человека (HRV) также относится к респираторным вирусным инфекциям, которые были изучены в связи с астмой. По оценкам при вспышках простуды HRV считается этиологическим фактором в 30-35% и, по оценкам, только в Соединенных Штатах ежегодно регистрируют один миллиард эпизодов простуды. Однако на сегодняшний день не существует никаких надежных способов лечения риновирусной инфекции. В связи с отсутствием видимой пользы и беспокойством в отношении их безопасности, выраженным Управлением по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами (FDA) (Rohde G., Infectious Disorders - Drug Targets (2009), 9:126-132), два потенциальных кандидата на роль лекарственного средства против HRV, а именно, ингаляционный пиродавир и пероральный плеконарил, не были признаны успешными для применения в клинических условиях. В недавно опубликованной WO 2010/009288, было заявлено, что "плеконарил, введенный перорально, не оказывает воздействия при обострении астмы". Для установления эффекта плеконарила в качестве противоастматического средства, введенного в виде спрея для носа, были проведены клинические испытания, однако к настоящему времени результаты этого исследования не опубликованы (см. "Идентификатор клинических исследований правительства США № NCT/00394914" по ссылке <http://www.clinicaltrials.gov/cf2/show/NCT00394914/>).

Следовательно, люди, страдающие астмой, подвергаются большому риску тяжелых приступов астмы, провоцируемых такими событиями, как простудные заболевания. Следовательно, по-прежнему существует постоянная потребность в эффективных лекарственных средствах для облегчения, предупреждения или уменьшения симптомов или обострения астмы.

Сущность изобретения

Было обнаружено, что определенное соединение, которое эффективно против HRV, полезно для лечения, облегчения, предупреждения или уменьшения симптомов или обострения астмы.

Следовательно, в одном из аспектов обеспечивают способ лечения или облегчения симптомы астмы, включающий введение 3-этокси-6-{2-[1-(6-метилпиридин-3-ил)пиперидин-4-ил]этокси}бензо[d]изоксазола или его фармацевтически приемлемой соли нуждающемуся в этом субъекту.

В другом аспекте обеспечивают применение 3-этокси-6-{2-[1-(6-метилпиридин-3-ил)пиперидин-4-ил]этокси}бензо[d]изоксазола или его фармацевтически приемлемой соли при получении лекарственного средства для лечения или облегчения симптомов астмы.

Еще в одном аспекте обеспечивают 3-этокси-6-{2-[1-(6-метилпиридин-3-ил)пиперидин-4-ил]этокси}бензо[d]изоксазол или его фармацевтически приемлемую соль для применения при лечении или облегчении симптомов астмы.

В одном из аспектов обеспечивают способ, применяемый для снижения числа случаев обострения астмы или для предупреждения обострений астмы, включающий введение 3-этокси-6-{2-[1-(6-метилпиридин-3-ил)пиперидин-4-ил]этокси}бензо[d]изоксазола или его фармацевтически приемлемой соли подверженному риску обострения субъекту.

В другом аспекте обеспечивают применение 3-этокси-6-{2-[1-(6-метилпиридин-3-ил)пиперидин-4-ил]этокси}бензо[d]изоксазола или его фармацевтически приемлемой соли при получении лекарствен-

ного средства для уменьшения частоты случаев обострения или предупреждения обострений астмы.

Еще в одном аспекте обеспечивают 3-этокси-6-{2-[1-(6-метилпиридин-3-ил)пиперидин-4-ил]этокси}бензо[d]изоксазол или его фармацевтически приемлемую соль для применения с целью уменьшения частоты случаев обострений или для предупреждения обострений астмы.

В одном из воплощений люди, страдающие астмой, имеют HRV-инфекцию или подвергаются риску HRV-инфекции.

В другом воплощении введение представляет собой пероральное введение. В дополнительном воплощении пероральное введение представляет собой пероральное энтеральное введение. В еще одном воплощении перорально введенный 3-этокси-6-{2-[1-(6-метилпиридин-3-ил)пиперидин-4-ил]этокси}бензо[d]изоксазол или его фармацевтически приемлемая соль находится в твердой форме или в жидкой форме. В еще одном дополнительном воплощении твердая форма представляет собой таблетку или капсулу.

В другом воплощении 3-этокси-6-{2-[1-(6-метилпиридин-3-ил)пиперидин-4-ил]этокси}бензо[d]изоксазол или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозировке от 1 до 800 мг в день.

Еще в одном воплощении 3-этокси-6-{2-[1-(6-метилпиридин-3-ил)пиперидин-4-ил]этокси}бензо[d]изоксазол или его фармацевтически приемлемую соль вводят раздельно, одновременно или последовательно в комбинации по меньшей мере с одним противоастматическим лекарственным средством.

В одном из аспектов изобретение обеспечивает фармацевтическую комбинацию, включающую 3-этокси-6-{2-[1-(6-метилпиридин-3-ил)пиперидин-4-ил]этокси}бензо[d]изоксазол или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере одно противоастматическое лекарственное средство.

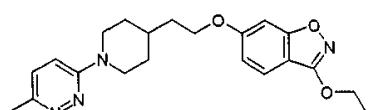
Краткое описание чертежей

Фиг. 1 - гистограмма показывает HRV AUC вирусную нагрузку, определенную с помощью культивирования популяции ITT (\pm 90 и 95% доверительные интервалы) для 3-этокси-6-{2-[1-(6-метилпиридин-3-ил)пиперидин-4-ил]этокси}бензо[d]изоксазола в количестве 25, 100 и 400 мг по сравнению с плацебом;

фиг. 2 - гистограмма показывает предварительные результаты (n=1) для свободного основания 3-этокси-6-{2-[1-(6-метилпиридин-3-ил)пиперидин-4-ил]этокси}бензо[d]изоксазола в модели на культуре ткани эпителиального ткани дыхательных путей человека (система EpiAirwayTM) для ткани, полученной от нормальных доноров, доноров с астмой и доноров с COPD.

Подробное описание изобретения

3-Этокси-6-{2-[1-(6-метилпиридин-3-ил)пиперидин-4-ил]этокси}бензо[d]изоксазол раскрыт в WO 02/50045 (полное содержание которой включено в настоящий документ путем отсылки) и имеет следующую структуру:



Показано, что 3-этокси-6-{2-[1-(6-метилпиридин-3-ил)пиперидин-4-ил]этокси}бензо[d]изоксазол обладает анти-HRV активностью *in vitro* (IC_{50} 0,001 мкг/мл по отношению к штамму 2 HRV и IC_{50} 0,005 мкг/мл по отношению к штамму 14 HRV).

В настоящее время показано, что 3-этокси-6-{2-[1-(6-метилпиридин-3-ил)пиперидин-4-ил]этокси}бензо[d]изоксазол и его фармацевтически приемлемые соли могут быть эффективны для лечения, облегчения, предупреждения или уменьшения симптомов или обострения астмы или COPD. Не будучи связанными теорией полагают, что 3-этокси-6-{2-[1-(6-метилпиридин-3-ил)пиперидин-4-ил]этокси}бензо[d]изоксазол и его фармацевтически приемлемые соли эффективно нацелены на вирусные факторы, провоцирующие симптомы или обострения астмы или COPD, на те вирусные инициирующие факторы, для которых на сегодняшний день не существует одобренных методов лечения.

Человек, страдающий от астмы, может быть взрослым (≥ 18 лет) или ребенком (< 18 лет). В случае ребенка-астматика астму обычно обозначают как детская астма. Пациент может представлять собой человека, страдающего от мягкой, умеренной или тяжелой формы астмы (что оценивают с помощью руководства "Глобальная инициатива по бронхиальной астме", "GINA").

Из-за сложной природы состояний и заболеваний органов дыхания, таких как астма, существует постоянная потребность в эффективных стратегиях лечения и контроля заболевания. Альтернативные стратегии, следовательно, предусматривают дополнение терапевтически активными средствами (или лекарственными средствами), предписанными в настоящее время для контроля или предупреждения симптомов у людей, страдающие от состояний и заболеваний органов дыхания, таких как люди, страдающие астмой, (в особенности, дети).

Одна из таких стратегий может включать введение 3-этокси-6-{2-[1-(6-метилпиридин-3-ил)пиперидин-4-ил]этокси}бензо[d]изоксазола или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации

по меньшей мере с одним противоастматическим лекарственным средством. В такой комбинации, способ введения может включать введение 3-этокси-6-{2-[1-(6-метилпиридин-3-ил)пиперидин-4-ил]этокси}бензо[d]изоксазола или его фармацевтически приемлемой соли и по меньшей мере одного противоастматического лекарственного средства раздельно, одновременно или последовательно в одной и той же или раздельных лекарственных формах с помощью того же или другого способа введения.

Следовательно, воплощение обеспечивает введение 3-этокси-6-{2-[1-(6-метилпиридин-3-ил)пиперидин-4-ил]этокси}бензо[d]изоксазола или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации по меньшей мере с одним противоастматическим лекарственным средством.

Еще в одном аспекте также обеспечивают фармацевтическую комбинацию, включающую 3-этокси-6-{2-[1-(6-метилпиридин-3-ил)пиперидин-4-ил]этокси}бензо[d]изоксазол или его фармацевтически приемлемую соль, и по меньшей мере одно противоастматическое лекарственное средство. Обычно фармацевтическая комбинация также включает фармацевтически приемлемое вспомогательное средство, разбавитель или носитель.

Примеры противоастматических лекарственных средств включают теофиллин, антихолинергические средства (такие как ипратропий), агонисты селективного β_2 -адренергического рецептора быстрого действия (такие как левалбутерол, пирбутерол и альбутерол, также известный как сальбутамол), вводимые с помощью ингаляции агонисты β_2 -адренергических рецепторов длительного действия (LABA) (такие как сальметерол и формотерол), модификаторы лейкотриенов или антагонисты рецептора лейкотриенов (LTRA; такие как монтелукаст, пранлукаст, зафирлукаст и зилеутон); ингаляционные кортикостероиды (такие как флутиказон, будесонид, тримцинолон, флунизолид, беклометазон, мометазон и циклесонид); и пероральные/внутривенные кортикостероиды (такие как преднизон и метилпреднизолон). Бронхорасширяющие средства и кортикостероиды особенно предпочтительны.

В некоторых воплощениях фармацевтическая комбинация представляет собой фармацевтическую композицию, в которой 3-этокси-6-{2-[1-(6-метилпиридин-3-ил)пиперидин-4-ил]этокси}бензо[d]изоксазол или его фармацевтически приемлемая соль и по меньшей мере одно противоастматическое средство находятся в смеси. Обычно фармацевтическая композиция также включает фармацевтически приемлемое вспомогательное средство, разбавитель или носитель.

В других воплощениях фармацевтическую комбинацию обеспечивают в виде набора, частично состоящего из 3-этокси-6-{2-[1-(6-метилпиридин-3-ил)пиперидин-4-ил]этокси}бензо[d]изоксазола или его фармацевтически приемлемой соли и частично из другого противоастматического средства. В этих воплощениях каждый компонент набора, состоящего из отдельных частей, обеспечивают в такой форме, которая подходит для введения в сочетании с другим компонентом. В связи с этим два компонента в наборе, который состоит из отдельных частей, могут быть: (i) обеспечены в виде отдельных композиций (т.е. независимо друг от друга), которые затем объединяют для применения в сочетании друг с другом при комбинированной терапии; или (ii) упакованы и представлены вместе в виде отдельных компонентов комбинированной упаковки для применения в сочетании друг с другом при комбинированной терапии. Обычно каждый компонент такой фармацевтической комбинации также включает фармацевтически приемлемое вспомогательное средство, разбавитель или носитель.

В соответствии с изобретением 3-этокси-6-{2-[1-(6-метилпиридин-3-ил)пиперидин-4-ил]этокси}бензо[d]изоксазол или его фармацевтически приемлемая соль могут быть введены предпочтительно пероральным путем; в некоторых воплощениях, 3-этокси-6-{2-[1-(6-метилпиридин-3-ил)пиперидин-4-ил]этокси}бензо[d]изоксазол или его фармацевтически приемлемая соль включены в композицию для пероральной доставки.

Фармацевтические композиции включают такие композиции, которые подходят для перорального, включая, пероральное энтеральное введение. Пероральные композиции могут быть представлены в жидкой или твердой форме. Примеры таких форм включают таблетки, капсулы, суспензии, эмульсии и сиропы. Твердые формы, такие как таблетки и капсулы в особенности предпочтительны.

Подходящие лекарственные препараты в твердой форме также могут включать такие препараты, которые предназначены для превращения, непосредственно перед применением, в лекарственные препараты в жидкой форме для перорального введения.

3-Этокси-6-{2-[1-(6-метилпиридин-3-ил)пиперидин-4-ил]этокси}бензо[d]изоксазол или его фармацевтически приемлемая соль могут быть в виде композиции вместе с одной или несколькими фармацевтически приемлемыми основами, разбавителями и/или наполнителями.

Носители и/или разбавители включают любые и все растворители (включая те случаи, когда их применяют для образования сольватов, таких как гидрат), среды для диспергирования, покрытия, антибактериальные и противогрибковые средства, изотонические и задерживающие абсорбцию средства и им подобные. Применение таких сред и средств для фармацевтически активных веществ хорошо известно в этой области техники. Носители и наполнители идеально "фармацевтически приемлемы" в том смысле, что основа или наполнитель в значительной степени совместимы с другими ингредиентами композиции или состава и не оказывают существенного вредного воздействия на субъекта. Активный ингредиент может быть включен в композицию, например, путем применения общепринятых твердых или жидких

носителей или разбавителей, а также фармацевтических добавок того типа, которые соответствуют типу, соответствующему желательному способу введения (например, наполнители, связующие вещества, консерванты, стабилизаторы, ароматизаторы и т.п.) в соответствии с методиками, хорошо известными в области техники получения фармацевтических композиций (см., например, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., 2005, Lippincott Williams & Wilkins). Примеры подходящих носителей или основ представляют собой карбонат магния, стеарат магния, тальк, сахар, лактозу, пектин, декстрин, крахмал, желатин, трагантовую камедь, метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу натрия, легкоплавкий воск, масло какао и им подобные.

Подходящая жидкая форма для лекарственных препаратов включает растворы, суспензии и эмульсии, например воду или растворы вода-пропиленгликоль. Водные растворы, подходящие для перорального применения, могут быть получены путем растворения 3-этокси-6-{2-[1-(6-метилпиридазин-3-ил)пиперидин-4-ил]этокси}бензо[d]изоксазола или его фармацевтически приемлемой соли в воде и, если желательно, добавления подходящих красителей, ароматизаторов, стабилизаторов и загустителей. Водные суспензии, подходящие для перорального применения, могут быть получены путем диспергирования тонкоизмельченного активного компонента в воде с вязким материалом, таким как природные или синтетические камеди, смолы, метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия или другие хорошо известные суспендирующие средства.

Твердая форма лекарственных препаратов включает порошки, таблетки, пилюли, капсулы, саше, лепешки, суппозитории и растворимые гранулы. Термин "лекарственный препарат" предназначен для включения композиции 3-этокси-6-{2-[1-(6-метилпиридазин-3-ил)пиперидин-4-ил]этокси}бензо[d]изоксазола или его фармацевтически приемлемой соли с материалом, в который он включен, примененным в качестве основы, тем самым обеспечивая капсулу, в которой активный компонент, с носителем или без него, находится в окружении носителя. В форме сухого порошка лекарственный препарат может представлять собой, например, смесь соединения в подходящей порошкообразной основе, такой как глюкоза, лактоза, крахмал, производные крахмала, такие как гидроксипропилметилцеллюлоза и поливинилпирролидон (PVP). Лактоза представляет собой предпочтительную порошкообразную основу. Порошкообразное соединение или композиция могут быть представлены в форме стандартной лекарственной формы. В порошках, основа представляет собой тонкоизмельченное твердое вещество, которое находится в смеси с тонкоизмельченным активным компонентом. В таблетках, активный компонент смешивают с основой, обладающей необходимой способностью к связыванию в подходящих пропорциях и спрессовывают до желаемой формы и размера. Предпочтительная твердая форма лекарственных препаратов для перорального введения представляет собой таблетки, пилюли, лепешки и капсулы, среди которых таблетки и капсулы в особенности предпочтительны.

В виде стандартной лекарственной формы лекарственный препарат подразделяют на стандартную лекарственную форму, содержащую соответствующие количества 3-этокси-6-{2-[1-(6-метилпиридазин-3-ил)пиперидин-4-ил]этокси}бензо[d]изоксазола или его фармацевтически приемлемой соли, и которая в такой форме может быть применена как в виде твердых форм, таких как таблетки или заполненные капсулы, так и в виде жидких форм, таких как растворы, суспензии, эмульсии, эликсиры, или капсулы, заполненные тем же, все для перорального применения, в форме суппозиториев для ректального введения или в форме стерильных растворов для инъекций для парентерального (включая подкожное) применения. Стандартная лекарственная форма может представлять собой лекарственный препарат в упаковке, упаковку, содержащую отдельные количества лекарственного препарата, такие как таблетки, капсулы и порошки во флаконах или в ампулах. Стандартная лекарственная форма также может сама по себе представлять собой капсулу, таблетку, саше или лепешку или в упакованной форме может представлять собой соответствующее количество любого из перечисленного. Такая стандартная лекарственная форма может содержать любое подходящее эффективное количество активного ингредиента, в количестве, соответствующем диапазону дозировки для ежедневного применения. Композиции, содержащие от 0,1 до 1000 мг активного ингредиента на лекарственную форму, обеспечивают презентативные стандартные лекарственные формы. В некоторых воплощениях 3-этокси-6-{2-[1-(6-метилпиридазин-3-ил)пиперидин-4-ил]этокси}бензо[d]изоксазол или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозировке, равной от 1 до 800 мг в день, от 1 до 600 мг в день, от 1 до 400 мг в день, 1 до 200 мг в день или от 1 до 100 мг в день. Лекарственные формы могут включать в качестве активного компонента или соединение изобретения, или фармацевтически приемлемую соль соединения изобретения. Количество активного соединения в терапевтически полезных композициях должно быть достаточным для получения подходящей дозы.

Если желательно, могут быть применены композиции, приспособленные для обеспечения замедленного высвобождения активного ингредиента.

Примеры фармацевтически приемлемых солей включают соли фармацевтически приемлемых катионов, такие как натрий, калий, литий, кальций, магний, аммоний и алкиламмоний; соли, полученные путем добавления фармацевтически приемлемых неорганических кислот, таких как соляная, ортофосфорная, серная, фосфорная, азотная, угольная, борная, сульфаминовая и бромистоводородная кислоты; или соли фармацевтически приемлемых органических кислот, таких как уксусная, левулиновая, масляная, виннокаменная, малеиновая, гидроксималеиновая, фумаровая, лимонная, молочная, муциновая,

глюконовая, бензойная, янтарная, щавелевая, фенилуксусная, метаносульфоновая, тригалометансульфоновая, толуолсульфоновая, бензолсульфоновая, изэтионовая, салициловая, сульфаниловая, аспарагиновая, глутаминовая, этилендиаминетрауксусная, стеариновая, пальмитиновая, олеиновая, лауриновая, пантотеновая, таниновая, аскорбиновая, валериановая и оротовая кислоты. Соли аминогрупп также могут включать соли четвертичного аммония, в которых атом азота в амине несет подходящую органическую группу, такую как алкильную, алкенильную, алкинильную или аралкильную группировку.

В некоторых воплощениях может быть предпочтительно, чтобы композиция содержала 3-этокси-6-{2-[1-(6-метилпиридин-3-ил)пиперидин-4-ил]этокси}бензо[d]изоксазол в виде его соли бисдигидрогенфосфата и/или сульфата, как раскрыто в WO 2009/143571 (полное содержание которой включено в настоящий документ путем отсылки).

В некоторых воплощениях лекарственные средства и фармацевтические комбинации изобретения, включающие 3-этокси-6-{2-[1-(6-метилпиридин-3-ил)пиперидин-4-ил]этокси}бензо[d]изоксазол или его фармацевтически приемлемую соль, могут быть снабжены инструкциями для применения лекарственного средства или фармацевтической комбинации. В некоторых воплощениях способы изобретения и применение 3-этокси-6-{2-[1-(6-метилпиридин-3-ил)пиперидин-4-ил]этокси}бензо[d]изоксазола или его фармацевтически приемлемая соль в указанных применениях, могут дополнительно включать применение инструкций.

В этих воплощениях в инструкциях может быть указан конкретный режим дозирования, способ введения или иное, с тем, чтобы указать пациенту или врачу, например, как следует применять лекарственное средство, комбинацию или способ для предусмотренного применения. Например, инструкции могут указывать, как применять лекарственное средство или комбинацию, или осуществлять способ, при лечении или облегчении симптомов астмы как ранее существовавшего или основного заболевания. Инструкции могут указывать, как применять лекарственное средство или комбинацию, или осуществлять способ, для уменьшения частоты случаев обострений или для предупреждения обострений астмы как ранее существовавшего или основного заболевания. Такие инструкции могут рекомендовать раздельное, одновременное или последовательное введение 3-этокси-6-{2-[1-(6-метилпиридин-3-ил)пиперидин-4-ил]этокси}бензо[d]изоксазола или его фармацевтически приемлемой соли и другого лекарственного средства, такого как противоастматическое лекарственное средство.

Как применено в настоящем документе, термин "субъект" относится к любому субъекту, предпочтительно, к субъекту позвоночному, и еще более предпочтительно к субъекту млекопитающему, для которого требуется лечение, облегчение, предупреждение или уменьшение симптомов или обострения. Обычно субъект представляет собой человека, который предрасположен к астме или страдает этим заболеванием в ранее существовавшей форме.

Как применено в настоящем документе, "симптомы" астмы относятся к симптомам, таким как сниженная функция легких (включая сниженный объем легких), кашель, свистящее дыхание, удущье и некроз дыхательных путей.

Как применено в настоящем документе термин "облегчение" симптома относится к уменьшению тяжести или частоты проявления симптома, или и к тому и к другому.

Как применено в настоящем документе термин "обострение" астмы относится к воздействию, при котором состояние или заболевание проявляется под действием стимула и не проявляется в отсутствии стимула. Примеры таких обострений представляют собой более частое проявление симптомов и усиление проявления симптомов, такое как проявление более тяжелых симптомов.

Примеры

Изобретение теперь будет описано без ограничения путем отсылок к следующим примерам.

Пример 1. Фаза II двойного слепого плацебо-контролируемого исследования по определению профилактической эффективности вводимого перорально 3-этокси-6-{2-[1-(6-метилпиридин-3-ил)пиперидин-4-ил]этокси}бензо[d]изоксазола в экспериментальной модели заражения риновирусом.

План исследования представлял собой плацебо-контролируемое, двойное слепое, рандомизированное, клиническое исследование в параллельных группах. Цель исследования заключалась в определении эффективности, безопасности и фармакокинетики при приеме 3-этокси-6-{2-[1-(6-метилпиридин-3-ил)пиперидин-4-ил]этокси}бензо[d]изоксазола дважды в сутки в течение 10 дней в дозе, равной 25, 100 или 400 мг. Эффективность 3-этокси-6-{2-[1-(6-метилпиридин-3-ил)пиперидин-4-ил]этокси}бензо[d]изоксазола была специально оценена в отношении предупреждения экспериментальной HRV-инфекции (экспериментальная модель заражения вирусом).

В исследование был включен сорок один здоровый мужчина-доброволец. Уровень дозы активного соединения был равен 25, 100 и 400 мг и дозы вводили в виде капсул для перорального приема, содержащих 25, 100 и 200 мг активного соединения. Со дня 2 по день 6 дозу активного соединения или плацебо вводили два раза в сутки, затем утром в день 7 вводили единственную дозу. Субъектам прививали провоцирующий вирус (HRV39) на день 0 приблизительно в момент от 1 до 2 ч после приема вечерней дозы.

Образцы смывов из носа отбирали для оценки вирусной нагрузки. Оценки симптомов заболевания верхних дыхательных путей проводили по отчетам пациентов и врача. Для определения антител к HRV и

для анализа концентрации активного соединения и метаболитов в сыворотке и плазме отбирали образцы крови. Измеряли массу слизи назальных секретов. Частоту возникновения инфекции сравнивали между группой, получавшей плацебо, и группой, получавшей дозы активного соединения каждого уровня, применяя точный критерий Фишера. Эффективность параметров, полученных с помощью полимеразной цепной реакции (PCR) и при применении культуры клеток, сравнивали между плацебо и дозой активного соединения каждого уровня, применяя модель дисперсионного анализа фиксированным эффектом для обработки. Это исследование показало, что при профилактическом применении 3-этокси-6-{2-[1-(6-метилпиридин-3-ил)пиперидин-4-ил]этокси}бензо[d]изоксазол снижает частоту возникновения HRV39-инфекции у субъектов дозозависимым образом. Наблюдали дозозависимое различие по сравнению с плацебо при вирусной нагрузке HRV ($AUC_{культура}$ и AUC_{PCR}) и в пиках вирусной нагрузки, наблюдавшихся между днями от 1- до 6-го. Эти различия были статистически достоверными по сравнению с плацебо при применении дозы, равной 400 мг дважды в сутки. Результаты, полученные с применением культуры клеток, представлены на фиг. 1.

Пример 2. Модель культуры ткани человека для эпителиальной ткани дыхательных путей человека (система EpiAirwayTM).

Система EpiAirwayTM ("MatTek Corporation", Ashland, MA) представляет собой модель полностью дифференцированной, секрецирующей, трехмерной тканевой культуры, полученной из клеток человека. Система EpiAirwayTM состоит из неиммортализованных клеток трахеального/бронхиального эпителия человека, которые культивируют на микропористых мембранах *in vitro*. Первичные клетки формируют модель псевдослоистой, высокодифференцированной клеточной культуры, которая близко напоминает эпителиальную ткань дыхательных путей человека. Гистологические срезы культивируемой ткани выявили псевдослоистый, мукоцилиарный фенотип, сходный с фенотипом нормальной бронхиолы человека (Sheasgreen J.K.M. et al., The Toxicologist (1999), 48 (1-S):Abstract#594). Эпителий был хорошо дифференцирован и имел функциональные реснички на апикальной поверхности. Система EpiAirwayTM также демонстрировала барьерные свойства, сходные со свойствами нативного трахеального/бронхиального эпителия, включая развитие трансэпителиального электрического сопротивления, обеспечиваемого функциональными плотными контактами.

Системы, эквивалентные *in vitro* системе "EpiAirway" трахеальной/бронхиальной ткани человека компании "MatTek", могут быть получены из дыхательных путей эпителия страдающих заболеванием индивидуумов (Hayden P.J., Jackson Jr.G.R., Bolmarcich J. and Klausner M. MatTek Corporation, Ashland, MA. Представлена на конференции Американского общества специалистов в области торакальной медицины, май (2009)). Эти ткани представляют собой отличные *in vitro* модели астмы у человека, предоставляющие важные уникальные свойства, которые не может предоставить модель на животных, включая способность учитывать индивидуальную изменчивость и генетические факторы человека, и способы, позволяющие установить механизмы проявления вируса человека при обострении астмы.

Микропористые мембранны, на которых выращивали первичную культуру клеток, находились на вкладышах, которые размещали внутри лунок клеточных культуральных планшетов. Клетки, образующие слои, растут на мембранах на поверхности раздела воздух-жидкость (ALI). Рост клеток поддерживают, добавляя в лунку среду инкубации. В определенный момент процесса культивирования, с апикальной (верхней) поверхности ткани удаляли всю жидкость, и питательные вещества затем поступали только через базолатеральную (нижнюю) поверхность, которая сохраняла контакт с запатентованной средой инкубации компании "MatTek". Таким образом, ткани оказывались частично экспонированными на воздухе. Поскольку, проходя через дыхательные пути, риновирусы инициируют инфекцию путем прикрепления к эпителиальным клеткам, вирус может быть добавлен к апикальной поверхности ткани для имитации воздействия HRV на дыхательные пути через воздух. Противовирусная активность соединения может быть исследована путем добавления среды, которая приходит в контакт с базолатеральной поверхностью ткани.

Анализ снижения выхода, проведенный с применением системы EpiAirwayTM.

Противовирусную активность 3-этокси-6-{2-[1-(6-метилпиридин-3-ил)пиперидин-4-ил]этокси}бензо[d]изоксазола, примененного в виде свободного основания, в отношении HRV, серотип 14, измеряли в системе EpiAirwayTM, применяя анализ снижения выхода вируса для определения концентрации тестируемого соединения, при которой происходило 50%-ное снижение в титре вируса (EC_{50}).

96-Луночный планшет системы EpiAirwayTM (корпорация "MatTek", Ashland, M.A.; номер по каталогу AIR-196-HTS) уравновешивали в соответствии с протоколом производителя (протокол по применению системы "EpiAirway HTS-96"). Коротко, 250 мкл свободной от сыворотки среды EpiAirwayTM (корпорация "MatTek"; номер по каталогу AIR-100-MM-ASY) добавляли к фидерному планшету, который дает возможность среде войти в контакт с базолатеральной поверхностью ткани. Планшет инкубировали в течение по меньшей мере 18 ч при 37°C во влажной атмосфере 5%-ного CO₂ (инкубатор "Sanyo MCO-17AIC"; Quantum Scientific, Milton, Австралия). Затем удаляли из каждой лунки среду инкубации. Девять концентраций 3-этокси-6-{2-[1-(6-метилпиридин-3-ил)пиперидин-4-ил]этокси}бензо[d]изоксазола в виде свободного основания, в диапазоне от 0,09 нг/мл до 1,14 мкг/мл (0,24 нМ до 2,98 мКМ), готовили

путем серийных разведений в среде инкубации и затем по 250 мкл каждого разведения раздельно добавляли к базальной поверхности мембранны в каждую лунку. Негативный контроль (250 мкл среды инкубации) добавляли к каждой лунке негативного контроля. Аналитические планшеты инкубировали при 33°C во влажной атмосфере с 5%-ным CO₂ в течение ночи.

Затем на апикальную поверхность ткани в системе EpiAirway™ инокулировали HRV 14 в количестве 1.8×10^5 pfu на лунку (150 мкл). Аналитические планшеты инкубировали при 33°C во влажной атмосфере с 5%-ным CO₂ в течение восьми часов, затем с апикальной поверхности ткани в каждой лунке извлекали 125 мкл среды. Образцы хранили при -80°C перед количественным определением путем анализа снижения выхода вируса.

Количественный анализ титра вирусов в системе EpiAirway™.

Клетки HeLa Ohio высевали в 96-луночные планшеты (компания "Corning"; номер по каталогу 3595) в 200 мкл среды инкубации в концентрации, равной 1.0×10^4 клетки на лунку и инкубировали в течение ночи при 37°C во влажной атмосфере с 5%-ным CO₂. После завершения инкубации клетки образовывали сплошной слой приблизительно на 50%.

Каждый вирусный образец отбирали с апикальной поверхности ткани из каждой лунки системы EpiAirway™ в объеме 10 мкл и разводили 1:100 в среде инкубации. Из каждого разведения отбирали по 100 мкл и добавляли к каждой из семи лунок в новый аналитический планшет, а затем их серийно разводили в три раза поперек планшета, получая в результате всего двенадцать образцов с различной концентрацией вирусов. Двенадцать лунок содержали только среду инкубации (т.е. не содержали вируса) и служили в качестве контролей. Планшеты инкубировали в течение пяти дней при 33°C во влажной атмосфере с 5%-ным CO₂, за это время происходило развитие цитопатических эффектов (CPE).

Индуцированные вирусом CPE монослоя клеток подсчитывали визуально и TCID₅₀ вирусной суспензии определяли, применяя способ Рида-Менча (Reed L.J. and Muench H., Am. J. Hyg. (1938) 27: 493-7).

Полученные величины TCID₅₀ для 3-этокси-6-{2-[1-(6-метилпиридин-3-ил)пиперидин-4-ил]этокси}бензо[d]изоксазола, взятого в виде свободного основания, выражали как процент от величины негативного контроля TCID₅₀.

Фиг. 2 демонстрирует предварительные результаты (n=1), которые указывают на то, что 3-этокси-6-{2-[1-(6-метилпиридин-3-ил)пиперидин-4-ил]этокси}бензо[d]изоксазол в виде свободного основания способен снижать титры инфекционных вирусов в диапазоне концентраций от 200-1000 нг/мл в ткани, полученной от нормальных доноров (570, 190 нг/мл), и в тканях, полученных от доноров с астмой (1000, 330 нг/мл) и COPD (1000, 330 нг/мл).

Пример 3. Фаза II многоцентрового, рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого, параллельного исследования в двух группах, получавших 3-этокси-6-{2-[1-(6-метилпиридин-3-ил)пиперидин-4-ил]этокси}бензо[d]изоксазол в двух дозах, у взрослых с астмой с симптоматической инфекцией риновируса человека.

Популяция исследования включала выборку, объемом в 232-400 субъектов, мужчин и женщин, в возрасте 18-70 лет, у которых ранее была диагностирована астма, в форме от стабильно легкой до умеренной по меньшей мере за 2 года перед отбором, которые были предварительно отобраны за 90 дней до набора в исследование и которые демонстрировали симптомы, позволяющие предположить наличие риновируса человека (HRV). Субъектов распределяли случайным образом в группу, получавшую плацебо, или в группу, получавшую одну дозу 3-этокси-6-{2-[1-(6-метилпиридин-3-ил)пиперидин-4-ил]этокси}бензо[d]изоксазола (400 мг или плацебо, BID в отношении 1:1).

Для контроля симптоматического проявления предполагаемой HRV-инфекции, пациентов, у которых идентифицировали астму и которые прошли предварительный отбор, помещали в клинику на 24 ч. Подходящих субъектов распределяли случайным образом в группу, получавшую в течение шести дней плацебо, или в группу, получавшую полную суточную дозу активного ингредиента, равную 800 мг (400 мг BID), с последующими посещениями клиники в течение 28 дней.

В этом исследовании первичная конечная точка и расчеты основаны на стандартном отклонении по Шкале оценки тяжести симптомов верхних дыхательных путей университета Висконсин 21 (WURSS-21) (Barrett B. et al., J. Clin. Epidemiology 58 (205) 609-617; and Walter M.J. et al., Eu. Resp. J. (2008) 32:1548-1554) на дни 2 через 4 между плацебо и 3-этокси-6-{2-[1-(6-метилпиридин-3-ил)пиперидин-4-ил]этокси}бензо[d]изоксазолом. Все субъекты ежедневно выставляли баллы по шкале оценки выраженности симптомов простуды WURSS-21 в течение 14 дней. Пациенты продолжали прием противоастматических лекарственных средств в соответствии со своими обычными рекомендациями и регистрировали, например, в дневнике пациента особенности приема лекарственного средства, такие как дозировка и время приема. Дневники пациента также могут быть применены для регистрации приема лекарственных средств, облегчающих состояние при астме, таких как бета-агонисты быстрого действия.

Вспомогательные конечные показатели могут включать, но не ограничиваются, любое одно или несколько из следующего: (1) максимальное среднее уменьшение в процентах в максимальной объёмной скорости выдоха (PEF) от дня 1 до дня 14 как меру функции легких для индуцированного вирусом обострения астмы; (2) жизненная ёмкость лёгких, оцененная при форсированном выдохе за 1 с (FEV₁), реги-

стрируемая при визитах в клинику как меру функции легких для индуцированного вирусом обострения астмы; и (3) опросник по контролю над астмой (ACQ-5) как меру степени контроля астмы как основного заболевания, и также могут включать баллы по опроснику оценки качества жизни у больных бронхиальной астмой (AQLQS) для оценки воздействия текущего состояния астмы на качество жизни.

От всех субъектов для вирусологических исследований брали мазок из носа. Ключевые ожидаемые результаты вирусологических исследований включают частоту обнаружения PCR-положительных образцов на HRV в любой временной точке, частоту обнаружения положительной по вирусу культуры в течение 2-4 дней и AUC вирусную нагрузку в мазках из носа. Исследования с вирусным заражением для 3-этокси-6-{2-[1-(6-метилпиридин-3-ил)пиперидин-4-ил]этокси}бензо[d]изоксазола продемонстрировали ясный дозозависимый ответ для вирусной нагрузки.

Пример 4. Композиции капсул.

Компонент	Капсула 1 (25 мг активного соединения)	Капсула 2 (100 мг активного соединения)	Капсула 3 (200 мг активного соединения)
Количество (% масс./масс.)	(% масс./масс.)	(% масс./масс.)	(% масс./масс.)
Соль 3-этокси-6-{2-[1-(6-метилпиридин-3-ил)пиперидин-4-ил]этокси}бензо[d]изоксазола бис-дигидрогенфосфата (1:2)	5%	28%	68%
Глюкоза, безводная	95%	72%	32%

Во всем этом описании и в формуле изобретения, которая последует, если контекст не требует иного, слово "включают" и вариации, такие как "включает" и "включающий", следует понимать как означающее включение указанного целого числа или интервала или группы целых чисел или интервалов, а не исключение любого другого целого числа или интервала или группы целых чисел или интервалов.

Ссылка в этом описании на любую более раннюю публикацию, или полученную из нее информацию, или на любой известный предмет не принимается и не должны приниматься в качестве подтверждения или допущения или какой-либо формы указания на то, что эта более ранняя публикация, или полученная из нее информация, или известный предмет образует часть общедоступного известного уровня техники в области деятельности, к которой относится это описание.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение 3-этокси-6-{2-[1-(6-метилпиридин-3-ил)пиперидин-4-ил]этокси}бензо[d]изоксазола или его фармацевтически приемлемой соли при получении лекарственного средства для перорального введения при лечении или облегчении симптомов астмы.

2. Применение по п.1, при котором лекарственное средство предназначено для лечения или облегчения симптомов астмы у субъекта, имеющего HRV-инфекцию.

3. Применение 3-этокси-6-{2-[1-(6-метилпиридин-3-ил)пиперидин-4-ил]этокси}бензо[d]изоксазола или его фармацевтически приемлемой соли при получении лекарственного средства для перорального введения при уменьшении частоты случаев обострений или предупреждении обострений астмы.

4. Применение по п.3, при котором лекарственное средство предназначено для уменьшения частоты случаев обострений или предупреждения обострений астмы у субъекта с повышенным риском заразиться HRV.

5. Применение по п.1, при котором пероральное введение представляет собой пероральное энтеральное введение.

6. Применение по п.1, при котором перорально введенный 3-этокси-6-{2-[1-(6-метилпиридин-3-ил)пиперидин-4-ил]этокси}бензо[d]изоксазол или его фармацевтически приемлемая соль находится в твердой форме или в жидкой форме.

7. Применение по п.6, при котором твердая форма представляет собой таблетку или капсулу.

8. Применение по любому из пп.1-7, при котором лекарственное средство представляет собой композицию для введения раздельно, одновременно или последовательно в комбинации по меньшей мере с одним противоастматическим лекарственным средством.

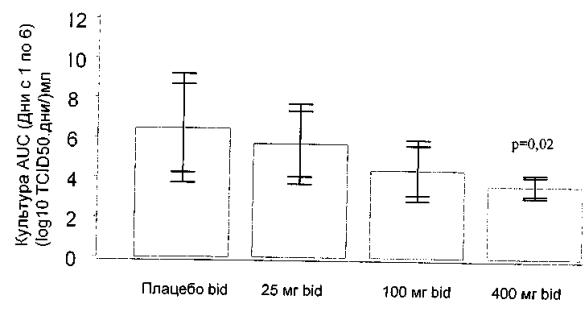
9. Способ лечения или облегчения симптомов астмы, включающий введение 3-этокси-6-{2-[1-(6-метилпиридин-3-ил)пиперидин-4-ил]этокси}бензо[d]изоксазола или его фармацевтически приемлемой соли нуждающемуся в этом субъекту.

10. Способ снижения частоты случаев обострений или предупреждения обострений астмы, включающий введение 3-этокси-6-{2-[1-(6-метилпиридин-3-ил)пиперидин-4-ил]этокси}бензо[d]изоксазола или его фармацевтически приемлемой соли субъекту с повышенным риском обострения астмы.

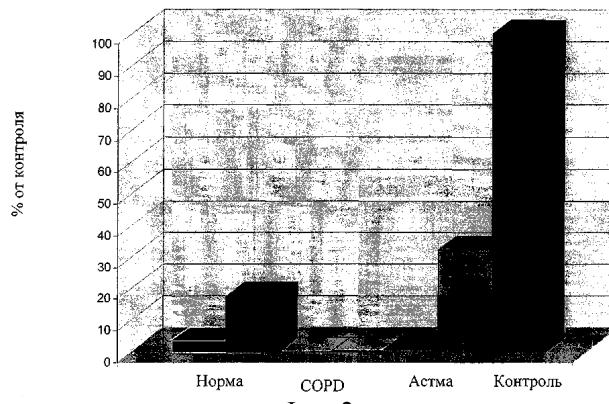
11. Применение 3-этокси-6-{2-[1-(6-метилпиридин-3-ил)пиперидин-4-ил]этокси}бензо[d]изоксазола или его фармацевтически приемлемой соли для лечения или для облегчения симптомов астмы.

12. Применение 3-этокси-6-{2-[1-(6-метилпиридин-3-ил)пиперидин-4-ил]этокси}бензо[d]изоксазола или его фармацевтически приемлемой соли для уменьшения частоты слу-

чаев обострений или для предупреждения обострений астмы.



Фиг. 1



Фиг. 2

