

Даний винахід стосується нових фармацевтичних композицій, які містять протигістамінний засіб, який не виявляє седативної дії, і сполуку, яка впливає на дію лейкотриєну, що може представляти собою антагоніст лейкотриєну D<sub>4</sub>, інгібітор 5-ліпоксигенази або антагоніст протеїну, який активує 5-ліпоксигеназу (FLAP). Такі композиції призначені для підвищення ефективності місцевого терапевтичного лікування алергічного і/або вазомоторного риніту, відповідно алергічного кон'юнктивіту. Протигістамінний засіб, що входить до складу вказаних композицій, забезпечує швидке усунення гострих симптомів, що проявляються у вигляді еритеми, свербіжу або набряку, а антагоністи лейкотриєну, які входять до складу цих композицій, дозволяють ефективно усувати запалення, яке є основним фактором, що визначає картину хвороби.

Кількість алергічних захворювань в усьому світі постійно зростає. Результати проведених у цьому напрямку досліджень свідчать про те, що в усьому світі в середньому 7,5% усіх дітей і підлітків страждають від ринокон'юнктивіту (сінна нежить у сполученні із симптоматикою, яка проявляється на очах) (Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema: ISAAC, Lancet, 351, стор.1225-1332 (1998)). У західноєвропейських країнах рівень таких захворювань істотно вище, перевищуючи загальносвітові показники приблизно на 14% (Annesi-Maesano I. i Oryszczyn M.P., Rhinitis in adolescents, Results of the ISAAC survey, Revue Francaise d'allergologie et d'immunologie Clinique, 38, стор.283-289 (1998); E. Norrman, L. Nystrom, E. Jonsson i N. Stjernberg: Prevalence and incidence of asthma and rhinoconjunctivitis in Swedish teenagers, European Journal of Allergy and Clinical Immunology, 53, стор.28-35 (1998)).

Інтенсивні дослідження, які проводилися впродовж останніх років, дозволили встановити, що алергічний ринокон'юнктивіт представляє собою запальний процес і є персистувальною запальною реакцією. Хоча гістамін, як і раніше, й розглядається як найбільш значущий медіатор на ранній фазі і найбільш важливий ініціатор, який провокує прояв таких симптомів, як еритема, чхання, свербіж і гіперсекреція (виділення з носа, відповідно сльозотеча, проте в таких явищах, як закладеність носа, секреція і прогресування запалення (наприклад процес залучення протизапальних клітин, посилення клітинної інфільтрації і т.д.), беруть участь також інші медіатори, такі як лейкотриєни. Відповідно до цього змінилися й цілі терапевтичного лікування, змістившись від симптоматичного терапевтичного лікування в бік додаткового протизапального терапевтичного лікування, метою якого є вплив на запальний процес, що лежить в основі алергічного захворювання. Гістамін і лейкотриєни (LT) вивільняються на ранній та пізній стадіях алергії.

Гострі симптоми ринокон'юнктивіту (чхання, еритема, набряк, виділення з носа, відповідно сльозотеча) можна успішно лікувати, зокрема, за допомогою класичних протигістамінних засобів першого і другого покоління. Однак такі засоби практично ніяк терапевтично не впливають на запалення, яке є причиною захворювання і постійно прогресує. Алергічний риніт (ринокон'юнктивіт) часто сприймається й пацієнтами, й лікарями як легке захворювання, і тому його лікуванню відповідно не приділяється належної уваги. У результаті може відбутися так звана зміна "статусу" хвороби, тобто відносно нешкідливий риніт може перерости у надзвичайно серйозне захворювання - бронхіальну астму. З цієї причини вже на стадії алергічного ринокон'юнктивіту необхідна адекватна й інтенсивна його терапія. Лише в цьому випадку можна забезпечити нормальне існування пацієнтів без скарг на нездужання і лише в цьому випадку можна запобігти небезпечній для життя зміні "статусу" хвороби, що проявляється за певних умов.

У результаті численних експериментів на тваринах і клінічних досліджень вдалося виявити і підтвердити наявність і гістаміну, і LTe в носовому секреті (U. Yamasaki, T. Matsumoto, S. Fukuda, T. Natayama, H. Nagaya i Y. Ashida, Involment of thromboxane A<sub>2</sub> and histamine in experimental allergic rhinitis of guinea pigs, J. Pharmacol. Exp. Ther. 82, стор.1046 (1997); U. Pipcom, G. Karlsson i L. Enerbeck, Cellular response of the human allergic nasal mucosa to natural allergen exposure, J. Allergic Clin. Immunol. 35, стор.234 (1988); B. Volovitz, S.L. Osur, M. Berstein i P.L. Ogra, Leukotriene C<sub>4</sub> release in upper respiratory mucosa during natural exposure to ragweed-sensitive children, J. Allergy Clin. Immunol. 82, стор.414 (1988)). Блокада гістамінових H<sub>1</sub>-рецепторів дозволяє істотно зменшити прояв певних симптомів, таких як чхання, еритема, свербіж, а також носова, відповідно очна гіперсекреція (виділення з носа, сльозотеча) (Simons F.E.R. i Simons K.J., Second generation H<sub>1</sub>-receptor antagonists, Ann. Allergy 66, стор.5 (1991)). Під час гострої фази кожної алергічної реакції незалежно від локалізації відбувається насамперед дегрануляція, тобто зменшення внутрішньоклітинних запасів гладких клітин, відповідно базофільних гранулоцитів. При цьому мова йде про процес, що залежить від поза-, відповідно внутрішньоклітинного вмісту кальцію.

Гістамін не лише діє як медіатор, який ініціює прояв алергічних симптомів, але і викликає також алергічне запалення, впливаючи на вивільнення цитокінів. За результатами однієї з наукових праць, яка полягала в проведенні досліджень на людських кон'юнктивальних епітеліальних клітках (ока), було встановлено, що гістамін значно підвищує секрецію інтерлейкіну IL-8 і фактора GM-CSF (від англ. "granulocyte macrophage colony stimulating factor", гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулювальний фактор). Такому вивільненню можна запобігти за допомогою антагоністів гістамінових H<sub>1</sub>-рецепторів, тобто подібна дія опосередковується H<sub>1</sub>-рецепторами (Weiner L.K., Gamashe D.A., Yanni J.M., Histamine-stimulated cytokine secretion from human conjunctival epithelial cells: inhibition by H<sub>1</sub>-antagonist emedastine, Int. Arch. Allergy Immunol. 115, стор.288 (1998)). Крім цього відомо, що алергічне подразнення приводить не лише до вивільнення накопиченого всередині клітин гістаміну з гладких клітин і базофільних гранулоцитів, але і до синтезу de novo інших медіаторів, таких як лейкотриєни.

Лейкотриєни представляють собою медіатори, що належать до групи ейкозаноїдів. Останні є похідними арахідонової кислоти, яка представляє собою жирну кислоту, яка є компонентом мембранних фосфоліпідів. Під дією 5-ліпоксигенази (5-LOX) з арахідонової кислоти утворюються лейкотриєни. Лише зовсім недавно була виявлена важлива роль, яку у патогенезі відіграють так звані цистеїніл-лейкотриєни (цистеїніл-LT), до яких належать LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> і LTE<sub>4</sub>. Пригнічувати активність лейкотриєнів можна за рахунок захоплення їх рецепторів або за рахунок інгібування їх синтезу. Поряд з інгібуванням 5-ліпоксигенази інгібування протеїну, що активує 5-ліпоксигеназу (FLAP), також може приводити до зниження рівня синтезу лейкотриєнів.

При бронхіальній астмі терапевтичне застосування знаходять деякі з великої розмаїтості антагоністів LT, такі як зафирлукаст, монтелукаст, пранлукаст і т.д. З числа 5-LOX-інгібіторів зилейтон уже є в продажу. До так званих FLAP-інгібіторів належать, наприклад, МК-591 і Bay x 1005, які ще знаходяться на стадії

клінічних досліджень.

Результати численних досліджень підтверджують ту роль, яку лейкотриєни відіграють в алергічних захворюваннях. Так, зокрема, після алергенної провокації в пацієнтів, які страждають від риніту, як на ранній, так і на пізній стадії захворювання вдалося виявити значне підвищення концентрації LT у назальній промивній рідині (P.S. Creticos, S.P. Peters і N.F. Adkinson, Peptide leukotriene release after challenge in patients sensitive to ragweed, N. Eng. J. Med. 310, стор.1626 (1984)). Цистеїніл-LT можуть ініціювати гіперсекрецію (виділення з носа, відповідно сльозотечу), однак лейкотриєни можливо відіграють значно більш важливу роль у прояві такого симптому, як закладеність носа.

Закладеність носа, яка ініціюється гістаміном, проявляється на ранній стадії алергічної реакції і зберігається лише протягом декількох хвилин, тоді як закладеність, зумовлена лейкотриєнами, зберігається і на пізній стадії, тобто спостерігається також через 6-8 год. після провокації алергічної реакції. На відміну від гістаміну після провокації алергічної реакції за допомогою LT не спостерігається чхання і свербіжу (M. Okuda, T. Watase, A. Mazewa, C.M. Liu, The role of leukotriene D<sub>4</sub> in allergic rhinitis, Ann. Allergy 60, стор.537 (1988)). Однак провокація за допомогою LTD<sub>4</sub> приводить до міграції еозинофільних гранулоцитів, що відбувається протягом тривалого періоду часу, яка переважно є основною причиною алергічного запалення (Fuijka M. і ін., див. вище). Ці так звані реакції на пізній стадії (наприклад закладеність носа) можна ослабити за допомогою LT-антагоністів, таких як зафирлукаст (A.L. Donnelly, Glass M., Minkowitz M.C., Casale T.B., The leukotriene D<sub>4</sub>-receptor antagonist ICI 204219 relieves symptoms of acute seasonal allergic rhinitis, Am. J. Resp. Crit. Care Med. 151, стор.1734 (1995)) (ICI 204219 = зафирлукаст). Інгібітори 5-LOX також здатні істотно ослабляти алергічні реакції не лише в дослідях на тваринах, але і при терапії людини (M.C. Liu, L.M. Dube, J. Lancaster і група співробітників з дослідження зилейтону, Acute and chronic effects of 5-lipoxygenase inhibitor in asthma: a 6-month randomized multicenter trial, J. Allergy Clin. Immunol. 98, стор.859 (1996)).

В даний час азеластин є єдиною діючою речовиною з числа протигістамінних засобів, доступних як для системного (у вигляді таблеток), так і місцевого (у вигляді спрею для носа та очних крапель) застосування. Завдяки цьому такий препарат може використовуватися для лікування пацієнтів з яскраво вираженими алергічними симптомами. Азеластин завдяки його випуску в різноманітних лікарських формах дозволяє підбирати для кожного пацієнта індивідуальну схему лікування залежно від типу і ступеня важкості захворювання і тим самим усувати запалення, що лежить в основі захворювання.

Серед сучасних протигістамінних засобів азеластин став першим препаратом, при застосуванні якого в терапевтично прийнятних дозах, відповідно концентраціям спостерігалася інгібувальна дія на синтез лейкотриєнів, що відіграють важливу роль в алергічній запальній реакції (U. Achterath-Tuckermann, Th. Simmet, W. Luck, I. Szelenyi, B.A. Peskar, Inhibition of cysteinyl-leukotriene production by azelastine and its biological significance, Agents and actions 24, стор.217 (1988)). Подібна антилейкотриєнова дія азеластину була підтверджена також у контрольних клінічних дослідженнях на людях, що страждають від алергії (M.H. Shin, F.M. Baroody, D. Proud, A. Kagey-Sobotka, M.X. Lichtenstein, M. Naclerio, The effect of azelastine on the early allergic response, Clin. Exp. Allergy 22, стор.289 (1992)). Така дія дозволяє також пояснити клінічну активність азеластину, порівнянну з активністю будезоніду, що представляє собою глюкокортикоїд (D.Y. Wang, J. Smits, M. De Waele, P. Clement, Effect of topical applications of budesonide and azelastine on nasal symptoms, eosinophil counts and mediator release in atopic patients after nasal allergen challenge during the pollen season, Int. Arch. Allergy Immunol. 114, стор.185 (1997); H. Gastpar, R. Aurich, U. Petzold, Intranasal treatment of perennial rhinitis: Comparison of azelastine nasal spray and budesonide nasal aerosol, Arzn. Forsch. - Drug Res. 43, стор.475 (1993)).

Механізм дії, відповідно до якого азеластин інгібує синтез LT і вивільнення LT, є унікальним і не відомий з літературних джерел для інших протигістамінних засобів. Багато процесів вивільнення протікають, як відомо, при підвищеному рівні внутрішньоклітинного Ca<sup>2+</sup>, що зумовлений алергічною стимуляцією ефекторних клітин, оскільки внутрішньоклітинний Ca<sup>2+</sup> ініціює процеси, що відіграють вирішальну роль у підвищеному синтезі і вивільненні лейкотриєнів. Азеластин інгібує вивільнення внутрішньоклітинного Ca<sup>2+</sup> (K. Takanaka, Effects of azelastine on polymorphonuclear leukocytes: arachidonate cascade inhibition mechanism, Progress Med. 275 (1987); N. Chand і ін., Inhibition of allergic and non-allergic leukotriene formation and histamine secretion by azelastine: Implication for its mechanism of action, Int. Arch. Allergy Appl. Immunol. 90, стор.67 (1989); N. Senn і ін., Action of azelastine on intracellular Ca<sup>2+</sup> in cultured airway smooth muscle, Eur. J. Pharmacol. 205, стор.29 (1991); N. Chang, R.D. Sofia, A novel in vivo inhibitor of leukotriene biosynthesis: A possible mechanism of action: A mini review, J. Asthm. 32, стор.227 (1995)).

Механізм дії антагоністів LT-рецепторів є "простим". Як антагоністи рецепторів, вони захоплюють LT-рецептори. Внаслідок цього лейкотриєни, що вивільнилися, не можуть зв'язуватися з їх рецепторами і виявляти їх опосередковану рецепторами дію.

Призначені для інтраназального застосування комбіновані препарати, що містять протигістамінний засіб, який має властивості інгібітору лейкотриєну, у сполученні з відповідним глюкокортикостероїдом і неопіоїдною анальгетиками, інгібіторами ліпоксигенази й антагоністами лейкотриєнових рецепторів, описані в заявці EP 0780127 A1 і рекомендовані для лікування алергічного ринокон'юнктивіту. Спільна дія протигістамінного засобу і глюкокортикостероїду повинна підвищувати ефективність лікування.

З заявки WO 98/48839 для лікування риніту шляхом місцевого впливу відомо також застосування протизапального засобу з класу кортикостероїдів, до якого для підвищення терапевтичної ефективності додають, наприклад, принаймні один судинозвужувальний засіб, інгібітор лейкотриєну, протигістамінний засіб, протиалергічний засіб, муколітичний засіб, анестетик, антихолінергічний засіб або інгібітор нейрамінідази.

Для лікування алергічної астми шляхом місцевого впливу були запропоновані, як це відомо з заявки WO 98/34611, комбіновані препарати, що містять дезкарбоетоксилоратидин, що є метаболітом протигістамінного засобу лоратадину, який не виявляє седативної дії, і антагоніст лейкотриєну, що може представляти собою антагоніст лейкотриєну D<sub>4</sub>, інгібітор 5-ліпоксигенази або FLAP-антагоніст. Застосування дезкарбоетоксилоратидину повинно виключити прояв небажаних побічних дій лоратадину, а також інших протигістамінних засобів, що не виявляють седативної дії.

У Roquet A. і ін. у роботі "Combined antagonism of leukotrienes and histamine produces predominant inhibition of allergen-induced early and late phase airway obstruction in asthmatics", опублікованої в Am. J. Respir. Crit. Care Med., 155, стор.1856-1863 (1997), описане дослідження дії лоратадину, антагоніста лейкотриєну зафирлукасту і комбінації обох діючих речовин при пероральному застосуванні для лікування астматиків з індукованими алергеном захворюваннями дихальних шляхів.

З заявки WO 97/28797, в основу якої були покладені результати досліджень, що проводилися фірмою Merck & Co., відома також можливість перорального або парентерального застосування лоратадину для лікування астми, алергії і запалень у сполученні з п'ятьма антагоністами лейкотриєну, вибраними з числа монтелукасту, зафирлукасту, пранлукасту, 1-(((R)-(3-(2-(6,7-дифтор-2-хінолін-2-етил)феніл)-3-(2-(2-гідрокси-2-пропіл)феніл)тіо)метил)циклопропаноацетату натрію і 1-(((1-(R)-(3-(2-(2,3-дихлортіо[2,3-b]тридин-5-іл)-(E)-етеніл)феніл)-3-(2-(1-гідрокси-1-метилетил)феніл)пропіл)тіо)метил)циклопропаноцтової кислоти.

Внаслідок численних побічних дій, які виявляють розглянуті вище препарати, їх недостатньої терапевтичної ефективності, а також їх почасти неспецифічної терапевтичної дії продовжує існувати необхідність у більш ефективних і безпечних комбінованих препаратах для лікування алергічного риніту/кон'юнктивіту.

Виходячи з вищевикладеного, в основу даного винаходу була покладена задача запропонувати нові комбіновані препарати, відповідно комбінації діючих речовин для лікування алергічного риніту/кон'юнктивіту.

У даному винаході пропонуються фармацевтичні комбінації діючих речовин, що допускають не лише їх місцеве, але і пероральне застосування при алергічному і/або вазомоторному риніті або алергічному кон'юнктивіті, при цьому такі комбінації складаються з ефективної кількості протигістамінного засобу, який не виявляє седативної дії, за винятком сполук із класу лоратадинів, переважно з азеластином, але можуть також складатися, наприклад, з левокабастину, цетиризину, фексофенадину, мізоластину, астемізолу, у сполученні з антагоністом лейкотриєну D<sub>4</sub>, що впливає на дію лейкотриєну, таким як монтелукаст, зафирлукаст, відповідно пранлукаст, або з інгібітором 5-ліпоксигенази, таким як зилейтон, пірипост, відповідно AWD 23-115 (дигідрохлорид 1-[4-хінолін-2-ілметокси)бензил]-5-метокси-1Н-індазол-3-олу), або з FLAP-антагоністом, таким як МК-591, МК-886, відповідно Bay x 1005, а також необов'язково з додатковими фармацевтично прийнятними для цієї мети носіями і/або наповнювачами або допоміжними речовинами.

У даному винаході пропонується також спосіб профілактики і лікування алергічного і/або вазомоторного риніту, відповідно алергічного кон'юнктивіту в ссавців, який полягає в місцевому або пероральному застосуванні ефективної кількості комбінації діючих речовин, що складається з протигістамінного засобу, який не має седативної дії, за винятком сполук із класу лоратадинів, переважно з азеластином, але може також складатися, наприклад, з левокабастину, цетиризину, фексофенадину, мізоластину, астемізолу, у сполученні з антагоністом лейкотриєну D<sub>4</sub>, що впливає на дію лейкотриєну, таким як монтелукаст, зафирлукаст, відповідно пранлукаст, або з інгібітором 5-ліпоксигенази, таким як зилейтон, пірипост, відповідно AWD 23-115, або з FLAP-антагоністом, таким як МК-591, МК-886, відповідно Bay x 1005. При цьому окремі компоненти можна застосовувати одночасно, послідовно або окремо.

У даному винаході пропонуються також придатні для зручного місцевого або перорального застосування лікарські форми, які містять разову дозу, наприклад у вигляді спрею або крапель або таблеток, що містять протигістамінний засіб, який не виявляє седативної дії, за винятком сполук із класу лоратадинів, переважно містять азеластин, але можуть також містити, наприклад, левокабастин, цетиризин, фексофенадин, мізоластин, астемізол, у сполученні з антагоністом лейкотриєну D<sub>4</sub>, що впливає на дію лейкотриєну, таким як монтелукаст, зафирлукаст, відповідно пранлукаст, або з інгібітором 5-ліпоксигенази, таким як зилейтон, пірипост, відповідно AWD 23-115, або з FLAP-антагоністом, таким як МК-591, МК-886, відповідно Bay x 1005.

Нову комбінацію діючих речовин, до яких належить протигістамінний засіб, який не виявляє седативної дії, за винятком сполук із класу лоратадинів, переважно азеластин, але можуть також належати, наприклад, левокабастин, цетиризин, фексофенадин, мізоластин, астемізол, і антагоніст лейкотриєну D<sub>4</sub>, що впливає на дію лейкотриєну, такий як монтелукаст, зафирлукаст, відповідно пранлукаст, або інгібітор 5-ліпоксигенази, такий як зилейтон, пірипост, відповідно AWD 23-115, або FLAP-антагоніст, такий як МК-591, МК-886, відповідно Bay x 1005, і які можуть бути представлені також у вигляді їх фармацевтично прийнятних солей, відповідно до винаходу можна застосовувати місцево (інтраназально або інтраокулярно) або перорально у вигляді препарату фіксованого складу або кожний з компонентів можна застосовувати окремо одночасно, послідовно або незалежно один від одного. Якщо кожний з компонентів використовується у вигляді окремої композиції, то такі композиції необхідно взаємно узгоджувати, а самі ці композиції повинні містити відповідні діючі речовини в стандартній дозі в таких же кількостях і відповідних масових співвідношеннях, у яких вони можуть бути присутніми у комбінації.

Запропонована у винаході комбінація діючих речовин характеризується не лише дією, яка швидко проявляється, але і високою терапевтичною ефективністю, зумовленою яскраво вираженою протизапальною дією, оскільки механізми дії вказаних діючих речовин взаємно доповнюють один одного і мають також подібні фармакокінетичні характеристики. Терапевтична дія, яка зберігається впродовж тривалого періоду часу, дозволяє застосовувати комбінацію діючих речовин лише двічі на день. Коли діючі речовини, відповідно компоненти представлені у вигляді комбінованого препарату фіксованого складу, істотно спрощується їх застосування пацієнтом, оскільки обидві діючі речовини входять до складу однієї таблетки, відповідно містяться в одній ємності.

Концентрація протигістамінного компонента може складати відповідно до винаходу від 0,001 до 0,5%.

Концентрація антагоністів лейкотриєну в комбінації може складати від 0,01 до 5%.

Переважні концентрації складають від 0,05 до 0,2% для протигістамінного компонента і від 0,5 до 2% для антагоніста лейкотриєну.

Запропонована схема дозування може передбачати одно- або дворазове застосування діючих речовин на день. Разова доза протигістамінного засобу при місцевому застосуванні складає від 50 до 500мкг, переважно від 200 до 400мкг. Доза антагоніста лейкотриєну D<sub>4</sub> при місцевому застосуванні складає від 100

до 2000мкг, переважно від 200 до 1000мкг. Інгібітори 5-LOX, відповідно FLAP застосовують у дозах від 50 до 2000мкг, переважно від 200 до 1000мкг.

Доза протигістамінного засобу (наприклад азеластану) складає від 0,5 до 16мг на день, переважно від 2 до 8мг на день. Разова доза антагоніста лейкотриєну D<sub>4</sub> (наприклад монтелукасту) складає від 1 до 50мг на день, переважно від 5 до 10мг на день. При пероральному застосуванні доза інгібітору 5-LOX, наприклад зилейтону, складає від 1 до 6г на день, переважно від 0,6 до 2г на день. Доза інгібітору FLAP складає від 50 до 2000мг на день, переважно від 100 до 500мг на день.

Вказані сполуки, тобто протигістамінні засоби та антагоністи лейкотриєну, і способи їх одержання відомі.

Діючі речовини переробляють у фармацевтичні і галенові форми за загальноприйнятими стандартними методами, при цьому переважно на основі протигістамінного засобу й антагоністу лейкотриєну, використовуваними індивідуально або в сполученні між собою, готують суміш, необов'язково змішуючи їх з носіями і/або наповнювачами або допоміжними речовинами, і отриману таким шляхом суміш переробляють у відповідні лікарські форми.

Діючі речовини застосовують перорально або місцево у вигляді суміші, яка містить звичайні фармацевтичні наповнювачі, ексципієнти або носії.

Для перорального або місцевого застосування можна використовувати препарати у вигляді різних фармацевтично прийнятних лікарських форм, наприклад спреїв для носа, крапель для носа, очних крапель, таблеток, капсул або гранул. Крім діючих речовин до складу запропонованих у винаході композицій додатково можуть входити різні загальноприйняті для лікарських форм компоненти, такі як протимікробні консерванти, засоби для регулювання осмотичності, загусники, ексципієнти для регулювання значення рН або буферні системи.

До числа протимікробних консервантів відносяться, наприклад, бензалконійхлорид, цетилпіридинійхлорид або -бромід, хлорбутанол, хлоргексидинацетат, гідрохлорид хлоргексидину, глюконат хлоргексидину, хлоркрезол, метилпарабен, пропілпарабен, феноксіетанол, солі фенілртуті, сорбінова кислота і тіомерсал. Для консервації переважно застосовувати едетат натрію в сполученні з бензалконійхлоридом. Едетат натрію застосовують при цьому в концентрації від 0,05 до 0,1%, а бензалконійхлорид - у концентрації від 0,005 до 0,05%.

Як ексципієнти, придатні для регулювання тоничності й осмотичності, можна застосовувати хлорид натрію, хлорид калію, маніт, глюкозу, сорбіт, гліцерин або пропіленгліколь у концентраціях приблизно від 0,1 до 10%.

Часто композиції містять загусник, призначений для підвищення в'язкості, а також для збільшення тривалості й ефективності контакту між лікарською речовиною і тканиною організму. До подібних загусників належать метилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, гідроксіетилцелюлоза, натрійкарбоксиметилцелюлоза, полівініловий спирт, полівінілпіролідон, поліакрилат, поліакриламід, декстран, геланова камедь, полоксамер або ацетат-фталат целюлози.

Крім цього до складу запропонованих у винаході композицій можуть входити фармацевтично прийнятні буферні субстанції, що дозволяє встановлювати значення рН приблизно на 4-8, переважно на 5,5-7,5, і підтримувати це значення в вказаних межах. Подібними буферними субстанціями є цитрат, фосфат, трометамін, гліцин, борат або ацетат. Ці буферні субстанції можуть представляти собою також похідні таких речовин, як лимонна кислота, первинний або вторинний фосфат натрію, гліцин, борна кислота, тетраборат натрію, оцтова кислота й ацетат натрію. Для регулювання значення рН можна застосовувати й інші ексципієнти, такі як соляна кислота або гідроксид натрію.

Нижче винахід більш докладно проілюстровано на прикладах.

#### Приклад 1

Спрей для носа або краплі для носа, що містять азеластану гідрохлорид (0,1%)

Азеластану гідрохлорид	0,1000г
Гідроксипропілметилцелюлоза	0,1000г
Едетат натрію	0,0500г
Бензалконійхлорид	0,0125г
Гідроксид натрію	q.s. до рН 6,0
70%-ний розчин сорбіту	6,6666г
Очищена вода	до 100мл

#### Приготування розчину

У відповідну ємність з мішалкою заливають приблизно 45кг очищеної води. Потім у цю воду послідовно додають діючу речовину, гідроксипропілметилцелюлозу, едетат натрію, бензалконійхлорид і розчин сорбіту і розчиняють при перемішуванні. Об'єм отриманого розчину доводять додаванням очищеної води до 49,5л. Значення рН розчину встановлюють на 6,0 за допомогою 1н. розчину їдкого натрію. Додаванням очищеної води кінцевий об'єм доводять до 50,0л і перемішують. Розчин фільтрують через мембранний фільтр із розміром пор 0,2мкм і розфасовують у склянки.

#### Приклад 2

Суспензія для спрею для носа або крапель для носа, що містить монтелукаст (1%)

Монтелукаст	1,0000г
Авіцел RC 591	1,1000г
Полісорбат 80	0,1000г
70%-ний розчин сорбіту	6,0000г
Едетат натрію	0,0500г
Бензалконійхлорид	0,0200г
Очищена вола	до 100мл

#### Приготування

У відповідну ємність з мішалкою, обладнану гомогенізатором, заливають 45кг очищеної води і потім при

високошвидкісному обертанні мішалки гомогенізують з авіцелом RC 591. Після цього при перемішуванні послідовно розчиняють полісорбат 80, розчин сорбіту, едетат натрію і бензалконійхлорид. Потім додають діючу речовину монтелукаст і при високошвидкісному обертанні мішалки гомогенізують до утворення однорідної суспензії. Після цього додаванням очищеної води кінцевий об'єм доводять 50л і суміш продовжують гомогенізувати. Потім суспензію вакуумують для видалення утворених повітряних пухирців. У завершення отриману суспензію розфасовують у склянки.

#### Приклад 3

Спрей для носа, відповідно краплі для носа, що містять азеластину гідрохлорид (0,1%-ний розчин) і монтелукаст (1%-на суспензія)

Монтелукаст	1,0000г
Азеластину гідрохлорид	0,1000г
Авіцел RC 591	1,1000г
Полісорбат 80	0,1000г
70%-ний розчин сорбіту	6,0000г
Едетат натрію	0,0500г
Бензалконійхлорид	0,0200г
Очищена вода	до 100мл

#### Приготування

У ємність з мішалкою, обладнану гомогенізатором, заливають 45кг очищеної води і потім при високошвидкісному обертанні мішалки гомогенізують з авіцелом RC 591. Після цього при перемішуванні послідовно розчиняють діючу речовину азеластину гідрохлорид, а також допоміжні речовини полісорбат 80, розчин сорбіту, едетат натрію і бензалконійхлорид. Потім додають діючу речовину монтелукаст і при високошвидкісному обертанні мішалки гомогенізують до утворення однорідної суспензії. Після цього додаванням очищеної води кінцевий об'єм доводять 50л і суміш продовжують гомогенізувати. Потім суспензію вакуумують для видалення утворених повітряних пухирців. Наприкінці отриману суспензію розфасовують у склянки.

Спектри дії деяких протигістамінних засобів і LT-антагоністів, відповідно інгібіторів 5-LOX і FLAP дозволяють зробити висновок про те, що комбінація обох сполук виявляє синергетичну дію у відношенні симптомів алергічного ринокон'юнктивіту.

Дію азеластину і монтелукаста окремо та у їх комбінації оцінювали в описаному нижче фармакологічному дослідженні в дослідах з використанням моделі риніту на сірих щурах лінії Brown-Norway (кініноген-дефектні щури). Щурів лінії Brown-Norway активно сенсibilізували протягом двох послідовних днів шляхом двократної внутрішньоочеревинної (в.о.) ін'єкції суспензії, що містить овальбумін і гідроксид алюмінію у фізіологічному соляному розчині. Через три тижні після сенсibilізації тваринам, наркотизованим натрійіопенталом, у трахею вводили катетер в ортоградному напрямку для підтримки їхнього дихання, а для перфузії порожнини носа через трахею в ретроградному напрямку вводили ще один катетер, що пропускали до внутрішнього отвору хоан і фіксували в такому положенні. Завдяки цьому носовий перфузат міг витікати по краплях через ніздрі і накопичуватися в збірнику фракцій. Тестовані сполуки або каламутили в тилозі (монтелукаст), або розчиняли у фізіологічному соляному розчині (азеластин) і шляхом внутрішньоочеревинної ін'єкції вводили тваринам за 60хв. до алергенної провокації. Для вимивання слизу з носа через порожнину носа протягом 30хв. за допомогою роликової помпи перфундували ЗФР (забуферений фосфатом фізіологічний розчин) (швидкість перфузії 0,5мл/хв.). При місцевому застосуванні тестовані сполуки додавали до перфузату у певних молярних концентраціях і розчин перфундували через ніс протягом 30хв. до алергенної провокації. Після цього в яремну вену шляхом ін'єкції як маркер для плазми вводили еванс голубий (по 1мл/особину 1%-ного розчину в ЗФР). Під час наступної 15-хвилинної паузи збирали перфузійну рідину. Потім шляхом 60-хвилинної перфузії порожнини носа розчином овальбуміну в ЗФР (10мг/мл овальбуміну в ЗФР), у ході якої перфузат збирали в збірник фракцій у вигляді накопичених протягом 15хв. фракцій, провокували алергічну реакцію (провокаційна проба). У цілому для кожної тварини відбирали по 5 зразків. Зразки центрифугували і потім переносили в титраційні мікропланшети і за допомогою фотометра типу Digiscan проводили вимірювання при довжині хвилі 620нм. При цьому автоматично віднімали значення, отримані в контрольному досліді. Характеристики, що відображає зміну дії протягом 60хв., розраховували за допомогою програми для обчислення площі під кривою (AUC). Вплив тестованими препаратами на тварин виражали в % відносно контрольної групи тварин, оброблених лише носієм.

Підвищену проникність слизової оболонки після алергенної провокації слід розглядати як ознаку, яка вказує на вивільнення медіаторів, таких як гістамін і лейкотриєн. Подібне явище зустрічається також в алергіків після контакту з антигеном і виявляється в підвищеній секреції рідини і закупорці носа.

Таблиця 1

Вплив азеластину і монтелукасту окремо й у комбінації (внутрішньоочеревинне введення) на проникність слизової оболонки носа в активно сенсibilізованих щурів лінії Brown-Norway, підданих місцевій провокації

Сполука	Доза (мг/кг, в.о.)	Інгібувальна дія у %
Азеластин	0,01	11
	0,1	39
	0,3	42
	1	47

Монтелукаст	0,1	7
	1	26
	3	39
	10	44
	30	58
Азеластин+монтелукаст	0,01+0,1	40*

\*  $p < 0,05$

Азеластин при його індивідуальному введенні в.о. у дозі 0,01мг/кг виявляв слабку інгібувальну дію на проникність судин, що склала 11%. Монтелукаст при його введенні в.о. у дозі 0,1мг/кг також виявляв слабку інгібувальну дію, що склала 7%. Однак при комбінованому внутрішньоочеревинному введенні азеластину в дозі 0,01мг/кг і монтелукасту в дозі 0,1мг/кг спостерігалася нададитивна інгібувальна дія на транссудацію плазми через слизову оболонку, що склала 40% ( $p < 0,05$ ).

Вау х 1005, що представляє собою інгібітор FLAP, при його введенні в.о. у дозі 0,1мг/кг інгібував проникність слизової оболонки носа на 31%. AWD 23-115, що представляє собою інгібітор 5-LOX, при його введенні в.о. в інтервалі доз від 0,03 до 10мг/кг викликав залежну від дози інгібувальну дію (37-54%) на проникність судин.

Таблиця 2

Вплив азеластину і AWD 23-115 окремо й у комбінації (місцеве застосування в перфузаті) на проникність слизової оболонки носа в активно сенсibilізованих щурів лінії Brown Norway, підданих місцевій провокації

Сполука	Концентрація (мкмоль/л)	Інгібувальна дія у %
Азеластин	0,003	3
	0,01	40
	0,03	60
AWD23-115	0,1	12
	0,3	32
	1	49
Азеластин+AWD 23-115	0,003+0,1	31*

\*  $p < 0,05$

Азеластин, який є блокатором гістаміну  $H_1$ , виявляв виражену інгібувальну дію на транссудацію плазми через слизову оболонку при його місцевому застосуванні вже в концентраціях від 0,003 до 0,03мкмоль/л. AWD 23-115, який є інгібітором 5-LOX, при його застосуванні в концентраціях 0,3 і 1мкмоль/л інгібував проникність судин залежно від дози на 32% і 49% відповідно. При застосуванні азеластину в концентрації 0,003мкмоль/л у сполученні з AWD 23-115 (0,1мкмоль/л) інгібувальна дія на транссудацію через слизову оболонку склала 31% ( $p < 0,05$ ).