

(12) МЕЖДУНАРОДНАЯ ЗАЯВКА, ОПУБЛИКОВАННАЯ В
СООТВЕТСТВИИ С ДОГОВОРом О ПАТЕНТНОЙ КООПЕРАЦИИ (РСТ)

(19) Всемирная Организация
Интеллектуальной Собственности
Международное бюро



(10) Номер международной публикации
WO 2023/177329 A1

(43) Дата международной публикации
21 сентября 2023 (21.09.2023)

(51) Международная патентная классификация:
C07D 401/06 (2006.01) A61P 11/14 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)

(21) Номер международной заявки: PCT/RU2023/050051

(22) Дата международной подачи:
17 марта 2023 (17.03.2023)

(25) Язык подачи: Русский

(26) Язык публикации: Русский

(30) Данные о приоритете:
2022107184 18 марта 2022 (18.03.2022) RU

(71) Заявители: **ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТ-
ВЕТСТВЕННОСТЬЮ "ВАЛЕНТА-ИНТЕЛЛЕКТ"**
(LTD "VALENTA-INTELLEKT") [RU/RU]; ул. Ря-
биновая, д. 26, стр. 10, к. 6-26 Москва, 121471,
Moscow (RU). **ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ ПРЕДПРИ-
НИМАТЕЛЬ НЕБОЛЬСИН, Владимир Евгеньевич**
(INDIVIDUAL ENTREPRENEUR NEBOLSIN,
Vladimir Evgenievich) [—/RU]; ул. Голицынская, д. 457
Московская обл., Истринский р-н, дер. Борзые, 143581,
Moscovskaya obl., Istrinsky r-n, der. Borzye (RU).

(72) Изобретатели: **ГЛОБЕНКО, Александр Алексан-
дрович (GLOBENKO, Alexander Alexandrovich)**; ул.
Вокзальная, д. 51, кв. 83 Московская область, г. Один-
цово, 143005, Moscow oblast, g. Odintsovo (RU). **ЗАХА-
РОВА, Екатерина Константиновна (ZAKHAROVA,
Ekaterina Konstantinovna)**; ул. Краснопрудная, 3-5,
стр. 1, кв. 106 Москва, 107140, Moscow (RU). **ГОЛУБЕ-
ВА, Наталья Александровна (GOLUBEVA, Natalia
Aleksandrovna)**; ш. Рублевское, 24, корп. 2, кв. 65
Москва, 121615, Moscow (RU). **ШМЕЛЕВА, Варвара
Николаевна (SHMELEVA, Varvara Nikolaevna)**; ул.
Гончарова, 8/13, кв. 69 Москва, 127254, Moscow (RU).
**НЕБОЛЬСИН, Владимир Евгеньевич (NEBOLSIN,
Vladimir Evgenievich)**; ул. Голицынская, д. 457 Мос-
ковская обл., Истринский р-н, дер. Борзые, 143581,
Moscovskaya obl., Istrinsky r-n, der. Borzye (RU).

(74) Агент: **ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТ-
СТВЕННОСТЬЮ "ПАТЕНТНО-ПРАВОВАЯ ФИР-
МА "ЮС" (PATENT & LAW FIRM 'YUS', LIMITED
LIABILITY COMPANY)**; Проспект мира, д.6 Москва,
129090, Moscow (RU).

(81) Указанные государства (если не указано иначе, для
каждого вида национальной охраны): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM,
DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG,
KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY,
MA, MD, MG, MK, MN, MU, MW, MX, MY, MZ, NA,
NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO,
RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH,
TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS,
ZA, ZM, ZW.

(84) Указанные государства (если не указано иначе, для
каждого вида региональной охраны): ARIPO (BW, CV,
GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST,
SZ, TZ, UG, ZM, ZW), евразийский (AM, AZ, BY, KG,
KZ, RU, TJ, TM), европейский патент (AL, AT, BE, BG,
CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU,
IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT,
RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Опубликована:

- с отчётом о международном поиске (статья 21.3)
- до истечения срока для изменения формулы
изобретения и с повторной публикацией в случае
получения изменений (правило 48.2(h))
- в черно-белом варианте; международная заявка в
поданном виде содержит цвет или оттенки серого и
доступна для загрузки из PATENTSCOPE.

(54) Title: USE OF 1-(2-(1H-IMIDAZOLE-4-YL)ETHYL)PIPERIDINE-2,6-DIONE TO TREAT COUGH CAUSED BY VIRAL INFECTIONS

(54) Название изобретения: ПРИМЕНЕНИЕ 1-(2-(1H-ИМИДАЗОЛ-4-ИЛ)ЭТИЛ)ПИПЕРИДИН-2,6-ДИОНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КАШЛЯ, ВЫЗВАННОГО ВИРУСНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ

(57) Abstract: The invention relates to the field of pharmaceuticals and medicine and concerns the use of 1-(2-(1H-imidazole-4-yl)-ethyl) piperidine-2,6-dione or its pharmaceutically acceptable salt, as well as pharmaceutical compositions containing same, for the treatment and/or prophylaxis of cough caused by viral infections.

(57) Реферат: Изобретение относится к области фармацевтики и медицины, и представляет собой применение 1-(2-(1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-диона или его фармацевтически приемлемой соли, а также фармацевтических композиций, их содержащих, для лечения и/или профилактики кашля, вызванного вирусными инфекциями.



WO 2023/177329 A1

ПРИМЕНЕНИЕ 1-(2-(1H-ИМИДАЗОЛ-4-ИЛ)ЭТИЛ)ПИПЕРИДИН-2,6-ДИОНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КАШЛЯ, ВЫЗВАННОГО ВИРУСНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ

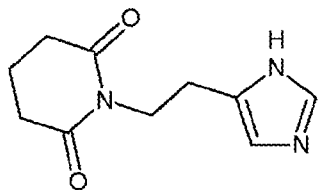
Изобретение относится к области фармацевтики и медицины, и представляет собой применение 1-(2-(1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-диона или его фармацевтически приемлемой соли для лечения и/или профилактики кашля, вызванного вирусными инфекциями.

Кашель является защитной реакцией организма, направленной на освобождение дыхательных путей от инородных тел или секрета, когда активность мерцательного эпителия снижена. Различают физиологический и патологический кашель. Физиологический кашель обеспечивает механизм выведения трахеобронхиального секрета. Патологический или неадекватный тяжелый кашель развивается на фоне различных заболеваний и может вызывать многочисленные осложнения [1, 2].

Кашель находится на пятом месте среди причин, заставляющих больных обращаться к врачу, и на первом месте – среди симптомов, обусловленных патологией органов дыхания [3]. Кашель – один из главных симптомов респираторных заболеваний и одна из наиболее часто встречающихся проблем со здоровьем в медицинской практике, как у детей, так и у взрослых. Обычной причиной кашля являются инфекции верхних дыхательных путей и острый бронхит, которые, как правило, имеют вирусную этиологию [4].

ОРВИ, как правило, сопровождаются изнуряющим сухим непродуктивным кашлем, который может оказывать негативное влияние на качество жизни, нарушения сна, повседневную активность пациента. Поэтому важным компонентом лечения ОРВИ является своевременное и адекватное лечение кашля.

Из уровня техники известно соединение 1-(2-(1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-дион.



Соединение 1-(2-(1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-дион известно и описано в заявке на изобретение WO 2014/168522 (опубл. 16.10.2014). В указанной патентной заявке

раскрывается способ получения данного соединения, а также исследована его противовирусная активность и применение для лечения риновирусов и других заболеваний верхних дыхательных путей.

В заявке WO 2015/072893 (опубл. 21.05.2015) описано применение 1-(2-(1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-диона для лечения заболеваний, ассоциированных с развитием эозинофильного воспаления, включая эозинофильную астму.

В заявке WO 2019/050429 (опубл. 14.03.2019) раскрывается применение соединения 1-(2-(1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-диона для терапии заболеваний, связанных с аберрантной активностью фракталкина и моноцитарных хемоаттрактантных белков 1-4 (CCL2, CCL7, CCL8, CCL13), терапии болевого синдрома, лихорадки, пневмонии, бронхита, бронхиолита, альвеолита, ревматоидного артрита и псориаза.

Заявка WO 2020/106191 (опубл. 28.05.2020) описывает применение 1-(2-(1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-диона для терапии заболеваний, ассоциированных с аберрантным сигналингом интерферона гамма, таких, как синдром Шегрена, дерматомиозит, системная красная волчанка или системный склероз, а также при лечении пациентов, страдающих кашлем, и лечения расстройств у пациентов со стероидной резистентностью, таких, как астма, ревматоидный артрит.

В материалах WO 2020/106191 были показаны данные по оценке специфического фармакологического действия на моделях кашля, индуцированного ингалированием лимонной кислоты морским свинкам, эффективность препарата проявлялась в диапазоне доз 1,4–14 мг/кг животного, что эквивалентно 20–200 мг для человека.

Однако, существует большое количество сложностей с экстраполяцией данных, полученных на животных. Даже если на стадии доклинического изучения у животных была установлена зависимость токсических эффектов от концентрации препарата в крови, существует ряд неизвестных на тот момент факторов, не позволяющих переносить эти данные на человека. Прежде всего, возможно существенное различие в биодоступности и метаболизме нового потенциального лекарственного средства у животных и человека. Фармакокинетическое моделирование на животных для расчета безопасных начальных доз для человека можно использовать только в тех случаях, когда требуется ввести небольшое число исходных различий. Но даже в этих случаях было показано, что наличие определенных факторов, например, различия в чувствительности рецепторов или их плотности у человека и животных, могут иметь очень большое значение при экстраполяции данных с животных на человека [5].

Таким образом, одним из ключевых вопросов остается выбор эффективной и безопасной дозы для человека.

Неожиданно, авторы настоящего изобретения обнаружили, что соединение 1-(2-(1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-дион является эффективным и безопасным при применении для лечения кашля, вызванного вирусными инфекциями, в дозе 80 мг в сутки,

Задачей настоящего изобретения является создание эффективного лекарственного средства при применении у пациентов с сухим непродуктивным кашлем на фоне вирусных инфекций, в том числе при COVID-19 и постковидном синдроме.

Техническим результатом является создание лекарственного средства, эффективного и безопасного при терапии и лечении кашля, вызванного вирусными инфекциями.

Поставленная задача решается, и технический результат достигается путем применения соединения 1-(2-(1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-диона или его фармацевтически приемлемой соли для лечения и/или профилактики кашля у пациента человека, при котором активное соединение вводят в количестве 80 мг в сутки.

Еще одним вариантом настоящего изобретения является применение соединения 1-(2-(1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-диона или его фармацевтически приемлемой соли для лечения и/или профилактики кашля у пациента человека, при котором соединение 1-(2-(1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-дион или его фармацевтически приемлемую соль вводят 2 раза в сутки.

Предметом настоящего изобретения также является фармацевтическая композиция, содержащая соединение 1-(2-(1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-диона или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель для лечения и/или профилактики кашля, пригодная для перорального введения в дозе 80 мг в сутки.

Более предпочтительной является фармацевтическая композиция для лечения и/или профилактики кашля, включающая:

1-(2-(1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-дион	5.0-29.5 масс. %
--	------------------

Вспомогательные вещества:

Наполнитель	70.0-95.0 масс.%
Разрыхлитель	0.25-1.0 масс.%
Лубрикант	0.15-2.0 масс.%

Авторами настоящего изобретения было неожиданно обнаружено, что данная фармацевтическая композиция является более стабильной (химическая стабильность действующего вещества при хранении, неизменность его кристаллической формы с течением времени) и технологичной (получение таблетки с хорошими механическими свойствами – прочность на раздавливание, сколы, устойчивость таблетки к нанесению пленочного покрытия) при использовании в качестве наполнителя безводной лактозы.

Таким образом, более предпочтительной является фармацевтическая композиция для лечения и/или профилактики кашля, включающая:

1-(2-(1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-дион	5.0-25.0 масс.%
<i>Вспомогательные вещества:</i>	
Микрокристаллическую целлюлозу	35.0-50.0 масс.%
Карбоксиметилкрахмал натрия	0.5-1.0 масс.%
Тальк	0.1-0.5 масс.%
Магния стеарат	0.1-1.5 масс.%
Лактозу безводную	35.0-45.0 масс.%

Более предпочтительной является фармацевтическая композиция для лечения и/или профилактики кашля, включающая:

1-(2-(1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-дион	40 мг
<i>Вспомогательные вещества:</i>	
Микрокристаллическую целлюлозу	65,50 мг
Карбоксиметилкрахмал натрия	0,90 мг
Тальк	0,80 мг
Магния стеарат	1,80 мг
Лактозу безводную	71,00 мг

Предметом настоящего изобретения также является применение фармацевтической композиции, содержащей 1-(2-(1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-дион или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель для лечения и/или профилактики кашля у пациента человека, характеризующаяся тем, что 1-(2-(1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-дион или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве 80 мг в сутки.

Более предпочтительным является применение фармацевтической композиции, содержащей 1-(2-(1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-дион или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель для лечения и/или профилактики кашля, характеризующееся тем, что фармацевтическую композицию вводят 2 раза в сутки.

Предметом настоящего изобретения является применение соединения 1-(2-(1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-диона или его фармацевтически приемлемой соли для получения фармацевтической композиции, содержащей 1-(2-(1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-дион или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель для лечения и/или профилактики кашля у пациента человека, характеризующаяся тем, что 1-(2-(1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-дион или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве 80 мг в сутки.

Предметом настоящего изобретения также является способ лечения и/или профилактики кашля, включающий введение пациенту человеку, нуждающемуся в этом, соединения 1-(2-(1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-диона или его фармацевтически приемлемой соли в количестве 80 мг в сутки.

Более предпочтительным является способ лечения и/или профилактики кашля, характеризующийся тем, что соединение 1-(2-(1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-дион или его фармацевтически приемлемую соль вводят 2 раза в сутки.

Предметом настоящего изобретения также является соединение 1-(2-(1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-дион или его фармацевтически приемлемая соль для лечения и/или профилактики кашля, характеризующееся тем, что активное соединение вводят в количестве 80 мг в сутки.

Предметом настоящего изобретения также является соединение 1-(2-(1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-дион или его фармацевтически приемлемая соль для применения в качестве лекарственного средства, характеризующееся тем, что активное соединение вводят в количестве 80 мг в сутки.

Предметом настоящего изобретения является единичная дозированная форма для лечения и/или профилактики кашля у пациента человека, содержащая соединение 1-(2-(1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-дион или его фармацевтически приемлемую соль в количестве 10-80 мг и фармацевтически пригодные вспомогательные вещества.

Более предпочтительной является единичная дозированная форма для лечения и/или профилактики кашля у пациента человека, содержащая соединение 1-(2-(1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-дион или его фармацевтически приемлемую соль в количестве 10-40 мг.

Более предпочтительной является единичная дозированная форма для лечения и/или профилактики кашля у пациента человека, содержащая соединение 1-(2-(1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-дион или его фармацевтически приемлемую соль в количестве 40 мг.

Более предпочтительной является единичная дозированная форма для лечения и/или профилактики кашля у пациента человека, пригодная для перорального введения в дозе 80 мг в сутки

Ниже приведены определения терминов, которые используются в описании настоящего изобретения.

Термин «лекарственное средство» означает вещество (или комбинацию веществ), вступающее в контакт с организмом человека или животного, проникающее в органы и ткани организма человека или животного, и предназначенное для восстановления, исправления или изменения физиологических функций у человека и животных, а также для лечения и профилактики болезней. К лекарственным средствам относятся фармацевтические субстанции и лекарственные препараты.

Термин «лекарственный препарат», «препарат» означает лекарственное средство в виде лекарственной формы, применяемой для лечения и профилактики заболевания.

Термин «лекарственная форма» означает состояние лекарственного препарата, соответствующее способам его введения и применения и обеспечивающее достижение необходимого лечебного эффекта.

Термин «фармацевтическая композиция» обозначает композицию, включающую в себя 1-(2-(1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-дион или его фармацевтически приемлемые соли, сольваты, гидраты и, по крайней мере, один из компонентов выбранных из группы, состоящей из фармацевтически приемлемых и фармакологически совместимых наполнителей, растворителей, разбавителей, носителей, вспомогательных, распределяющих средств, средств доставки, таких как консерванты, стабилизаторы, наполнители, дезинтегранты, увлажнители, эмульгаторы, суспендирующие агенты, загустители, подсластители, отдушки, ароматизаторы, антибактериальные агенты, фунгициды, лубриканты, регуляторы пролонгированной доставки, выбор и соотношение которых зависит от их природы, способа введения композиции и дозировки.

Термин «фармацевтически приемлемые соли» или «соли» включает соли активных соединений, которые получены с помощью относительно нетоксичных кислот. Примерами фармацевтически приемлемых нетоксичных солей могут служить соли, образованные неорганическими кислотами, такими как соляная, бромоводородная, фосфорная, серная и хлорная кислоты, или органическими кислотами, такими как уксусная, щавелевая, малеиновая, винная, янтарная, лимонная или малоновая кислоты, или полученные другими методами, используемыми в данной области. К другим фармацевтически приемлемым солям относятся адипинат, альгинат, аскорбат, аспартат, бензолсульфонат, бензоат, бисульфат, борат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, цитрат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, формиат, фумарат, глюкогептонат, глицерофосфат, глюконат, гемисульфат, гептанат, гексанат, гидройодид, 2-гидроксиэтансульфонат, лактобионат, лактат, лаурат, лаурил сульфат, малат, малеат, малонат, метансульфонат (мезилат), 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфат, пикрат, пивалат, пропионат, полуфумарат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоцианат, п-толуолсульфонат (тозилат), ундеканат, валериат и подобные.

Термины «содержащий», «содержит» означает, что указанные комбинации, композиции и наборы включают перечисленные компоненты, но не исключают включение других компонентов.

Термины «лечение», «терапия» охватывают лечение патологических состояний у млекопитающих, предпочтительно у человека, и включают: а) снижение, б) блокирование (приостановку) течения заболевания, в) облегчение тяжести заболевания, т.е. индукцию регрессии заболевания, г) реверсирование заболевания или состояния, к которому данный термин применяется, или одного или более симптомов данного заболевания или состояния.

Термин «профилактика», «предотвращение» охватывает устранение факторов риска, а также профилактическое лечение субклинических стадий заболевания у млекопитающих, предпочтительно у человека, направленное на уменьшение вероятности возникновения клинических стадий заболевания. Пациенты для профилактической терапии отбираются на основе факторов, которые, на основании известных данных, влекут увеличение риска возникновения клинических стадий заболевания по сравнению с общим населением. К профилактической терапии относятся а) первичная профилактика и б) вторичная профилактика. Первичная профилактика определяется как профилактическое лечение у пациентов, клиническая стадия заболевания у которых еще не наступила. Вторичная профилактика - это предотвращение повторного наступления того же или близкого клинического состояния или заболевания.

В контексте настоящего изобретения термин «профилактика», «предотвращение» относится в том числе к профилактике постковидного синдрома и кашля на фоне хронических заболеваний легких, таких как бронхиальная астма, ХОБЛ. Также данный термин относится к профилактике тяжелых и затяжных течений кашля при эпизодах вирусных заболеваний у часто болеющих людей.

Представленные ниже примеры иллюстрируют, но не охватывают все возможные варианты осуществления изобретения и не ограничивают изобретение.

Пример 1. Получение таблеток 1-(2-(1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-диона.

1-(2-(1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-дион, наполнитель, разрыхлитель, просеивают через сито с установленным диаметром ячеек. Просеянные компоненты помещают в смеситель, где смешивают в течение времени необходимого для получения однородной смеси.

К полученной смеси добавляют лубриканты, глиданты и другие опудривающие вещества и проводят смешивание.

Полученную массу таблетуют на роторном автомате прессования. Получают таблетки белого или белого с кремоватым оттенком цвета, с цельными краями, гладкой и однородной поверхностью, без трещин и сколов.

Дополнительно таблетки покрывают пленочным покрытием.

В качестве наполнителя предпочтительно использовать безводную лактозу и комбинированные наполнители, в составе которых входит лактоза, микрокристаллическая целлюлоза, маннитол или их смеси.

Разрыхлитель выбирают из кросповидона, повидона, коповидона, карбоксиметилкрахмала натрия, натрия гликолята крахмала и их смесей.

Лубрикант выберут из талька, солей стеариновой кислоты, солей стерилфумарата, кремния диоксида коллоидного и их смесей.

Состав таблетки:

1-(2-(1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-дион	5.0-25.0 масс.%
<i>Вспомогательные вещества:</i>	
Микрокристаллическая целлюлоза	35.0-50.0 масс.%
Карбоксиметилкрахмал натрия	0.5-1.0 масс.%
Тальк	0.1-0.5 масс.%
Магния стеарат	0.1-1.5 масс.%
Лактоза безводная	35.0-45.0 масс.%

Более предпочтительными являются следующие составы:

1-(2-(1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-дион	10 мг	20 мг	40 мг
<i>Вспомогательные вещества:</i>			
Микрокристаллическая целлюлоза	70,55 мг	65,50 мг	65,50 мг
Карбоксиметилкрахмал натрия	0,75 мг	0,90 мг	0,90 мг
Тальк	0,60 мг	0,80 мг	0,80 мг
Магния стеарат	0,60 мг	1,80 мг	1,80 мг
Лактоза безводная	67,50 мг	71,00 мг	71,00 мг
<i>Всего</i>	150,00 мг	160,00 мг	180,00 мг

В качестве пленочного покрытия используют Орадугу II (белый).

Пример 2. Исследование активности 1-(2-(1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-диона.

Было проведено двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое рандомизированное клиническое исследование фазы II.

Исследование проводилось с участием пациентов с сухим непродуктивным кашлем на фоне ОРВИ.

Пациенты были случайным образом распределены на 4 группы:

1-я группа (n=35) пациентов получала препарат 1-(2-(1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-диона по 1 таблетке 2 раза в день. Суточная доза: 20 мг.

2-я группа (n=35) пациентов получала препарат 1-(2-(1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-диона по 2 таблетки 2 раза в день. Суточная доза: 40 мг.

3-я группа (n=35) пациентов получала препарат 1-(2-(1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-диона по 4 таблетки 2 раза в день. Суточная доза: 80 мг.

4-я группа (n=36) пациентов получала плацебо:

– подгруппа 4-1 (n=12): по 1 таблетке 2 раза в день;

– подгруппа 4-2 (n=12): по 2 таблетки 2 раза в день;

– подгруппа 4-3 (n=12): по 4 таблетки 2 раза в день.

Всего в исследование принял участие 141 пациент.

Оценка эффективности исследуемых препаратов была основана на статистическом анализе первичных и вторичных конечных точек:

Снижение частоты приступов кашля на $\geq 50\%$ к 5 дню относительно визита 1.

Для анализа конечной точки проводились попарные сравнения между группами препарата 1-(2-(1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-диона (группы 1, 2, 3) и соответствующими подгруппами плацебо (группы 4-1, 4-2, 4-3), сравнения между группами препарата 1-(2-(1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-диона (группы 1, 2, 3) и объединенной группой плацебо (группа 4), а также сравнения групп препарата 1-(2-(1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-диона (группы 1, 2, 3) между собой. В соответствии с протоколом исследования необходимо было оценить снижение частоты приступов кашля на $\geq 50\%$ к 5 дню относительно визита 1. В оценку вошли данные за 24 ч до 1 и 5 дня.

Статистически значимые различия в долях пациентов, достигших снижения частоты приступов кашля на $\geq 50\%$ к 5 дню относительно визита 1, выявлены:

между группой 3 (суточная доза: 80 мг) и группой 4-3 (плацебо) ($p=0,0071$). Доля пациентов, достигших снижения частоты приступов кашля на $\geq 50\%$ к 5 дню, в группе 3 составила 71,43% (25/35), а в группе 4-3 – 25,00% (3/12). Разница в долях между группами 3 и 4-3 составила 46,43%, 95% ДИ [9,59%;69,08%].

между группой 3 (суточная доза: 80 мг) и группой 4 (плацебо) ($p=0,00003$). Доля пациентов, достигших снижения частоты приступов кашля на $\geq 50\%$ к 5 дню, в группе 3 составила 71,43% (25/35), а в группе 4 – 22,22% (8/36). Разница в долях между группами 3 и 4 составила 49,21%, 95% ДИ [24,23%;66,81%].

между группами 1 (суточная доза: 20 мг) и 3 (суточная доза: 80 мг) ($p=0,0157$), а также группами 2 (суточная доза: 40 мг) и 3 (суточная доза: 80 мг) ($p=0,0040$). В группе 1 доля пациентов, достигших снижения частоты приступов кашля на $\geq 50\%$ к 5 дню относительно визита 1, составила 0,4286 (42,86%), в группе 2 – 0,3714 (37,14%), в группе 3 – 0,7143 (71,43%).

Время (дни) от визита 1 до достижения клинического излечения кашля

В соответствии с протоколом исследования проводилась оценка времени (в днях) от визита 1 до достижения клинического излечения кашля. Под клиническим излечением кашля понимается наличие ≤ 1 балла по разделам «дневной кашель» и «ночной кашель» Шкалы дневного и ночного кашля в течение не менее 3-х дней подряд. В оценку вошло время от визита 1 до первого дня из последовательных дней, на которых зарегистрировано ≤ 1 балла по разделам «дневной кашель» и «ночной кашель» Шкалы дневного и ночного кашля.

Медиана времени от визита 1 до достижения клинического излечения кашля в группах 1 и 2 составила 8 дней, в группе 3 – 5, дней в группе 4 – 12 дней.

Доля пациентов, которым был назначен ацетилцистеин по поводу перехода сухого кашля во влажный

В соответствии с протоколом исследования проводилась оценка доли пациентов, которым был назначен ацетилцистеин по поводу перехода сухого кашля во влажный.

В группе 1 доля пациентов, которым был назначен ацетилцистеин по поводу перехода сухого кашля во влажный, составила 14,29% (5/35), в группе 2 – 11,43% (4/35), в группе 3 – 8,57% (3/35), в группе 4 – 41,67% (15/36).

Таким образом, проведенное клиническое исследование по оценке эффективности и безопасности применения препарата 1-(2-(1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-диона, у пациентов с сухим непродуктивным кашлем на фоне острой респираторной вирусной инфекции продемонстрировало превосходство в суточной дозе 80 мг, над плацебо. Было показано снижение частоты приступов кашля и более короткое время достижения клинического излечения от кашля. Кроме того, препарат является безопасным в указанной дозировке.

Список литературы

1. Селюк М.Н., Козачок Н.Н., Селюк О.В. Современные алгоритмы диагностики и лечения кашля // Пульмонология. Практикум лікаря. – 2013. - №3 (304). – С. 40–42.
2. Ziad C Boujaoude, Melvin R Pratter. Clinical approach to acute cough. Lung. 2010 Jan;188 Suppl 1(Suppl 1):S41-6. Epub 2009 Aug 22.
3. Акопов А.Л., Александрова Е.Б., Илькович М.М. и др. Ренгалин – новый эффективный и безопасный препарат в лечении кашля. Результаты многоцентрового сравнительного рандомизированного клинического исследования у больных с острыми респираторными инфекциями // Антибиотики и химиотерапия. – 2015. – Т. 60. – № 1– 2. – С.19–25.
4. Шеффер А., Кер М.С., Джианетти Б.М., Булитта М. Результаты рандомизированного, контролируемого, двойного слепого, многоцентрового исследования эффективности и безопасности препарата на основе сухого экстракта листьев плюща (EA 575®) по сравнению с плацебо при лечении острого кашля у взрослых // Журнал поликлиника. – 2019. – №5 (2). – С. 71–78.
5. Гуськова Т.А. Доклиническое токсикологическое изучение лекарственных средств как гарантия безопасности проведения их клинических исследований // Токсикологический вестник. 2010. №5 (104).

Формула изобретения

1. Применение соединения 1-(2-(1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-диона или его фармацевтически приемлемой соли для лечения и/или профилактики кашля у пациента человека, при котором активное соединение вводят в количестве 80 мг в сутки.

2. Применение по п.1, при котором соединение 1-(2-(1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-дион или его фармацевтически приемлемую соль вводят 2 раза в сутки.

3. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение 1-(2-(1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-дион или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель для лечения и/или профилактики кашля, пригодная для перорального введения в дозе 80 мг в сутки.

4. Фармацевтическая композиция по п. 3, включающая:

1-(2-(1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-дион	5.0-25.0 масс.%
<i>Вспомогательные вещества:</i>	
Микрокристаллическую целлюлозу	35.0-50.0 масс.%
Карбоксиметилкрахмал натрия	0.5-1.0 масс.%
Тальк	0.1-0.5 масс.%
Магния стеарат	0.1-1.5 масс.%
Лактозу безводную	35.0-45.0 масс.%

5. Фармацевтическая композиция по п.4, включающая:

1-(2-(1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-дион	40 мг
<i>Вспомогательные вещества:</i>	
Микрокристаллическую целлюлозу	65,50 мг
Карбоксиметилкрахмал натрия	0,90 мг
Тальк	0,80 мг
Магния стеарат	1,80 мг
Лактозу безводную	71,00 мг

5. Применение фармацевтической композиции, содержащей 1-(2-(1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-дион или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель для лечения и/или профилактики кашля у пациента человека, характеризующаяся тем, что 1-(2-(1H-имидазол-4-

ил)этил)пиперидин-2,6-дион или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве 80 мг в сутки.

6. Применение по п.5, характеризующееся тем, что фармацевтическую композицию вводят 2 раза в сутки.

7. Применение соединения 1-(2-(1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-диона или его фармацевтически приемлемой соли для получения фармацевтической композиции по п. 3.

8. Способ лечения и/или профилактики кашля, включающий введение пациенту человеку, нуждающемуся в этом, соединения 1-(2-(1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-диона или его фармацевтически приемлемой соли в количестве 80 мг в сутки.

9. Способ лечения по п.8, характеризующийся тем, что соединение 1-(2-(1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-дион или его фармацевтически приемлемую соль вводят 2 раза в сутки.

10. Соединение 1-(2-(1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-дион или его фармацевтически приемлемая соль для лечения и/или профилактики кашля у пациента человека, характеризующееся тем, что активное соединение вводят в количестве 80 мг в сутки.

11. Соединение 1-(2-(1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-дион или его фармацевтически приемлемая соль для применения в качестве лекарственного средства, характеризующееся тем, что активное соединение вводят в количестве 80 мг в сутки.

12. Единичная дозированная форма для лечения и/или профилактики кашля у пациента человека, содержащая соединение 1-(2-(1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-дион или его фармацевтически приемлемую соль в количестве 10-80 мг и фармацевтически пригодные вспомогательные вещества.

13. Единичная дозированная форма по п.12, содержащая соединение 1-(2-(1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-дион или его фармацевтически приемлемую соль в количестве 10-40 мг.

14. Единичная дозированная форма по п.13, содержащая соединение 1-(2-(1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-дион или его фармацевтически приемлемую соль в количестве 40 мг.

15. Единичная дозированная форма по п.12, содержащая соединение 1-(2-(1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-дион или его фармацевтически приемлемую соль в количестве 80 мг.

16. Единичная дозированная форма по п.12, пригодная для перорального введения в дозе 80 мг в сутки.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/RU 2023/050051

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D 401/06 (2006.01) A61K 31/454 (2006.01) A61P 11/14 (2006.01) According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D, A61K, A61P Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Espacenet, Google, Google Patents, PATENTSCOPE, PatSearch, PubChem, STN		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2020/106191 A1 (OBShCHESTVO S OGRANICHENNOY OTVETSTVENNOST'YU "KHEMIMM'YUN TERAP'YUTIKS"), 28.05.2020, items 5-6, p.5, 7-9, 13, 14, example 3	1-3, 5-11
X	EA 201792071 A2 (OBShCHESTVO S OGRANICHENNOY OTVETSTVENNOST'YU "FARMINTERPRAYSEZ"), 30.04.2018, p.17 compound 1, p.95, p.96 table	3-5, 12-16
X	WO 2019/050429 A1 (OBShCHESTVO S OGRANICHENNOY OTVETSTVENNOST'YU "FARMINTERPRAYSEZ"), 14.03.2019, the claims	1-3, 5-11
A	WO 2021/262040 A1 (OBShCHESTVO S OGRANICHENNOY OTVETSTVENNOST'YU "VALENTA-INTELLEKT" et al.), 30.12.2021, the claims	1-16
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 01 June 2023 (01.06.2023)		Date of mailing of the international search report 06 July 2023 (06.07.2023)
Name and mailing address of the ISA/RU Facsimile No.		Authorized officer Telephone No.

ОТЧЕТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ

Номер международной заявки

PCT/RU 2023/050051

<p>A. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ</p> <p style="text-align: center;"><i>C07D 401/06</i> (2006.01) <i>A61K 31/454</i> (2006.01) <i>A61P 11/14</i> (2006.01)</p> <p>Согласно Международной патентной классификации МПК</p>																	
<p>B. ОБЛАСТЬ ПОИСКА</p> <p>Проверенный минимум документации (система классификации с индексами классификации)</p> <p style="text-align: center;">C07D, A61K, A61P</p> <p>Другая проверенная документация в той мере, в какой она включена в поисковые подборки</p> <p>Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, используемые поисковые термины)</p> <p style="text-align: center;">Espacenet, Google, Google Patents, PATENTSCOPE, PatSearch, PubChem, STN</p>																	
<p>C. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Категория*</th> <th>Цитируемые документы с указанием, где это возможно, релевантных частей</th> <th>Относится к пункту №</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>WO 2020/106191 A1 (ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "ХЕМИМЬОН ТЕРАПЬЮТИКС"), 28.05.2020, пункты 5-6, с.5, 7-9, 13, 14, пример 3</td> <td>1-3, 5-11</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>EA 201792071 A2 (ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "ФАРМИНТЕРПРАЙСЕЗ"), 30.04.2018, с.17 соединение 1, с.95, с.96 таблица</td> <td>3-5, 12-16</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 2019/050429 A1 (ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "ФАРМИНТЕРПРАЙСЕЗ"), 14.03.2019, формула изобретения</td> <td>1-3, 5-11</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2021/262040 A1 (ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "ВАЛЕНТА-ИНТЕЛЛЕКТ" и др.), 30.12.2021, формула изобретения</td> <td>1-16</td> </tr> </tbody> </table>			Категория*	Цитируемые документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №	X	WO 2020/106191 A1 (ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "ХЕМИМЬОН ТЕРАПЬЮТИКС"), 28.05.2020, пункты 5-6, с.5, 7-9, 13, 14, пример 3	1-3, 5-11	X	EA 201792071 A2 (ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "ФАРМИНТЕРПРАЙСЕЗ"), 30.04.2018, с.17 соединение 1, с.95, с.96 таблица	3-5, 12-16	X	WO 2019/050429 A1 (ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "ФАРМИНТЕРПРАЙСЕЗ"), 14.03.2019, формула изобретения	1-3, 5-11	A	WO 2021/262040 A1 (ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "ВАЛЕНТА-ИНТЕЛЛЕКТ" и др.), 30.12.2021, формула изобретения	1-16
Категория*	Цитируемые документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №															
X	WO 2020/106191 A1 (ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "ХЕМИМЬОН ТЕРАПЬЮТИКС"), 28.05.2020, пункты 5-6, с.5, 7-9, 13, 14, пример 3	1-3, 5-11															
X	EA 201792071 A2 (ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "ФАРМИНТЕРПРАЙСЕЗ"), 30.04.2018, с.17 соединение 1, с.95, с.96 таблица	3-5, 12-16															
X	WO 2019/050429 A1 (ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "ФАРМИНТЕРПРАЙСЕЗ"), 14.03.2019, формула изобретения	1-3, 5-11															
A	WO 2021/262040 A1 (ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "ВАЛЕНТА-ИНТЕЛЛЕКТ" и др.), 30.12.2021, формула изобретения	1-16															
<p><input type="checkbox"/> последующие документы указаны в продолжении графы C. <input type="checkbox"/> данные о патентах-аналогах указаны в приложении</p>																	
<table border="0"> <tr> <td style="vertical-align: top;"> <p>* Особые категории ссылочных документов:</p> <p>“А” документ, определяющий общий уровень техники и не считающийся особо релевантным</p> <p>“D” документ, цитируемый заявителем в международной заявке</p> <p>“E” более ранняя заявка или патент, но опубликованная на дату международной подачи или после нее</p> <p>“L” документ, подвергающий сомнению притязание(я) на приоритет, или который приводится с целью установления даты публикации другого ссылочного документа, а также в других целях (как указано)</p> <p>“O” документ, относящийся к устному раскрытию, использованию, экспонированию и т.д.</p> <p>“P” документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета</p> </td> <td style="vertical-align: top;"> <p>“T” более поздний документ, опубликованный после даты международной подачи или приоритета, но приведенный для понимания принципа или теории, на которых основывается изобретение</p> <p>“X” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает новизной или изобретательским уровнем, в сравнении с документом, взятым в отдельности</p> <p>“Y” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает изобретательским уровнем, когда документ взят в сочетании с одним или несколькими документами той же категории, такая комбинация документов очевидна для специалиста</p> <p>“&” документ, являющийся патентом-аналогом</p> </td> </tr> </table>			<p>* Особые категории ссылочных документов:</p> <p>“А” документ, определяющий общий уровень техники и не считающийся особо релевантным</p> <p>“D” документ, цитируемый заявителем в международной заявке</p> <p>“E” более ранняя заявка или патент, но опубликованная на дату международной подачи или после нее</p> <p>“L” документ, подвергающий сомнению притязание(я) на приоритет, или который приводится с целью установления даты публикации другого ссылочного документа, а также в других целях (как указано)</p> <p>“O” документ, относящийся к устному раскрытию, использованию, экспонированию и т.д.</p> <p>“P” документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета</p>	<p>“T” более поздний документ, опубликованный после даты международной подачи или приоритета, но приведенный для понимания принципа или теории, на которых основывается изобретение</p> <p>“X” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает новизной или изобретательским уровнем, в сравнении с документом, взятым в отдельности</p> <p>“Y” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает изобретательским уровнем, когда документ взят в сочетании с одним или несколькими документами той же категории, такая комбинация документов очевидна для специалиста</p> <p>“&” документ, являющийся патентом-аналогом</p>													
<p>* Особые категории ссылочных документов:</p> <p>“А” документ, определяющий общий уровень техники и не считающийся особо релевантным</p> <p>“D” документ, цитируемый заявителем в международной заявке</p> <p>“E” более ранняя заявка или патент, но опубликованная на дату международной подачи или после нее</p> <p>“L” документ, подвергающий сомнению притязание(я) на приоритет, или который приводится с целью установления даты публикации другого ссылочного документа, а также в других целях (как указано)</p> <p>“O” документ, относящийся к устному раскрытию, использованию, экспонированию и т.д.</p> <p>“P” документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета</p>	<p>“T” более поздний документ, опубликованный после даты международной подачи или приоритета, но приведенный для понимания принципа или теории, на которых основывается изобретение</p> <p>“X” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает новизной или изобретательским уровнем, в сравнении с документом, взятым в отдельности</p> <p>“Y” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает изобретательским уровнем, когда документ взят в сочетании с одним или несколькими документами той же категории, такая комбинация документов очевидна для специалиста</p> <p>“&” документ, являющийся патентом-аналогом</p>																
<p>Дата действительного завершения международного поиска</p> <p style="text-align: center;">01 июня 2023 (01.06.2023)</p>		<p>Дата отправки настоящего отчета о международном поиске</p> <p style="text-align: center;">06 июля 2023 (06.07.2023)</p>															
<p>Наименование и адрес ISA/RU: Федеральный институт промышленной собственности, Бережковская наб., д. 30, корп. 1, Москва, Г-59, ГСП-3, 125993, Российская Федерация тел. +7(499)240-60-15, факс +7(495)531-63-18</p>		<p>Уполномоченное лицо: Гаврилова А.В. Телефон № (8-499) 240-25-91</p>															