

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201992117** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.02.17

(22) Дата подачи заявки
2018.03.13

(51) Int. Cl. *A61K 31/426* (2006.01)
A61K 31/277 (2006.01)
A61K 31/42 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМБИНАЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ ПОНЕСИМОД

(31) РСТ/ЕР2017/055994

(32) 2017.03.14

(33) ЕР

(86) РСТ/ЕР2018/056185

(87) WO 2018/167030 2018.09.20

(71) Заявитель:
**АКТЕЛИОН ФАРМАСЬЮТИКЛЗ
ЛТД (СН)**

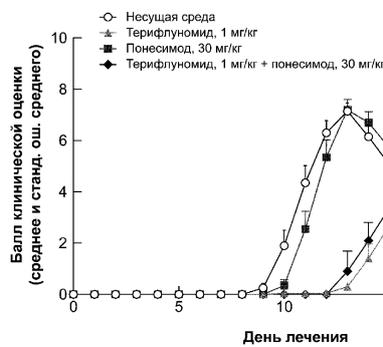
(72) Изобретатель:

**Клозель Мартин, Пузоль Летиция
(СН)**

(74) Представитель:

**Веселицкая И.А., Веселицкий М.Б.,
Кузенкова Н.В., Каксис Р.А., Белоусов
Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В.,
Соколов Р.А., Кузнецова Т.В. (RU)**

(57) Настоящее изобретение относится к фармацевтической комбинации, содержащей первый активный ингредиент, который представляет собой понесимод, и второй активный ингредиент, который выбран из группы, состоящей из терифлуномида и лефлуномида.



A1

201992117

201992117

A1

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМБИНАЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ ПОНЕСИМОД

5 Настоящее изобретение относится к фармацевтическим комбинациям, содержащим первый активный ингредиент, который представляет собой понесимод, и второй активный ингредиент, который выбран из группы, состоящей из терифлуномида и лефлуномида. Фармацевтические комбинации настоящего изобретения приемлемы для предотвращения и/или лечения у млекопитающих, например, в частности, у людей, 10 заболеваний или расстройств, которые связаны с опосредованной лимфоцитами активацией иммунной системы.

Описание фигур

Фиг. 1. Средний балл клинической оценки острого однофазного ЕАЕ у крыс, 15 получавших один раз в сутки понесимод, терифлуномид или их комбинацию с 0-го дня. Данные представлены в виде средних значений + станд. ош. среднего; $n = 10-20$ на группу. ЕАЕ = экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит; станд. ош. среднего = стандартная ошибка среднего значения.

Фиг. 2. Влияние понесимода, терифлуномида или их комбинации на тяжесть острого 20 однофазного ЕАЕ у крыс, представленную в виде максимального балла клинической оценки, достигаемого в течение 21 дня исследования. Данные представлены в виде средних значений + станд. ош. среднего; $n = 10-20$ на группу.

** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ с использованием критерия Краскела — Уоллиса с последующим тестом множественных сравнений Данна.

25 Фиг. 3. Средняя масса тела при остром однофазном ЕАЕ у крыс, получавших один раз в сутки понесимод, терифлуномид или их комбинацию с 0-го дня. Данные представлены в виде средних значений + станд. ош. среднего; $n = 10-20$ на группу.

Фиг. 4. Влияние понесимода, терифлуномида или их комбинации на среднюю потерю массы тела в процентах в течение 21 дня исследования на модели острого однофазного 30 ЕАЕ у крыс. Данные представлены в виде средних значений + станд. ош. среднего; $n = 10-20$ на группу.

** $p < 0,01$, с использованием критерия Краскела — Уоллиса с последующим тестом множественных сравнений Данна.

Описание изобретения

1) В первом варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической комбинации, содержащей первый активный ингредиент, который представляет собой понесимод, и второй активный ингредиент, который выбран из группы, состоящей из терифлуномида и лефлуномида.

Понесимод (химическое название: (R)-5-[3-хлор-4-(2,3-дигидрокси-пропокси)-бенз[Z]илиден]-2-([Z]-пропилимино)-3-о-толил-тиазолидин-4-он) является селективным агонистом рецептора S1P₁, и его пероральное введение приводит к систематическому, устойчивому и дозозависимому снижению числа лимфоцитов периферической крови. Было описано, что понесимод следует использовать для лечения и/или предотвращения заболеваний или расстройств, связанных с активированной иммунной системой (см., например, WO 2005/054215 и WO 2009/115954). В частности, понесимод продемонстрировал благоприятный клинический эффект в исследованиях фазы II у пациентов с умеренным или тяжелым хроническим бляшковидным псориазом и у пациентов с возвратно-ремиттирующим рассеянным склерозом. В настоящее время понесимод проходит клиническое испытание фазы III для лечения рецидивирующего рассеянного склероза. Понесимод может быть получен в соответствии с любой процедурой, описанной в WO 2005/054215, WO 2008/062376 и WO 2014/027330.

Терифлуномид (химическое название: (Z)-2-циано-3-гидрокси-бут-2-еновой кислоты (4-трифторметилфенил)амид) описан в патентах США US 4,965,276, US 5,459,163 и US 5,679,709, как обладающий иммуномодулирующими свойствами и возможно приемлемый для лечения хронической реакции «трансплантат против хозяина», а также аутоиммунных заболеваний, таких как системная красная волчанка. В WO 02/080897 описано, что терифлуномид может использоваться для лечения рассеянного склероза. В частности, препарат терифлуномид (Aubagio®) одобрен для лечения рецидивирующих форм рассеянного склероза. Терифлуномид может быть получен в соответствии с процедурами, известными в данной области, например, как описано в US 6,894,184. 2-Циано-3-гидрокси-бут-2-еновой кислоты (4-трифторметилфенил)амид может переходить между Z- и E-стереоизомерами, причем Z-енол является наиболее стабильной и, следовательно, наиболее преобладающей формой.

Лефлуномид (химическое название: 5-метил-N-(4-(трифторметил)фенил)изоксазол-4-карбоксамид) по существу описан в патенте США US 4,087,535 и более конкретно — в US 4,284,786, причем в нем было изложено, что данное соединение можно применять для лечения рассеянного склероза. Лефлуномид *in vivo* метаболизируется до активного метаболита терифлуномида, который отвечает за активность лефлуномида *in vivo*. Лефлуномид (Arava®) одобрен для лечения взрослых с активным ревматоидным артритом и активным псориатическим артритом. Лефлуномид может быть получен в соответствии с процедурами, известными в данной области, например, как описано в US 4,284,786.

10

2) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической комбинации в соответствии с вариантом осуществления 1), в которой первый активный ингредиент представляет собой понесимод, а второй активный ингредиент представляет собой терифлуномид.

15

3) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической комбинации в соответствии с вариантом осуществления 1), в которой первый активный ингредиент представляет собой понесимод, а второй активный ингредиент представляет собой лефлуномид.

20

4) Дополнительный вариант осуществления настоящего изобретения относится к фармацевтической комбинации по любому из вариантов осуществления 1)–3), в которой первый и второй активные ингредиенты содержатся в одной фармацевтической композиции.

25

В особом случае варианта осуществления 4), в котором, например, первый активный ингредиент вводят один раз в день, а второй ингредиент вводят дважды в сутки, только одна из двух фармацевтических композиций, вводимых в течение суток, будет содержать как первый, так и второй активный ингредиент, тогда как другая будет содержать только второй активный ингредиент. Предпочтительно, чтобы первый и второй активные ингредиенты вводили один раз в сутки.

30

Кроме того, в случае фармацевтической комбинации в соответствии с вариантом осуществления 4), в котором первый и/или второй активный ингредиент первоначально

вводят в соответствии с определенной схемой дозирования (см., например, схемы повышения дозы, описанные в WO 2009/115954 и WO 2016/091996 для понесимода), причем фармацевтические композиции, необходимые для первоначальной схемы дозирования, будут содержать количества активного ингредиента, требуемые для различных стадий данной схемы дозирования.

5) Дополнительный вариант осуществления настоящего изобретения относится к фармацевтической комбинации по любому из вариантов осуществления 1)–3), в которой первый и второй активные ингредиенты содержатся в отдельных фармацевтических композициях.

В случае если первый и второй активные ингредиенты содержатся в отдельных фармацевтических композициях, то их можно вводить одновременно, последовательно или раздельно; предпочтительно, чтобы отдельные фармацевтические композиции вводили одновременно или последовательно, в особенности, последовательно. В случае если первый активный ингредиент вводят, например, один раз в день, а второй активный ингредиент — дважды в день, отдельные фармацевтические композиции предпочтительно вводят один раз в день одновременно или последовательно, в особенности, последовательно. При последовательном или раздельном введении отдельные фармацевтические композиции можно вводить в одном или другом порядке. Число введений в сутки для отдельных фармацевтических композиций может быть одинаковым или разным. Например, одну фармацевтическую композицию можно вводить один раз в сутки, а другую фармацевтическую композицию можно вводить один или два раза в сутки. Предпочтительно, отдельные фармацевтические композиции вводят один раз в сутки. Кроме того, отдельные фармацевтические композиции можно вводить одним и тем же или разными способами введения, предпочтительно одним и тем же способом введения. Наиболее предпочтительно, отдельные фармацевтические композиции вводят перорально.

б) Дополнительный вариант осуществления настоящего изобретения относится к фармацевтической комбинации в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)–5) для применения в качестве лекарственного средства.

- 7) Дополнительный вариант осуществления настоящего изобретения относится к фармацевтической комбинации по любому из вариантов осуществления 1)–5) для применения в предотвращении или лечении, предпочтительно лечении, заболевания или расстройства, связанного с опосредованной лимфоцитами активацией иммунной системы.
- 8) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической комбинации по любому из вариантов осуществления 1)–5) для применения в предотвращении или лечении, предпочтительно лечении, заболевания или расстройства, выбранного из группы, состоящей из следующих: отторжение трансплантированных органов, таких как почка, печень, сердце, легкое, поджелудочная железа, роговица и кожа; реакция «трансплантат против хозяина»; аутоиммунные синдромы, включающие в себя ревматоидный артрит, рассеянный склероз, воспалительные заболевания кишечника, такие как болезнь Крона и язвенный колит, псориаз, псориазический артрит, тиреоидит, например тиреоидит Хашимото, и увеоретинит; атопические заболевания, такие как ринит, конъюнктивит и дерматит; астма; диабет I типа; постинфекционные аутоиммунные заболевания, включающие в себя ревматическую лихорадку и пост-инфекционный гломерулонефрит; солидные раковые опухоли; и метастазы опухолей.
- 9) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической комбинации по любому из вариантов осуществления 1)–5) для применения в предотвращении или лечении, предпочтительно лечении, заболевания или расстройства, выбранного из группы, состоящей из следующих: отторжение трансплантированных органов, выбранных из почки, печени, сердца и легкого; реакция «трансплантат против хозяина»; аутоиммунные синдромы, выбранные из ревматоидного артрита, рассеянного склероза, псориаза, псориазического артрита, болезни Крона и тиреоидита Хашимото; и атопический дерматит.
- 10) Предпочтительный вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической комбинации в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)–5) для применения в предотвращении или лечении, предпочтительно лечении, реакции «трансплантат против хозяина», в особенности, хронической реакции «трансплантат против хозяина».

11) Наиболее предпочтительный вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической комбинации в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)–5) для применения в предотвращении или лечении, предпочтительно лечении, рассеянного склероза.

12) Еще один очень предпочтительный вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической комбинации в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)–5) для применения в предотвращении или лечении, предпочтительно лечении, рецидивирующего рассеянного склероза.

13) Еще один очень предпочтительный вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической комбинации в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)–5) для применения в предотвращении или лечении, предпочтительно лечении, возвратно-ремиттирующего рассеянного склероза.

Настоящее изобретение также относится к способу предотвращения или лечения, предпочтительно лечения, заболевания или расстройства, указанного в любом из вариантов осуществления 7)–13), включающему введение нуждающемуся в этом субъекту (предпочтительно, субъекту-человеку) фармацевтически активного количества фармацевтической комбинации по любому из вариантов осуществления 1)–5).

14) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической композиции, содержащей понесимод и по меньшей мере один терапевтически инертный эксципиент, для применения в качестве лекарственного средства, причем фармацевтическую композицию следует вводить в комбинации со второй фармацевтической композицией, содержащей терифлуномид или лефлуномид и по меньшей мере один терапевтически инертный эксципиент.

15) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической композиции, содержащей понесимод и по меньшей мере один терапевтически инертный эксципиент, для применения в качестве лекарственного средства, причем фармацевтическую композицию следует вводить в комбинации со

второй фармацевтической композицией, содержащей терифлуноמיד и по меньшей мере один терапевтически инертный эксципиент.

5 16) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической композиции, содержащей понесимод и по меньшей мере один терапевтически инертный эксципиент, для применения в качестве лекарственного средства, причем фармацевтическую композицию следует вводить в комбинации со второй фармацевтической композицией, содержащей лефлуноמיד и по меньшей мере один терапевтически инертный эксципиент.

10

17) Дополнительный вариант осуществления настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции, содержащей понесимод и по меньшей мере один терапевтически инертный эксципиент, для применения в предотвращении или лечении, предпочтительно лечении, заболевания или расстройства, указанного в любом из 15 вариантов осуществления 7)–13), причем фармацевтическую композицию следует вводить в комбинации со второй фармацевтической композицией, содержащей терифлуноמיד или лефлуноמיד и по меньшей мере один терапевтически инертный эксципиент.

20 18) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической композиции, содержащей терифлуноמיד или лефлуноמיד и по меньшей мере один терапевтически инертный эксципиент, для применения в качестве лекарственного средства, причем фармацевтическую композицию следует вводить в комбинации со второй фармацевтической композицией, содержащей понесимод и по 25 меньшей мере один терапевтически инертный эксципиент.

19) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической композиции, содержащей терифлуноמיד и по меньшей мере один терапевтически инертный эксципиент, для применения в качестве лекарственного 30 средства, причем фармацевтическую композицию следует вводить в комбинации со второй фармацевтической композицией, содержащей понесимод и по меньшей мере один терапевтически инертный эксципиент.

20) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической композиции, содержащей лефлуномид и по меньшей мере один терапевтически инертный эксципиент, для применения в качестве лекарственного средства, причем фармацевтическую композицию следует вводить в комбинации со
5 второй фармацевтической композицией, содержащей понесимод и по меньшей мере один терапевтически инертный эксципиент.

21) Дополнительный вариант осуществления настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции, содержащей терифлуномид или лефлуномид и по
10 меньшей мере один терапевтически инертный эксципиент, для применения в предотвращении или лечении, предпочтительно лечении, заболевания или расстройства, указанного в любом из вариантов осуществления 7)–13), причем фармацевтическую композицию следует вводить в комбинации со второй фармацевтической композицией, содержащей понесимод и по меньшей мере один
15 терапевтически инертный эксципиент.

22) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к набору, состоящему из отдельных компонентов, включающему в себя первую фармацевтическую композицию, содержащую понесимод и по меньшей мере один
20 терапевтически инертный эксципиент; и вторую фармацевтическую композицию, содержащую терифлуномид или лефлуномид и по меньшей мере один терапевтически инертный эксципиент.

23) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к набору, состоящему из отдельных компонентов, в соответствии с вариантом
25 осуществления 22), в котором вторая фармацевтическая композиция содержит терифлуномид и по меньшей мере один терапевтически инертный эксципиент.

24) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к набору, состоящему из отдельных компонентов, в соответствии с вариантом
30 осуществления 22), в котором вторая фармацевтическая композиция содержит лефлуномид и по меньшей мере один терапевтически инертный эксципиент.

25) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к набору, состоящему из отдельных компонентов, по любому из вариантов осуществления 22)–24), дополнительно содержащему инструкции по одновременному, последовательному или разделительному введению фармацевтических композиций.

5

26) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к набору, состоящему из отдельных компонентов, по любому из вариантов осуществления 22)–25) для применения в качестве лекарственного средства.

10 27) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к набору, состоящему из отдельных компонентов, по любому из вариантов осуществления 22)–25) для применения в предотвращении или лечении, предпочтительно лечении, заболевания или расстройства, указанного в любом из вариантов осуществления 7)–13).

15 28) Дополнительный вариант осуществления настоящего изобретения относится к применению понесимода и второго активного ингредиента, который выбран из группы, состоящей из терифлуномида или лефлуномида, для получения лекарственного средства для применения в предотвращении или лечении, предпочтительно лечении, заболевания или расстройства, указанного в любом из вариантов осуществления 7)–13).

20

29) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к применению в соответствии с вариантом осуществления 28), в котором второй активный ингредиент представляет собой терифлуномид.

25 30) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к применению в соответствии с вариантом осуществления 28), в котором второй активный ингредиент представляет собой лефлуномид.

30 31) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к применению понесимода для получения лекарственного средства для применения в комбинации со вторым лекарственным средством, содержащим терифлуномид или лефлуномид, в предотвращении или лечении, предпочтительно лечении, заболевания или расстройства, указанного в любом из вариантов осуществления 7)–13).

32) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к применению в соответствии с вариантом осуществления 31), причем второе лекарственное средство представляет собой терифлуноמיד.

5 33) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к применению в соответствии с вариантом осуществления 31), причем второе лекарственное средство содержит лефлуноמיד.

10 34) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к применению терифлуномида или лефлуномида для получения лекарственного средства для применения в комбинации со вторым лекарственным средством, содержащим понесимод, в предотвращении или лечении, предпочтительно лечении, заболевания или расстройства, указанного в любом из вариантов осуществления 7)–13).

15 35) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к применению терифлуномида для получения лекарственного средства для применения в комбинации со вторым лекарственным средством, содержащим понесимод, в предотвращении или лечении, предпочтительно лечении, заболевания или расстройства, указанного в любом из вариантов осуществления 7)–13).

20 36) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к применению лефлуномида для получения лекарственного средства для применения в комбинации со вторым лекарственным средством, содержащим понесимод, в предотвращении или лечении, предпочтительно лечении, заболевания или расстройства, указанного в любом из вариантов осуществления 7)–13).

Исходя из зависимостей различных вариантов осуществления 1)–36), как описано выше в настоящем документе, соответственно возможными и предполагаемыми являются следующие зависимые варианты осуществления, которые в настоящем документе
30 специально описаны в индивидуальной форме: 2 + 1, 3 + 1, 4 + 1, 4 + 2 + 1, 4 + 3 + 1, 5 + 1, 5 + 2 + 1, 5 + 3 + 1, 6 + 1, 6 + 2 + 1, 6 + 3 + 1, 6 + 4 + 1, 6 + 4 + 2 + 1, 6 + 4 + 3 + 1, 6 + 5 + 1, 6 + 5 + 2 + 1, 6 + 5 + 3 + 1, 7 + 1, 7 + 2 + 1, 7 + 3 + 1, 7 + 4 + 1, 7 + 4 + 2 + 1, 7 + 4 + 3 + 1, 7 + 5 + 1, 7 + 5 + 2 + 1, 7 + 5 + 3 + 1, 8 + 1, 8 + 2 + 1, 8 + 3 + 1, 8 + 4 + 1, 8 + 4 + 2 + 1, 8 + 4 + 3 + 1, 8 + 5 + 1, 8 + 5 + 2 + 1, 8 + 5 + 3 + 1, 9 + 1, 9 + 2 + 1, 9 + 3 + 1, 9 + 4 + 1,

9 + 4 + 2 + 1, 9 + 4 + 3 + 1, 9 + 5 + 1, 9 + 5 + 2 + 1, 9 + 5 + 3 + 1, 10 + 1, 10 + 2 + 1, 10 + 3 + 1, 10 + 4 + 1, 10 + 4 + 2 + 1, 10 + 4 + 3 + 1, 10 + 5 + 1, 10 + 5 + 2 + 1, 10 + 5 + 3 + 1, 11 + 1, 11 + 2 + 1, 11 + 3 + 1, 11 + 4 + 1, 11 + 4 + 2 + 1, 11 + 4 + 3 + 1, 11 + 5 + 1, 11 + 5 + 2 + 1, 11 + 5 + 3 + 1, 12 + 1, 12 + 2 + 1, 12 + 3 + 1, 12 + 4 + 1, 12 + 4 + 2 + 1, 12 + 4 + 3 + 1, 12 + 5 + 1, 12 + 5 + 2 + 1, 12 + 5 + 3 + 1, 13 + 1, 13 + 2 + 1, 13 + 3 + 1, 13 + 4 + 1, 13 + 4 + 2 + 1, 13 + 4 + 3 + 1, 13 + 5 + 1, 13 + 5 + 2 + 1, 13 + 5 + 3 + 1, 23 + 22, 24 + 22, 25 + 22, 25 + 23 + 22, 25 + 24 + 22, 26 + 22, 26 + 23 + 22, 26 + 24 + 22, 26 + 25 + 22, 26 + 25 + 23 + 22, 26 + 25 + 24 + 22, 27 + 22, 27 + 23 + 22, 27 + 24 + 22, 27 + 25 + 22, 27 + 25 + 23 + 22, 27 + 25 + 24 + 22, 29 + 28, 30 + 28, 32 + 31 и 33 + 31.

10 В приведенном выше списке номера относятся к вариантам осуществления в соответствии с их нумерацией, представленной выше в настоящем документе, при этом знак «+» указывает на зависимость от другого варианта осуществления. Разные индивидуальные варианты осуществления разделены запятыми. Иными словами, «6 + 4 + 1», например, относится к варианту осуществления 6), зависящему от варианта осуществления 4), зависящему от варианта осуществления 1), т. е. вариант осуществления «6 + 4 + 1» соответствует фармацевтической комбинации из варианта осуществления 1), дополнительно ограниченной элементами вариантов осуществления 4) и 6).

20 Определения, приведенные в настоящем документе, предназначены для единообразного применения к объекту изобретения, определенному как указано в любом из вариантов осуществления 1)–36) и, при внесении необходимых изменений, ко всему описанию и формуле изобретения, если иное прямо заданное определение не обеспечивает более широкого или более узкого определения. Следует понимать, что 25 определение или предпочтительное определение термина или выражения задает и может заменять собой соответствующий термин или выражение независимо от (и в комбинации с ним) любого определения или предпочтительного определения любого другого или всех других терминов или выражений, определенных в настоящем документе.

30 Любая ссылка в настоящем документе на активный ингредиент понесимод, терифлуномид или лефлуномид следует понимать как относящееся к такому активному ингредиенту в любой форме (в случае терифлуномида, также к *E*-енольной форме и

смесям *Z*- и *E*-енольных форм, предпочтительно к *Z*-енольной форме), которая приемлема для возможного использования в фармацевтических композициях, включающей активный ингредиент в свободной форме или в форме его фармацевтически приемлемой соли, а также, например, его гидрата или сольвата, или к
5 смесям любых приемлемых форм. К таким формам относятся все типы и полиморфные вариации кристаллических форм активного ингредиента (или смеси любых таких кристаллических форм), включая в себя кристаллические формы активного ингредиента в неионной или ионной форме, необязательно вместе с одним или более органическими и/или неорганическими компонентами в неионной или ионной форме,
10 такими как, например, кристаллические формы чистого соединения, а также гидраты, сольваты и соли (включая гидраты и сольваты солей) соединения, и со-кристаллы (если активный ингредиент или его соль может сокристаллизоваться с одним или более формователями сокристаллов необязательно вместе с водой и/или растворителем), включая ионные со-кристаллы, при условии что кристаллические формы приемлемы
15 для возможного применения в фармацевтических композициях.

В предпочтительном варианте осуществления любая ссылка на активный ингредиент понесимод, терифлуномид или лефлуномид означает ссылку на такой активный ингредиент в свободной форме, т. е. не в форме соли.

20 В другом предпочтительном варианте осуществления любая ссылка на понесимод означает ссылку на понесимод в кристаллической форме А или С, наиболее предпочтительно в кристаллической форме С. Приготовление кристаллических форм А и С понесимода описано в WO 2010/046835.

25 Термин «фармацевтически приемлемая (-ые) соль (-и)» относится к солям, сохраняющим желаемую биологическую активность соединения, являющегося предметом изобретения, и проявляющим минимальные нежелательные токсикологические эффекты. К таким солям относятся аддитивные соли
30 неорганических или органических кислот и/или оснований, в зависимости от наличия в соединении, являющемся предметом изобретения, основных и/или кислотных групп. См., например, «Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use.», P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Eds.), Wiley-VCH, 2008 и «Pharmaceutical Salts and Co-crystals», Johan Wouters and Luc Quéré (Eds.), RSC Publishing, 2012.

Используемый в настоящем документе термин «фармацевтическая комбинация» относится к комбинации двух или более, предпочтительно двух активных ингредиентов, причем активные ингредиенты содержатся в одной фармацевтической композиции или в отдельных фармацевтических композициях.

Используемый в настоящем документе термин «активный ингредиент» относится к фармацевтически активному компоненту фармацевтической композиции. Примерами активных ингредиентов в настоящем документе являются понесимод, терифлуномид и лефлуномид.

Термин «одновременный» или «одновременно» при использовании в отношении введения активных ингредиентов или фармацевтических композиций означает, что введение первого активного ингредиента (или первой фармацевтической композиции, соответственно) все еще продолжается, когда начинается введение второго активного ингредиента (или второй фармацевтической композиции, соответственно). В частности, термин «одновременный» или «одновременно» означает, что два активных ингредиента (или две фармацевтические композиции, соответственно) вводят в одно и то же время, т. е. с одинаковым временем начала и завершения, как, например, в случае введения двух активных ингредиентов, содержащихся в одной фармацевтической композиции.

Термин «последовательный» или «последовательно» при использовании в отношении введения активных ингредиентов или фармацевтических композиций означает, что введение второго активного ингредиента (или второй фармацевтической композиции, соответственно) начинается менее чем через один час после завершения введения первого активного ингредиента (или первой фармацевтической композиции, соответственно).

Термин «раздельный» или «раздельно» при использовании в отношении введения активных ингредиентов или фармацевтических композиций означает, что введение второго активного ингредиента (или второй фармацевтической композиции, соответственно) начинается через один час или более (и до около двенадцати часов, до

около 24 часов или до около 7 дней) после завершения введения первого активного ингредиента (или первой фармацевтической композиции, соответственно).

5 Выражения «следует вводить в комбинации» или «для применения в комбинации» означают одновременное, последовательное или отдельное, предпочтительно последовательное, введение фармацевтических композиций/лекарственных средств.

10 Используемый в настоящем документе термин «способ введения» относится к пути, с помощью которого активный ингредиент (например, в виде фармацевтической композиции в конкретной дозированной форме) поступает в организм. Активные ингредиенты можно вводить энтерально (в частности, перорально) или парентерально (включая местное нанесение или ингаляцию). Примерами дозированных форм, которые можно использовать для введения активных ингредиентов, являются таблетки, капсулы, пилюли, порошки, растворы, суспензии, эмульсии, инъекционные водные или 15 масляные растворы или суспензии, суппозитории, кремы, гели, ушные или глазные капли, назальный спрей, пластыри для кожи или аэрозоли. Предпочтительными являются дозированные формы для перорального введения, такие как таблетки, капсулы, пилюли, растворы или суспензии. В случае если два активных ингредиента содержатся в отдельных фармацевтических композициях, то указанные отдельные 20 фармацевтические композиции можно вводить одним и тем же или различными способами введения с использованием одной и той же или различных дозированных форм. Наиболее предпочтительно, чтобы понесимод, терифлуномид и лефлуномид вводили перорально, в частности, в форме таблеток.

25 Для ясности, «рецидивирующий рассеянный склероз» означает рецидивирующие формы рассеянного склероза, которые включают в себя формы рассеянного склероза, имеющие рецидивы. Примерами рецидивирующего рассеянного склероза являются возвратно-ремиттирующий рассеянный склероз, вторичный прогрессирующий рассеянный склероз с рецидивами и прогрессирующий рецидивирующий рассеянный 30 склероз.

Изготовление фармацевтических композиций может осуществляться способом, известным любому специалисту в данной области (см., например, Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition (2005), Part 5, “Pharmaceutical

Manufacturing” [опубликовано Lippincott Williams & Wilkins]), путем формирования из понесимода и/или второго активного ингредиента, выбранного из группы, состоящей из терифлуномида и лефлуномида, необязательно в комбинации с другими терапевтически значимыми веществами, галеновой формы для введения вместе с приемлемыми нетоксичными, инертными, терапевтически совместимыми твердыми или жидкими материалами-носителями и, при необходимости, с обычными фармацевтическими вспомогательными веществами. Конкретные составы для терифлуномида описаны, например, в WO 2011/032929.

10 Предпочтительная поддерживающая доза понесимода при отдельном введении, в частности, при лечении рассеянного склероза, составляет 20 мг перорально один раз в сутки. Терифлуномид утвержден для лечения пациентов с рецидивирующими формами рассеянного склероза в дозах 7 мг или 14 мг перорально один раз в сутки. Лефлуномид утвержден для лечения взрослых с активным ревматоидным артритом в 15 рекомендованной поддерживающей дозе от 10 мг до 20 мг перорально один раз в сутки и для лечения взрослых с активным псориатическим артритом в рекомендованной поддерживающей дозе 20 мг перорально один раз в сутки.

Оптимальное дозирование (т. е. величина дозы и частота дозирования) для каждого из 20 двух активных ингредиентов фармацевтических комбинаций настоящего изобретения может варьироваться в зависимости от способа введения, дозированной формы, подлежащего лечению заболевания или расстройства, а также от конкретного второго активного ингредиента. В частности, фармацевтические комбинации, такие как комбинации настоящего изобретения, проявляющие дополнительные полезные 25 эффекты, такие как синергизм, имеют преимущество, заключающееся в том, что в зависимости от выбранного дозирования активных ингредиентов фармацевтической комбинации, они могут обеспечивать лучшую эффективность при сохранении приемлемого/сопоставимого или даже улучшенного профиля безопасности, или достигать не худшей эффективности при одновременном улучшении профиля 30 безопасности по сравнению с отдельным введением индивидуальных активных ингредиентов фармацевтической комбинации.

Дополнительно, доза и/или частота дозирования первого и/или второго активного ингредиента фармацевтической комбинации могут быть разными во время начального этапа и на более позднем этапе лечения. Предпочтительные схемы дозирования

понесимода описаны в WO 2009/115954 и WO 2016/091996. Например, при псориатическом артрите терапия лефлуномидом начинается с насыщающей дозы 100 мг один раз в сутки в течение 3 дней.

5 Настоящее изобретение также включает в себя изотопно меченные, в частности меченные ^2H (дейтерий), активные ингредиенты, причем активные ингредиенты идентичны активным ингредиентам настоящего изобретения, за исключением того, что
10 каждый один или более атомов замещен атомом, имеющим такое же атомное число, но атомную массу, отличную от атомной массы, обычно встречающейся в природе. В рамках настоящего изобретения находятся изотопно меченные, в частности меченные ^2H (дейтерий), активные ингредиенты и их фармацевтически приемлемые соли. Замена
15 водорода более тяжелым изотопом ^2H (дейтерий) может приводить к повышению метаболической стабильности, обеспечивая, например, увеличение периода полужизни *in vivo* и/или снижение необходимых дозировок, и/или может уменьшать образование
20 нежелательных метаболитов, обеспечивая, например, улучшенный профиль безопасности. В одном варианте осуществления только один из двух активных ингредиентов фармацевтической комбинации является изотопно меченным. В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения активные
25 ингредиенты не являются изотопно мечеными, или один активный ингредиент не является изотопно меченым, а другой активный ингредиент является меченым только одним или более атомами дейтерия, или каждый из двух активных ингредиентов помечен только одним или более атомами дейтерия. В наиболее предпочтительном варианте осуществления активные ингредиенты совсем не являются изотопно мечеными. Изотопно меченные активные ингредиенты можно получать по
30 аналогии со способами, описанными для не меченых изотопно активных ингредиентов, но с использованием соответствующего изотопного варианта приемлемых реагентов или исходных материалов.

Термин «около», размещенный перед числовым значением «X», относится в настоящей
30 заявке к интервалу, охватывающему от X минус 10% от X до X плюс 10% от X.

Биологический анализ

Эффективность терифлуномида и понесимода в острых однофазных моделях экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита (ЕАЕ) можно определять в пилотном эксперименте.

5

Самок крыс линии Льюиса иммунизируют эмульсией основного белка миелина (МВР) морской свинки в полном адьюванте Фрейнда. Всего вводят по 200 микрограмм МВР на крысу подкожно в двух участках (правая лапа и основание хвоста). В течение 10 дней у крыс развиваются признаки паралича, которые оценивают шкале от 0 до 15, анализируя хвост и каждую конечность по отдельности в соответствии со способом, первоначально описанным Weaver A. et al., *FASEB J.*, 2005, 19(12): 1668–1670. Болезнь носит острый однофазный характер и спонтанно приводит к ремиссии. Обычно к 21-му дню достигаются баллы клинической оценки ниже 3,0.

10

Группам, состоящим из 10 крыс, начиная со дня индукции заболевания (0-й день), перорально вводят различные дозы терифлуномида в диапазоне от 1 до 10 мг/кг один раз в день или 30 мг/кг понесимода раз в день. Баллы клинической оценки определяют ежедневно, и сравнивают развитие заболевания у крыс, получавших несущую среду, и крыс, получавших терифлуномид или понесимод (несущая среда: 0,5% метилцеллюлоза/0,5% Tween® 80/вода). Параллельно ежедневно контролируют массу тела крыс для наблюдения за общим состоянием здоровья. Гематологические параметры, включающие в себя содержания лимфоцитов, измеряют в 3 различных временных точках: через 6 и 24 часа после перорального введения через зонд на 20-й день, а также в конце эксперимента на 21-й день, через 3 часа после введения. Можно брать образцы плазмы для определения концентрации соединений и для измерения содержания белковых маркеров.

20

25

30

На основании первого пилотного эксперимента, описанного выше, отбирают одну дозу терифлуномида для эксперимента по эффективности комбинации. Выбранная доза обеспечивает частичную эффективность по баллам ЕАЕ: сильную задержку начала заболевания без влияния на тяжесть заболевания (доза: 1 мг/кг). Понесимод в дозе 30 мг/кг показал частичное снижение содержания лимфоцитов в течение 24 часов.

Эксперимент по эффективности комбинации проводили на той же модели ЕАЕ у крыс, которая описана для первого пилотного эксперимента. Использовали четыре экспериментальные группы:

- 5 1. Несущая среда (0,5% метилцеллюлоза/0,5% Tween® 80/вода) один раз в день, начиная с 0-го дня
 2. Терифлуноמיד (1 мг/кг) один раз в день, начиная с 0-го дня
 3. Понесимод (30 мг/кг) один раз в день, начиная с 0-го дня
 4. Терифлуноמיד (1 мг/кг) один раз в день, с 0-го дня + понесимод (30 мг/кг) один раз в день, с 0-го дня.
- 10 Прижизненные и заключительные конечные точки были теми же, что описаны для первого пилотного эксперимента.

Цель данного эксперимента заключается в том, чтобы показать, что комбинация дозы понесимода, частично эффективной в плане влияния на содержание лимфоцитов, демонстрирует синергизм или дополнительные преимущества относительно частично эффективной дозы терифлуномида в модели ЕАЕ.

Результаты эксперимента по эффективности комбинации показаны на Фиг. 1–4. Данные, собранные в пилотном эксперименте, аналогичны полученным в исследовании комбинации и, следовательно, используются для увеличения размера групп с монотерапией для повышения чувствительности, как описано Bate S. et al., *PLoS One.*, 2014, 9(12): e114872. Как можно видеть из Фиг. 1, оба соединения, понесимод и терифлуноמיד, по отдельности показывают умеренную эффективность в отношении клинического протекания ЕАЕ в модели монофазного ЕАЕ у крыс. Понесимод (30 мг/кг) демонстрирует умеренный эффект в ходе стадии нарастания (Фиг. 1) и в плане уменьшения потери массы тела (Фиг. 3 и Фиг. 4). Терифлуноמיד в отдельности обеспечивает частичную эффективность в плане влияния на балльную оценку ЕАЕ: сильную задержку начала заболевания без влияния на тяжесть заболевания (Фиг. 1 и Фиг. 2). В комбинации, эти два соединения объединяют преимущества друг друга. Как показано на Фиг. 2, в комбинации эти два соединения продемонстрировали синергетическую эффективность в отношении тяжести заболевания, на которую понесимод или терифлуноמיד по отдельности не оказывали эффекта.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая комбинация, содержащая первый активный ингредиент, который представляет собой понесимод, и второй активный ингредиент, который выбран из группы, состоящей из терифлуномида и лефлуномида.
2. Фармацевтическая комбинация по п. 1, в которой первый активный ингредиент представляет собой понесимод, а второй активный ингредиент представляет собой терифлуномид.
3. Фармацевтическая комбинация по п. 1, в которой первый активный ингредиент представляет собой понесимод, а второй активный ингредиент представляет собой лефлуномид.
4. Фармацевтическая комбинация по любому из пп. 1–3, в которой первый и второй активные ингредиенты содержатся в одной фармацевтической композиции.
5. Фармацевтическая комбинация по любому из пп. 1–3, в которой первый и второй активные ингредиенты содержатся в отдельных фармацевтических композициях.
6. Фармацевтическая комбинация по любому из пп. 1–5 для применения в качестве лекарственного средства.
7. Фармацевтическая комбинация по любому из пп. 1–5 для применения в предотвращении или лечении заболевания или расстройства, связанного с опосредованной лимфоцитами активацией иммунной системы.
8. Фармацевтическая комбинация по любому из пп. 1–5 для применения в лечении рассеянного склероза.
9. Фармацевтическая композиция, содержащая понесимод и по меньшей мере один терапевтически инертный эксципиент, для применения в качестве лекарственного средства, причем фармацевтическую композицию следует вводить в комбинации со

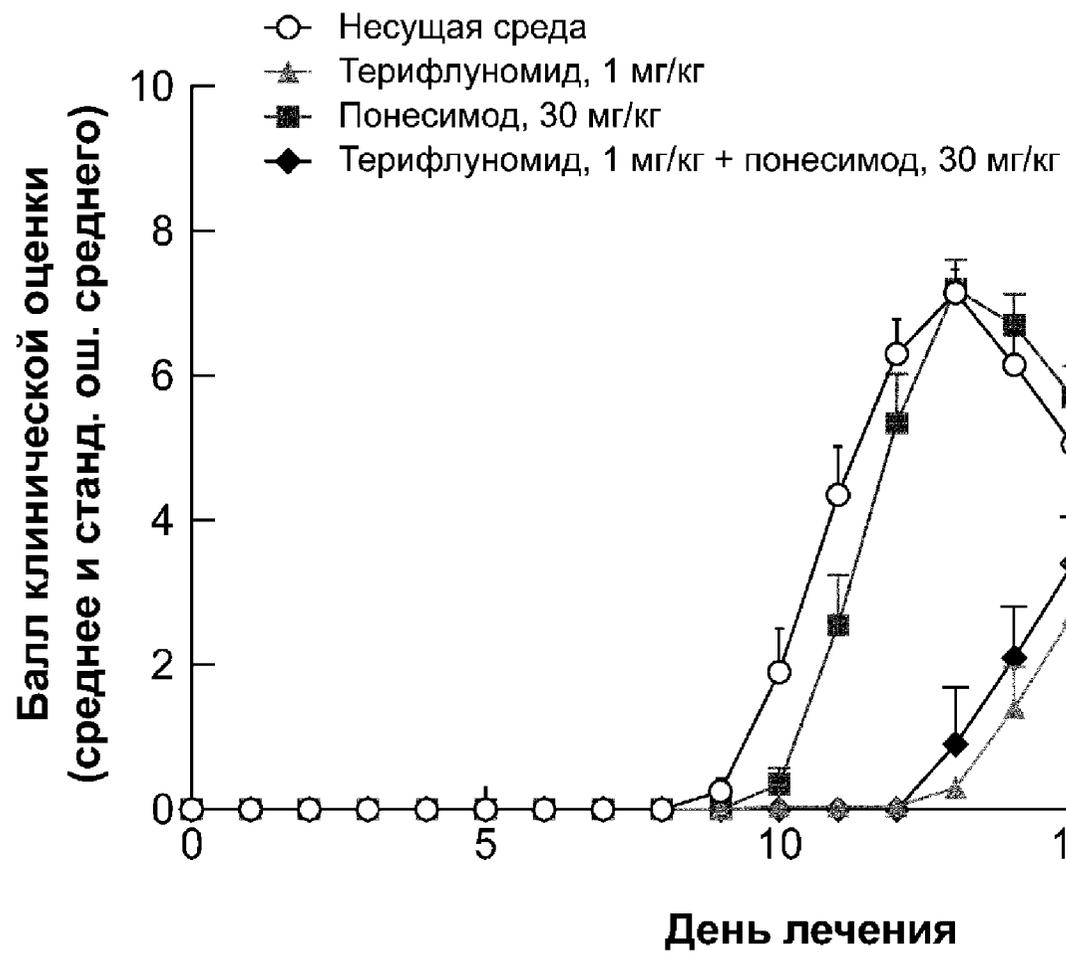
второй фармацевтической композицией, содержащей терифлуномид или лефлуномид и по меньшей мере один терапевтически инертный эксципиент.

5 10. Фармацевтическая композиция, содержащая понесимод и по меньшей мере один терапевтически инертный эксципиент, для применения в предотвращении или лечении заболевания или расстройства, указанного в п. 7 или 8, причем фармацевтическую композицию следует вводить в комбинации со второй фармацевтической композицией, содержащей терифлуномид или лефлуномид и по меньшей мере один терапевтически инертный эксципиент.

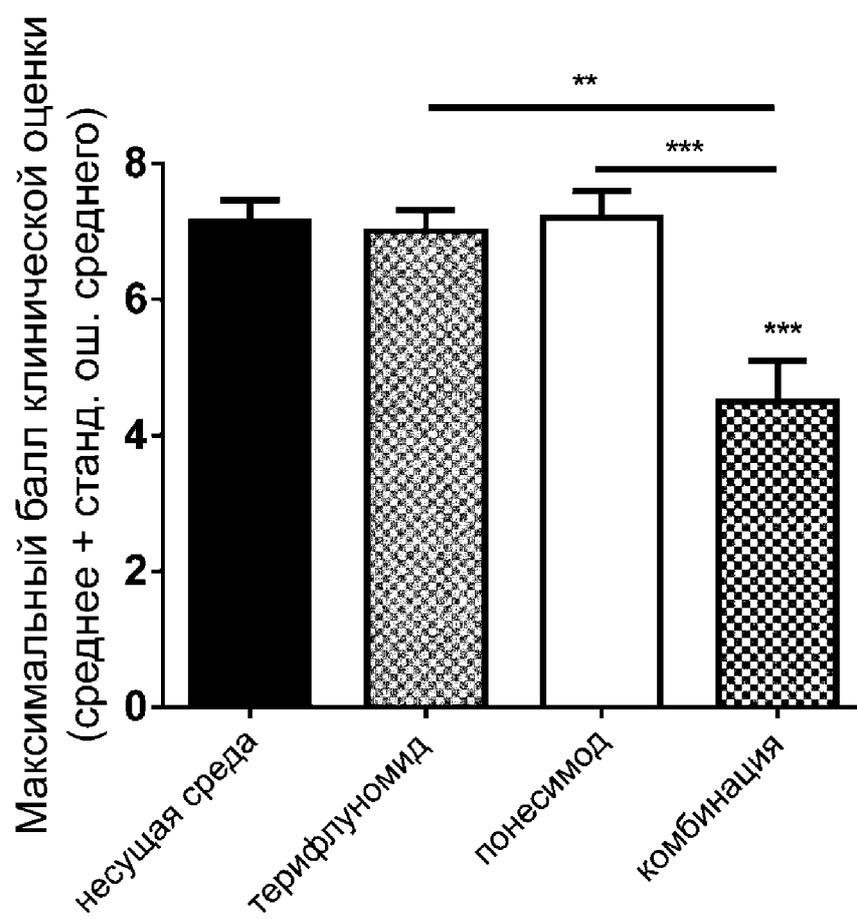
10 11. Фармацевтическая композиция, содержащая терифлуномид или лефлуномид и по меньшей мере один терапевтически инертный эксципиент, для применения в качестве лекарственного средства, причем фармацевтическую композицию следует вводить в комбинации со второй фармацевтической композицией, содержащей понесимод и по 15 меньшей мере один терапевтически инертный эксципиент.

20 12. Фармацевтическая композиция, содержащая терифлуномид или лефлуномид и по меньшей мере один терапевтически инертный эксципиент, для применения в предотвращении или лечении заболевания или расстройства, указанного в п. 7 или 8, причем фармацевтическую композицию следует вводить в комбинации со второй фармацевтической композицией, содержащей понесимод и по меньшей мере один терапевтически инертный эксципиент.

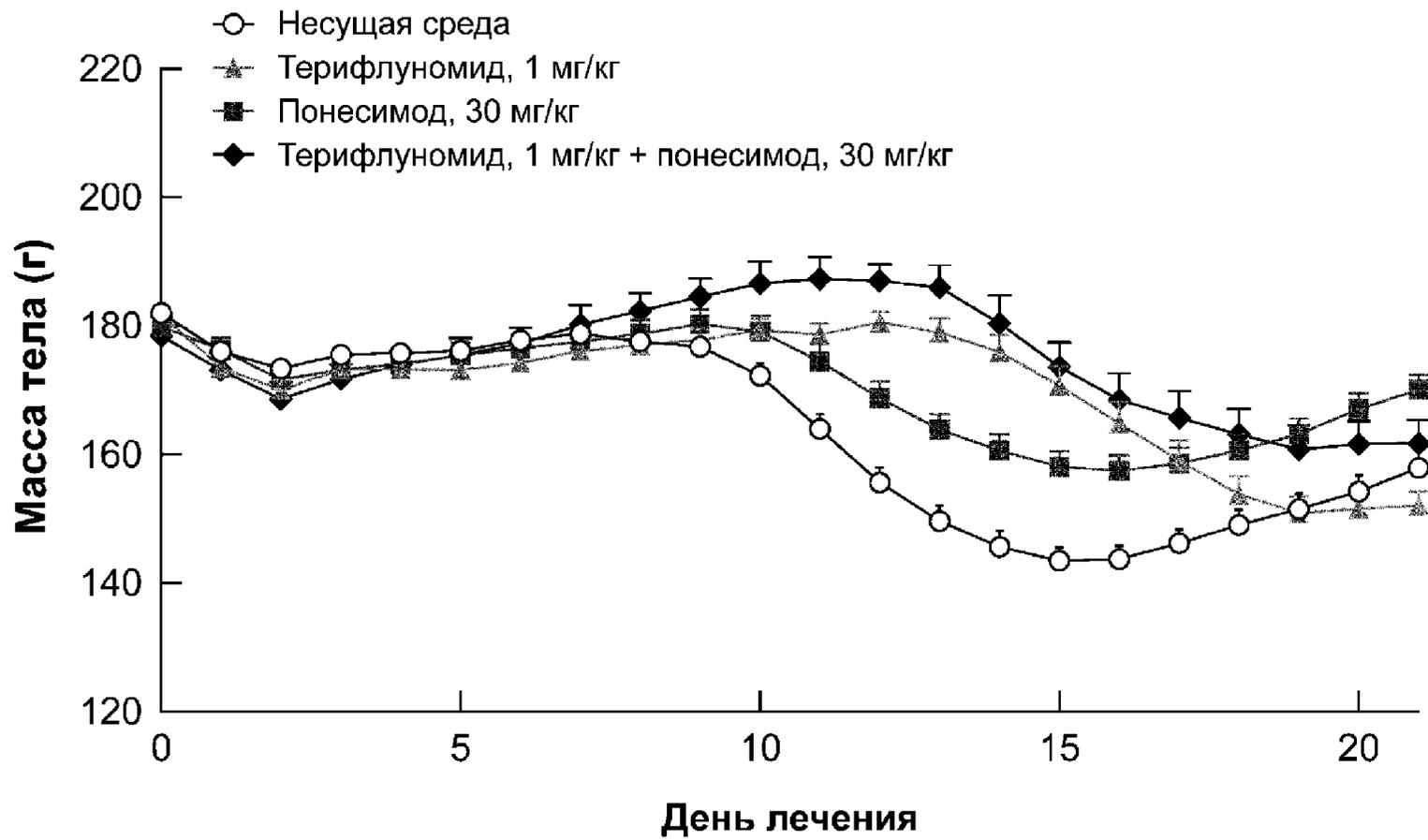
Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4

