

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **039629**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента

2022.02.18

(21) Номер заявки

201791260

(22) Дата подачи заявки

2015.12.10

(51) Int. Cl.

A61K 31/22 (2006.01)
A61K 31/225 (2006.01)
A61K 31/4015 (2006.01)
A61K 31/426 (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/04 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)
A61P 11/02 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)

(54) **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМБИНАЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ СЕЛЕКТИВНЫЙ АГОНИСТ РЕЦЕПТОРА 51P₁**

(31) PCT/EP2014/077469

(32) 2014.12.11

(33) EP

(43) 2017.10.31

(86) PCT/EP2015/079311

(87) WO 2016/092042 2016.06.16

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

**АКТЕЛИОН ФАРМАСЬЮТИКЛЗ
ЛТД (СН)**

(72) Изобретатель:

Клозель Мартин, Пиали Лука (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)**

(56) WO-A1-2009115954

WO-A1-2010046835

EP-A1-2316430

EP-A2-2137537

WUSTROW DAVID ET AL.: "Comparison of the Efficacy and Tolerability of a Novel Methyl Hydrogenfumarate Prodrug with Dimethyl Fumarate in Rodent EAE and GI Irritation Models", NEUROLOGY; 63RD ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN-ACADEMY-OF-NEUROLOGY, LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS, PHILADELPHIA, US; HONOLULU, HI, USA, vol. 76, no. 9, Suppl. 4, 1 March 2011 (2011-03-01), page A387, XP008164466, ISSN: 0028-3878 the whole document

WO-A1-2014031844

WO-A1-2014031892

WO-A1-2014071371

WO-A2-2010022177

US-B1-8669281

(57) Изобретение относится к фармацевтической комбинации для предупреждения и/или лечения рассеянного склероза, содержащей первый активный ингредиент, которым является (R)-5-[3-хлор-4-(2,3-дигидроксипропокси)бенз[Z]илиден]-2-([Z]-пропилимино)-3-о-толилтиазолидин-4-он или его фармацевтически приемлемая соль, и второй активный ингредиент, который выбран из группы, включающей монометилфумарат и диметилфумарат или его фармацевтически приемлемую соль.

B1**039629****039629****B1**

Изобретение относится к фармацевтической комбинации, содержащей первый активный ингредиент, которым является (R)-5-[3-хлор-4-(2,3-дигидроксипропокси)бенз[Z]илиден]-2-([Z]-пропилимино)-3-о-толилтиазолидин-4-он или его фармацевтически приемлемая соль, и второй активный ингредиент, который выбран из группы, включающей монометилфумарат и диметилфумарат, или его фармацевтически приемлемую соль.

Описание чертежа

На чертеже показана эффективность понесимода, DMF или их комбинации для крыс, страдающих ЕАЕ (n=11/группа). Клиническую оценку проводил ежедневно независимый эксперт по слепой схеме. SEM = стандартная погрешность среднего.

Описание изобретения

1) В первом варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической комбинации, содержащей первый активный ингредиент, которым является (R)-5-[3-хлор-4-(2,3-дигидроксипропокси)бенз[Z]илиден]-2-([Z]-пропилимино)-3-о-толилтиазолидин-4-он (ниже в настоящем изобретении также называющийся "соединением 1") или его фармацевтически приемлемую соль, и второй активный ингредиент, который выбран из группы, включающей монометилфумарат и диметилфумарат, или его фармацевтически приемлемую соль.

В документе WO 2010/046835 раскрыты разные кристаллические формы соединения 1; следует понимать, что в объем настоящего изобретения входят соединения 1 в любой форме, включая аморфную, а также кристаллические формы соединения 1. Также следует понимать, что кристаллические формы соединения 1 включают все типы кристаллических форм соединения 1, включая полиморфные формы одной молекулы, сольваты и гидраты, молекулярные соли и совместные кристаллы (когда одну и ту же молекулу можно совместно кристаллизовать с различными средствами образования совместных форм) при условии, что они являются подходящими для фармацевтического введения. В предпочтительном варианте осуществления соединения 1 находится в кристаллической форме А или С, как это описано в документе WO 2010/046835, находится в кристаллической форме С.

Также следует понимать, что в объем настоящего изобретения входят метилфумарат, диметилфумарат, (N,N-диэтилкарбамоил)метилметил-(2E)бут-2-ен-1,4-диоат и 2-(2,5-диоксопирролидин-1-ил)этилметил-(2E)бут-2-ен-1,4-диоат в любой форме, включая аморфную, а также кристаллические формы, как это описано для соединения 1 в предыдущем абзаце. Термин "метилфумарат" при использовании в настоящем изобретении означает (E)-4-метокси-4-оксобут-2-енкарбоновую кислоту и/или ее фармацевтически приемлемые соли.

Соединение 1 является селективным агонистом рецептора 5α и его пероральное введение приводит к согласованному, замедленному и зависящему от дозы уменьшению количества лимфоцитов в периферической крови. Указано, что соединения 1 применимо для лечения и/или предупреждения заболеваний или нарушений, связанных с активированной иммунной системой (см., например, документы WO 2005/054215 и WO 2009/115954). В частности, для соединения 1 (международное непатентованное название понесимод) показаны клинические преимущества в фазе II исследований на пациентах, страдающих от умеренного до тяжелого хронического бляшкови́дного псориаза, и на пациентах, страдающих от рецидивирующего-ремиттирующего рассеянного склероза. Соединение 1 можно получить по любой методике, раскрытой в документах WO 2005/054215, WO 2008/062376 и WO 2014/027330.

Диметилфумарат (также обозначаемый, как "DMF" в "BG-12) описан в документе WO 00/030622, как применимый для лечения аутоиммунных заболеваний. В частности, диметилфумарат (текфидера®) утвержден для лечения рецидивирующих форм рассеянного склероза, включая рецидивирующий-ремиттирующий рассеянный склероз, который является наиболее распространенной формой заболевания. Диметилфумарат можно получить по методикам, известным в данной области техники, например, как это описано в документе EP 0312697 A2.

Для метилфумарата (также называемого, как "монометилфумарат" или "MMF") показано, что он является фармакологически активным метаболитом диметилфумарата. Метилфумарат можно получить по методикам, известным в данной области техники, например, как это описано в документе EP 0312697 A2.

(N,N-Диэтилкарбамоил)метилметил-(2E)бут-2-ен-1,4-диоат (также обозначаемый, как "XP23829") является пролекарством, которое быстро превращается в монометилфумарат. XP23829 в настоящее время проходит клинические исследования для лечения от умеренного до тяжелого хронического бляшкови́дного псориаза и для лечения рецидивирующих форм рассеянного склероза. (N,N-Диэтилкарбамоил)метилметил-(2E)бут-2-ен-1,4-диоат и его получение описано в документе WO 2010/022177.

2-(2,5-Диоксопирролидин-1-ил)этилметил-(2E)бут-2-ен-1,4-диоат (также обозначаемый, как "ALKS 8700") является пролекарством, которое быстро превращается в монометилфумарат. ALKS 8700 в настоящее время проходит клинические исследования для лечения рассеянного склероза. 2-(2,5-Диоксопирролидин-1-ил)этилметил-(2E)бут-2-ен-1,4-диоат и его получение описано в документе WO 2014/152494.

2) В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической комбинации, соответствующей варианту осуществления 1), в которой первым активным ингредиентом явля-

ется (R)-5-[3-хлор-4-(2,3-дигидроксипропокси)бенз[Z]илиден]-2-([Z]-пропилимино)-3-о-толилтиазолидин-4-он и вторым активным ингредиентом является монометилфумарат или его фармацевтически приемлемая соль.

3) В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической комбинации, соответствующей варианту осуществления 1), в которой первым активным ингредиентом является (R)-5-[3-хлор-4-(2,3-дигидроксипропокси)бенз[Z]илиден]-2-([Z]-пропилимино)-3-о-толилтиазолидин-4-он и вторым активным ингредиентом является диметилфумарат.

4) В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической комбинации, соответствующей любому из вариантов осуществления 1)-3), в которой первый и второй активный ингредиент содержатся в одной фармацевтической композиции.

В особом случае варианта осуществления 4), в котором, например, первый активный ингредиент вводят один раз в сутки и второй активный ингредиент вводят два раза в сутки, только одна из двух фармацевтических композиций, вводимых один раз в сутки, содержит и первый, и второй активный ингредиент, а вторая содержит только второй активный ингредиент.

Кроме того, в случае фармацевтической комбинации, соответствующей варианту осуществления 4), в котором первый и/или второй активный ингредиент вводят в режиме повышения дозы (см., например, режим повышения дозы, раскрытый в документе WO 2009/115954 для соединения 1), фармацевтические композиции, необходимые для повышения дозы, содержат количества активного ингредиента, требующиеся для различных стадий режима повышения дозы.

5) В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической комбинации, соответствующей любому из вариантов осуществления 1)-3), в которой первый и второй активный ингредиент содержатся в разных фармацевтических композициях.

В случае, если первый и второй активный ингредиент содержатся в разных фармацевтических композициях, их можно вводить одновременно, последовательно или по отдельности; предпочтительно, если отдельные фармацевтические композиции вводят одновременно или последовательно, более предпочтительно последовательно. В случае, если первый активный ингредиент, например, вводят один раз в сутки и второй активный ингредиент два раза в сутки, отдельные фармацевтические композиции предпочтительно вводят один раз в сутки одновременно или последовательно, более предпочтительно последовательно. Если вводят последовательно или по отдельности, то отдельные фармацевтические композиции можно вводить в любом порядке. Количество введений в сутки может быть одинаковым или разным для разных фармацевтических композиций. Например, одну фармацевтическую композицию можно вводить два раза в сутки и другую фармацевтическую композицию можно вводить один или два раза в сутки. Предпочтительно, если фармацевтическую композицию, содержащую соединение 1, вводят один раз в сутки и фармацевтическую композицию, содержащую второй активный ингредиент, вводят два раза в сутки. Кроме того, отдельные фармацевтические композиции можно вводить по одному и тому же или разным путям введения, предпочтительно по одному и тому же пути введения. Наиболее предпочтительно, если отдельные фармацевтические композиции вводят перорально.

6) В наиболее предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической комбинации, соответствующей любому из вариантов осуществления 1)-5), предназначенной для применения для предупреждения и/или лечения рассеянного склероза.

7) В другом особенно предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической комбинации, соответствующей любому из вариантов осуществления 1)-5), предназначенной для применения для предупреждения и/или лечения рецидивирующего рассеянного склероза.

8) В другом особенно предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической комбинации, соответствующей любому из вариантов осуществления 1)-5), предназначенной для применения для предупреждения и/или лечения рецидивирующего-ремиттирующего рассеянного склероза.

Настоящее изобретение также относится к способу предупреждения или лечения заболевания или нарушения, указанного в любом из вариантов осуществления 6)-8), включающему введение нуждающемуся в нем субъекту (предпочтительно человеку) фармацевтически активного количества фармацевтической комбинации, соответствующей любому из вариантов осуществления 1)-5).

9) В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей в качестве активного действующего вещества (R)-5-[3-хлор-4-(2,3-дигидроксипропокси)бенз[Z]илиден]-2-([Z]-пропилимино)-3-о-толилтиазолидин-4-он и по меньшей мере один терапевтически инертный наполнитель, где фармацевтическую композицию следует вводить в комбинации со второй фармацевтической композицией, содержащей в качестве активного действующего вещества монометилфумарат и диметилфумарат, или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один терапевтически инертный наполнитель.

10) В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей в качестве активного действующего вещества (R)-5-[3-хлор-4-(2,3-дигидроксипропокси)бенз[Z]илиден]-2-([Z]-пропилимино)-3-о-толилтиазолидин-4-он и по меньшей мере

один терапевтически инертный наполнитель, где фармацевтическую композицию следует вводить в комбинации со второй фармацевтической композицией, содержащей в качестве активного действующего вещества диметилфумарат и по меньшей мере один терапевтически инертный наполнитель.

11) В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, соответствующей варианту осуществления 9) или 10), предназначенной для применения для предупреждения и/или лечения заболевания или нарушения, указанного в любом из вариантов осуществления 6)-8).

12) В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей в качестве активного действующего вещества монометилфумарат, диметилфумарат или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один терапевтически инертный наполнитель, где фармацевтическую композицию следует вводить в комбинации со второй фармацевтической композицией, содержащей в качестве активного действующего вещества (R)-5-[3-хлор-4-(2,3-дигидроксипропокс)бенз[Z]илиден]-2-([Z]-пропилимино)-3-о-толилтиазолидин-4-он и по меньшей мере один терапевтически инертный наполнитель.

13) В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей в качестве активного действующего вещества диметилфумарат и по меньшей мере один терапевтически инертный наполнитель, где фармацевтическую композицию следует вводить в комбинации со второй фармацевтической композицией, содержащей в качестве активного действующего вещества (R)-5-[3-хлор-4-(2,3-дигидроксипропокс)бенз[Z]илиден]-2-([Z]-пропилимино)-3-о-толилтиазолидин-4-он и по меньшей мере один терапевтически инертный наполнитель.

14) В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, соответствующей варианту осуществления 12) или 13), предназначенной для применения для предупреждения и/или лечения заболевания или нарушения, указанного в любом из вариантов осуществления 6)-8).

15) В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к набору компонентов, включающему первую фармацевтическую композицию, содержащую в качестве активного действующего вещества (R)-5-[3-хлор-4-(2,3-дигидроксипропокс)бенз[Z]илиден]-2-([Z]-пропилимино)-3-о-толилтиазолидин-4-он и по меньшей мере один терапевтически инертный наполнитель; и вторую фармацевтическую композицию, содержащую в качестве активного действующего вещества монометилфумарат, диметилфумарат или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один терапевтически инертный наполнитель.

16) В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к набору компонентов, соответствующему варианту осуществления 15), в котором вторая фармацевтическая композиция содержит в качестве активного действующего вещества диметилфумарат и по меньшей мере один терапевтически инертный наполнитель.

17) В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к набору компонентов, соответствующему варианту осуществления 15) или 16), дополнительно включающему инструкции по одновременному, последовательному или раздельному введению фармацевтических композиций.

18) В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к набору компонентов, соответствующему любому из вариантов осуществления 15)-16), предназначенному для применения для предупреждения и/или лечения заболевания или нарушения, указанного в любом из вариантов осуществления 6)-8).

19) В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению (R)-5-[3-хлор-4-(2,3-дигидроксипропокс)бенз[Z]илиден]-2-([Z]-пропилимино)-3-о-толилтиазолидин-4-она и второго активного ингредиента, который выбран из группы, включающей монометилфумарат, диметилфумарат или его фармацевтически приемлемую соль, для приготовления лекарственного средства, предназначенного для применения для предупреждения и/или лечения заболевания или нарушения, указанного в любом из вариантов осуществления 6)-8).

20) В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению, соответствующему варианту осуществления 19), в котором вторым активным ингредиентом является диметилфумарат.

21) В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению (R)-5-[3-хлор-4-(2,3-дигидроксипропокс)бенз[Z]илиден]-2-([Z]-пропилимино)-3-о-толилтиазолидин-4-она для приготовления лекарственного средства, предназначенного для применения в комбинации со вторым лекарственным средством, содержащим монометилфумарат, диметилфумарат или его фармацевтически приемлемую соль, для предупреждения и/или лечения заболевания или нарушения, указанного в любом из вариантов осуществления 6)-8).

22) В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению, соответствующему варианту осуществления 21), в котором второе лекарственное средство содержит диметилфумарат.

23) В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению монометилфумарата, диметилфумарата или его фармацевтически приемлемой соли для приготовления лекарст-

венного средства, предназначенного для применения в комбинации со вторым лекарственным средством, содержащим (R)-5-[3-хлор-4-(2,3-дигидроксипропокси)бенз[Z]илиден]-2-([Z]-пропилимино)-3-о-толилтиазолидин-4-он, для предупреждения и/или лечения заболевания или нарушения, указанного в любом из вариантов осуществления 6)-8).

24) В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению диметилфумарата для приготовления лекарственного средства, предназначенного для применения в комбинации со вторым лекарственным средством, содержащим (R)-5-[3-хлор-4-(2,3-дигидроксипропокси)бенз[Z]илиден]-2-([Z]-пропилимино)-3-о-толилтиазолидин-4-он, для предупреждения и/или лечения заболевания или нарушения, указанного в любом из вариантов осуществления 6)-8).

Определения, приведенные в настоящем изобретении, в одинаковой степени относятся к объекту, определенному в любом из вариантов осуществления 1)-24), и с соответствующими изменениями во всем описании и формуле изобретения, если в других определениях не приведены более широкие или более узкие определения. Следует понимать, что определение или предпочтительное определение термина или выражения определяет и может заменять соответствующий термин или выражение независимо от (и в комбинации с) любого определения или предпочтительного определения любого или всех других терминов или выражений, определенных в настоящем изобретении.

Любое указание на активный ингредиент, определенный в любом из вариантов осуществления 1)-24) следует понимать, как указание и на фармацевтически приемлемые соли такого активного ингредиента, если это является целесообразным и подходящим.

Термин "фармацевтически приемлемые соли" означает соли, которые сохраняют желательную биологическую активность исходного соединения и характеризуются минимальными нежелательными токсикологическими эффектами. Такие соли включают соли присоединения с неорганическими или органическими кислотами и/или основаниями в зависимости от наличия основных и/или кислотных групп в исходном соединении. Описание см., например, в публикациях '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 Quééré (Eds.), RSC Publishing, 2012.

Термин "фармацевтическая комбинация" при использовании в настоящем изобретении означает комбинацию двух или большего количества, предпочтительно двух активных ингредиентов, в которой активные ингредиенты содержатся в одной фармацевтической композиции или в разных фармацевтических композициях.

Термин "активный ингредиент" при использовании в настоящем изобретении означает фармацевтически активный компонент фармацевтической композиции. Примеры активных ингредиентов при использовании в настоящем изобретении, включенных в первую группу, являются (R)-5-[3-хлор-4-(2,3-дигидроксипропокси)бенз[Z]илиден]-2-([Z]-пропилимино)-3-о-толилтиазолидин-4-он (соединение 1), и включенных во вторую группу, являются метилфумарат, диметилфумарат, (N,N-диэтилкарбамоил)метилметил-(2E)бут-2-ен-1,4-диоат и 2-(2,5-диоксопирролидин-1-ил)этилметил-(2E)бут-2-ен-1,4-диоат или его фармацевтически приемлемая соль (предпочтительно диметилфумарат).

Термин "совместно" или "одновременно" при использовании применительно к введению 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 "совместно" или "одновременно" означает, что два активных ингредиента (или две фармацевтические композиции соответственно) вводят одновременно, т.е. с одним и тем же моментом начала и конца, как, например, в случае введения двух активных ингредиентов, содержащихся в одной фармацевтической композиции.

Термин "поочередно" или "последовательно" при использовании применительно к введению активных ингредиентов или фармацевтических композиций означает, что введение второго активного ингредиента (или второй фармацевтической композиции соответственно) начинается менее чем через 1 ч после того, как закончилось введение первого активного ингредиента (или первой фармацевтической композиции соответственно).

Термин "отдельно" или "по отдельности" при использовании применительно к введению активных ингредиентов или фармацевтических композиций означает, что введение второго активного ингредиента (или второй фармацевтической композиции соответственно) начинается через 1 ч или более (и примерно до 12 ч, примерно до 24 ч или примерно до 7 дней) после того, как закончилось введение первого активного ингредиента (или первой фармацевтической композиции соответственно).

Выражение "вводят в комбинации" или "для применения в комбинации" означает одновременное, последовательное или раздельное введение предпочтительно последовательное введение активных ингредиентов или фармацевтических композиций.

Термин "путь введения" при использовании в настоящем изобретении означает путь, по которому активный ингредиент (например, в форме фармацевтической композиции в конкретной дозированной форме) поступает в организм. Активные ингредиенты можно вводить с помощью энтерального (предпочтительно перорального) или парентерального введения (включая местное введение или ингаляцию).

Примерами дозированных форм, которые можно использовать для введения активных ингредиентов, являются таблетки, капсулы, пилюли, порошки, растворы, суспензии, эмульсии, водные или масляные растворы или суспензии для инъекции, суппозитории, кремы, гели, ушные или глазные капли, назальные спреи, кожные пластыри или аэрозоли. Дозированные формы для перорального введения, такие как таблетки, капсулы, пилюли, растворы или суспензии, являются предпочтительными. В случае, если два активных ингредиента содержатся в разных фармацевтических композициях, указанные отдельные фармацевтические композиции можно вводить по одному или разным путям введения с использованием одинаковых или разных дозированных форм.

Для ясности следует отметить, что рецидивирующий рассеянный склероз означает рецидивирующие формы рассеянного склероза, которые включают формы рассеянного склероза с рецидивами. Примерами рецидивирующего рассеянного склероза являются рецидивирующий-ремиттирующий рассеянный склероз, вторичный прогрессирующий рассеянный склероз с рецидивами и прогрессирующий рецидивирующий рассеянный склероз.

Получение фармацевтических композиций можно провести по методикам, известным любому специалисту в данной области техники (см., например, Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 21st Edition (2005), Part 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [published by Lippincott Williams & Wilkins]), путем введения соединения 1 и/или фумаратного производного, которое выбрано из группы, включающей метилфумарат, диметилфумарат, (N,N-диэтилкарбамоил)метилметил-(2E)бут-2-ен-1,4-диоат и 2-(2,5-диоксопирролидин-1-ил)этилметил-(2E)бут-2-ен-1,4-диоат или его фармацевтически приемлемую соль, необязательно в комбинации с другими терапевтически ценными веществами в галену вводимую форму вместе с подходящими нетоксичными, инертными, терапевтически совместимыми твердыми или жидкими материалами носителей и, при делении обычными фармацевтическими вспомогательными веществами. Препараты диметилфумарата описаны, например, в документах WO 00/030622 и WO 2010/079222.

Оптимальный режим введения (т.е. величина дозы и частота введения) каждого из двух активных ингредиентов фармацевтической комбинации, предлагаемой в настоящем изобретении, может меняться в зависимости от пути введения, дозированной формы, подвергающегося лечению заболевания или нарушения и конкретного вводимого второго активного ингредиента (фумаратного производного). Кроме того, доза и/или частота введения первого и/или второго активного ингредиента фармацевтической комбинации могут быть разными во время начальной фазы и более поздней фазы лечения. Предпочтительный режим введения соединения 1 раскрыт в документе WO 2009/115954. Предпочтительная поддерживающая доза соединения 1 равна 10 мг или 20 мг перорально один раз в сутки, более предпочтительно 20 мг перорально один раз в сутки. Предпочтительный режим введения диметилфумарата раскрыт в документе WO 2008/097596 (см. также документ US 8399514). Наиболее предпочтительно, если диметилфумарат вводят в начальной дозе, равной 120 мг два раза в сутки, перорально в течение 7 дней и в поддерживающей дозе через 7 дней, равной 240 мг два раза в сутки, перорально, в особенности в случае препарата немедленного выделения, такого как текфидера®. Предпочтительный режим введения препарата регулируемого выделения фармацевтической композиции монометилфумарата или диметилфумарата раскрыт в документе EP 2316430. Предпочтительная доза XP23829 равна 800 мг перорально один раз в сутки или 400 мг перорально два раза в сутки. Предпочтительная доза ALKS 8700 равна 420 мг перорально два раза в сутки.

В объем настоящего изобретения также входят изотопно-меченные, предпочтительно меченные с помощью ^2H (дейтерий) активные ингредиенты, где активные ингредиенты идентичны активным ингредиентам, определенным в варианте осуществления 1) с тем отличием, что один или большее количество атомов заменены атомами, обладающими таким же атомным номером, но атомной массой или массовым числом, отличающимся от атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе. Изотопно-меченные, предпочтительно меченные с помощью ^2H (дейтерий) активные ингредиенты и их фармацевтически приемлемые соли входят в объем настоящего изобретения. Замещение водорода более тяжелым изотопом ^2H (дейтерий) может привести к большей метаболической стабильности, приводящей, например, к увеличенному периоду полувыведения *in vivo* или возможности использования меньших доз, или может привести к уменьшению ингибирования ферментов цитохромов P450, что приводит, например, к улучшенному профилю безопасности. В одном варианте осуществления только один из двух активных ингредиентов фармацевтической комбинации является изотопно-меченым. В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения активные ингредиенты не являются изотопно-мечеными или один активный ингредиент не является изотопно-меченым и другой активный ингредиент является меченым только одним или большим количеством атомов дейтерия или оба активных ингредиента являются мечеными только одним или большим количеством атомов дейтерия. В наиболее предпочтительном варианте осуществления активные ингредиенты являются совсем не изотопно-мечеными. Изотопно-меченные активные ингредиенты можно получить по методикам, аналогичным описанным для изотопно-немеченных активных ингредиентов, но с использованием соответствующих изотопозамещенных вариантов подходящих реагентов или исходных веществ.

Термин "примерно", находящийся перед числовым значением "X" в настоящем изобретении озна-

часть диапазон, составляющий от $X - 10\%$ от X до $X + 10\%$ от X .

Биологическое исследование

Эффективность диметилфумарата (DMF) в однофазных моделях острого экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита (ЕАЕ) можно определить с помощью пробного эксперимента.

Самок крыс линии Lewis иммунизировали эмульсией основного миелинового белка (МВР) морских свинок в полном адьюванте Фрейнда. Всего 200 мкг МВР вводили каждой крысе подкожно в два положения (правая лапка и основание хвоста). В течение не позднее 10 дней у крыс развивались признаки паралича, которые оценивали по шкале от 0 до 15, рассматривая по отдельности хвост и каждую лапу, по методике, впервые описанной в публикации Weaver A. et al., FASEB J., 2005, 19(12): 1668-1670. Заболевание протекает по острому однофазному пути и является саморемиттирующим. Обычно к 21 дню клинические показатели достигали значений, равных менее 3,0.

Группам от 10 до 14 крыс начиная с дня индуцирования заболевания (день 0) вводили разные дозы DMF, находящиеся в диапазоне от 40 до 160 мг/кг один раз в сутки (q.d.). Клинические показатели оценивали ежедневно и развитие заболевания сопоставляли для крыс, которым давали разбавитель, и крыс, которым вводили DMF (разбавитель: 0,5% метилцеллюлоза/0,5% Tween® 80). Параллельно ежедневно определяли массы тел крыс для оценки общего состояния здоровья. Эксперимент заканчивали в день 21, после чего можно было провести анализ крови. Для определения концентрации соединения и измерения содержания белковых маркеров можно было отбирать пробы плазмы. Для проведения гистопатологических исследований можно было отделять и фиксировать разные органы. Препараты спинного мозга можно использовать для оценки степени демиелинизации, потери нейронов и инфильтрации воспалительных клеток с помощью различных методик окрашивания (H&E, Luxol Fast Blue для миелина, МВР, NeuN, CD3, Nrf2 и других маркеров с помощью иммуногистохимии для демиелинизации, потери нейронов, инфильтрации Т-клеток, активации пути антиоксиданта и других путей соответственно). Дополнительные образцы тканей можно было консервировать в растворе RNAlater® для анализа экспрессии генов.

Параллельно определению эффективности DMF в модели ЕАЕ необходим второй пробный эксперимент. Здоровым самкам крыс линии Lewis вводили понесимод в разных дозах, находящихся в диапазоне от 0,3 до 100 мг/кг. Задачей являлось определение взаимосвязи доза - эффект для влияния понесимода на содержание лимфоцитов в периферической крови этого штамма крыс.

На основании данных первого пробного эксперимента, приведенных выше, для эксперимента по определению эффективности комбинации выбирали одну дозу DMF. Выбранная доза характеризовалась частичной эффективностью, находящейся между отсутствием воздействия и максимальной эффективностью по показателям ЕАЕ (доза, равная 120 мг/кг).

На основании данных второго пробного эксперимента с использованием понесимода выбранная доза характеризовалась полной эффективностью по уменьшению содержания лимфоцитов (доза, равная 100 мг/кг).

Эксперимент по определению эффективности комбинации проводили в той же модели ЕАЕ крыс, как и описанная для первого пробного эксперимента. Он включал следующие группы крыс, получавшие

- 1) разбавитель (0,5% метилцеллюлоза/0,5% Tween® 80) q.d. от дня 0,
- 2) DMF (120 мг/кг) q.d. от дня 0,
- 3) понесимод (100 мг/кг) q.d. от дня 0,
- 4) DMF (120 мг/кг) q.d. от дня 0 + понесимод (100 мг/кг) q.d. от дня 0.

Начальная и конечная конечные точки были такими же, как для первого пробного эксперимента.

Задачей этого эксперимента являлась демонстрация того, что добавление дозы понесимода, который является полностью эффективным по воздействию на содержание лимфоцит, приводит к дополнительному преимуществу для частично эффективной дозы DMF в модели ЕАЕ.

Результаты эксперимента по определению эффективности комбинации приведены на чертеже. Как можно видеть на чертеже, оба соединения, понесимод и DMF, проявляют эффективность по влиянию на клиническое протекание ЕАЕ в однофазной ЕАЕ крыс. Понесимод характеризуется выраженным и статистически значимым эффектом, тогда как один DMF характеризуется умеренным эффектом на восходящей фазе заболевания. При объединении эти два соединения характеризуются синергетическим эффектом, начиная от дня 16, тогда как один DMF больше не оказывает влияния на клинический показатель.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая комбинация для предупреждения и/или лечения рассеянного склероза, содержащая первый активный ингредиент, которым является (R)-5-[3-хлор-4-(2,3-дигидроксипропокс) бенз[Z]илиден]-2-([Z]-пропилимино)-3-о-толилтиазолидин-4-он или его фармацевтически приемлемая соль, и второй активный ингредиент, который выбран из группы, включающей монометилфумарат и диметилфумарат или его фармацевтически приемлемую соль.

2. Фармацевтическая комбинация по п.1, в которой вторым активным ингредиентом является мо-

нометилфумарат или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Фармацевтическая комбинация по п.1, в которой вторым активным ингредиентом является диметилфумарат.

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 разных фармацевтических композициях.

6. Фармацевтическая комбинация по любому из пп.1-5, где рассеянный склероз представляет собой рецидивирующий рассеянный склероз.

7. Фармацевтическая комбинация по п.6, где рассеянный склероз представляет собой рецидивирующий-ремиттирующий рассеянный склероз.

8. Применение фармацевтической композиции, содержащей в качестве активного действующего вещества (R)-5-[3-хлор-4-(2,3-дигидроксипропокси)бенз[Z]илиден]-2-([Z]-пропилимино)-3-о-толилтиазолидин-4-он и по меньшей мере один терапевтически инертный наполнитель, в качестве лекарственного средства для предупреждения и/или лечения рассеянного склероза, где фармацевтическую композицию следует вводить в комбинации со второй фармацевтической композицией, содержащей в качестве активного действующего вещества монометилфумарат или диметилфумарат или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один терапевтически инертный наполнитель.

9. Применение фармацевтической композиции, содержащей в качестве активного действующего вещества (R)-5-[3-хлор-4-(2,3-дигидроксипропокси)бенз[Z]илиден]-2-([Z]-пропилимино)-3-о-толилтиазолидин-4-он и по меньшей мере один терапевтически инертный наполнитель, в качестве лекарственного средства для предупреждения и/или лечения рассеянного склероза, где фармацевтическую композицию следует вводить в комбинации со второй фармацевтической композицией, содержащей в качестве активного действующего вещества диметилфумарат и по меньшей мере один терапевтически инертный наполнитель.

10. Применение фармацевтической композиции по п.8, где рассеянный склероз представляет собой рецидивирующий рассеянный склероз или рецидивирующий-ремиттирующий рассеянный склероз.

11. Применение фармацевтической композиции по п.9, где рассеянный склероз представляет собой рецидивирующий рассеянный склероз или рецидивирующий-ремиттирующий рассеянный склероз.

12. Применение фармацевтической композиции, содержащей в качестве активного действующего вещества монометилфумарат или диметилфумарат или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один терапевтически инертный наполнитель, в качестве лекарственного средства для предупреждения и/или лечения рассеянного склероза, где фармацевтическую композицию следует вводить в комбинации со второй фармацевтической композицией, содержащей в качестве активного действующего вещества (R)-5-[3-хлор-4-(2,3-дигидроксипропокси)бенз[Z]илиден]-2-([Z]-пропилимино)-3-о-толилтиазолидин-4-он и по меньшей мере один терапевтически инертный наполнитель.

13. Применение фармацевтической композиции, содержащей в качестве активного действующего вещества диметилфумарат и по меньшей мере один терапевтически инертный наполнитель, в качестве лекарственного средства для предупреждения и/или лечения рассеянного склероза, где фармацевтическую композицию следует вводить в комбинации со второй фармацевтической композицией, содержащей в качестве активного действующего вещества (R)-5-[3-хлор-4-(2,3-дигидроксипропокси)бенз[Z]илиден]-2-([Z]-пропилимино)-3-о-толилтиазолидин-4-он и по меньшей мере один терапевтически инертный наполнитель.

14. Применение фармацевтической композиции по п.12 или 13, где рассеянный склероз представляет собой рецидивирующий рассеянный склероз или рецидивирующий-ремиттирующий рассеянный склероз.

15. Набор компонентов, включающий первую фармацевтическую композицию, содержащую в качестве активного действующего вещества (R)-5-[3-хлор-4-(2,3-дигидроксипропокси)бенз[Z]илиден]-2-([Z]-пропилимино)-3-о-толилтиазолидин-4-он и по меньшей мере один терапевтически инертный наполнитель; и вторую фармацевтическую композицию, содержащую в качестве активного действующего вещества монометилфумарат или диметилфумарат или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один терапевтически инертный наполнитель, и инструкции по применению набора компонентов для предупреждения и/или лечения рассеянного склероза.

16. Набор компонентов по п.15, в котором вторая фармацевтическая композиция содержит в качестве активного действующего вещества диметилфумарат и по меньшей мере один терапевтически инертный наполнитель.

17. Набор компонентов по п.15 или 16, где указанные инструкции по применению являются инструкциями по одновременному, последовательному или раздельному введению фармацевтических композиций.

18. Набор компонентов по любому из пп.15-17, где указанные инструкции по применению являются инструкциями по применению для предупреждения и/или лечения рецидивирующего рассеянного склероза или рецидивирующего-ремиттирующего рассеянного склероза.

19. Применение (R)-5-[3-хлор-4-(2,3-дигидроксипропокси)бенз[Z]илиден]-2-([Z]-пропилимино)-3-о-толилтиазолидин-4-она и второго активного ингредиента, который выбран из группы, включающей монометилфумарат и диметилфумарат или его фармацевтически приемлемую соль, для приготовления лекарственного средства, для применения для предупреждения и/или лечения рассеянного склероза.

20. Применение по п.19, где рассеянный склероз представляет собой рецидивирующий рассеянный склероз или рецидивирующий-ремиттирующий рассеянный склероз.

21. Применение по п.19 или 20, в котором вторым активным ингредиентом является диметилфумарат.

22. Применение (R)-5-[3-хлор-4-(2,3-дигидроксипропокси)бенз[Z]илиден]-2-([Z]-пропилимино)-3-о-толилтиазолидин-4-она для приготовления лекарственного средства, для применения в комбинации со вторым лекарственным средством, содержащим монометилфумарат или диметилфумарат или его фармацевтически приемлемую соль, для предупреждения и/или лечения рассеянного склероза.

23. Применение по п.22, где рассеянный склероз представляет собой рецидивирующий рассеянный склероз или рецидивирующий-ремиттирующий рассеянный склероз.

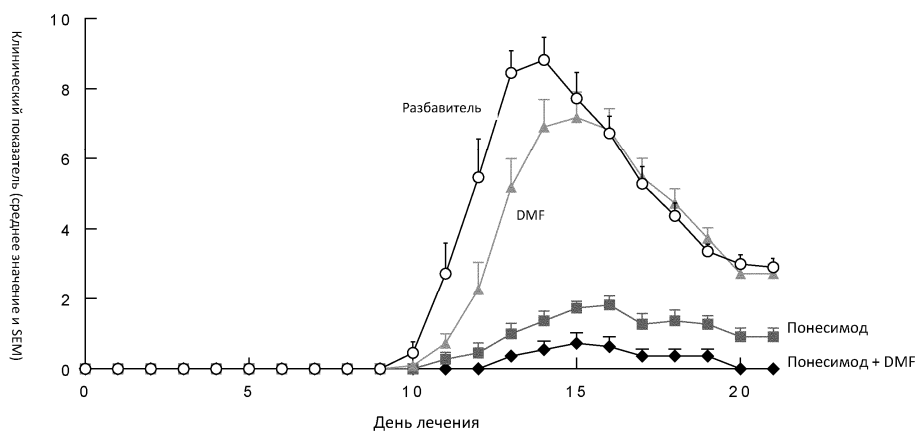
24. Применение по п.22 или 23, в котором второе лекарственное средство содержит диметилфумарат.

25. Применение монометилфумарата или диметилфумарата или его фармацевтически приемлемой соли для приготовления лекарственного средства, для применения в комбинации со вторым лекарственным средством, содержащим (R)-5-[3-хлор-4-(2,3-дигидроксипропокси)бенз[Z]илиден]-2-([Z]-пропилимино)-3-о-толилтиазолидин-4-он, для предупреждения и/или лечения рассеянного склероза.

26. Применение по п.25, где рассеянный склероз представляет собой рецидивирующий рассеянный склероз или рецидивирующий-ремиттирующий рассеянный склероз.

27. Применение диметилфумарата для приготовления лекарственного средства, для применения в комбинации со вторым лекарственным средством, содержащим (R)-5-[3-хлор-4-(2,3-дигидроксипропокси)бенз[Z]илиден]-2-([Z]-пропилимино)-3-о-толилтиазолидин-4-он, для предупреждения и/или лечения рассеянного склероза.

28. Применение по п.27, где рассеянный склероз представляет собой рецидивирующий рассеянный склероз или рецидивирующий-ремиттирующий рассеянный склероз.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2