



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 31/47 (2020.02); A61P 11/00 (2020.02); A61K 2121/00 (2020.02)

(21)(22) Заявка: 2017145271, 24.06.2016

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
24.06.2016

Дата регистрации:  
11.08.2020

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
25.06.2015 JP 2015-127788

(43) Дата публикации заявки: 25.07.2019 Бюл. № 21

(45) Опубликовано: 11.08.2020 Бюл. № 23

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 25.01.2018

(86) Заявка РСТ:  
JP 2016/068902 (24.06.2016)

(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2016/208744 (29.12.2016)

Адрес для переписки:  
129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр. 3, ООО  
"Юридическая фирма Городисский и  
Партнеры"

(72) Автор(ы):

ФУДЗИОКА Акио (JP)

(73) Патентообладатель(и):

ТАЙХО ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО., ЛТД.  
(JP)

(56) Список документов, цитированных в отчете  
о поиске: EP1466624 A1, 13.10.2004. ZHAO L.U.  
et al. Paracrine activation of MET promotes  
peritoneal carcinomatosis in scirrhus gastric  
cancer // CANCER SCIENCE. - 2013. - Vol. 104,  
No. 12. - P. 1640-1646. WO2009125597 A1,  
15.10.2009. RU 2494470 C1, 27.09.2013.

(54) ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ СРЕДСТВО ДЛЯ ФИБРОЗА

(57) Реферат:

Группа изобретений относится к области  
медицины и фармацевтики, а именно к способу  
лечения фиброза, предпочтительно фиброза  
легких, включающему введение 4-[2-фтор-4-[[[(2-  
фенилацетил)амино]тиоксометил]амино]-фенокси]  
-7-метокси-N-метил-6-хинолинкарбоксоамида или

его соли пациенту; а также к применению  
указанного соединения или его соли для  
получения лекарства для лечения фиброза.  
Группа изобретений обеспечивает новые средства  
для лечения фиброза. 2 н. и 6 з.п. ф-лы, 1 пр., 2 ил.



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.  
*A61K 31/47* (2006.01)  
*A61P 11/00* (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

*A61K 31/47 (2020.02); A61P 11/00 (2020.02); A61K 2121/00 (2020.02)*(21)(22) Application: **2017145271, 24.06.2016**

(24) Effective date for property rights:  
**24.06.2016**

Registration date:  
**11.08.2020**

Priority:

(30) Convention priority:  
**25.06.2015 JP 2015-127788**

(43) Application published: **25.07.2019 Bull. № 21**(45) Date of publication: **11.08.2020 Bull. № 23**(85) Commencement of national phase: **25.01.2018**

(86) PCT application:  
**JP 2016/068902 (24.06.2016)**

(87) PCT publication:  
**WO 2016/208744 (29.12.2016)**

Mail address:  
**129090, Moskva, ul. B. Spasskaya, 25, str. 3, OOO  
"Yuridicheskaya firma Gorodisskij i Partnery"**

(72) Inventor(s):

**FUJIOKA, Akio (JP)**

(73) Proprietor(s):

**TAIHO PHARMACEUTICAL CO.,LTD. (JP)**(54) **THERAPEUTIC AGENT FOR FIBROSIS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine; pharmaceuticals.

SUBSTANCE: group of inventions relates to a method of treating fibrosis, preferably pulmonary fibrosis, involving introduction of 4-[2-fluoro-4-[[[(2-phenylacetyl)amino]thioxomethyl]amino]-phenoxy]-7-methoxy-N-methyl-6-quinolinecarboxamide or salt

thereof to a patient; as well as use of said compound or salt thereof for preparing a medicament for treating fibrosis.

EFFECT: group of inventions provides new agents for treating fibrosis.

8 cl, 1 ex, 2 dwg

## ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0001]

Настоящее изобретение относится к терапевтическому средству для фиброза и фармацевтической композиции для лечения фиброза.

## УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002]

Фиброз определяется как аномальное накопление фиброзной ткани, вызванное например, повреждением тканей и аутоиммунной реакцией. У людей фиброзирование встречается в различных органах и тканях, таких как легкие, печень, поджелудочная железа, почки, костный мозг и кожа.

Фиброз легких - это заболевание, характеризующееся диффузной фиброплазией в альвеолярной стенке и основными симптомами, такими как сухой кашель и одышка при нагрузке. Фиброз легких в узком смысле относится к идиопатическому фиброзу легких, который является терминальным заболеванием интерстициальной пневмонии и в широком смысле относится к сопутствующему состоянию фиброзирования легких и интерстициальной пневмонии. Любая интерстициальная пневмония может быть причиной индуцирования фиброза легких.

Интерстициальная пневмония представляет собой собирательный термин для заболеваний, вызывающих воспаление вокруг легочной интерстициальной ткани, и включает интерстициальную пневмонию из-за определенных причин, таких как инфекция, коллагеноз, радиация, лекарственное средство и пыль, и идиопатическую интерстициальную пневмонию по неизвестным причинам. Известны идиопатическая интерстициальная пневмония, идиопатический фиброз легких, неспецифическая интерстициальная пневмония, криптогенная организованная пневмония, интерстициальная болезнь легких, сопровождающаяся респираторным бронхолитом, десквамативная интерстициальная пневмония, острая интерстициальная пневмония и лимфоидная интерстициальная пневмония. Из них наиболее часто возникает идиопатический фиброз легких, который иногда просто называют фиброзом легких.

[0003]

При идиопатическом фиброзе легких волокнистая соединительная ткань диффузно и чрезмерно формируется в легочном интерстиции, нарушая работу легких. Средний период выживания после диагностики идиопатического фиброза легких составляет от 2,5 до 5 лет (непатентный документ 1). В частности, средний период выживания после острого обострения чрезвычайно короткий и составляет промежуток в течение двух месяцев. При фиброзе легких в сочетании с интерстициальной пневмонией и эмфиземой сообщается, что рак легких развивается как осложнение с высокой скоростью (непатентные документы 2, 3).

[0004]

Интерстициальная пневмония, вызванная конкретной причиной, главным образом излечима путем устранения причины и введения, например, противовоспалительного средства, такого как стероидный препарат. Напротив, фиброз легких и интерстициальная пневмония, сопровождающиеся образованием фиброзной ткани, обычно лечится стероидным лекарственным средством и иммунодепрессантом. Однако в настоящее время эффективные способы лечения для улучшения прогноза еще не получены, и требуется разработать новое терапевтическое средство.

[0005]

4-[2-фтор-4-[[[(2-фенилацетил) амино] тиоксометил] амино]- феноксид]-7-метокси-N-метил-6-хинолинкарбоксаимид является противоопухолевым средством с пониженными

побочными эффектами (патентный документ 1), а так же, как известно, обладает превосходной повышающей активностью противоопухолевого эффекта при использовании в комбинации с другим противоопухолевым средством (патентный документ 2). Кроме того, недавно было установлено, что соединение также полезно в качестве терапевтического средства для остеопороза (патентный документ 3).

[0006]

Однако совершенно неизвестно, что соединение является эффективным для фиброза легких и интерстициальной пневмонии. В то же время предлагается, что симптом фиброза легкого улучшался при введении HGF (непатентный документ 2) и что активация HGF/c-Met эффективна для лечения фиброза легких (непатентный документ 4).

#### СПИСОК ПРОТИВОПОСТАВЛЕННЫХ МАТЕРИАЛОВ

Патентный документ

[0007]

[Патентный документ 1] Международная публикация № WO2009/125597

[Патентный документ 2] Международная публикация № WO2013/100014

[Патентный документ 3] Международная публикация № WO2015/046484

Непатентные документы

[0008]

[Непатентный документ 1] Pharmacol Ther. 2015 май 3. pii: S0163-7258 (15) 00091-1

[Непатентный документ 2] Am J Respir Crit Care Med. 2000 Янв.; 161(1):5-8

[Непатентный документ 3] Am Rev Tuberc 1957; 76: 559-66

[Непатентный документ 4] British J. Pharmacology 2011; 163: 141-172

#### СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Проблемы, требующие решения с помощью изобретения.

[0009]

Целью настоящего изобретения является обеспечение терапевтического средства и фармацевтической композиции, проявляющих превосходный профилактический или терапевтический эффект на фиброз.

Способы решения проблемы

[0010]

Авторы настоящего изобретения провели интенсивные исследования с целью решения вышеупомянутых проблем. В результате они обнаружили, что 4-[2-фтор-4-[[[(2-фенилацетил) амино] тиоксометил] амино] - феноксид]-7-метокси-N-метил-6-хинолинкарбоксамид или его соль проявляют эффект для подавления фиброзирования тканей и связанный с этим эффект подавления воспаления и полезны для профилактики или лечения фиброза и связанного с ним воспаления.

[0011]

Более конкретно, настоящее изобретение относится к следующим 1) - 5).

1) Терапевтическое средство для фиброза, состоящее из 4-[2-фтор-4-[[[(2-фенилацетил) амино] тиоксометил] амино] - феноксид]-7-метокси-N-метил-6-хинолинкарбоксамид или его соли в качестве активного ингредиента.

1)-2

Терапевтическое средство для фиброза согласно 1), где фиброз является фиброзом легких.

1)-3

Терапевтическое средство для фиброза согласно 1) или 1) -2, где фиброз представляет собой интерстициальную пневмонию, сопровождающуюся образованием фиброзной ткани.

1)-4

Терапевтическое средство для фиброза в соответствии с 1) до 1)-3, где фиброз является идиопатическим фиброзом легких.

2) Фармацевтическая композиция для лечения фиброза, содержащая 4-[2-фтор-4-[[[(2-фенилацетил) амино] тиоксометил] амино] - фенокси]-7-метокси-N-метил-6-хинолинкарбоксамид или его соли, и фармацевтически приемлемый носитель.

2)-2

Фармацевтическая композиция согласно 2), где фиброз представляет собой фиброз легких.

2)-3

Фармацевтическая композиция согласно 2) или 2)-2, где фиброз представляет собой интерстициальную пневмонию, сопровождающуюся образованием фиброзной ткани.

2)-4

Фармацевтическая композиция согласно 2) 2)-3, в котором фиброз является идиопатическим фиброзом легких.

3) 4-[2-фтор-4-[[[(2-фенилацетил) амино] тиоксометил] амино] - фенокси] -7-метокси-N-метил-6-хинолинкарбоксамид или его соль для применения при лечении фиброза.

3)-2

4-[2-фтор-4-[[[(2-фенилацетил)амино] тиоксометил] амино] -фенокси] -7-метокси-N-метил-6-хинолинкарбоксамид или его соль согласно 3), где фиброз является фиброзом легких.

3)-3

4- [2-фтор-4 - [[[(2-фенилацетил) амино] тиоксометил] амино] -фенокси] -7-метокси-N-метил-6-хинолинкарбоксамид или его соль в соответствии с 3) или 3) - 2, где фиброз представляет собой интерстициальную пневмонию, сопровождающуюся образованием фиброзной ткани.

3)-4

4- [2-фтор-4 - [[[(2-фенилацетил) амино] тиоксометил] амино] -фенокси] -7-метокси-N-метил-6-хинолинкарбоксамид или его соль в соответствии с 3) до 3)- 3, где фиброз представляет собой идиопатический фиброз легких.

4) Фармацевтическая композиция для лечения фиброза, содержащая 4- [2-фтор-4 - [ [(2-фенилацетил) амино] тиоксометил] амино] -фенокси] -7-метокси-N-метил-6-хинолинкарбоксамид или его соль, и фармацевтически приемлемый носитель.

4)-2

Фармацевтическая композиция согласно 4), где фиброз представляет собой фиброз легких.

4)-3

Фармацевтическая композиция согласно 4) или 4) -2, где фиброз представляет собой интерстициальную пневмонию, сопровождающуюся образованием фиброзной ткани.

4)-4

Фармацевтическая композиция в соответствии с 4) до 4) -3, где фиброз представляет собой идиопатический фиброз легких.

5) Способ лечения фиброза, включающий введение 4- [2-фтор-4 - [[[(2-фенилацетил) амино] тиоксометил] амино] -фенокси] -7-метокси-N-метил-6-хинолинкарбоксамид или его соли пациенту.

5)-2

Способ лечения фиброза согласно 5), где фиброз является фиброзом легких.

5)-3

Способ лечения фиброза в соответствии с 5) или 5) -2, где фиброз представляет собой интерстициальную пневмонию, сопровождающуюся образованием фиброзной ткани.

5) -4

Способ лечения фиброза в соответствии с 5) -5) -3, где фиброз представляет собой идиопатический фиброз легких.

#### ЭФФЕКТЫ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0012]

Соединение по настоящему изобретению оказывает превосходное подавляющее действие на прогрессирование фиброзирования в тканях. Таким образом, согласно настоящему изобретению, фиброзирование тканей может быть эффективно вылечено, и, в частности, можно эффективно лечить идиопатический фиброз легкого и интерстициальную пневмонию, сопровождающуюся образованием фиброзной ткани.

#### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ФИГУР

[0013]

[Фиг. 1] На фигуре показан график, показывающий количество гидроксипролина в тканях легких.

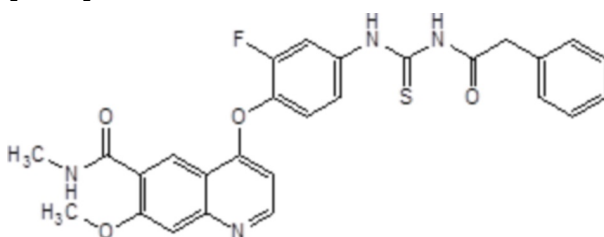
[Фиг. 2] На фигуре показан график, демонстрирующий показатели фиброирования тканей легких.

#### ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0014]

4-[2-фтор-4 -[[[(2-фенилацетил) амино] тиоксометил] амино] -фенокси] -7-метокси-N-метил-6-хинолинкарбоксамида по настоящему изобретению (называемый "соединение по настоящему изобретению") или его соль представлена следующей формулой (1):

[0015]



[0016]

Соединение по настоящему изобретению известно в данной области и может быть получено в соответствии со способом, описанным, например, в международной публикации № WO2009/125597 (патентный документ 1).

[0017]

Примеры «соли» соединения по настоящему изобретению включают соль неорганической кислоты, соль органической кислоты или кислотную соль аминокислоты. Примеры неорганической кислоты включают соляную кислоту, серную кислоту, бромистоводородную кислоту, йодистоводородную кислоту, азотную кислоту и фосфорную кислоту. Примерами органической кислоты являются муравьиная кислота, уксусная кислота, пропионовая кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, глутаровая кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, молочная кислота, яблочная кислота, лимонная кислота, винная кислота, бензолсульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота и метансульфоновая кислота. Примеры кислой аминокислоты включают глутаминовую кислоту и аспарагиновую кислоту. Среди них предпочтительна соль органической кислоты, более предпочтительна соль метансульфоната и особенно предпочтительна соль монометансульфоната.

Соединение по настоящему изобретению также включает гидраты, сольваты и

кристаллический полиморфизм.

[0018]

Как будет показано далее в примерах, соединение по настоящему изобретению оказывает подавляющее действие на образование фиброзной ткани и эффект воспаления

5 в тканях.

Соответственно, соединение по настоящему изобретению или его соль полезны в качестве лекарственного средства, проявляющего превосходные профилактические или терапевтические эффекты на заболевания, связанные с образованием фиброзной ткани и воспалением в тканях, более конкретно, в качестве терапевтического средства

10

для фиброза и симптомов, связанных с фиброзом; и особенно может использоваться для профилактики или лечения заболеваний, связанных с образованием фиброзной ткани в тканях легких, более конкретно, фиброзом легких и интерстициальной пневмонией, сопровождающейся образованием фиброзной ткани.

[0019]

В настоящем изобретении примеры фиброза включают фиброз легких, фиброз печени, фиброзирование поджелудочной железы, фиброз почек, гиперплазию предстательной железы, вызванную образованием фиброзной ткани, фиброзом костного мозга и склеродермией. В этих фиброзах наблюдаются симптомы, связанные с фиброзом, такие как воспаление и атрофия, в зависимости от органа с развитым фиброзированием и

20

скоростью прогрессирования. Таким образом, в настоящее изобретение также входит лечение симптомов, связанных с фиброзом.

[0020]

В настоящем изобретении фиброз легких включает в себя не только идиопатический фиброз легких, но и фиброзный симптом легких, включая сопутствующие заболевания

25

с интерстициальной пневмонией. Более конкретно, фиброз легкого по настоящему изобретению включает интерстициальную пневмонию, которая, возможно, вызывает фиброзирование легкого в сочетании с ней.

[0021]

Примеры такой интерстициальной пневмонии включают инфекционную интерстициальную пневмонию; интерстициальную пневмонию, связанную с

30

коллагенозом; интерстициальную пневмонию, связанную с радиационным воздействием; индуцированную лекарственными средствами интерстициальную пневмонию; идиопатическую интерстициальную пневмонию, такую как идиопатический фиброз легких, неспецифическую интерстициальную пневмонию, идиопатическую

35

организованную пневмонию, интерстициальную болезнь легких, сопровождающуюся респираторным бронхиолитом, десквамативную интерстициальную пневмонию, острую интерстициальную пневмонию и лимфоидную интерстициальную пневмонию. Среди них предпочтительна идиопатическая интерстициальная пневмония.

[0022]

В настоящем изобретении фиброз легких предпочтительно представляет собой хронические ситуации этих интерстициальных пневмоний (в частности, идиопатической интерстициальной пневмонии), интерстициальную пневмонию, сопровождающуюся образованием фиброзной ткани (в частности, идиопатической интерстициальной пневмонией), более предпочтительно интерстициальную пневмонию,

40

сопровождающуюся образованием фиброзной ткани (в частности, идиопатическую интерстициальную пневмонию), и особенно предпочтительно идиопатический фиброз легких.

45

[0023]

В настоящем изобретении фиброз легких сопровождается такими симптомами, как образование коллагена, снижение веса легких, легочная гипертензия и правая сердечная недостаточность. Смягчение этих симптомов включено в настоящее изобретение. Известно, что при интерстициальной пневмонии, сопровождающейся идиопатическим фиброзом легких и образованием фиброзной ткани, уровни маркеров сыворотки (например, KL-6, SP-A, SP-D) увеличиваются. Поэтому в настоящем изобретении терапевтические эффекты могут быть косвенно проверены на основе вышеупомянутых симптомов или маркеров сыворотки.

[0024]

В настоящем изобретении фиброзирование печени является фиброзированием, вызванным гепатоцеллюлярным повреждением и гепатитом, и включает в себя индуцированный алкоголем фиброз печени, врожденный фиброз печени и индуцированный вирусом фиброз. В настоящем изобретении фиброз печени сопровождается, возможно, гепатитом, жировым перерождением печени, циррозом печени и печеночной атрофией. Терапия этих симптомов также включена в настоящее изобретение. Поэтому в настоящем изобретении терапевтический эффект на вышеупомянутые симптомы можно косвенно проверять, измеряя, например, количество тромбоцитов в крови, гиалуроновой кислоты и коллагена.

[0025]

В настоящем изобретении фиброзирование поджелудочной железы представляет собой фиброзирование соединительной ткани в интерстициуме поджелудочной железы и включает, например, кистозный фиброз поджелудочной железы. В настоящем изобретении фиброзирование поджелудочной железы, возможно, сопровождается, например, панкреатитом, атрофией поджелудочной железы и диабетом. Терапия этих симптомов также включена в настоящее изобретение. Поэтому терапевтические эффекты могут быть косвенно проверены путем измерения, например, уровня трипсина и глюкозы в крови.

[0026]

В настоящем изобретении примеры фиброза почек включают гломерулосклероз, интерстициальный почечный фиброз и тубулоинтерстициальный фиброз. В настоящем изобретении фиброз почек, возможно, сопровождается, например, нефритом, атрофией почек и почечной недостаточностью. Терапия этих симптомов также включена в настоящее изобретение. Следовательно, в настоящем изобретении терапевтическое воздействие на вышеупомянутые симптомы можно косвенно проверять, измеряя, например, уровень коллагена в крови.

[0027]

В настоящем изобретении индуцированная фиброзированием гипертрофия предстательной железы обусловлена фиброзированием интерстиции гипертрофии предстательной железы. В настоящем изобретении индуцированная фиброзированием гипертрофия предстательной железы, возможно, сопровождается, например, фибромой предстательной железы, простатитом и кальцификацией простаты. Терапия этих симптомов также включена в настоящее изобретение.

[0028]

В настоящем изобретении примеры фиброза костного мозга включают первичный фиброз костного мозга и идиопатический фиброз костного мозга. В настоящем изобретении фиброз костного мозга, возможно, сопровождается, например, селезеночной опухолью, селезеночным инфарктом, белым эритробластозом, анемией и портальной гипертензией. Терапия этих симптомов также включена в настоящее



изобретение. Поэтому в настоящем изобретении терапевтическое воздействие на вышеупомянутые симптомы можно косвенно проверять путем измерения, например, эритроцитов, тромбоцитов и сывороточного LDH в крови.

[0029]

5 В настоящем изобретении примеры склеродермии включают диссеминированную склеродермию и очаговую склеродермию. В настоящем изобретении склеродермия, возможно, сопровождается воспалением, например, кровеносных сосудов, нарушением органа, кальцификацией и фиброзированием кожи. Терапия этих симптомов также включена в настоящее изобретение. Следовательно, в настоящем изобретении  
10 терапевтическое воздействие на вышеупомянутые симптомы можно косвенно проверить путем измерения антиядерного антитела, антитела антитопоизомеразы I и антицентромерного антитела.

[0030]

В настоящем описании «терапия» включает в себя не только профилактику и лечение  
15 вышеупомянутых фиброзов, но также поддержание для подавления прогрессирования образованием фиброзной ткани в тканях, смягчение воспаления, смягчение симптомов, связанных с фиброзом и профилактикой рецидивов.

[0031]

Соединение по настоящему изобретению или его соль могут быть получены в виде  
20 пероральной или парентеральной лекарственной формы и могут быть получены в различных типах дозирующих препаратов с использованием фармацевтически приемлемого носителя в соответствии со способом, известным в данной области. Примеры лекарственной формы могут включать, но не ограничиваются ими, пероральными средствами, такими как таблетки, таблетки с покрытием, пилюли,  
25 порошки, гранулы, капсулы, жидкие препараты, суспензии и эмульсии; и парентеральные средства, такие как инъекции, суппозитории и ингалянты.

[0032]

При формировании таблеток могут использоваться следующие носители: вспомогательные вещества, такие как лактоза, белый сахар, хлорид натрия, глюкоза,  
30 мочевины, крахмал, карбонат кальция, каолин, кристаллическая целлюлоза и кремниевая кислота; связующее вещество, такое как вода, этанол, пропанол, кукурузный крахмал, простой сироп, раствор декстрозы, раствор крахмала, раствор желатина, карбоксиметилцеллюлоза, шеллак, метилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, фосфат калия и поливинилпирролидон; разрыхлитель,  
35 такой как сухой крахмал, альгинат натрия, порошок агара, порошок ламинарана, гидрокарбонат натрия, карбонат кальция, сложный эфир полиоксиэтиленсорбитана и жирной кислоты, лаурилсульфат натрия, моностеарат глицерина и лактоза; ингибитор дезинтеграции, такой как белый сахар, стеариновая кислота, масло какао и гидрогенизированное масло; промотор абсорбции, такой как соль четвертичного  
40 аммония и лаурилсульфат натрия; увлажнитель, такой как глицерин и крахмал; адсорбент, такой как крахмал, лактоза, каолин, бентонит и коллоидная кремниевая кислота; и смазывающее вещество, такое как очищенный тальк, стеарат, порошок борной кислоты и полиэтиленгликоль.

Кроме того, таблетки могут быть покрыты обычным покрытием, если это  
45 необходимо; например, могут быть изготовлены таблетки с сахарным покрытием, таблетки с покрытием из желатина, таблетки с энтеросолюбильным покрытием, таблетки с пленочным покрытием, двухслойные таблетки и многослойные таблетки.

[0033]

При формировании таблеток в качестве носителя используют вспомогательное вещество, такое как глюкоза, лактоза, крахмал, масло какао, гидрогенизированное растительное масло, каолин и тальк; связующее, такое как порошок гуммиарабика, порошок трагаканта, желатин и этанол; и дезинтегратор, такой как ламинаран и агар.

5 Капсулы получают путем зарядки твердых желатиновых капсул или мягких капсул смесью с вышеупомянутыми различными типами носителей в соответствии с обычным способом.

[0034]

10 При подготовке жидких препаратов, например, перорального раствора, сироп и эликсир можно приготовить с помощью, например, вкусового вещества, буфера и стабилизатора в соответствии с обычным методом. В этом случае, примеры ароматизатора могут включать белый сахар, апельсиновую кожуру, лимонную кислоту и винную кислоту; примеры буфера могут включать цитрат натрия; и примеры стабилизатора могут включать трагакант, гуммиарабик и желатин.

15 [0035]

При приготовлении суппозиторий в качестве носителя могут быть использованы полиэтиленгликоль, масло какао, высший спирт, сложный эфир высшего спирта, желатин и полусинтетический глицерид.

[0036]

20 При приготовлении инъекций жидкий препарат, эмульсия и суспензия стерилизуются и предпочтительно представляют собой изотонические жидкости с кровью. При приготовлении этих лекарственных форм в качестве разбавителя можно использовать воду, водный раствор молочной кислоты, этиловый спирт, пропиленгликоль, макрогол, этоксилированный изостеариловый спирт, полиоксиэтилированный изостеариловый

25 спирт и сложный эфир полиоксиэтиленсорбита жирной кислоты.

Следует отметить, что в этом случае достаточное количество соли, глюкозы или глицерина для приготовления изотонического раствора может быть добавлено к фармацевтическому препарату или, например, к солюбилизатору, буферу и к обычно используемому успокаивающему средству.

30 При приготовлении ингаляции в качестве лекарственной формы упоминаются аэрозоль, порошковый ингалятор и жидкий ингалятор.

[0037]

Если необходимо, краситель, консервант, ароматизатор, вкусовая добавка и подслащающий агент; и другие фармацевтические продукты могут быть добавлены

35 к каждому из этих препаратов.

[0038]

Способы введения терапевтического агента для фиброза и фармацевтическая композиция для лечения фиброза по настоящему изобретению соответствующим образом определяются в зависимости, например, от лекарственной формы; возраста, 40 пола и другого состояния пациента; и симптомов пациента. Например, таблетки, пилюли, порошки, гранулы, капсулы, жидкие препараты, суспензии и эмульсии вводят перорально. Инъекции вводят внутривенно отдельно или в комбинации с общей дополнительной жидкостью, такой как глюкоза и аминокислоты, и, кроме того, при необходимости инъекции вводят сами по себе внутриаартериально, внутримышечно, 45 внутрикожно, подкожно или внутрибрюшинно. Суппозитории вводятся внутрь ректально.

[0039]

Количество соединения по настоящему изобретению или его соли, которое должно

быть смешано в единичной дозе лекарственной формы, как указано выше, варьируется в зависимости от симптома пациента, которому применяют средство, или лекарственной формы; однако количество на единицу дозы желательно составляет от 0,005 до 1000 мг в случае перорального препарата, от 0,001 до 500 мг в случае инъекции и от 0,01 до 1000 мг в случае суппозитория. Доза в день лекарственного средства, имеющего лекарственную форму, как указано выше, варьируется в зависимости, например, от симптома, массы тела, возраста и пола пациента и не может быть безоговорочно определена; однако доза /взрослого/ в день может составлять обычно от 0,005 до 5000 мг и предпочтительно от 0,01 до 1000 мг. Его можно предпочтительно вводить один раз в день или ежедневно, отдельно примерно на 2-4 дозы.

[0040]

Настоящее изобретение будет более конкретно описано ниже посредством примеров и примеров испытаний; однако настоящее изобретение не ограничивается этими вариантами способа осуществления.

## ПРИМЕРЫ

[0041]

Пример получения 1: Синтез 4-[2-фтор-4-[[[(2-фенилацетил) амино] тиоксометил] амино] -фенокси]-7-метокси-N-метил-6-хинолинкарбоксамида

В соответствии со способом получения, описанном в патентном документе, был синтезирован 1, 4- [2-фтор-4-[[[(2-фенилацетил) амино] тиоксометил] амино] -фенокси]-7-метокси-N-метил-6-хинолинкарбоксамида.

[0042]

Пример испытания 1: Модель эффекта подавления патологии у мыши, вызванной блеомицином (фиброз легких)

Мышей (C57BL, 6 недель) подвергали анестезии путем внутрибрюшинного введения пентобарбитала (50 мг/кг/день), а затем с помощью опрыскивателя интратрахеально распыляли блеомицин (20 мкг/25 мкл на мышь). Через неделю мышей анестезировали путем ингаляции изофлурана, из глазной орбиты мышей брали 0,2 мл крови. Измеряли уровень поверхностно-активного белка -D (SP-D) в крови. Мыши были разделены на группы (9 мышей), так что группы имели равное среднее значение SP-D.

[0043]

Соединение по настоящему изобретению вводили перорально в каждой дозе 100 и 200 мг/кг/день, каждый день в течение 35 дней. Чтобы подтвердить, была ли установлена патологическая модель, была создана необработанная группа (нормальная группа) и ложная группа. Для мышей ложной группы вместо блеомицина интратрахеально впрыскивали физиологический раствор. На следующий день после завершения окончательного введения мышей анестезировали путем ингаляции изофлурана и умерщвляли. После этого легкие вырезали и подвергали патологическому анализу тканей. Измеряли фиброзирование и измеряли количество гидроксипролина в тканях. Фиброзирование оценивали с использованием метода Ашкрофта (J Clin Pathol 1988, 41: 467-470).

[0044]

Количество гидроксипролина в легочных тканях отдельных групп показано на фигуре 1, а показатели фиброзирования тканей легких показаны на фигуре 2. У мышей, которым распыляли блеомицин, уровень гидроксипролина в тканях легких значительно увеличивался, а показатели фиброзирования также увеличивались по сравнению с ложной группой. Из этого было установлено, что фиброзирование легочной ткани у мышей была вызвана введением блеомицина, и установлены патологические модели.

Количество гидроксипролина в группах, которым вводилось соединение по настоящему изобретению в дозах 100 и 200 мг/кг/ день, было значительно более низким по сравнению с контрольной группой (патологическое состояние), а показатели фиброзирования из них были значительно низкими. Из этого было высказано предположение, что соединение по настоящему изобретению подавляет образованием фиброзной ткани.

[0045]

Было продемонстрировано, что соединение по настоящему изобретению пригодно в качестве терапевтического средства для фиброза и особенно полезно в качестве терапевтического средства для фиброза легких.

#### (57) Формула изобретения

1. Способ лечения фиброза, включающий введение 4-[2-фтор-4-[[[(2-фенилацетил)амино]тиоксометил]амино]-фенокси]-7-метокси-N-метил-6-хинолинкарбоксамида или его соли пациенту.

2. Способ лечения фиброза по п. 1, где фиброз является фиброзом легких.

3. Способ лечения фиброза по п. 1, где фиброз является интерстициальной пневмонией, сопровождаемой фиброзом.

4. Способ лечения фиброза по п. 1, где фиброз представляет собой идиопатический фиброз легких.

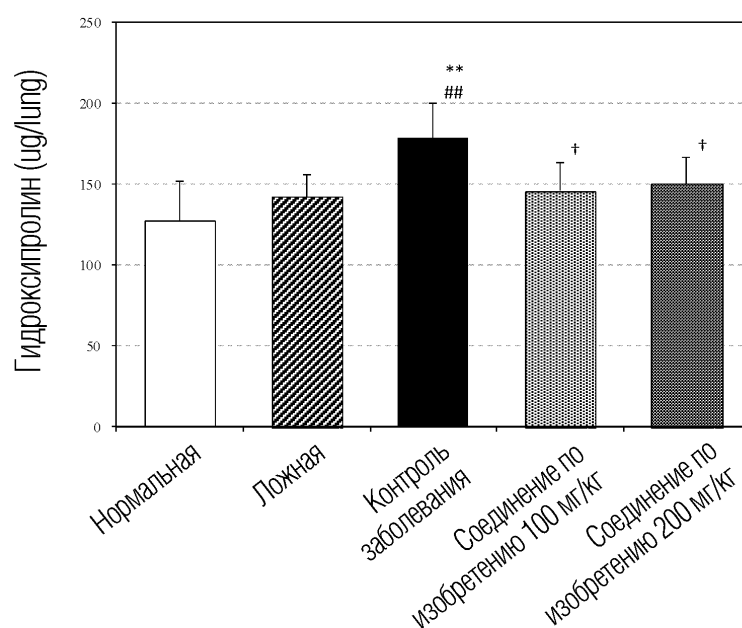
5. Применение 4-[2-фтор-4-[[[(2-фенилацетил)амино]тиоксометил]амино]-фенокси]-7-метокси-N-метил-6-хинолинкарбоксамида или его соли для получения лекарства для лечения фиброза.

6. Применение по п. 5, где фиброз является фиброзом легких.

7. Применение по п. 5, где фиброз является интерстициальной пневмонией, сопровождаемой фиброзом.

8. Применение по п. 5, где фиброз является идиопатическим фиброзом легких.

ФИГ. 1

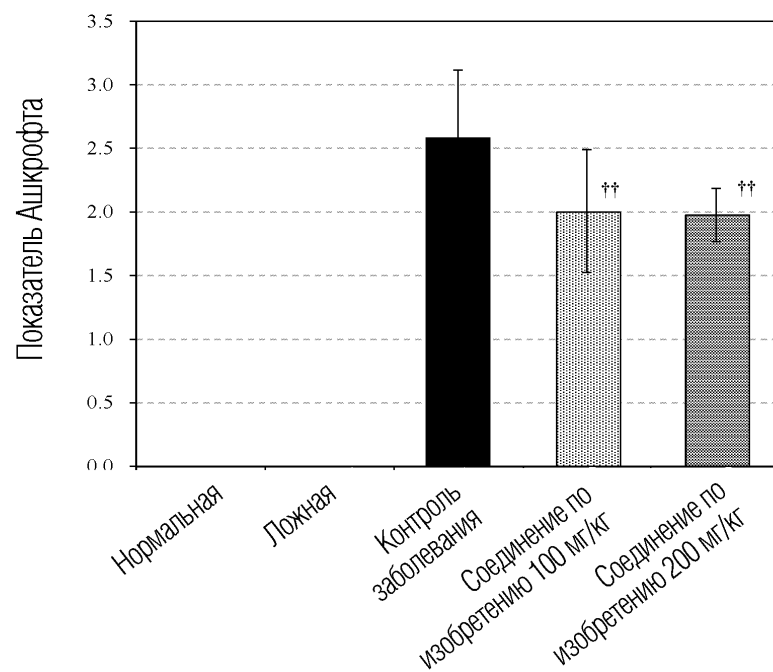


\*\* ;  $P < 0,01$  контрольная группа заболевания по т-тесту Стьюдента в сравнении с нормальной группой

## ;  $P < 0,01$  контрольная группа заболевания по т-тесту Стьюдента в сравнении с ложной группой

† ;  $P < 0,05$  в группе, подверженной лечению, по т-тесту Даннетта в сравнении с контрольной группой заболевания

ФИГ. 2



†† ;  $P < 0,01$  в группе, подверженной лечению, по т-тесту Даннетта в сравнении с контрольной группой заболевания.