



(19) **UA** ⁽¹¹⁾ **46 103** ⁽¹³⁾ **C2**
(51)МПК ⁷ **A 61K 31/42 A, A 61K 31/275 B**

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 98105468, 07.03.1997
(24) Дата начала действия патента: 15.05.2002
(30) Приоритет: 20.03.1996 DE 196 10 955.8
(46) Дата публикации: 15.05.2002
(86) Заявка РСТ:
РСТ/EP97/01167, 19970307

(72) Изобретатель:
Барлетт Роберт, DE,
Тен Йоханн, DE
(73) Патентовладелец:
АВЕНТИС ФАРМА ДОЙЧЛАНД ГМБХ, DE

(54) ТВЕРДЫЙ СОСТАВ, СОДЕРЖАЩИЙ (4-ТРИФТОРМЕТИЛ)АНИЛИД
5-МЕТИЛИЗОКСАЗОЛ-4-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ И N-(4-ТРИФТОРМЕТИЛФЕНИЛ)АМИД
2-ЦИАН-3-ГИДРОКСИКРОТОНОВОЙ КИСЛОТЫ

(57) Реферат:

Предлагается препарат в твердом виде, содержащий 4-(трифторметил)анилид 5-метилизоксазол-4-карбоновой кислоты и N-(4-трифторметилфенил)амид 2-циан-3-гидроксикротоновой кислоты, пригодный для лечения иммунологических нарушений.

Официальный бюлетьн "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2002, N 5, 15.05.2002. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.



(19) **UA** (11) **46 103** (13) **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **A 61K 31/42 A, A 61K 31/275**
B

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: 98105468, 07.03.1997

(24) Effective date for property rights: 15.05.2002

(30) Priority: 20.03.1996 DE 196 10 955.8

(46) Publication date: 15.05.2002

(86) PCT application:
PCT/EP97/01167, 19970307

(72) Inventor:

Barlett Robert, DE,
Ten Johann, DE

(73) Proprietor:

AVENTIS PHARMA DEUTHCLAND GMBH, DE

(54) **SOLID PREPARATION CONTAINING 5-METHYLISOXAZOLE-4-CARBOXYLIC
ACID-(4-TRIFLUOROMETHYL)-ANILIDE AND
N-(4-TRIFLUOROMETHYLPHENYL)-2-CYANO-3-HYDROXYCROTONIC ACID AMIDE**

(57) Abstract:

Described is a solid preparation, containing
5-methylisoxazole-4-carboxylic
acid-(4-trifluoromethyl)-anilide and
N-(4-trifluoromethylphenyl)-2-cyano-3-hydroxycroto
nic acid amide, which is suitable for use in the
treatment of immunological conditions.

Official bulletin "Industrial property". Book
1 "Inventions, utility models, topographies of
integrated circuits", 2002, N 5, 15.05.2002.
State Department of Intellectual Property of the
Ministry of Education and Science of Ukraine.



(19) **UA** (11) **46 103** (13) **C2**
(51)МПК ⁷ **A 61K 31/42 A, A 61K 31/275 B**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВІНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
98105468, 07.03.1997

(24) Дата набуття чинності: 15.05.2002

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької
конвенції : 20.03.1996 DE 196 10 955.8

(46) Публікація відомостей про видачу патенту
(деклараційного патенту): 15.05.2002

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки
відповідно до договору РСТ:
PCT/EP97/01167, 19970307

(72) Винахідник(и):
Барлетт Роберт , DE,
Тен Йоханн , DE

(73) Власник(и):
АВЕНТИС ФАРМА ДОЙЧЛАНД ГМБХ, DE

(54) ТВЕРДИЙ СКЛАД, ЩО МІСТИТЬ (4-ТРИФТОРМЕТИЛ)АНІЛІД 5-МЕТИЛІЗОКСАЗОЛ-4-КАРБОНОВОЇ
КИСЛОТИ ТА N-(4-ТРИФТОРМЕТИЛФЕНІЛ)АМІД 2-ЦІАН-3-ГІДРОКСИКРОТОНОВОЇ КИСЛОТИ

(57) Реферат:
Запропоновано твердий препарат, що містить
4-(трифторметил)анілід
5-метилізоксазол-4-карбонової кислоти і

N-(4-трифторметилфеніл)амід
2-ціан-3-гідроксикротонової кислоти, який
придатний для лікування імунологічних
захворювань.

Опис винаходу

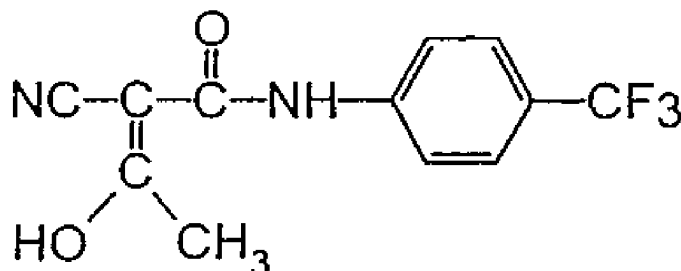
3 Європейської заявки на патент 0 013 376, відомо, що 4-(трифторметил)анілід 5-метилізоксазол-4-карбонової кислоти (сполука 1) має протиревматичну, протизапальну, жарознижуючу й знеболюючу дію і може бути використаний проти розсіяного склерозу Лікарський препарат, що містить у якості активної компоненти 4-(трифторметил)анілід 5-метилізоксазол-4-карбонової кислоти, використовують у дозах від 25мг до 150мг.

У Європейській заявці на патент 0 217 296 зазначене, що N-(4-трифторметилфеніл)амід 2-ціано-3-гдроксикротонової кислоти (сполука 2) має імуномодуючі властивості і придатний для лікування хронічної несумісності трансплантата з організмом і аутоімунопочних захворювань, зокрема, системного вовчака (Lupus erythematodes) Фармацевтичний препарат, що містить сполуку 1 або сполуку 2 у дозі від 10 до 200мг, переважно все-таки у дозі від 50 до 100мг, може використовуватися в розчинах для ін'єкцій в ампулах (внутрішньовенна), зокрема, на основі сполуки 2 або її солі, від 1 до 30мг, краще від 5 до 10мг, і при ректальному застосуванні препарату від 50 до 300мг, краще від 100 до 200мг Однак оральне застосування 5мг/кг або 10мг/кг сполуки 1 або сполуки 2 не чинить ніякої помітної дії.

Було виявлене, що комбінований препарат, який містить сполуку 1 і сполуку 2 чинить сприятливий імуносупресивний ефект Додавання невеликих кількостей сполуки 2 до основної активної компоненти - сполуки 1 - приводить до яскраво вираженого посилення дії комбінованого препарату Базуючись на величині цього ефекту застосування зазначеної комбінації може бути поширене на області, що дотепер були не доступні для імуносупресивної терапії за допомогою окремих компонент Далі, зменшення дози без зниження ефективності приводить до підвищення безпеки препарату при його застосуванні При цьому також варто виходити з того, що витрати на терапію при зменшенні дози при збереженні ефективності можуть бути значною мірою знижені.

Винахід відноситься до твердого складу, що містить компоненту 1) 4-(трифторметил)анілід 5-метилізоксазол-4-карбонової кислоти, компоненту 2) N-(4-трифторметилфеніл)амід 2-ціано-3-гдроксикротонової кислоти і/або фізіологічне сумісну сіль N-(4-трифторметилфеніл)аміду 2-ціано-3-гдроксикротонової кислоти і/або стереоізомерну форму N-(4-трифторметилфеніл)аміду 2-ціано-3-гдроксикротонової кислоти і 3) фармацевтичне прийнятний носій, який відрізняється тим, що вміст компоненти 1 становить від 2 до 20мг і вміст компоненти 2 становить від 0,3% до 50% від компоненти 1).

Сполуки 4-(трифторметил)анілід 5-метилізоксазол-4-карбонової кислоти і N-(4-трифторметилфеніл)амід 2-ціано-3-гдроксикротонової кислоти можуть бути отримані за відомим способом (Європейська заявка на патент 0 529 500) У складі, згідно з даним винаходом, використовують N-(4-трифторметилфеніл)амід 2-ціано-3-гдроксикротонової кислоти, що має наступну структурну формулу



і/або фізіологічне сумісну сіль N-(4-трифторметилфеніл)аміду 2-ціано-3-гдроксикротонової кислоти і/або стереоізомерну форму N-(4-трифторметилфеніл)аміду 2-ціано-3-гдроксикротонової кислоти.

Відповідними фізіологічне сумісними солями N-(4-трифторметилфеніл)аміду 2-ціано-3-гдроксикротонової кислоти є солі лужних або луго-земельних металів або амонійні солі, включаючи солі фізіологічне сумісних органічних амонієвих основ.

Тверді складу, згідно з даним винаходом, придатні, наприклад, для лікування

- гострих Імунологічних захворювань, таких, як сепсис, алергія реакцій приживлення - відторгнення (трансплантат проти організму й організм проти трансплантанта)
- аутоімунологічних хвороб, зокрема, ревматичних артритів, системного вовчака (Lupus erythematodes), розсіяного склерозу
- псоріазу, атонічного дерматиту, астми, кропивниці, риніту, увеїту
- діабету по типу II
- цирозу печінки, циститного фіброзу, колітів
- онкологічних захворювань таких, як рак легенів, лейкемія, рак яєчників саркома саркома Капоши, менінгіт, рак кишечника, рак лімфатичних вузлів, пухлини головного мозку, рак грудей, рак підшлункової залози, рак передміхурової залози або рак шкіри.

Тверді складу, згідно з цим винаходом, можуть включати також комбіновані упакування або композиції у яких складові частини розташовані одна поруч з одною, і тому одночасно, роздільно або ступінчасте можуть бути використані для тієї ж самої людини або тварини Згідно з цим винаходом, компоненти 1 і 2 можуть бути присутні у лікарських формах, що знаходяться одна поруч з одною, особливо тоді, коли через великі розміри лікарської форми утруднене її застосування Це має значення особливо для оральних форм, тому що часто у літніх пацієнтів має місце неприязнь до таблеток або капсул Безсумнівно, що розділені лікарські форми, які

знаходяться одна поруч з одною, приготовлені для одночасного спільного використання При цьому, різні форми наприклад, таблетки й капсули, можуть знаходитися одна поруч з одною.

Далі винахід відноситься до застосування комбінації сполук 1 і 2 для одержання лікарського препарату з додатковим посиленням імуносупресивного ефекту.

Далі винахід відноситься до способу одержання складу, запропонованого у цьому винаході, який відрізняється тим, що сполуки 1 і 2 і фармацевтичне прийнятний носій переробляють у готову фармацевтичну форму.

Тверді склади, згідно з цим винаходом, можуть бути виготовлені у виді однократної дози в таких лікарських формах, як капсули (включаючи мікрокапсули) таблетки (включаючи драже і пілюлі) або у виді свічок, причому, при використанні капсул капсульний матеріал може виконувати функцію носія, і вміст може знаходитися, наприклад, у виді порошку, гелю, емульсії, дисперсії або розчину Найкраще і просто все ж таки, виготовляти оральні (пероральні) склади з обома сполуками 1 і 2, що містять розраховану кількості активної компоненти разом із будь-яким бажаним фармацевтичне прийнятним носієм Відповідні склади (свічі) можуть бути застосовані також для ректальної терапії Можливо також транс-дермальне (нашкірне) застосування препаратів у виді мазей кремів або оральне застосування розчинів, що містять склади запропоновані у цьому винаході.

Мазі пасти, креми і порошки можуть містити, поряд з активною компонентою звичайні тверді носи, наприклад, тваринні і рослинні жири, віск, парафіни крохмаль трагакант, похідні целюлози, поліетиленгліколі, силікони, бентоніти, тальк оксид цинку молочний цукор, кремінну кислоту, гідрооксид алюмінію силікат кальцію і поліамідний порошок або суміші зазначених речовин.

Таблетки, пілюлі або гранули можуть бути виготовлені звичайними методами (видавлюванням, зануренням або вихровим способом або дражируванням у казані) і можуть містити наповнювачі й інші звичайні допоміжні речовини, такі як желатини, огар крохмаль (наприклад, картопляний, пшеничний або маїсовий крохмаль), целюлозу, таку як етилцелюлоза, діоксид кремнію, різні цукри, таю як молочний цукор, карбонат магнію і/або фосфат кальцію Розчини лікарських препаратів складаються звичайно з цукрового і/або крохмального сиропу і містять у більшості випадків ще желатини, гуміарабік полівінілпіролідон, синтетичні ефіри целюлози, поверхнево-активні речовини пластифікатори, пігменти і тому подібні добавки відповідно до відомого рівня техніки Для одержання готових складів можуть бути використані будь-які регулятори плинності (в'язкості), мастильні або ковзні засоби, такі, як стеарат магнію, і розділювальні матеріали.

Переважаю, лікарські склади мають форму таблеток - ядро в оболонці - або багатошарових таблеток, причому, сполука 2 знаходиться в оболонці або в ядрі або в одному із шарів, у той час як сполука 1 знаходиться в ядрі або в оболонці, або в одному з інших шарів Сполуки 1 і 2 можуть знаходитися у формі пролонгованої дії або бути адсорбовані на пролонгованому матеріалі, або бути укладені у пролонгований матеріал (наприклад, матеріал на целюлозній або полістирольній основі, наприклад, гідроксиетил-целюлоза) Поступове вивільнення активної компоненти може бути досягнуте тим, що відповідний шар або об'єм укладені в оболонку, розчинну в шлунковому соку.

Застосовувана доза залежить від різних чинників, таких, як вік, вага, загальний стан здоров'я, ступінь важкості симптомів захворювання живих організмів (людини або тварини), що підлягають лікуванню, хвороба, що підлягає лікуванню, випадкові побічні захворювання, (якщо вони мають місце), вид супровідного лікування іншими препаратами й частота лікування.

Препарат приймають декілька разів у день, переважно від одного до трьох разів у день Використовувані кількості активної компоненти для однократного введення засновуються при цьому на денних дозах, які рекомендуються відповідної активної компоненти і повинні, у загальному випадку, знаходитися у комбінованому препараті в кількостях від 10% до 100% від денної дози, яка рекомендується, переважно від 20% до 80%, зокрема, 50% Необхідна терапія з використанням комбінованого складу запропонованого у цьому винаході, полягає, наприклад, у введенні однієї, двох або трьох однократних доз складу, що складається з 1) 4-(трифторметил)аніліду 5-метилізоксазол-4-карбонової кислоти в кількості від 2 до 20мг, від 2 до 19,9мг, від 4,5 до 19,5мг, від 4,85 до 19мг, від 5 до 18мг, від 5 до 15мг, від 5 до 10мг, від 5 до 9,9мг, від 5 до 9,7мг або від 5 до 9мг і 2) N-(4-трифторметилфеніл)аміду 2-ціано-3-гідроксикротонової кислоти в кількості від 0,3% до 50%, переважно від 0,5% до 20%, зокрема, від 0,8% до 15%, особливо переважно від 1% до 5%, в усіх випадках розрахунок зроблений на вміст 4-(трифторметил)аніліду 5-метилізоксазол-4-карбонової кислоти, і 3) фармацевтичне прийнятний носій.

Процентні дані (%) для сполук 1 і 2 в усіх випадках дані у вагових відсотках.

Кількість активної компоненти залежить, природно, від числа однократних доз і також від хвороби, яка підлягає лікуванню Однократна доза може складатися також із декількох одиниць дози, що одночасно вводяться.

Приклад 1

Фармакологічні випробування

Артрита, що викликаються ад'ювантами (додатковими речовинами), модифікація по Перперу (Proc Soc exp Biol Med 137, 506, (1971))

У якості піддослідних тварин служать пацюки-самці штаму Льюїса (Мологард, Данія) із вагою від 160 до 200г Тварини одержують у перший день підшкірну ін'єкцію у основу хвоста з повним набором відповідних ад'ювантів, що містять суспензію мікобактерій (*Mycobacterium butyricum*) у твердому парафіновому маслі (Difco, 6мг/кг у парафіновому маслі, Merck) Сполуки 1 і 2 суспендують у карбоксиметилцелюлозі (1% у воді) і вводять орально Сполуку вводять один раз щодня з першого по дванадцятий день експерименту потім на вісімнадцятий день проводять визначення об'єму лап і артритного індексу.

5. Визначення артриту індексу:

- 10

15

20

25

30

35

40



45

50

55

60

65