



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **125756** (13) **C2**
(51) МПК (2022.01)**A61K 31/426** (2006.01)**A61K 31/277** (2006.01)**A61K 31/42** (2006.01)

A61P 25/00

A61P 37/00

A61P 37/06 (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: а 2019 10123	(72) Винахідник(и): Клозель Мартін (СН), Пузолі Летісія (СН)
(22) Дата подання заявки: 13.03.2018	(73) Володілець (володільці): АКТЕЛІОН ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ ЛТД, Gewerbestrasse 16, 4123 Allschwil, Switzerland (CH)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 02.06.2022	(74) Представник: Шакович Тетяна Іванівна, реєстр. №240
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Парижської конвенції: PCT/EP2017/055994	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2005/054215 A1, 16.06.2005 WO 2009/115954 A1, 24.09.2009 WO 01/60363 A1, 23.08.2001 WO 02/080897 A1, 17.10.2002 WO 2006/044741 A1, 27.04.2006 WO 2011/032929 A1, 24.03.2011 ELLWARDT ERIK ET AL, "Molecular mechanisms linking neuroinflammation and neurodegeneration in MS", EXPERIMENTAL NEUROLOGY, (201412), vol. 262, no. Part A, Sp. Iss. SI, pages 8 - 17
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Парижської конвенції: 14.03.2017	
(33) Код держави-учасниці Парижської конвенції, до якої подано попередню заявку: EP	
(41) Публікація відомостей про заявку: 10.12.2019, Бюл.№ 23	
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 01.06.2022, Бюл.№ 22	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/EP2018/056185, 13.03.2018	

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМБІНАЦІЯ, ЩО МІСТИТЬ ПОНЕСИМОД**(57) Реферат:**

Цей винахід стосується фармацевтичної комбінації, що містить перший активний інгредієнт, який являє собою понесимод, і другий активний інгредієнт, вибраний із групи, що складається з терифлуноміду й лефлуноміду.

UA 125756 C2

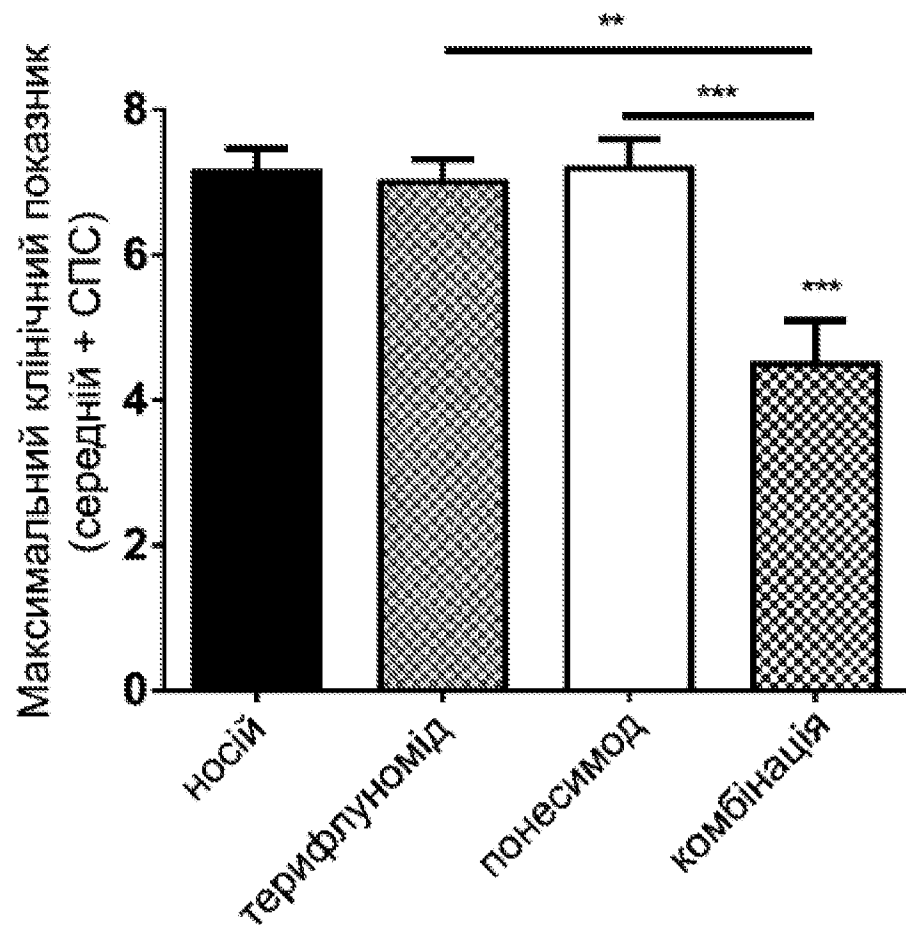


Fig. 2

Цей винахід стосується фармацевтичних комбінацій, що містять перший активний інгредієнт, який являє собою понесимод, і другий активний інгредієнт, вибраний із групи, що складається з терифлуноміду та лефлуноміду. Фармацевтичні комбінації за цим винаходом є придатними для профілактики й/або лікування пов'язаних із опосередкованою лімфоцитами активованою імунною системою захворювань або порушень у ссавців, особливо таких як люди.

Опис фігур

Фіг. 1. Середній клінічний показник у щурів з гострим монофазним ЕАЕ, яким з дня 0 один раз на добу вводили понесимод, терифлуномід або їх комбінацію. Дані представлені у вигляді середніх значень + СПС; n=10-20/група. ЕАЕ експериментальний аутоімунний енцефаломієліт; СПС - стандартна похибка середнього.

Фіг. 2. Вплив понесимоду, терифлуноміду або їх комбінації на тяжкість гострого монофазного захворювання ЕАЕ у щурів представлено у вигляді максимального клінічного показника, досягнутого впродовж 21 дня дослідження. Дані представлені у вигляді середніх значень + СПС; n=10-20/група.

** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ з використанням критерію Краскела - Уолліса, з наступним використанням критерію множинних порівнянь Данна.

Фіг. 3. Середня маса тіла щурів з гострим монофазним ЕАЕ, яким з дня 0 один раз на добу вводили понесимод, терифлуномід або їх комбінацію. Дані представлені у вигляді середніх значень + СПС; n=10-20/група.

Фіг. 4. Вплив понесимоду, терифлуноміду або їх комбінації на середній показник зниження маси тіла (у відсотках), за 21 день дослідження в моделі гострого монофазного ЕАЕ у щурів. Дані представлені у вигляді середніх значень + СПС; n=10-20/група.

** $p < 0,01$ з використанням критерію Краскела - Уолліса, з наступним використанням критерію множинних порівнянь Данна.

Опис винаходу

1) У першому варіанті втілення цей винахід стосується фармацевтичної комбінації, що містить перший активний інгредієнт, який являє собою понесимод, і другий активний інгредієнт, вибраний із групи, що складається з терифлуноміду та лефлуноміду.

Понесимод (хімічна назва: (R)-5-[3-хлор-4-(2,3-дигідроксипропокс)-бенз[Z]іліден]-2-([Z]-пропіліміно)-3-о-толїлтіазолідин-4-он) являє собою селективний агоніст рецептора S1P₁, причому його прийом всередину призводить до послідовного, стійкого й дозозалежного зменшення кількості лімфоцитів у периферичній крові. Понесимод був описаний як придатний для лікування й/або профілактики захворювань або порушень, пов'язаних з активованою імунною системою (див., наприклад, WO 2005/054215 і WO 2009/115954). Зокрема, під час клінічних досліджень фази II було продемонстровано, що понесимод має клінічні переваги у пацієнтів з хронічним бляшковим псоріазом від помірного до тяжкого ступеня й у пацієнтів з рецидивуючим-ремітуючим розсіяним склерозом. Наразі відбувається клінічна розробка фази III понесимоду для лікування рецидивуючого розсіяного склерозу. Понесимод можна отримати відповідно до будь-якої методики, описаної у WO 2005/054215, WO 2008/062376 і WO 2014/027330.

Терифлуномід (хімічна назва: (Z)-2-ціано-3-гідрокси-бут-2-єнова кислота-(4-трифторметилфеніл)-амід) був описаний у патентах США US 4,965,276, US 5,459,163 і US 5,679,709 як такий, що володіє імуномодуючими властивостями і є придатним для лікування хронічних реакцій "трансплантат проти хазяїна" і аутоімунних захворювань, таких як системний червоний вовчак. У WO 02/080897 описано, що терифлуномід є придатним для лікування розсіяного склерозу. Зокрема, терифлуномід (Aubagio®) був схвалений для лікування рецидивуючих форм розсіяного склерозу. Терифлуномід можна отримати відповідно до методик, відомих у цій галузі, наприклад, як описано в US 6,894,184. 2-Ціано-3-гідрокси-бут-2-єнова кислота-(4-трифторметилфеніл)-амід може піддаватися взаємоперетворенню між Z- та E-стереоізомерами, причому Z-єнол являє собою найбільш стабільну і, таким чином, найбільш переважну форму.

Лефлуномід (хімічна назва: 5-метил-N-(4-(трифторметил)феніл)ізоксазол-4-карбоксамід) був описаний у загальному вигляді в патенті США US 4,087,535 і конкретно в US 4,284,786, де було розкрито що сполуку можна застосовувати для лікування розсіяного склерозу. In vivo лефлуномід метаболізується з утворенням активного метаболіту терифлуноміду, який відповідає за активність лефлуноміду in vivo. Лефлуномід (Arava®) був схвалений для лікування дорослих пацієнтів з активним ревматоїдним артритом і активним псоріатичним артритом. Лефлуномід можна отримати відповідно до методик, відомих у цій галузі, наприклад, як описано в US 4,284,786.

2) Додатковий варіант втілення винаходу стосується фармацевтичної комбінації за варіантом втілення 1), причому перший активний інгредієнт являє собою понесимод, а другий активний інгредієнт являє собою терифлуномід.

3) Додатковий варіант втілення винаходу стосується фармацевтичної комбінації за варіантом втілення 1), причому перший активний інгредієнт являє собою понесимод, а другий активний інгредієнт являє собою лефлуномід.

4) Додатковий варіант втілення винаходу стосується фармацевтичної комбінації за будь-яким одним із варіантів втілення 1)-3), причому перший і другий активні інгредієнти містяться в одній фармацевтичній композиції.

В окремому випадку варіанта втілення 4), коли, наприклад, перший активний інгредієнт вводять один раз на добу, а другий інгредієнт вводять двічі на добу, тільки одна з двох необхідних для введення за добу фармацевтичних композицій буде містити обидва перший і другий активні інгредієнти, тоді як інша буде містити тільки другий активний інгредієнт. Перший і другий активні інгредієнти вводять переважно один раз на добу.

Крім того, у випадку фармацевтичної комбінації за варіантом втілення 4), коли згідно з конкретним режимом дозування спочатку вводять перший і/або другий активний інгредієнт (див., наприклад, режими підвищення дози понесимоду, описані у WO 2009/115954 і WO 2016/091996), фармацевтичні композиції, необхідні для початкового режиму дозування, будуть містити кількості активного інгредієнта, необхідні для різних етапів режиму дозування.

5) Додатковий варіант втілення винаходу стосується фармацевтичної комбінації за будь-яким одним із варіантів втілення 1)-3), причому перший і другий активні інгредієнти містяться в окремих фармацевтичних композиціях.

Якщо перший і другий активні інгредієнти містяться в окремих фармацевтичних композиціях, їх можна вводити одночасно, послідовно або окремо; окремі фармацевтичні композиції вводять переважно одночасно або послідовно, головним чином послідовно. У випадку, коли перший активний інгредієнт вводять, наприклад, один раз на добу, а другий активний інгредієнт - двічі на добу, тоді окремі фармацевтичні композиції вводять переважно один раз на добу одночасно або послідовно, головним чином послідовно. У разі послідовного або окремого введення окремі фармацевтичні композиції можуть буди введені в одному чи в іншому порядку. Кількість введень на добу для окремих фармацевтичних композицій може бути однаковою або різною. Наприклад, одну фармацевтичну композицію можна вводити один раз на добу, а іншу фармацевтичну композицію можна вводити один раз або двічі на добу. Окремі фармацевтичні композиції переважно вводять один раз на добу. Крім того, окремі фармацевтичні композиції можна вводити через ті самі або різні шляхи введення, переважно одним і тим самим шляхом введення. Найбільш переважно, окремі фармацевтичні композиції вводять перорально.

6) Додатковий варіант втілення винаходу стосується фармацевтичної комбінації за будь-яким одним із варіантів втілення 1)-5) для застосування як лікарського препарату.

7) Додатковий варіант втілення винаходу стосується фармацевтичної комбінації за будь-яким одним із варіантів втілення 1)-5) для застосування для профілактики або лікування, переважно лікування, захворювання або порушення, пов'язаного з опосередкованою лімфоцитами активованою імунною системою.

8) Додатковий варіант втілення винаходу стосується фармацевтичної комбінації за будь-яким одним із варіантів втілення 1)-5) для застосування для профілактики або лікування, переважно лікування, захворювання або порушення, вибраного з групи, що складається з відторгнення трансплантованих органів, таких як нирка, печінка, серце, легеня, підшлункова залоза, рогівка й шкіра; реакції "трансплантат проти хазяїна"; аутоімунних синдромів, що включають ревматоїдний артрит, розсіяний склероз, запальні захворювання кишечника, такі як хвороба Крона й виразковий коліт, псоріаз, псоріатичний артрит, тиреоїдит, такий як тиреоїдит Хашимото й увео-ретиніт; atopічних захворювань, таких як риніт, кон'юнктивіт і дерматит; астми; цукрового діабету I типу; постінфекційних аутоімунних захворювань, включно з ревматичною лихоманкою й постінфекційним гломерулонефритом; солідних видів раку і метастазів пухлин.

9) Додатковий варіант втілення винаходу стосується фармацевтичної комбінації за будь-яким одним із варіантів втілення 1)-5) для застосування для профілактики або лікування, переважно лікування, захворювання або порушення, вибраного з групи, що складається з відторгнення трансплантованих органів, вибраних з нирки, печінки, серця та легені; реакції "трансплантат проти хазяїна"; аутоімунних синдромів, вибраних з-поміж ревматоїдного артрити, розсіяного склерозу, псоріазу, псоріатичного артрити, хвороби Крона і тиреоїдиту Хашимото; і atopічних дерматитів.

10) Переважний варіант втілення винаходу стосується фармацевтичної комбінації за будь-яким одним із варіантів втілення 1)-5) для застосування для профілактики або лікування,

допоміжну речовину; і другу фармацевтичну композицію, яка містить терифлуномід або лефлуномід і принаймні одну терапевтично інертну допоміжну речовину.

23) Додатковий варіант втілення стосується складеного набору за варіантом втілення 22), причому друга фармацевтична композиція містить терифлуномід і принаймні одну терапевтично інертну допоміжну речовину.

24) Додатковий варіант втілення стосується складеного набору за варіантом втілення 22), причому друга фармацевтична композиція містить лефлуномід і принаймні одну терапевтично інертну допоміжну речовину.

25) Додатковий варіант втілення винаходу стосується складеного набору за будь-яким одним із варіантів втілення 22)-24), який додатково містить інструкції для одночасного, послідовного або окремого введення фармацевтичних композицій.

26) Додатковий варіант втілення винаходу стосується складеного набору за до будь-яким одним з варіантів втілення 22)025) для застосування як лікарського препарату.

27) Додатковий варіант втілення винаходу стосується складеного набору за будь-яким одним із варіантів втілення винаходу 22)-25) для застосування для профілактики або лікування, переважно лікування, захворювання або порушення, зазначеного в будь-якому одному із варіантів втілення 7)-13).

28) Додатковий варіант втілення винаходу стосується застосування понесимоду та другого активного інгредієнта, вибраного з групи, що складається з терифлуноміду або лефлуноміду, для виробництва лікарського препарату для застосування у профілактиці або лікуванні, переважно лікуванні, захворювання або порушення, зазначених в будь-якому одному із варіантів втілення 7)-13).

29) Додатковий варіант втілення винаходу стосується застосування за варіантом втілення 28), причому другий активний інгредієнт являє собою терифлуномід.

30) Додатковий варіант втілення винаходу стосується застосування за варіантом втілення 28), причому другий активний інгредієнт являє собою лефлуномід.

31) Додатковий варіант втілення винаходу стосується застосування понесимоду для виробництва лікарського препарату для застосування, у комбінації з другим лікарським засобом, що містить терифлуномід або лефлуномід, для профілактики або лікування, переважно лікування, захворювання або порушення, зазначеного в будь-якому одному із варіантів втілення 7)-13).

32) Додатковий варіант втілення винаходу стосується застосування за варіантом втілення 31), причому другий лікарський препарат містить терифлуномід.

33) Додатковий варіант втілення винаходу стосується застосування за варіантом втілення 31), причому другий лікарський препарат містить лефлуномід.

34) Додатковий варіант втілення винаходу стосується застосування терифлуноміду або лефлуноміду для виробництва лікарського препарату для застосування, у комбінації з другим лікарським засобом, що містить понесимод, для профілактики або лікування, переважно лікування, захворювання або порушення, зазначеного в будь-якому одному із варіантів втілення 7)-13).

35) Додатковий варіант втілення винаходу стосується застосування терифлуноміду для виробництва лікарського препарату для застосування, у комбінації з другим лікарським засобом, що містить понесимод, для профілактики або лікування, переважно лікування, захворювання або порушення, зазначеного в будь-якому одному із варіантів втілення 7)-13).

36) Додатковий варіант втілення винаходу стосується застосування лефлуноміду для виробництва лікарського препарату для застосування, у комбінації з другим лікарським засобом, що містить понесимод, для профілактики або лікування, переважно лікування, захворювання або порушення, зазначеного в будь-якому одному із варіантів втілення 7)-13).

Таким чином, на підставі залежностей різних варіантів втілення 1)-36), розкритих в цьому документі вище, є можливими й передбачаються наступні залежні варіанти втілення, які при цьому конкретно розкриті в індивідуальній формі: 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 і 33+31.

У вище наведеному списку цифри стосуються варіантів втілення відповідно до їх нумерації, що пропонується в цьому документі, тоді як «+» позначає залежність від іншого варіанта втілення. Різні окремі варіанти втілення розділені комами. Іншими словами, вираз "6+4 + 1", наприклад, стосується варіанту втілення 6), що залежить від варіанту втілення 4), що залежить від варіанту втілення 1), тобто варіант втілення "6+4 + 1" відповідає фармацевтичній комбінації за варіантом втілення 1), яка додатково обмежена ознаками варіантів втілення 4) і 6).

Визначення, що пропонуються в цьому документі, призначені для однорідного застосування до об'єкту винаходу, визначеного в будь-якому одному з варіантів втілення 1)-36), і, відповідним чином, у всьому описі і формулі винаходу, якщо інше явно викладене визначення не надає більш широке або більш вузьке визначення. Слід розуміти, що визначення або переважне визначення терміну або виразу визначає і може замінити відповідний термін або вираз незалежно від будь-якого визначення або бажаного визначення будь-якого або всіх інших термінів або виразів, визначених у цьому документі (і в комбінації з ними).

Будь-яке посилання в цьому документі на активний інгредієнт понесимод, терифлуномід або лефлуномід слід розуміти як посилання на такий активний інгредієнт у будь-якій формі (у випадку терифлуноміду також у Е-енольній формі і у вигляді сумішей Z- і Е-енольних форм, переважно у Z-енольній формі), що є придатною для застосування у фармацевтичних композиціях, включно з активним інгредієнтом у вільній формі або у формі фармацевтично прийнятної солі, а також у формі гідрату або сольвату, або сумішей будь-яких придатних форм. Такі форми також охоплюють усі типи та поліморфні варіанти кристалічних форм активного інгредієнта (або суміші будь-яких таких кристалічних форм), включно з кристалічними формами активного інгредієнта в неіонній або іонній формі, необов'язково разом з одним або більше органічними й/або неорганічними компонентами в неіонній або іонній формі, такими як, наприклад, кристалічні форми простої сполуки, а також гідрати, сольвати й солі (включно з гідратами й сольватами солей) сполук і співкристалів (коли активний інгредієнт або його сіль можна кристалізувати спільно з однією або більше формами співкристалів, необов'язково разом з водою й/або розчинником), включно з іонними співкристалами, за умови, що кристалічні форми є придатними для використання у фармацевтичних композиціях.

У переважному варіанті втілення будь-яке посилання на активний інгредієнт понесимод, терифлуномід або лефлуномід означає посилання на такий активний інгредієнт у вільній формі, тобто не у формі солі.

В іншому переважному варіанті втілення будь-яке посилання на понесимод означає посилання на понесимод у кристалічній формі А або С, найбільш переважно в кристалічній формі С. Отримання кристалічних форм А і С понесимоду розкрито у WO 2010/046835.

Термін "фармацевтично прийнятна (і) сіль (солі)" стосується солей, які зберігають бажану біологічну активність обговорюваної сполуки винаходом і проявляють мінімальні небажані токсикологічні ефекти. Такі солі включають неорганічні або органічні кислоти й/або солі приєднання основи залежно від присутності основних і/або кислотних груп у обговорюваній сполуці. Для посилання див., наприклад Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use., P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Eds.), Wiley-VCH, 2008 і Pharmaceutical Salts and Co-crystals, Johan Wouters and Luc Quéré (Eds.), RSC Publishing, 2012.

Термін "фармацевтична комбінація" у контексті цього документа стосується комбінації двох або більше, переважно двох активних інгредієнтів, причому активні інгредієнти містяться в одній фармацевтичній композиції або в окремих фармацевтичних композиціях.

Термін "активний інгредієнт" у контексті цього документа стосується фармацевтично активного компонента фармацевтичної композиції. Приклади активних інгредієнтів у контексті цього документа являють собою понесимод, терифлуномід і лефлуномід.

Термін "одночасний" або "одночасно", використовуваний щодо введення активних інгредієнтів або фармацевтичних композицій, означає, що введення першого активного інгредієнта (або, відповідно, першої фармацевтичної композиції) все ще триває, коли починають введення другого активного інгредієнта (або, відповідно, другої фармацевтичної композиції). Зокрема термін "одночасний" або "одночасно" означає, що два активних інгредієнти (або, відповідно, дві фармацевтичні композиції) вводять у один і той самий час, тобто з тим самим часом початку й завершення, як це відбувається наприклад, у разі введення двох активних інгредієнтів, що містяться в одній фармацевтичній композиції.

Термін "попередній" або "попередньо", використовуваний щодо введення активних інгредієнтів або фармацевтичних композицій, означає, що введення другого активного інгредієнта (або, відповідно, другої фармацевтичної композиції) починають менше ніж через

одну годину після завершення введення першого активного інгредієнта (або, відповідно, першої фармацевтичної композиції).

Термін "окреми" або "окремо", коли використовується по відношенню до введення активних інгредієнтів або фармацевтичних композицій, означає, що введення другого активного інгредієнту (або, відповідно, другої фармацевтичної композиції) починають через одну годину або більше (і до приблизно дванадцяти годин, до приблизно 24 годин або до приблизно 7 днів) після завершення введення першого активного інгредієнта (або, відповідно, першої фармацевтичної композиції).

Вирази "слід вводити в комбінації" або "для застосування в комбінації" означає одночасне, послідовне або окреме, переважно послідовне, введення фармацевтичних композицій/лікарських препаратів.

Термін "шлях введення" в контексті цього документа стосується шляху, яким активний інгредієнт (наприклад, у формі фармацевтичної композиції в конкретній лікарській формі) надходить в організм. Активні інгредієнти можна вводити шляхом ентерального (зокрема перорального) або парентерального введення (включно з місцевим нанесенням або інгаляцією). Приклади лікарських форм, які можна застосовувати для введення активних інгредієнтів, являють собою таблетки, капсули, пігулки, порошки, розчини, суспензії, емульсії, ін'єкційні водні або масляні розчини або суспензії, супозиторії, креми, гелі, вушні або очні краплі, назальний спрей, шкірні пластирі або аерозолі. Такі лікарські форми для перорального введення, як таблетки, капсули, пігулки, розчини або суспензії, є переважними. Якщо два активних інгредієнти містяться в окремих фармацевтичних композиціях, вказані окремі фармацевтичні композиції можуть бути введені тими самими або різними шляхами введення, з використанням тих самих або різних лікарських форм. Найбільш переважно, понесимод, терифлуномід і лефлуномід вводять перорально, зокрема у формі таблеток.

Для ясності, рецидивуючий розсіяний склероз означає рецидивуючу форму розсіяного склерозу, яка включає форми розсіяного склерозу з рецидивами. Приклади рецидивуючого розсіяного склерозу являють собою рецидивуючий-ремітуючий розсіяний склероз, вторинний прогресуючий розсіяний склероз із рецидивами та прогресуючий рецидивуючий розсіяний склероз.

Виробництво фармацевтичних композицій може бути здійснено способом, який буде знайомий будь-якому фахівцю в цій галузі (див., наприклад, Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition (2005), Part 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [опубліковано Lippincott Williams & Wilkins]) шляхом введення понесимоду й/або другого активного інгредієнта, вибраного з групи, що складається з терифлуноміду і лефлуноміду, необов'язково в комбінації з іншими терапевтично цінними речовинами, у галеновій формі введення разом з придатними, нетоксичними, інертними, терапевтично сумісними твердими або рідкими матеріалами носіїв і, за бажання, звичайними фармацевтичними ад'ювантами. Конкретні препарати терифлуноміду описані, наприклад, у WO 2011/032929.

Переважна підтримувальна доза понесимоду у разі його застосування як монотерапії, особливо для лікування розсіяного склерозу, становить 20 мг перорально один раз на добу. Терифлуномід схвалений для лікування пацієнтів з рецидивуючими формами розсіяного склерозу в дозах 7 мг або 14 мг перорально один раз на добу. Лефлуномід схвалений для лікування дорослих з активним ревматоїдним артритом у рекомендованій підтримувальній дозі від 10 мг до 20 мг перорально один раз на добу, і для лікування дорослих із активним псоріатичним артритом у рекомендованій підтримувальній дозі 20 мг перорально один раз на добу.

Оптимальне дозування (тобто величина дози й частота введення) для кожного з двох активних інгредієнтів фармацевтичних комбінацій за цим винаходом може змінюватися залежно від шляху введення, лікарської форми, захворювання або порушення, що лікують, і застосування конкретного другого активного інгредієнта. Зокрема, фармацевтичні комбінації, аналогічні комбінаціям за цим винаходу, які проявляють додаткові сприятливі ефекти, такі як синергізм, мають перевагу в тому, що залежно від вибраного дозування активних інгредієнтів фармацевтичної комбінації вони дозволяють досягти кращої ефективності з одночасним збереженням прийняттого/порівнянного або навіть покращеного профілю безпечності, або досягти не меншої ефективності з одночасним покращенням профілю безпечності порівняно з введенням окремих активних інгредієнтів фармацевтичної комбінації як монотерапії.

Додатково доза й/або частота введення першого й/або другого активного інгредієнта фармацевтичної комбінації під час початкової фази та більш пізньої фази лікування можуть бути різними. Переважні режими дозування понесимоду були розкриті у WO 2009/115954 і WO

2016/091996. При псоріатичному артриті, наприклад, терапію лефлуномідом починають з навантажувальної дози, що становить 100 мг один раз на добу впродовж 3 діб.

Цей винахід також включає мічені ізотопами, особливо мічені ^2H (дейтерієм) активні інгредієнти, причому активні інгредієнти є ідентичними активним інгредієнтам за цим винаходом, за винятком того, що один або більше атомів замінені атомом, що має той самий атомний номер, але атомну масу, відмінну від атомної маси, що зазвичай зустрічається в природі. Мічені ізотопами, особливо мічені ^2H (дейтерієм) активні інгредієнти та їхні фармацевтично прийнятні солі знаходяться в межах обсягу цього винаходу. Заміщення атому водню більш важким ізотопом ^2H (дейтерієм) може призвести до більшої метаболічної стабільності, призводячи, наприклад, до збільшеного часу напівжиття *in-vivo*, і/або зменшення потреби в дозі, і/або можуть зменшувати утворення небажаних метаболітів, призводячи, наприклад, до покращеного профілю безпеки. В одному варіанті втілення тільки один з двох активних інгредієнтів фармацевтичної комбінації є міченим ізотопами. У переважному варіанті втілення винаходу активні інгредієнти не є міченими ізотопами, або один активний інгредієнт не є міченим ізотопами, а інший активний інгредієнт є міченим тільки одним або більше атомами дейтерію, або кожен з обох активних інгредієнтів є мічений тільки одним або більше атомами дейтерію. У найбільш переважному варіанті втілення активні інгредієнти взагалі не є міченими ізотопами. Мічені ізотопами активні інгредієнти можуть бути отримані аналогічно способам, описаним для немічених ізотопами активних інгредієнтів, але з використанням відповідного ізотопного варіанту придатних реагентів або вихідних матеріалів.

Термін "приблизно", розташований перед числовим значенням "X", у цій заявці позначає інтервал від "X мінус 10 % X" до "X плюс 10 % X".

Біологічний аналіз

Ефективність терифлуноміду й понесимоду в гострих монофазних моделях експериментального аутоімунного енцефаломієліту (EAE) може бути визначена в пробному експерименті.

Самок щурів Lewis імунізують емульсією основного білка мієліну (MBP) морської свинки в повному ад'юванті Фрейнда. MBP вводять у вигляді підшкірної ін'єкції в загальній дозі 200 мікрограмів на щура у дві ділянки (права лапа й основа хвоста). У межах періоду 10 діб у щурів розвиваються ознаки паралічу, який оцінюватимуть за шкалою від 0 до 15 за результатами оцінки хвоста і кожної кінцівки окремо відповідно до способу, спочатку описаному у Weaver A. et al., FASEB J., 2005, 19(12): 1668–1670. Захворювання має гострий монофазний перебіг з самостійними ремісіями. Зазвичай на 21 день клінічні показники досягають значень нижче 3,0 балів.

Починаючи з дня індукції захворювання (день 0), групам щурів по 10 особин перорально вводили різні дози терифлуноміду в діапазоні від 1 мг/кг до 10 мг/кг один раз на добу (1 р/д) або понесимод у дозі 30 мг/кг один раз на добу. Клінічні показники оцінюють щоденно, і розвиток захворювання порівнюють між щурами, яким вводять носій, та щурами, яким вводять терифлуномід або понесимод (носій: 0,5 % метилцелюлози/0,5 % Tween® 80/вода). Паралельно здійснюється щоденний контроль маси тіла щурів для спостереження за загальним станом здоров'я. Показники аналізу крові, включно з кількістю лімфоцитів, вимірюють у 3 різних моменти часу: 6 і 24 години після перорального введення через зонд у день 20 і наприкінці експерименту в день 21, через 3 години після введення. Для визначення концентрацій сполук і для вимірювання білкових маркерів можна брати зразки плазми.

На підставі першого пробного експерименту, описаного вище, для експерименту визначення ефективності комбінації вибирали одну дозу терифлуноміду. Вибрана доза здійснює частковий вплив на показники EAE: сильна затримка початку захворювання без впливу на тяжкість захворювання (доза: 1 мг/кг). Понесимод в дозі 30 мг/кг показав часткове зменшення кількості лімфоцитів упродовж 24 годин.

Експеримент визначення ефективності комбінації виконують у тій самій моделі EAE у щурів, описаній для першого пробного експерименту. Він складається з чотирьох груп лікування:

1. Носій (0,5 % метилцелюлози/0,5 % Tween® 80/вода) один раз на добу 0.

2. Терифлуномід (1 мг/кг) один раз на добу з дня 0.

3. Понесимод (30 мг/кг) один раз на добу з дня 0.

4. Терифлуномід (1 мг/кг) один раз на добу з дня 0 + понесимод (30 мг/кг) один раз на добу з дня 0.

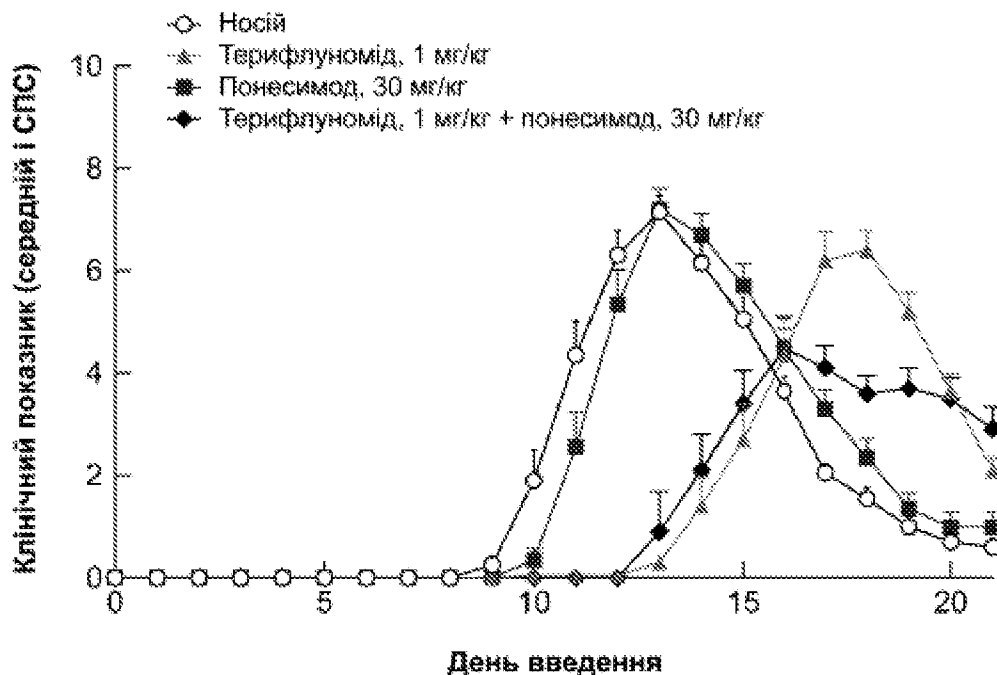
Прижиттєві та завершальні кінцеві точки є аналогічними описаним для першого пробного експерименту.

Ціль цього експерименту - показати, що в моделі EAE комбінація дози понесимоду, яка є частково ефективною щодо впливу на число лімфоцитів, демонструє синергізм або додаткову користь з частково ефективною дозою терифлуноміду.

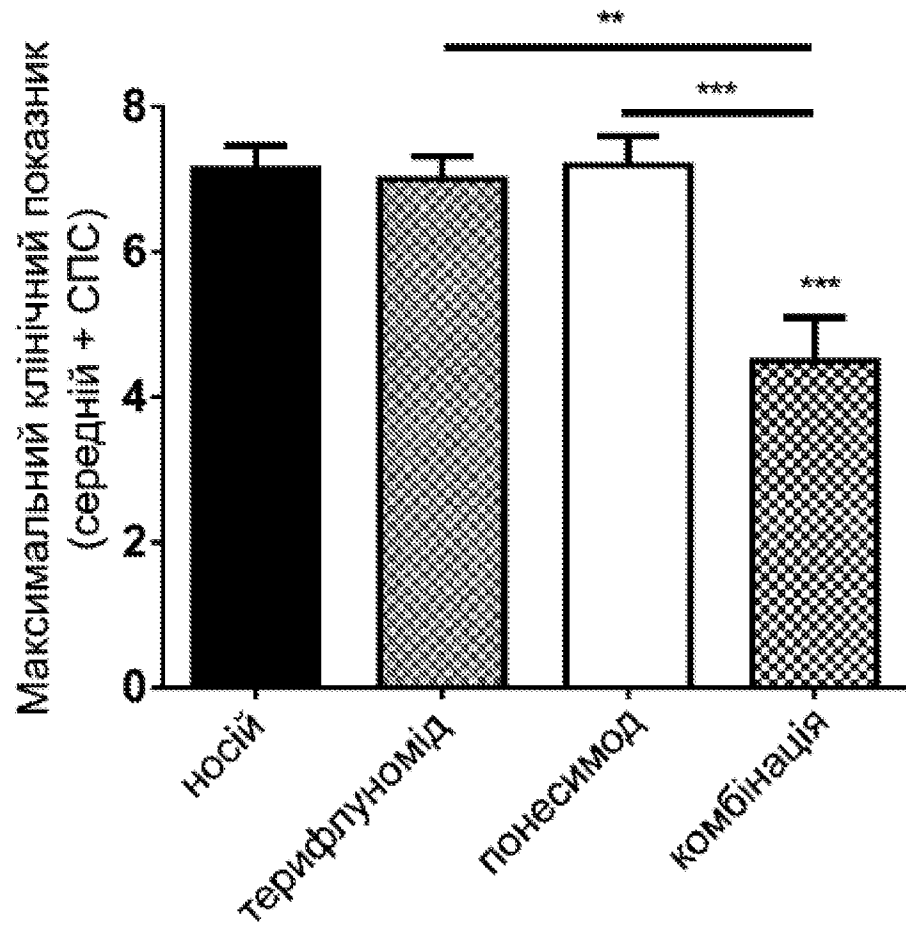
Результати експерименту ефективності комбінації представлені на Фіг. 1-4. Дані, зібрані в пробному експерименті, є схожими з тими, що були отримані в дослідженні комбінації, а тому використовуються для збільшення розміру груп монотерапії з метою підвищення чутливості, як описано в Bate S. et al., PLoS One., 2014, 9(12): e114872. Як показано на Фіг. 1, окремо обидві сполуки, понесимод і терифлуномід, демонструють помірну ефективність щодо клінічного перебігу EAE в монофазній моделі EAE у щурів. Понесимод (30 мг/кг) продемонстрував помірний вплив під час висхідної фази (Фіг. 1) і зменшення зниження маси тіла (Фіг. 3 і Фіг. 4). Терифлуномід, який застосовують як монотерапію, здійснює частковий вплив на показники EAE: сильна затримка початку захворювання без впливу на тяжкість захворювання (Фіг. 1 і Фіг. 2). У разі комбінації спостерігаються переваги для кожної з двох сполук. Як показано на Фіг. 2, у разі комбінації дві сполуки продемонстрували синергічну ефективність щодо тяжкості захворювання, тоді як монотерапія понесимодом або терифлуномідом була неефективною.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

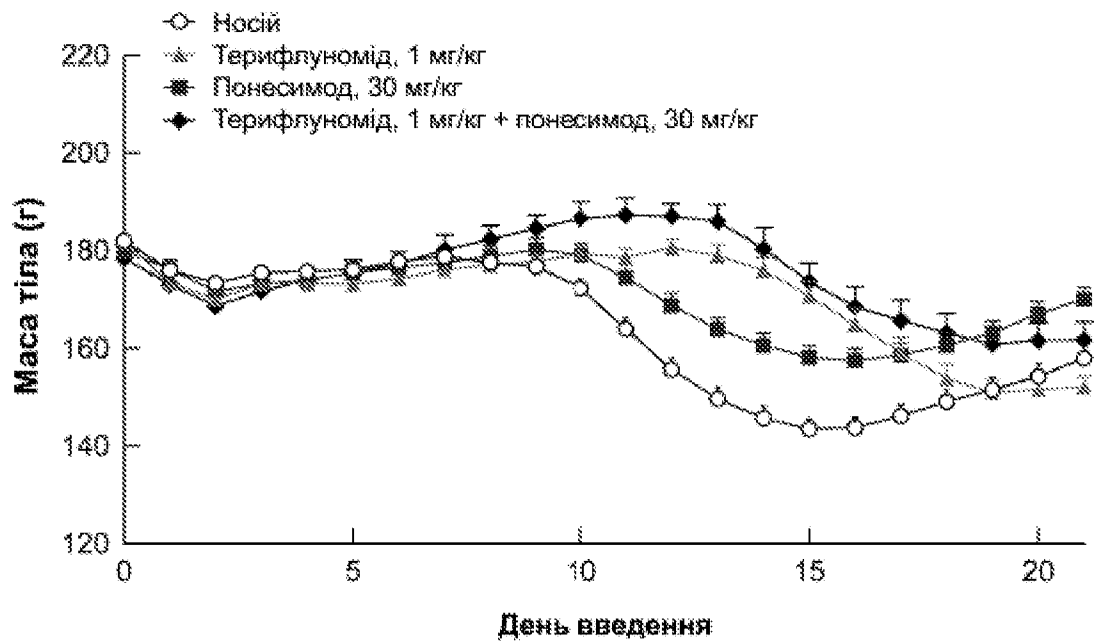
1. Фармацевтична комбінація, що містить перший активний інгредієнт, який являє собою понесимод, і другий активний інгредієнт, вибраний із групи, що складається з терифлуноміду й лефлуноміду.
2. Фармацевтична комбінація за п. 1, яка **відрізняється** тим, що перший активний інгредієнт являє собою понесимод, а другий активний інгредієнт являє собою терифлуномід.
3. Фармацевтична комбінація за п. 1, яка **відрізняється** тим, що перший активний інгредієнт являє собою понесимод, а другий активний інгредієнт являє собою лефлуномід.
4. Фармацевтична комбінація за будь-яким із пп. 1-3, яка **відрізняється** тим, що перший і другий активні інгредієнти містяться в одній фармацевтичній композиції.
5. Фармацевтична комбінація за будь-яким із пп. 1-3, яка **відрізняється** тим, що перший і другий активні інгредієнти містяться в окремих фармацевтичних композиціях.
6. Фармацевтична комбінація за будь-яким із пп. 1-5 для застосування в лікуванні розсіяного склерозу.
7. Фармацевтична комбінація за будь-яким із пп. 1-5 для застосування в лікуванні рецидивуючого розсіяного склерозу.
8. Фармацевтична комбінація за будь-яким із пп. 1-5 для застосування в лікуванні рецидивуючого-ремітуючого розсіяного склерозу.



Фіг. 1



Фіг. 2



Фіг. 3

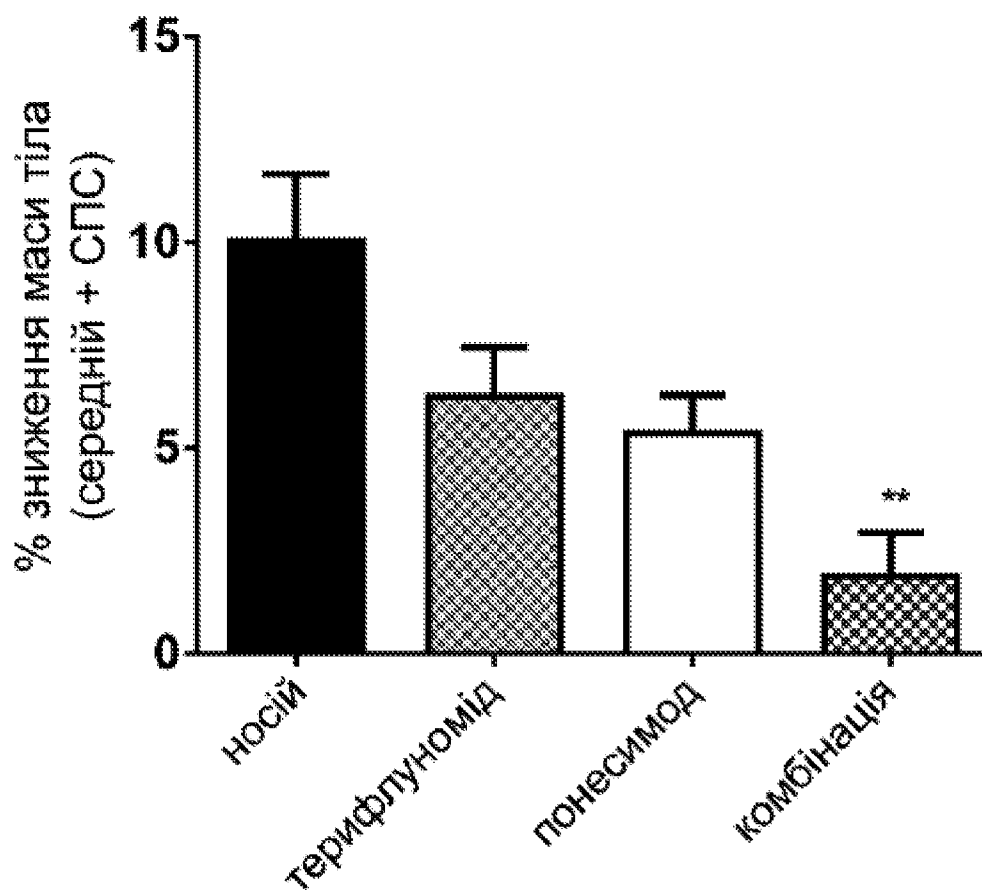


Fig. 4