



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **122063** (13) **C2**
(51) МПК (2020.01)**A61K 31/22** (2006.01)
A61K 31/225 (2006.01)
A61K 31/27 (2006.01)
A61K 31/4015 (2006.01)
A61K 31/426 (2006.01)
A61P 25/00
A61P 37/06 (2006.01)МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

(21) Номер заявки: а 2017 07085	(72) Винахідник(и): Клозель Мартін (СН), Пялі Лука (СН)
(22) Дата подання заявки: 10.12.2015	(73) Власник(и): АКТЕЛІОН ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ ЛТД, Gewerbestrasse 16, 4123 Allschwil, Switzerland (СН)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 11.09.2020	(74) Представник: Шпакович Тетяна Іванівна, реєстр. №240
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: PCT/EP2014/077469	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2009/115954 A1, 24.09.2009 WO 2010/046835 A1, 29.04.2010 EP 2316430 A1, 04.05.2011 EP 2137537 A2, 30.12.2009 WO 2014/031844 A1, 27.02.2014 WO 2014/031892 A1, 27.02.2014 WO 2014/071371 A1, 08.05.2014 WO 2010/022177 A2, 25.02.2010 US 8669281 B1, 11.03.2014 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, (20110301), vol. 76, no. 9, Suppl. 4, ISSN 0028-3878, page A387, XP008164466
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 11.12.2014	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: EP	
(41) Публікація відомостей про заявку: 11.09.2017, Бюл.№ 17	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.09.2020, Бюл.№ 17	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору PCT: PCT/EP2015/079311, 10.12.2015	

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМБІНАЦІЯ, ЩО МІСТИТЬ СЕЛЕКТИВНИЙ АГОНІСТ РЕЦЕПТОРА S1P1**(57) Реферат:**

Даний винахід стосується фармацевтичної комбінації, яка містить перший активний інгредієнт, яким є (R)-5-[3-хлор-4-(2,3-дигідроксипропокси)-бенз[Z]иліден]-2-([Z]-пропіліміно)-3-о-толліптазолідин-4-он або його фармацевтично прийнятна сіль, та другий активний інгредієнт, який вибраний з групи, яка включає метилфумарат, диметилфумарат, (N,N-діетилкарбамоїл)метилметил-(2E)бут-2-ен-1,4-діоат та 2-(2,5-діокспіролідин-1-іл)етилметил-(2E)бут-2-ен-1,4-діоат або його фармацевтично прийнятну сіль.

UA 122063 C2

Даний винахід відноситься до фармацевтичної комбінації, що містить перший активний інгредієнт, яким є (R)-5-[3-хлор-4-(2,3-дигідроксипропокси)-бенз[З]иліден]-2-([Z]-пропіліміно)-3-о-толїлтіазолідин-4-он або його фармацевтично прийнятна сіль, та другий активний інгредієнт, який вибраний із групи, що включає метилфумарат, диметилфумарат, (N, N-діетилкарбамоїл)-метилметил-(2E)бут-2-ен-1,4-діоат та 2-(2,5-діоксопіролідин-1-іл)етилметил-(2E)бут-2-ен-1,4-діоат або його фармацевтично прийнятну сіль.

Опис креслення

ФІГ. 1: Ефективність понесимоду, DMF або їх комбінації для щурів, що страждають на EAE (n=11/група). Клінічну оцінку проводив щодня незалежний експерт за сліпою схемою. SEM = стандартна похибка середнього.

Опис винаходу

1) У першому варіанті здійснення даний винахід відноситься до фармацевтичної комбінації, що містить перший активний інгредієнт, яким є (R)-5-[3-хлор-4-(2,3-дигідроксипропокси)-бенз[З]иліден]-2-([Z]-пропіліміно)-3-о-толїлтіазолідин-4-он (нижче у даному винаході, що також називається "сполукою 1") або його фармацевтично прийнятну сіль, та другий активний інгредієнт, який вибраний із групи, що включає метилфумарат, диметилфумарат, (N, N-діетилкарбамоїл)метилметил-(2E)бут-2-ен-1,4-діоат та 2-(2,5-діоксопіролідин-1-іл)етилметил-(2E)бут-2-ен-1,4-діоат або його фармацевтично прийнятну сіль.

У документі WO2010/046835 розкриті різні кристалічні форми сполуки 1; слід розуміти, що у обсяг даного винаходу входить сполука 1 у будь-якій формі, включаючи аморфну, а також кристалічні форми сполуки 1. Також слід розуміти, що кристалічні форми сполуки 1 включають усі типи кристалічних форм сполуки 1, включаючи поліморфні форми однієї молекули, сольвати та гідрати, молекулярні солі та спільні кристали (коли ту саму молекулу можна спільно кристалізувати з різними засобами утворення спільних форм) за умови, що вони є підходящими для фармацевтичного введення. У кращому варіанті здійснення сполука 1 знаходиться у кристалічній формі А або С, як це описане у документі WO2010/046835, знаходиться у кристалічній формі С.

Також слід розуміти, що у обсяг даного винаходу входять метилфумарат, диметилфумарат, (N, N-діетилкарбамоїл)метилметил-(2E)бут-2-ен-1,4-діоат та 2-(2,5-діоксопіролідин-1-іл)етилметил-(2E)бут-2-ен-1,4-діоат у будь-якій формі, включаючи аморфну, а також кристалічні форми, як це описано для сполуки 1 у попередньому абзаці. Термін "метилфумарат" при використанні у даному винаході означає (E)-4-метокси-4-оксобут-2-енкарбонову кислоту та/або її фармацевтично прийнятні солі.

Сполука 1 є селективним агоністом рецептора S1P₁ та її пероральне введення приводить до погодженого, уповільненого та залежного від дози зменшення кількості лімфоцитів у периферичній крові. Зазначено, що сполука 1 застосовна для лікування та/або попередження захворювань або розладів, пов'язаних з активованою імунною системою (див., наприклад, документи WO2005/054215 та WO2009/115954). Зокрема, для сполуки 1 (міжнародна непатентована назва понесимод) показані клінічні переваги у фазі II досліджень на пацієнтах, що страждають від помірного до важкого хронічного бляшковидного псоріазу, та на пацієнтах, що страждають від рецидивуючого-реміттуючого розсіяного склерозу. Сполуки 1 можна одержати за будь-якою методикою, розкритою у документах WO2005/054215, WO2008/062376 та WO2014/027330.

Диметилфумарат (що також позначається як "DMF" у "BG-12) описаний у документі WO00/030622, як застосовний для лікування аутоімунних захворювань. Зокрема, диметилфумарат (текфідера®) затверджений для лікування рецидивуючих форм розсіяного склерозу, включаючи рецидивуючий-реміттуючий розсіяний склероз, який є найпоширенішою формою захворювання. Диметилфумарат можна одержати за методиками, відомими у даній галузі техніки, наприклад, як це описано у документі EP0312697A2.

Для метилфумарату (що також називається як "монометилфумарат" або "MMF") показано, що він є фармакологічно активним метаболітом диметилфумарату. Метилфумарат можна отримати за методикою, відомою у даній галузі техніки, наприклад, як це описано у документі EP0312697A2.

(N, N-Діетилкарбамоїл)метилметил-(2E)бут-2-ен-1,4-діоат (що також позначаються як "XP23829") є проліками, які швидко перетворюються у монометилфумарат. XP23829 у даний час проходить клінічні дослідження для лікування від помірного до важкого хронічного бляшковидного псоріазу та для лікування рецидивуючих форм розсіяного склерозу. (N, N-діетилкарбамоїл)метилметил-(2E)бут-2-ен-1,4-діоат та його одержання описане у документі WO2010/022177.

2-(2,5-Діоксопіролідин-1-іл)етилметил-(2E)бут-2-ен-1,4-діоат (що також позначається як "ALKS 8700") є проліками, які швидко перетворюються у монометилфумарат. ALKS 8700 у даний час проходить клінічні дослідження для лікування розсіяного склерозу. 2-(2,5-Діоксопіролідин-1-іл)етилметил-(2E)бут-2-ен-1,4-діоат та його одержання описано у документі WO2014/152494.

2) У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до фармацевтичної комбінації, яка відповідає варіанту здійснення 1), у якій першим активним інгредієнтом є (R)-5-[3-хлор-4-(2,3-дигідроксипропокси)-бенз[Z]иліден]-2-([Z]-пропіліміно)-3-о-толїлтіазолідин-4-он та другим активним інгредієнтом є метилфумарат або його фармацевтично прийнятна сіль.

3) У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до фармацевтичної комбінації, яка відповідає варіанту здійснення 1), у якій першим активним інгредієнтом є (R)-5-[3-хлор-4-(2,3-дигідроксипропокси)-бенз[Z]иліден]-2-([Z]-пропіліміно)-3-о-толїлтіазолідин-4-он та другим активним інгредієнтом є диметилфумарат.

4) У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до фармацевтичної комбінації, яка відповідає варіанту здійснення 1), у якій першим активним інгредієнтом є (R)-5-[3-хлор-4-(2,3-дигідроксипропокси)-бенз[Z]иліден]-2-([Z]-пропіліміно)-3-о-толїлтіазолідин-4-он та другим активним інгредієнтом є (N, N-діетилкарбамоїл)метилметил-(2E)бут-2-ен-1,4-діоат.

5) У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до фармацевтичної комбінації, яка відповідає варіанту здійснення 1), у якій першим активним інгредієнтом є (R)-5-[3-хлор-4-(2,3-дигідроксипропокси)-бенз[Z]иліден]-2-([Z]-пропіліміно)-3-о-толїлтіазолідин-4-он та другим активним інгредієнтом є 2-(2,5-діоксопіролідин-1-іл)етилметил-(2E)бут-2-ен-1,4-діоат.

6) У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до фармацевтичної комбінації, яка відповідає будь-якому з варіантів здійснення 1) - 5), у якій перший та другий активний інгредієнт містяться у одній фармацевтичній композиції.

У особливому випадку варіанту здійснення 6), у якому, наприклад, перший активний інгредієнт вводять один раз на добу та другий активний інгредієнт вводять два рази на добу, тільки одна з двох фармацевтичних композицій, що вводяться один раз на добу, містить і перший, і другий активний інгредієнт, а друга містить тільки другий активний інгредієнт.

Крім того, у випадку фармацевтичної комбінації, яка відповідає варіанту здійснення 6), у якому перший та/або другий активний інгредієнт вводять у режимі підвищення дози (див., наприклад, режим підвищення дози, розкритий у документі WO2009/115954 для сполуки 1) фармацевтичні композиції, необхідні для підвищення дози, містять кількості активного інгредієнта, які потрібні для різних стадій режиму підвищення дози.

7) У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до фармацевтичної комбінації, яка відповідає будь-якому з варіантів здійснення 1) - 5), у якій перший та другий активний інгредієнт містяться у різних фармацевтичних композиціях.

У випадку, якщо перший та другий активний інгредієнт містяться у різних фармацевтичних композиціях, їх можна вводити одночасно, послідовно або окремо; переважно, якщо окремі фармацевтичні композиції вводять одночасно або послідовно, більш переважно послідовно. У випадку, якщо перший активний інгредієнт, наприклад, вводять один раз на добу та другий активний інгредієнт два рази на добу, окремі фармацевтичні композиції переважно вводять один раз на добу одночасно або послідовно, більш переважно послідовно. Якщо вводять послідовно або окремо, тоді окремі фармацевтичні композиції можна вводити у будь-якому порядку. Кількість введень на добу може бути однаковою або різною для різних фармацевтичних композицій. Наприклад, одну фармацевтичну композицію можна вводити два рази на добу та іншу фармацевтичну композицію можна вводити один або два рази на добу. Переважно, якщо фармацевтичну композицію, яка містить сполуку 1, вводять один раз на добу та фармацевтичну композицію, яка містить другий активний інгредієнт, вводять два рази на добу. Крім того, окремі фармацевтичні композиції можна вводити одним і тим же або різними шляхами введення, переважно одним і тим же шляхом введення. Найбільш переважно, якщо окремі фармацевтичні композиції вводять перорально.

8) У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до фармацевтичної комбінації, яка відповідає будь-якому з варіантів здійснення 1) - 7), призначеної для застосування як лікарський засіб.

9) У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до фармацевтичної комбінації, яка відповідає будь-якому з варіантів здійснення 1) - 7), призначеної для застосування для попередження та/або лікування захворювання або розладу, пов'язаного з активованою імунною системою.

10) У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до фармацевтичної комбінації, яка відповідає будь-якому з варіантів здійснення 1) - 7), призначеної для застосування для

попередження та/або лікування захворювання або розладу, вибраного з групи, яка включає відторгнення трансплантованих органів, таких як нирки, печінка, серце, легені, підшлункова залоза, рогівка та шкіра; реакція "трансплантат проти хазяїна"; аутоімунні синдроми, включаючи ревматоїдний артрит, розсіяний склероз, запальні хвороби кишечника, такі як хвороба Крона та виразковий коліт, псоріаз, псоріатичний артрит, тиреоїдит, такий як тиреоїдит Хашимото, та увеоретиніт; atopічні захворювання, такі як риніт, кон'юнктивіт та дерматит; астма; діабет типу I; постінфекційні аутоімунні захворювання, включаючи ревматичний поліартрит та постінфекційний гломерулонефрит; сьлідні ракові захворювання; та метастазування пухлин.

11) У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до фармацевтичної комбінації, яка відповідає будь-якому з варіантів здійснення 1) - 7), призначеної для застосування для попередження та/або лікування захворювання або розладу, вибраного з групи, яка включає відторгнення трансплантованих органів, вибраних з нирок, печінки, серця та легень; реакція "трансплантат проти хазяїна"; аутоімунні синдроми, вибрані з ревматоїдного артрити, розсіяного склерозу, псоріазу, псоріатичного артрити, хвороби Крона та тиреоїдиту Хашимото; та atopічний дерматит.

12) Кращий варіант здійснення даного винаходу відноситься до фармацевтичної комбінації, яка відповідає будь-якому з варіантів здійснення 1) - 7), призначеної для застосування для попередження та/або лікування реакції "трансплантат проти хазяїна".

13) У найбільш переважному варіанті здійснення даний винахід відноситься до фармацевтичної комбінації, яка відповідає будь-якому з варіантів здійснення 1) - 7), призначеної для застосування для попередження та/або лікування розсіяного склерозу.

14) У іншому особливо переважному варіанті здійснення даний винахід відноситься до фармацевтичної комбінації, яка відповідає будь-якому з варіантів здійснення 1) - 7), призначеної для застосування для попередження та/або лікування рецидивуючого розсіяного склерозу.

15) У іншому особливо переважному варіанті здійснення даний винахід відноситься до фармацевтичної комбінації, яка відповідає будь-якому з варіантів здійснення 1) - 7), призначеної для застосування для попередження та/або лікування рецидивуючого-реміттуючого розсіяного склерозу.

Даний винахід також відноситься до способу попередження або лікування захворювання або розладу, зазначеного у будь-якому з варіантів здійснення 9) - 15), який включає введення суб'єкту, який цього потребує, (переважно людині) фармацевтично активної кількості фармацевтичної комбінації, яка відповідає будь-якому з варіантів здійснення 1) - 7).

6) У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до фармацевтичної композиції, що містить як активну діючу речовину (R)-5-[3-хлор-4-(2,3-дигідроксипропокси)-бенз[Z]иліден]-2-([Z]-пропіліміно)-3-о-толїлтіазолїдин-4-он та щонайменше один терапевтично інертний наповнювач, де фармацевтичну композицію слід вводити у комбінації з другою фармацевтичною композицією, що містить як активну діючу речовину метилфумарат, диметилфумарат, (N, N-діетилкарбамоїл)метилметил-(2E)бут-2-ен-1,4-діоат або 2-(2,5-діоксопіролідин-1-їл)етилметил-(2E)бут-2-ен-1,4-діоат, або його фармацевтично прийнятну сіль та щонайменше один терапевтично інертний наповнювач.

17) У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до фармацевтичної композиції, що містить як активну діючу речовину (R)-5-[3-хлор-4-(2,3-дигідроксипропокси)-бенз[Z]иліден]-2-([Z]-пропіліміно)-3-о-толїлтіазолїдин-4-он та щонайменше один терапевтично інертний наповнювач, де фармацевтичну композицію слід вводити у комбінації з другою фармацевтичною композицією, що містить як активну діючу речовину диметилфумарат та щонайменше один терапевтично інертний наповнювач.

18) У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до фармацевтичної композиції, яка відповідає варіанту здійснення 16) або 17), призначеної для застосування як лікарський засіб.

19) У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до фармацевтичної композиції, яка відповідає варіанту здійснення 16) або 17), призначеної для застосування для попередження та/або лікування захворювання або розладу, зазначеного у будь-якому з варіантів здійснення 9) - 15).

20) У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до фармацевтичної композиції, що містить як активну діючу речовину метилфумарат, диметилфумарат, (N, N-діетилкарбамоїл)метилметил-(2E)бут-2-ен-1,4-діоат або 2-(2,5-діоксопіролідин-1-їл)етилметил-(2E)бут-2-ен-1,4-діоат, або його фармацевтично прийнятну сіль та щонайменше один терапевтично інертний наповнювач, де фармацевтичну композицію слід вводити у комбінації з другою фармацевтичною композицією, що містить як активну діючу речовину (R)-5-[3-хлор-4-

(2,3-дигідроксипропоксид)-бенз[Z]иліден]-2-([Z]-пропіліміно)-3-о-толїлтіазолїдин-4-он та щонайменше один терапевтично інертний наповнювач.

21) У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до фармацевтичної композиції, що містить як активну діючу речовину диметилфумарат та щонайменше один інертний наповнювач, де фармацевтичну композицію слід вводити у комбінації з другою фармацевтичною композицією, що містить як активну діючу речовину (R)-5-[3-хлор-4-(2,3-дигідроксипропоксид)-бенз[Z]иліден]-2-([Z]-пропіліміно)-3-о-толїлтіазолїдин-4-он та щонайменше один інертний наповнювач.

22) У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до фармацевтичної композиції, яка відповідає варіанту здійснення 20) або 21), призначеної для застосування як лікарський засіб.

23) У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до фармацевтичної композиції, яка відповідає варіанту здійснення 20) або 21), призначеної для застосування для попередження та/або лікування захворювання або розладу, зазначеного у будь-якому з варіантів здійснення 9) - 15).

24) У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до набору компонентів, який включає першу фармацевтичну композицію, яка містить як активну діючу речовину (R)-5-[3-хлор-4-(2,3-дигідроксипропоксид)-бенз[Z]иліден]-2-([Z]-пропіліміно)-3-о-толїлтіазолїдин-4-он та щонайменше один інертний наповнювач; та другу фармацевтичну композицію, яка містить як активну діючу речовину метилфумарат, диметилфумарат, (N, N-діетилкарбамоїл)метилметил-(2E)бут-2-ен-1,4-діоат або 2-(2,5-діоксопіролідин-1-іл)етилметил-(2E)бут-2-ен-1,4-діоат, або його фармацевтично прийнятну сіль та щонайменше один інертний наповнювач.

25) У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до набору компонентів, який відповідає варіанту здійснення 24), у якому друга фармацевтична композиція містить як активну діючу речовину диметилфумарат та щонайменше один інертний наповнювач.

26) У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до набору компонентів, який відповідає варіанту здійснення 24) або 25), що додатково включає інструкції щодо одночасного, послідовного або окремого введення фармацевтичних композицій.

27) У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до набору компонентів, який відповідає будь-якому з варіантів здійснення 24) - 26), призначеного для застосування як лікарський засіб.

28) У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до набору компонентів, який відповідає будь-якому з варіантів здійснення 24) - 26), призначеного для застосування для попередження та/або лікування захворювання або розладу, зазначеного у будь-якому з варіантів здійснення 9) - 15).

29) У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до застосування (R)-5-[3-хлор-4-(2,3-дигідроксипропоксид)-бенз[Z]иліден]-2-([Z]-пропіліміно)-3-о-толїлтіазолїдин-4-ону та другого активного інгредієнту, який вибраний з групи, яка включає метилфумарат, диметилфумарат, (N, N-діетилкарбамоїл)метилметил-(2E)бут-2-ен-1,4-діоат та 2-(2,5-діоксопіролідин-1-іл)етилметил-(2E)бут-2-ен-1,4-діоат, або його фармацевтично прийнятну сіль, для приготування лікарського засобу, призначеного для застосування для попередження та/або лікування захворювання або розладу, зазначеного у будь-якому з варіантів здійснення 9) - 15).

30) У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до застосування, що відповідає варіанту здійснення 29), у якому другим активним інгредієнтом є диметилфумарат.

31) У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до застосування (R)-5-[3-хлор-4-(2,3-дигідроксипропоксид)-бенз[Z]иліден]-2-([Z]-пропіліміно)-3-о-толїлтіазолїдин-4-ону для приготування лікарського засобу, призначеного для застосування у комбінації з другим лікарським засобом, який містить метилфумарат, диметилфумарат, (N, N-діетилкарбамоїл)метилметил-(2E)бут-2-ен-1,4-діоат або 2-(2,5-діоксопіролідин-1-іл)етилметил-(2E)бут-2-ен-1,4-діоат, або його фармацевтично прийнятну сіль, для попередження та/або лікування захворювання або розладу, зазначеного у будь-якому з варіантів здійснення 9) - 15).

32) У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до застосування, що відповідає варіанту здійснення 31), у якому другим лікарським засібом містить диметилфумарат.

33) У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до застосування метилфумарату, диметилфумарату, (N, N-діетилкарбамоїл)-метилметил-(2E)бут-2-ен-1,4-діоату або 2-(2,5-діоксопіролідин-1-іл)етилметил-(2E)бут-2-ен-1,4-діоату або його фармацевтично прийнятної солі для приготування лікарського засобу, призначеного для застосування у комбінації з другим лікарським засобом, який містить (R)-5-[3-хлор-4-(2,3-дигідроксипропоксид)-

бенз[Z]иліден]-2-([Z]-пропіліміно)-3-о-толілтіазолідин-4-он, для попередження та/або лікування захворювання або розладу, зазначеного у будь-якому з варіантів здійснення 9) - 15).

34) У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до застосування диметилфумарату для приготування лікарського засобу, призначеного для застосування у комбінації з другим лікарським засобом, який містить (R)-5-[3-хлор-4-(2,3-дигідроксипропокс)-бенз[Z]иліден]-2-([Z]-пропіліміно)-3-о-толілтіазолідин-4-он, для попередження та/або лікування захворювання або розладу, зазначеного у будь-якому з варіантів здійснення 9) - 15).

Внаслідок залежностей різних варіантів здійснення 1) - 34), розкритих вище у даному винаході, можливі та використовуються наступні варіанти здійснення, та спеціально розкриті у індивідуалізованій формі: 1, 2+1, 3+1, 4+1, 5+1, 6+1, 6+2+1, 6+3+1, 6+4+1, 6+5+1, 7+1, 7+2+1, 7+3+1, 7+4+1, 7+5+1, 8+1, 8+2+1, 8+3+1, 8+4+1, 8+5+1, 8+6+1, 8+6+2+1, 8+6+3+1, 8+6+4+1, 8+6+5+1, 8+7+1, 8+7+2+1, 8+7+3+1, 8+7+4+1, 8+7+5+1, 9+1, 9+2+1, 9+3+1, 9+4+1, 9+5+1, 9+6+1, 9+6+2+1, 9+6+3+1, 9+6+4+1, 9+6+5+1, 9+7+1, 9+7+2+1, 9+7+3+1, 9+7+4+1, 9+7+5+1, 10+1, 10+2+1, 10+3+1, 10+4+1, 10+5+1, 10+6+1, 10+6+2+1, 10+6+3+1, 10+6+4+1, 10+6+5+1, 10+7+1, 10+7+2+1, 10+7+3+1, 10+7+4+1, 10+7+5+1, 11+1, 11+2+1, 11+3+1, 11+4+1, 11+5+1, 11+6+1, 11+6+2+1, 11+6+3+1, 11+6+4+1, 11+6+5+1, 11+7+1, 11+7+2+1, 11+7+3+1, 11+7+4+1, 11+7+5+1, 12+1, 12+2+1, 12+3+1, 12+4+1, 12+5+1, 12+6+1, 12+6+2+1, 12+6+3+1, 12+6+4+1, 12+6+5+1, 12+7+1, 12+7+2+1, 12+7+3+1, 12+7+4+1, 12+7+5+1, 13+1, 13+2+1, 13+3+1, 13+4+1, 13+5+1, 13+6+1, 13+6+2+1, 13+6+3+1, 13+6+4+1, 13+6+5+1, 13+7+1, 13+7+2+1, 13+7+3+1, 13+7+4+1, 13+7+5+1, 14+1, 14+2+1, 14+3+1, 14+4+1, 14+5+1, 14+6+1, 14+6+2+1, 14+6+3+1, 14+6+4+1, 14+6+5+1, 14+7+1, 14+7+2+1, 14+7+3+1, 14+7+4+1, 14+7+5+1, 15+1, 15+2+1, 15+3+1, 15+4+1, 15+5+1, 15+6+1, 15+6+2+1, 15+6+3+1, 15+6+4+1, 15+6+5+1, 15+7+1, 15+7+2+1, 15+7+3+1, 15+7+4+1, 15+7+5+1, 16, 17, 18+16, 18+17, 19+16, 19+17, 20, 21, 22+20, 22+21, 23+20, 23+21, 24, 25+24, 26+24, 26+25+24, 27+24, 27+25+24, 27+26+24, 27+26+25+24, 28+24, 28+25+24, 28+26+24, 28+26+25+24, 29, 30+29, 31, 32+31, 33 та 34.

У наведеному вище переліку числа позначають варіанти здійснення відповідно до їхньої нумерації, наведеної вище у даному винаході, а "+" вказує на залежність від іншого варіанту здійснення. Різні індивідуалізовані варіанти здійснення розділені комами. Інакше кажучи, наприклад, "6+4+1" означає варіант здійснення 6), що залежить від варіанту здійснення 4), що залежить від варіанту здійснення 1), тобто варіант здійснення "6+4+1" відповідає фармацевтичній комбінації варіанту здійснення 1), додатково обмеженого ознаками варіантів здійснення 4) та 6).

Визначення, наведені у даному винаході, однаковою мірою відносяться до об'єкта, визначеного у будь-якому з варіантів здійснення 1) - 34), та з відповідними змінами у всьому описі та формулі винаходу, якщо у інших визначеннях не наведені більш широкі або більш вузькі визначення. Слід розуміти, що визначення або краще визначення терміну або вираз визначає та може замінити відповідний термін або вираз незалежно від (та у комбінації з) будь-якого визначення або кращого визначення будь-якого або всіх інших термінів або виразів, визначених у даному винаході.

Будь-яку вказівку на активний інгредієнт, визначений у будь-якому з варіантів здійснення 1) - 34) слід розуміти, як вказівку і на фармацевтично прийнятні солі такого активного інгредієнта, якщо це є доцільним та підходящим.

Термін "фармацевтично прийнятні солі" означає солі, які зберігають бажану біологічну активність вихідної сполуки та характеризуються мінімальними небажаними токсикологічними ефектами. Такі солі включають солі приєднання з неорганічними або органічними кислотами та/або основами залежно від наявності основних та/або кислотних груп у вихідній сполуці. Опис див., наприклад, у публікаціях "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" при використанні у даному винаході означає комбінацію двох або більшої кількості, переважно двох активних інгредієнтів, у якій активні інгредієнти містяться у одній фармацевтичній композиції або у різних фармацевтичних композиціях.

Термін "активний інгредієнт" при використанні у даному винаході означає фармацевтично активний компонент фармацевтичної композиції. Приклади активних інгредієнтів при використанні у даному винаході, включених у першу групу, є (R)-5-[3-хлор-4-(2,3-дигідроксипропокс)-бенз[Z]иліден]-2-([Z]-пропіліміно)-3-о-толілтіазолідин-4-он (сполуки 1) та включених у другу групу є метилфумарат, диметилфумарат, (N, N-діетилкарбамоїл)метилметил-(2E)бут-2-ен-1,4-діоат та 2-(2,5-діоксопіролідин-1-іл)етилметил-(2E)бут-2-ен-1,4-діоат або його фармацевтично прийнятна сіль (переважно диметилфумарат).

Термін "спільно" або "одночасно" при використанні стосовно введення активних інгредієнтів або фармацевтичних композицій означає, що введення першого активного інгредієнту (або першої фармацевтичної композиції відповідно) усе ще триває, коли починається введення другого активного інгредієнту (або другої фармацевтичної композиції відповідно). Зокрема, термін "спільно" або "одночасно" означає, що два активні інгредієнти (або дві фармацевтичні композиції відповідно) вводять одночасно, тобто з тим самим моментом початку та кінця, як, наприклад у випадку введення двох активних інгредієнтів, що містяться у одній фармацевтичній композиції.

Термін "по черзі" або "по послідовно" при використанні стосовно введення активних інгредієнтів або фармацевтичних композицій означає, що введення другого активного інгредієнту (або другої фармацевтичної композиції відповідно) починається менше, ніж через 1 годину після того, як закінчилося введення першого активного інгредієнту (або першої фармацевтичної композиції, відповідно).

Термін "окремо" або "роздільно" при використанні стосовно введення активних інгредієнтів або фармацевтичних композицій означає, що введення другого активного інгредієнту (або другої фармацевтичної композиції відповідно) починається через 1 годину або пізніше (та приблизно до 12 год., приблизно до 24 год. або приблизно до 7 днів) після того, як закінчилося введення першого активного інгредієнту (або першої фармацевтичної композиції, відповідно).

Вираз "вводять у комбінації" або "для застосування у комбінації" означає одночасне, послідовне або роздільне введення, краще послідовне введення активних інгредієнтів або фармацевтичних композицій.

Термін "шлях введення" при використанні у даному винаході означає шлях, за яким активний інгредієнт (наприклад, у формі фармацевтичної композиції у конкретній дозованій формі) надходить у організм. Активні інгредієнти можна вводити за допомогою ентерального (переважно перорального) або парентерального введення (включаючи місцеве введення або інгаляцію). Прикладами дозованих форм, які можна використовувати для введення активних інгредієнтів, є таблетки, капсули, пігулки, порошки, розчини, суспензії, емульсії, водні або масляні розчини або суспензії для ін'єкції, супозиторії, креми, гелі, вушні або очні краплі, назальні спреї, шкірні пластири або аерозолі. Дозовані форми для перорального введення, такі як таблетки, капсули, пігулки, розчини або суспензії, є кращими. У випадку, якщо два активні інгредієнти містяться у різних фармацевтичних композиціях, зазначені окремі фармацевтичні композиції можна вводити за одним або різними шляхами введення з використанням однакових або різних дозованих форм.

Для ясності слід зазначити, що рецидивуючий розсіяний склероз означає рецидивуючі форми розсіяного склерозу, які включають форми розсіяного склерозу з рецидивами. Прикладами рецидивуючого розсіяного склерозу є рецидивуючий-реміттуючий розсіяний склероз, вторинний прогресуючий розсіяний склероз із рецидивами та прогресуючий рецидивуючий розсіяний склероз.

Одержання фармацевтичних композицій можна провести за методиками, відомими будь-якому фахівцеві у даній галузі техніки (див., наприклад, Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition (2005), Part 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [published by Lippincott Williams & Wilkins]), шляхом введення сполуки 1 та/або фумаратної похідної, яку вибрано із групи, що включає метилфумарат, диметилфумарат, (N, N-діетилкарбамоїл)метилметил-(2E)бут-2-ен-1,4-діоат та 2-(2,5-діоксопіролідин-1-іл)етилметил-(2E)бут-2-ен-1,4-діоат, або його фармацевтично прийнятну сіль, необов'язково у комбінації з іншими терапевтично цінними речовинами у галенову форму, що вводиться разом з підходящими нетоксичними, інертними, терапевтично сумісними твердими або рідкими матеріалами носіїв та, при бажанні, звичайними фармацевтичними допоміжними речовинами. Препарати диметилфумарату описані, наприклад, у документах WO00/030622 та WO2010/079222.

Оптимальний режим введення (тобто величина дози та частота введення) кожного із двох активних інгредієнтів фармацевтичної комбінації, запропонованої у даному винаході, може мінятися залежно від шляху введення, дозованої форми, захворювання або розладу, що піддається лікуванню, та конкретного другого активного інгредієнту, що вводиться (фумаратної похідної). Крім того, доза та/або частота введення першого та/або другого активного інгредієнту фармацевтичної комбінації можуть бути різними під час початкової фази та більш пізньої фази лікування. Кращий режим введення сполуки 1 розкритий у документі WO2009/115954. Краща підтримуюча доза сполуки 1 дорівнює 10 мг або 20 мг перорально один раз на добу, більш переважно 20 мг перорально один раз на добу. Кращий режим введення диметилфумарату розкритий у документі WO2008/097596 (див. також документ US8399514). Найбільш переважно, якщо диметилфумарат вводять у початковій дозі, рівній 120 мг два рази на добу, перорально

протягом 7 днів та у підтримуючій дозі через 7 днів, що дорівнює 240 мг два рази на добу, перорально, особливо у випадку препарату негайного вивільнення, такого як текфидера®. Кращий режим введення препарату регульованого вивільнення фармацевтичної композиції монометилфумарату або диметилфумарату розкритий у документі EP2316430. Краща доза

5 ХР23829 дорівнює 800 мг перорально один раз на добу або 400 мг перорально два рази на добу. Краща доза ALKS 8700 дорівнює 420 мг перорально два рази на добу.

У обсяг даного винаходу також входять ізотопно-мічені, переважно мічені за допомогою ²H (дейтерій) активні інгредієнти, де активні інгредієнти ідентичні активним інгредієнтам, визначеним у варіанті здійснення 1) з тією відмінністю, що один або більша кількість атомів замінені атомами, що мають такий же атомний номер, але атомну масу або масове число, що відрізняються від атомної маси або масового числа, що звичайно зустрічаються у природі. Ізотопно-мічені, переважно мічені за допомогою ²H (дейтерій) активні інгредієнти та їх фармацевтично прийнятні солі входять у обсяг даного винаходу. Заміщення водню більш важким ізотопом ²H (дейтерій) може привести до більшої метаболічної стабільності, що

10 приводить, наприклад, до збільшеного періоду напіввиведення *in vivo* або можливості використання менших доз, або може привести до зменшення інгібування ферментів цитохромів P450, що приводить, наприклад, до поліпшеного профілю безпеки. У одному варіанті здійснення тільки один із двох активних інгредієнтів фармацевтичної комбінації є ізотопно-міченим. У кращому варіанті здійснення даного винаходу активні інгредієнти не є ізотопно-міченими або

20 один активний інгредієнт не є ізотопно-міченим та інший активний інгредієнт є міченим тільки одним або більшою кількістю атомів дейтерію або обидва активні інгредієнти є міченими тільки одним або більшою кількістю атомів дейтерію. У найбільш кращому варіанті здійснення активні інгредієнти є зовсім не ізотопно-міченими. Ізотопно-мічені активні інгредієнти можна одержати за методиками, аналогічними описаним для ізотопно немічених активних інгредієнтів, але з

25 використанням відповідних ізотопно-заміщених варіантів підходящих реагентів або вихідних речовин.

Термін "приблизно", що знаходиться перед числовим значенням "X" у даному винаході означає діапазон, що складає від X-10 % від X до X+10 % від X.

Біологічне дослідження

Ефективність диметилфумарату (DMF) у однофазних моделях гострого експериментального аутоімунного енцефаломієліту (EAE) можна визначити за допомогою пробного експерименту.

Самок щурів лінії Lewis імунізували емульсією основного мієлінового білку (MBP) морських свинок у повному ад'юванті Фрейнда. Усього 200 мкг MBP вводили кожному щуру підшкірно у два положення (права лапка та основа хвоста). Протягом не пізніше 10 днів у щурів розвивалися ознаки паралічу, які оцінювали за шкалою від 0 до 15, розглядаючи окремо хвіст та кожну лапу, за методикою, вперше описану у публікації Weaver A. et al., FASEB J., 2005, 19(12): 1668-1670. Захворювання протікає за гострим однофазним шляхом та є самореміттуєчим. Звичайно до 21 дня клінічні показники досягали значень, рівних менше 3,0.

35

Групам від 10 до 14 щурів починаючи із дня індукування захворювання (день 0) вводили різні дози DMF, що знаходяться у діапазоні від 40 до 160 мг/кг один раз на добу (q.d.). Клінічні показники оцінювали щодня та розвиток захворювання порівнювали для щурів, яким давали розріджувач, та щурів, яким вводили DMF (розріджувач: 0,5 % метилцелюлози/0,5 % Tween® 80). Паралельно щодня визначали маси тіл щурів для оцінки загального стану здоров'я. Експеримент закінчували у день 21, після чого можна було провести аналіз крові. Для визначення концентрації сполуки та вимірювання вмісту білкових маркерів можна було відбирати проби плазми. Для проведення гістопатологічних досліджень можна було відокремлювати та фіксувати різні органи. Препарати спинного мозку можна використовувати для оцінки ступеню демієлінізації, втрати нейронів та інфільтрації запальних клітин за допомогою різних методик фарбування (H&E, Luxol Fast Blue для мієліну, MBP, NeuN, CD3, Nrf2 та інших маркерів за допомогою імуногістохімії для демієлінізації, втрати нейронів, інфільтрації Т-клітин, активації шляху антиоксиданту та інших шляхів, відповідно). Додаткові зразки тканин можна було консервувати у розчині RNAlater® для аналізу експресії генів.

40

45

50

Паралельно визначенню ефективності DMF у моделі EAE необхідний другий пробний експеримент. Здоровим самкам щурів лінії Lewis вводили понесимод у різних дозах, що знаходяться у діапазоні від 0,3 до 100 мг/кг. Завданням було визначення взаємозв'язку доза - ефект для впливу понесимоду на вміст лімфоцитів у периферичній крові цього штаму щурів.

55

На підставі даних першого пробного експерименту, наведених вище, для експерименту щодо визначення ефективності комбінації вибирали одну дозу DMF. Обрана доза характеризувалася частковою ефективністю, що знаходиться між відсутністю впливу та максимальною ефективністю за показниками EAE (доза рівна 120 мг/кг).

60

На підставі даних другого пробного експерименту з використанням понесимоду обрана доза характеризувалася повною ефективністю щодо зменшення вмісту лімфоцитів (доза рівна 100 мг/кг).

Експеримент щодо визначення ефективності комбінації проводили у тій же моделі ЕАЕ щурів, як і описана для першого пробного експерименту. Він включав наступні групи щурів, що одержували:

1. Розріджувач (0,5 % метилцелюлоза/0,5 % Tween® 80) q.d. від дня 0
2. DMF (120 мг/кг) q.d. від дня 0
3. Понесимод (100 мг/кг) q.d. від дня 0
4. DMF (120 мг/кг) q.d. від дня 0 + понесимод (100 мг/кг) q.d. від дня 0.

Початкова та кінцева кінцеві точки були такими ж, як для першого пробного експерименту.

Завданням цього експерименту була демонстрація того, що додавання дози понесимоду, який є повністю ефективним відносно впливу на вміст лімфоциту, приводить до додаткової переваги для часткової ефективної дози DMF у моделі ЕАЕ.

Результати експерименту щодо визначення ефективності комбінації наведені на ФІГ. 1. Як можна бачити на ФІГ. 1, обидві сполуки, понесимод та DMF проявляють ефективність відносно впливу на клінічне протікання ЕАЕ у однофазній ЕАЕ щурів. Понесимод характеризується вираженим та статистично значимим ефектом, тоді як один DMF характеризується помірним ефектом на висхідній фазі захворювання. При об'єднанні ці дві сполуки характеризуються синергетичним ефектом, починаючи від дня 16, тоді як один DMF більше не виявляє впливу на клінічний показник.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Фармацевтична комбінація, яка містить перший активний інгредієнт, яким є (R)-5-[3-хлор-4-(2,3-дигідроксипропокси)-бенз[З]иліден]-2-([Z]-пропіліміно)-3-о-толїлтіазолідин-4-он або його фармацевтично прийнятна сіль, та другий активний інгредієнт, який вибраний з групи, яка включає метилфумарат, диметилфумарат, (N,N-діетилкарбамоїл)метилметил-(2E)бут-2-ен-1,4-діоат та 2-(2,5-діоксопіролідин-1-іл)етилметил-(2E)бут-2-ен-1,4-діоат, або його фармацевтично прийнятну сіль.

2. Фармацевтична комбінація за п. 1, у якій першим активним інгредієнтом є (R)-5-[3-хлор-4-(2,3-дигідроксипропокси)-бенз[З]иліден]-2-([Z]-пропіліміно)-3-о-толїлтіазолідин-4-он та другим активним інгредієнтом є метилфумарат, або її фармацевтично прийнятна сіль.

3. Фармацевтична комбінація за п. 1, у якій першим активним інгредієнтом є (R)-5-[3-хлор-4-(2,3-дигідроксипропокси)-бенз[З]иліден]-2-([Z]-пропіліміно)-3-о-толїлтіазолідин-4-он та другим активним інгредієнтом є диметилфумарат.

4. Фармацевтична комбінація за п. 1, у якій першим активним інгредієнтом є (R)-5-[3-хлор-4-(2,3-дигідроксипропокси)-бенз[З]иліден]-2-([Z]-пропіліміно)-3-о-толїлтіазолідин-4-он та другим активним інгредієнтом є (N,N-діетилкарбамоїл)метилметил-(2E)бут-2-ен-1,4-діоат.

5. Фармацевтична комбінація за п. 1, у якій першим активним інгредієнтом є (R)-5-[3-хлор-4-(2,3-дигідроксипропокси)-бенз[З]иліден]-2-([Z]-пропіліміно)-3-о-толїлтіазолідин-4-он та другим активним інгредієнтом є 2-(2,5-діоксопіролідин-1-іл)етилметил-(2E)бут-2-ен-1,4-діоат.

6. Фармацевтична комбінація за будь-яким з пп. 1-5, у якій перший та другий активні інгредієнти містяться у одній фармацевтичній композиції.

7. Фармацевтична комбінація за будь-яким з пп. 1-5, у якій перший та другий активні інгредієнти містяться у різних фармацевтичних композиціях.

8. Фармацевтична комбінація за будь-яким з пп. 1-7, призначена для застосування як лікарського засобу.

9. Фармацевтична комбінація за будь-яким з пп. 1-7, призначена для застосування для попередження та/або лікування захворювання або розладу, пов'язаного з активованою імунною системою.

10. Фармацевтична комбінація за будь-яким з пп. 1-7, призначена для застосування для попередження та/або лікування захворювання або розладу, вибраного з групи, яка включає відторгнення трансплантованих органів, таких як нирки, печінка, серце, легені, підшлункова залоза, рогівка та шкіра; реакція "трансплантат проти хазяїна"; аутоімунні синдроми, включаючи ревматоїдний артрит, розсіяний склероз, запальні хвороби кишечника, такі як хвороба Крона та виразковий коліт, псоріаз, псоріатичний артрит, тиреоїдит, такий як тиреоїдит Хашимото, та уеоретиніт; atopічні захворювання, такі як риніт, кон'юнктивіт та дерматит; астма; діабет типу I;

постінфекційні аутоімунні захворювання, включаючи ревматичний поліартрит та постінфекційний гломерулонефрит; солідні ракові захворювання та метастазування пухлин.

11. Фармацевтична комбінація за будь-яким з пп. 1-7, призначена для застосування для попередження та/або лікування захворювання або розладу, вибраного з групи, яка включає: відторгнення трансплантованих органів, вибраних з нирок, печінки, серця та легень; реакцію "трансплантат проти хазяїна"; аутоімунні синдроми, вибрані з ревматоїдного артриту, розсіяного склерозу, псоріазу, псоріатичного артриту, хвороби Крона та тиреоїдиту Хашимото, та atopічний дерматит.
12. Фармацевтична комбінація за будь-яким з пп. 1-7, призначена для застосування для попередження та/або лікування реакції "трансплантат проти хазяїна".
13. Фармацевтична комбінація за будь-яким з пп. 1-7, призначена для застосування для попередження та/або лікування розсіяного склерозу.
14. Фармацевтична комбінація за будь-яким з пп. 1-7, призначена для застосування для попередження та/або лікування рецидивуючого розсіяного склерозу.
15. Фармацевтична комбінація за будь-яким з пп. 1-7, призначена для застосування для попередження та/або лікування рецидивуючо-ремітуючого розсіяного склерозу.
16. Застосування фармацевтичної композиції, яка містить як активну діючу речовину (R)-5-[3-хлор-4-(2,3-дигідроксипропокси)-бенз[Z]иліден]-2-([Z]-пропіліміно)-3-о-толїлтіазолідин-4-он та щонайменше один терапевтично інертний наповнювач у комбінації з другою фармацевтичною композицією, яка містить як активну діючу речовину метилфумарат, диметилфумарат, (N,N-діетилкарбамоїл)метилметил-(2E)бут-2-ен-1,4-діоат або 2-(2,5-діоксопіролідин-1-іл)етилметил-(2E)бут-2-ен-1,4-діоат, або його фармацевтично прийнятну сіль та щонайменше один терапевтично інертний наповнювач, для попередження та/або лікування розсіяного склерозу, рецидивуючого розсіяного склерозу або рецидивуючо-ремітуючого розсіяного склерозу.
17. Застосування фармацевтичної композиції, яка містить як активну діючу речовину (R)-5-[3-хлор-4-(2,3-дигідроксипропокси)-бенз[Z]иліден]-2-([Z]-пропіліміно)-3-о-толїлтіазолідин-4-он та щонайменше один терапевтично інертний наповнювач у комбінації з другою фармацевтичною композицією, яка містить як активну діючу речовину диметилфумарат та щонайменше один терапевтично інертний наповнювач, для попередження та/або лікування розсіяного склерозу, рецидивуючого розсіяного склерозу або рецидивуючо-ремітуючого розсіяного склерозу.
18. Застосування фармацевтичної композиції, яка містить як активну діючу речовину метилфумарат, диметилфумарат, (N,N-діетилкарбамоїл)метилметил-(2E)бут-2-ен-1,4-діоат або 2-(2,5-діоксопіролідин-1-іл)етилметил-(2E)бут-2-ен-1,4-діоат або його фармацевтично прийнятну сіль та щонайменше один терапевтично інертний наповнювач у комбінації з другою фармацевтичною композицією, яка містить як активну діючу речовину (R)-5-[3-хлор-4-(2,3-дигідроксипропокси)-бенз[Z]иліден]-2-([Z]-пропіліміно)-3-о-толїлтіазолідин-4-он та щонайменше один терапевтично інертний наповнювач, для попередження та/або лікування розсіяного склерозу, рецидивуючого розсіяного склерозу або рецидивуючо-ремітуючого розсіяного склерозу.
19. Застосування фармацевтичної композиції, яка містить як активну діючу речовину диметилфумарат та щонайменше один терапевтично інертний наповнювач у комбінації з другою фармацевтичною композицією, яка містить як активну діючу речовину (R)-5-[3-хлор-4-(2,3-дигідроксипропокси)-бенз[Z]иліден]-2-([Z]-пропіліміно)-3-о-толїлтіазолідин-4-он та щонайменше один терапевтично інертний наповнювач, для попередження та/або лікування розсіяного склерозу, рецидивуючого розсіяного склерозу або рецидивуючо-ремітуючого розсіяного склерозу.
20. Набір компонентів для попередження та/або лікування розсіяного склерозу, рецидивуючого розсіяного склерозу або рецидивуючо-ремітуючого розсіяного склерозу, який включає першу фармацевтичну композицію, яка містить як активну діючу речовину (R)-5-[3-хлор-4-(2,3-дигідроксипропокси)-бенз[Z]иліден]-2-([Z]-пропіліміно)-3-о-толїлтіазолідин-4-он та щонайменше один терапевтично інертний наповнювач; та другу фармацевтичну композицію, яка містить як активну діючу речовину метилфумарат, диметилфумарат, (N,N-діетилкарбамоїл)метилметил-(2E)бут-2-ен-1,4-діоат або 2-(2,5-діоксопіролідин-1-іл)етилметил-(2E)бут-2-ен-1,4-діоат або його фармацевтично прийнятну сіль та щонайменше один терапевтично інертний наповнювач.
21. Набір компонентів за п. 20, у якому друга фармацевтична композиція містить як активну діючу речовину диметилфумарат та щонайменше один терапевтично інертний наповнювач.
22. Набір компонентів за п. 20 або п. 21, що додатково включає інструкції щодо одночасного, послідовного або окремого введення фармацевтичних композицій.
23. Застосування (R)-5-[3-хлор-4-(2,3-дигідроксипропокси)-бенз[Z]иліден]-2-([Z]-пропіліміно)-3-о-толїлтіазолідин-4-ону та другого активного інгредієнту, який вибраний з групи, яка включає

метилфумарат, диметилфумарат, (N,N-діетилкарбамоїл)метилметил-(2E)бут-2-ен-1,4-діоат та 2-(2,5-діоксопіролідин-1-іл)етилметил-(2E)бут-2-ен-1,4-діоат або його фармацевтично прийнятну сіль, для приготування лікарського засобу, призначеного для застосування при попередженні та/або лікуванні розсіяного склерозу, рецидивуючого розсіяного склерозу або рецидивуючо-

5

ремітуючого розсіяного склерозу.

24. Застосування за п. 23, у якому другим активним інгредієнтом є диметилфумарат.

25. Застосування (R)-5-[3-хлор-4-(2,3-дигідроксипропокси)-бенз[Z]иліден]-2-([Z]-пропіліміно)-3-о-толїлтіазолідин-4-ону для приготування лікарського засобу, призначеного для застосування у комбінації з другим лікарським засобом, який містить метилфумарат, диметилфумарат, (N,N-діетилкарбамоїл)метилметил-(2E)бут-2-ен-1,4-діоат або 2-(2,5-діоксопіролідин-1-іл)етилметил-

10

(2E)бут-2-ен-1,4-діоат або його фармацевтично прийнятну сіль, для попередження та/або лікування розсіяного склерозу, рецидивуючого розсіяного склерозу або рецидивуючо-

ремітуючого розсіяного склерозу.

26. Застосування за п. 25, у якому другим лікарським засіб містить диметилфумарат.

15

27. Застосування метилфумарату, диметилфумарату, (N,N-діетилкарбамоїл)метилметил-(2E)бут-2-ен-1,4-діоату або 2-(2,5-діоксопіролідин-1-іл)етилметил-(2E)бут-2-ен-1,4-діоату або його фармацевтично прийнятної солі для приготування лікарського засобу, призначеного для застосування у комбінації з другим лікарським засобом, який містить (R)-5-[3-хлор-4-(2,3-дигідроксипропокси)-бенз[Z]иліден]-2-([Z]-пропіліміно)-3-о-толїлтіазолідин-4-он, для

20

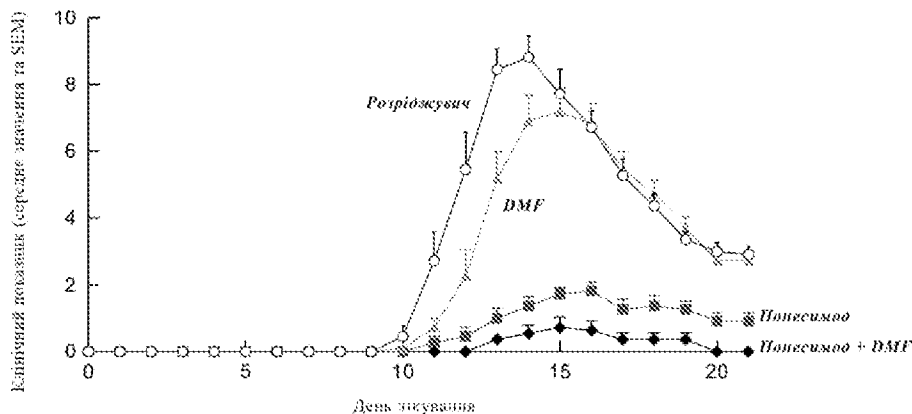
попередження та/або лікування розсіяного склерозу, рецидивуючого розсіяного склерозу або рецидивуючо-ремітуючого розсіяного склерозу.

28. Застосування диметилфумарату для приготування лікарського засобу, призначеного для застосування у комбінації з другим лікарським засобом, який містить (R)-5-[3-хлор-4-(2,3-дигідроксипропокси)-бенз[Z]иліден]-2-([Z]-пропіліміно)-3-о-толїлтіазолідин-4-он, для

25

попередження та/або лікування розсіяного склерозу, рецидивуючого розсіяного склерозу або рецидивуючо-ремітуючого розсіяного склерозу, який включає введення фармацевтичної комбінації за будь-яким з пп. 1-7 суб'єкту, який цього потребує.

30



Комп'ютерна верстка І. Скворцова

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601