



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 46103

(13) C2

(51) B 6 A61K31/42,31/275

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**(54) ТВЕРДИЙ СКЛАД, ЩО МІСТИТЬ (4-ТРИФТОРМЕТИЛ)АНІЛІД 5-МЕТИЛІЗОКСАЗОЛ-4-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ ТА N-(4-ТРИФТОРМЕТИЛФЕНІЛ)АМІД 2-ЦІАНО-3-ГІДРОКСИКРОТОНОВОЇ КИСЛОТИ**

1

2

(21) 98105468

(22) 07 03 1997

(24) 15 05 2002

(86) PCT/EP97/01167, 07 03 1997

(31) 196 10 955 8

(32) 20 03 1996

(33) DE

(46) 15 05 2002, Бюл. № 5, 2002 р

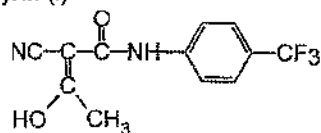
(72) Барлетт Роберт, DE, Тен Йоханн, DE

(73) АВЕНТИС ФАРМА ДОЙЧЛАНД ГМБХ, DE

(56) EP 0 217 206, 08 04 1987

DE 41 27 737, 25 02 1993

(57) 1 Твердий склад, що містить компоненту 1) 4-(трифторметил)анілід 5-метилізоксазол-4-карбонової кислоти, компоненту 2) сполуку формули (I)



і/або стереоізомерну форму сполуки формули (I), і/або фізіологічно сумісну сіль сполуки формули (I) і 3) фармацевтично прийнятний носій, який відрізняється тим, що вміст компоненти 1) становить від 2 до 20 мг і вміст компоненти 2) становить від

0,3% до 50% від компоненти 1)

2 Склад згідно з п. 1, який відрізняється тим, що вміст компоненти 2) становить від 0,5% до 20% від компоненти 1)

3 Склад згідно з п. 1 або 2, який відрізняється тим, що вміст компоненти 2) становить від 0,8% до 15% від компоненти 1)

4 Склад згідно з одним або декількома із пп. 1-3, який відрізняється тим, що вміст компоненти 2) становить від 1% до 10% від компоненти 1)

5 Склад згідно з одним або декількома із пп. 1-4, який відрізняється тим, що вміст компоненти 2) становить від 1% до 5% від компоненти 1)

6 Склад згідно з одним або декількома із пп. 1-5, який відрізняється тим, що компоненти 1) і 2) знаходяться в одній готовій формі для ректального або орального застосування

7 Склад згідно з одним або декількома із пп. 1-6, який відрізняється тим, що компоненти 1) і 2) знаходяться в однаковому виді розділених готових формах для одночасного спільного застосування

8 Склад згідно з одним або декількома із пп. 1-7, який відрізняється тим, що компоненти 1) і 2) знаходяться в різному виді розділених готових формах для одночасного спільного застосування

З 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 зазначено, що N-(4-трифторметилфеніл)амід 2-ціано-3-гідроксикротонової кислоти (сполука 2) має імуномодулюючі властивості і придатний для лікування хронічної несумісності трансплантата з організмом і аутоімунологічних захворювань, зок-

рема, системного вовчка (Lupus erythematoses) 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

(13) C2

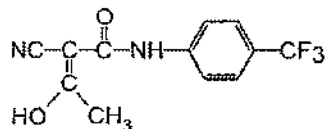
(11) 46103

(19) UA

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 компонентів. 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-гідроксикротонової кислоти і/або фізіологічне сумісню сіль N-(4-трифторметилфеніл)аміду 2-ціано-3-гідроксикротонової кислоти і/або стереоізомерну форму N-(4-трифторметилфеніл)аміду 2-ціано-3-гідроксикротонової кислоти і 3) фармацевтичне прийнятний носій, який відрізняється тим, що вміст компоненти 1 становить від 2 до 20 мг 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-гідроксикротонової 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-гідроксикротонової кислоти, що має наступну структурну формулу:



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

Відповідними фізіологічними сумісними солями N-(4-трифторметилфеніл)аміду 2-ціано-3-гідроксикротонової кислоти є солі лужних або лужноземельних металів або амонійні солі, включаючи солі фізіологічних сумісних органічних амонієвих основ.

Тверді склади, 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 вовчачка (Lupus erythematoses), розсіяного склерозу
- псоріазу, атонічного дерматиту, астми, кропивниці, рингу, увеїту
- діабету по типу II
- цирозу печінки, циститного фіброзу, колітів
- онкологічних захворювань таких, як рак легень, лейкемія, рак яєчників саркома саркома Капоші, менінгіт, рак кишечника, рак лімфатичних вуз-

лів, пухлини головного мозку, рак грудей, рак підшлункової залози, рак передміхурової залози або рак шкіри.

Тверді склади, 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 кількість активної компоненти разом із будь-яким бажаним фармацевтичним 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, поліетиленгліколи, 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 дражированням 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 склада-

ються звичайно з цукрового /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.

Переважно, лікарські склади мають форму таблеток - ядро в оболонці - або багатшарових 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 засновані 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 прийнятне носія.

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

Артрити, 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.

Ступінь захворювання визначають за допомогою виміру розміру обох задніх лап. Вимір проводився методом витиснення води на плетизмометрі 2060 (Rhema-Labortechnik, Hofheim, Deutschland). Далі на вісімнадцятий день після ін'єкції проводять визначення артритного індексу.

Визначення артритного індексу

| | |
|----------------|--|
| 1 Вуха | 0,5 бала для кожного вуха на якому виступило почервоніння й утворилися вузли |
| 2 Нос | 1 бал при пухлині сполучної тканини |
| 3 Хвіст | 1 бал при з'явленні вузлів |
| 4 Передні лапи | 0,5 бала для кожної лапи на якій утворилося щонайменше, запалення на суглобі |
| 5 Задні лапи | 1 бал при легкому запаленні (пухлині) 2 бали при запаленні середнього ступеня 3 бали при сильній запальній реакції |

Тварини контрольної групи одержують тільки розчинник (1% карбоксиметилцелюлозу у воді). На дозування препаратів у контрольній групі використовують щораз по 8 тварин. У якості критерію ефективності служить зниження приросту об'єму лап і зменшення артритного індексу стосовно контрольної групи, що не лікувалася (не оброблялась).

У таблиці 1 приведені результати. Загальна кількість сполук 1 і 2 у різних експериментах постійна у кожному випадку.

Таблиця 1

| Сполука 1 (мг/кг ваги пацюка) | Сполука 2 (мг/кг ваги пацюка) | Зменшення об'єму лап (%) | Зменшення артритного індексу (%) |
|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------|----------------------------------|
| 10 | 0 | 74 | 58 |
| 9,9 | 0,1 | 93 | 66 |
| 9,7 | 0,3 | 94 | 71 |
| 9,0 | 1,0 | 95 | 66 |
| 5 | 0 | 10% збільшення | 12% збільшення |
| 4,85 | 0,15 | 10 | 5 |
| 4,5 | 0,5 | 46 | 35 |

7

46103

8

При збільшенні кількостей сполуки 2 ефективність складу, згідно з цим винаходом підвищується як при 5мг/ кг живої ваги пацюка, так і при 10мг/кг,

тому незначні додаткові кількості сполуки 2 приводять до яскраво вираженого підвищення ефективності складу по запропонованому винаходу

ДП «Український інститут промислової власності» (Укрпатент)
вул. Сим'ї Хохлових, 15, м. Київ, 04119, Україна
(044) 456 – 20 – 90

ТОВ «Міжнародний науковий комітет»
вул. Артема, 77, м. Київ, 04050, Україна
(044) 216 – 32 – 71