

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **035981**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.09.09

(21) Номер заявки
201291310

(22) Дата подачи заявки
2011.05.20

(51) Int. Cl. *A61K 9/107* (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 47/06 (2006.01)

(54) **КОМПОЗИЦИЯ ИНГИБИТОРА JAK ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ**

(31) **61/347,132**

(32) **2010.05.21**

(33) **US**

(43) **2013.06.28**

(86) **PCT/US2011/037291**

(87) **WO 2011/146808 2011.11.24**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ИНСАЙТ ХОЛДИНГС
КОРПОРЕЙШН (US)**

(72) Изобретатель:
**Парих Бхавниш, Шах Бхавеш,
Елесварам Кришнасвами (US)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) **WO-A1-2009158687**

(57) Изобретение относится к кремообразной фармацевтической композиции для местного применения на кожу в виде эмульсии масло-в-воде, включающей от примерно 35 до примерно 65% воды от веса композиции; от примерно 10 до примерно 40% масляного компонента от веса композиции; от примерно 1 до примерно 9% эмульгатора от веса композиции; от примерно 10 до примерно 35% растворителя от веса композиции; от примерно 0,05 до примерно 5% стабилизатора от веса композиции и от примерно 0,5 до примерно 1,5% соли фосфорной кислоты (R)-3-циклопентил-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрила от веса композиции в расчете на свободное основание, где эмульсия масло-в-воде образует крем, а также к способу лечения заболевания кожи у нуждающегося в этом пациента, включающему нанесение указанной фармацевтической композиции на участок кожи указанного пациента.

B1

035981

035981

B1

Данная заявка претендует на приоритет предварительной заявки на патент США № 61/347132, поданной 21 мая 2010 г. и включенной во всей своей полноте в данный документ посредством ссылки.

Область техники

Изобретение относится к фармацевтическим композициям для местного кожного применения, включающим (R)-3-циклопентил-3-[4-(7Н-пирроло[2d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрил или его фармацевтически приемлемую соль, а также к применению для лечения кожных заболеваний.

Уровень техники

Протеинкиназы (ПК) регулируют различные биологические процессы, включая, помимо всего прочего, рост клеток, выживаемость, дифференцировку, образование органов, морфогенез, неоваскуляризацию, восстановление тканей и регенерацию. Протеинкиназы также играют особые роли при целом ряде заболеваний человека, включая рак. Цитокины, низкомолекулярные полипептиды или гликопротеины регулируют много путей метаболизма, включенных в воспалительный ответ организма-хозяина на сепсис. Цитокины влияют на дифференциацию клеток, пролиферацию и активацию и могут модулировать провоспалительный и противовоспалительный ответ для обеспечения надлежащей реакции хозяев на патогены. Передача сигнала целым рядом цитокинов вовлекает семейство Янус-киназ (ЯК) белковых тирозинкиназ и переносчики сигнала и активаторы транскрипции (STAT). Известно четыре ЯК млекопитающих: ЯК1 (Янус-киназа-1), ЯК2, ЯК3 (также известна как Янус-киназа, лейкоцитарная; ЯКЛ и L-ЯК) и ТУК2 (белковая тирозин-киназа 2).

Стимулированные цитокинами иммунные и воспалительные ответы способствуют патогенезу следующих заболеваний: патологии, такие как тяжелый комбинированный иммунодефицит (ТКИД), возникающий при супрессии иммунной системы, при этом гиперактивный или несоответствующий иммунный/воспалительный ответ способствует развитию патологии аутоиммунных заболеваний (например, астмы, системной красной волчанки, тиреоидита, миокардита), и таким заболеваниям, как склеродерма и остеоартрит (Ortmann, R.A., T. Cheng, et al. (2000) *Arthritis Res* 2(1): 16-32).

Дефицит экспрессии ЯК связан со многими болезненными состояниями. Например, мыши *Jak1*^{-/-} имеют карликовый рост при рождении, сложно вскармливаются и умирают в перинатальном возрасте (Rodig, S.J., M. A. Meraz, et al. (1998) *Cell* 93(3): 373-83). Эмбрионы мышей *Jak2*^{-/-} имеют признаки анемии и умирают примерно на 12,5 день после соития по причине отсутствия дефинитивного эритропоэза.

Считается, что путь ЯК/STAT, и в частности все четыре ЯК, играют роль в патогенезе астматического ответа, хронической обструктивной болезни легких, бронхита и других связанных воспалительных заболеваний нижних дыхательных путей. Множество цитокинов, передающих свой сигнал посредством ЯК, были связаны с воспалительными заболеваниями/состояниями верхних дыхательных путей, например, поражающими нос и синусовые пазухи (например, ринит и синусит), независимо от наличия классических аллергических реакций. Также было показано, что путь ЯК/STAT задействован в воспалительных заболеваниях/состояниях глаза и хронических аллергических ответах.

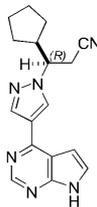
Активация ЯК/STAT при раке может возникнуть под влиянием стимуляции цитокинами (например, ИЛ-6 или ГМ-КСФ) или путем снижения эндогенной супрессии сигнализации ЯК, такой как SOCS (супрессоры или цитокиновые сигналы) или PIAS (белковый ингибитор активированного STAT) (Boudny, V., and Kovarik, J., *Neoplasms*. 49:349-355, 2002). Активация сигнализации STAT, а также других путей после ЯК (например, Akt), имела корреляцию с плохим прогнозом при раке многих типов (Bowman, T., et al. *Oncogene* 19:2474-2488, 2000). Повышенные уровни циркулирующих цитокинов, передающих сигнал посредством ЯК/STAT, играют важную роль при развитии кахексии и/или хронической утомляемости. Таким образом, ингибирование ЯК может быть преимущественным для пациентов с раковым заболеванием по причине повышения потенциальной противоопухолевой активности.

Также было показано, что ингибирование киназ ЯК имеет терапевтические преимущества у пациентов, страдающих кожными иммунными нарушениями, такими как псориаз и сенсibilизация кожи. При обычном псориазе, наиболее часто встречающейся форме псориаза, было принято, что активированные Т-лимфоциты играют важную роль в поддержании состояния болезни и связаны с образованием псориазных бляшек (Gottlieb, A.B., et al., *Nat Rev Drug Disc.*, 4:19-34). Псориазная бляшка содержит важный иммунный инфильтрат, включая лейкоциты и моноциты, а также несколько эпидермальных слоев с повышенной пролиферацией кератиноцитов. В то время как первичная активация иммунных клеток при псориазе возникает по определенному механизму заболевания считается, что состояние болезни зависит от ряда воспалительных цитокинов, кроме различных хемокинов и факторов роста (JCI, 113:1664-1675). Большая часть из них, включая интерлейкины -2, -4, -6, -7, -12, -15, -18 и -23, а также ГМ-КСФ и IFN γ сигнализируют через Янус-киназы (ЯК) (*Adv Pharmacol.* 2000; 47:113-74). Таким образом, блокирование передачи сигнала на уровне ЯК-киназ может привести к терапевтическим преимуществам у пациентов, страдающих псориазом или другими иммунными нарушениями кожи.

Принимая во внимание пользу ингибиторов ЯК в лечении кожных заболеваний, существует необходимость в разработке улучшенных композиций ингибиторов ЯК для местного применения. В частности, существует потребность в наличии стабильных композиций ингибиторов ЯК легкого применения с хорошими параметрами проникновения в кожу. Композиции по изобретению, а также описанные здесь способы, направлены на решение данного вопроса и других целей.

Сущность изобретения

Сильный ингибитор JAK1/JAK2, (R)-3-(4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-3-циклопентилпропаннитрил, и его фармацевтически приемлемые соли были ранее описаны в патенте США № 7598257, публикации патентов США №№ 2009/0181959 и 2008/0312259, все из которых включены в настоящее описание во всей своей полноте посредством ссылки. Данное изобретение описывает композицию эмульсии масло-в-воде (R)-3-(4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-3-циклопентилпропаннитрила, подходящую для местного введения и лечения кожных заболеваний



В соответствии с этим данное изобретение предоставляет, *inter alia*, фармацевтическую композицию для местного нанесения на кожу, включающую

эмульсию масло-в-воде и

терапевтически эффективное количество терапевтического агента, представленного (R)-3-циклопентил-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрилом или его фармацевтически приемлемой солью.

Данное изобретение также предоставляет способ лечения кожного нарушения, включающий нанесение описанной здесь фармацевтической композиции на области кожи пациента.

Данное изобретение также предоставляет фармацевтическую композицию, описанную здесь, для использования в лечении кожного нарушения у нуждающегося в этом пациента.

Данное изобретение также предоставляет использование фармацевтической композиции, описанной здесь, для получения лекарственного средства для лечения кожного нарушения у нуждающегося в этом пациента.

Детали одного или более вариантов воплощения изобретения представлены в прилагаемых графических материалах и описании ниже. Другие характеристики, объекты и преимущества изобретения будут очевидными из описания, фигур и формулы изобретения.

Описание чертежей

Фиг. 1 отображает схему, описывающую процесс производства композиции эмульсии масло-в-воде соли фосфорной кислоты (R)-3-(4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-3-циклопентилпропаннитрила.

Фиг. 2 отображает изменения в показателях поражения у субъектов с хроническим бляшечным псориазом, подвергнутых лечению 0,5, 1,0 и 1,5% вес./вес. композиции эмульсии масло-в-воде соли фосфорной кислоты (R)-3-(4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-3-циклопентилпропаннитрила (в расчете на свободное основание) в сравнении с лечением плацебо в течение 12 недель (пунктирная линия является базовой).

Фиг. 3 отображает фотографии субъектов с хроническим бляшечным псориазом до (фиг. 3(a)) и спустя 84 дня (фиг. 3(b)) лечения 1,0% вес./вес. композицией эмульсии масло-в-воде соли фосфорной кислоты (R)-3-(4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-3-циклопентилпропаннитрила (в расчете на свободное основание).

Фиг. 4 отображает фотографии субъектов с хроническим бляшечным псориазом до (фиг. 4(a)) и спустя 84 дня (фиг. 4(b)) лечения 1,0% вес./вес. композицией эмульсии масло-в-воде соли фосфорной кислоты (R)-3-(4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-3-циклопентилпропаннитрила (в расчете на свободное основание).

Фиг. 5 отображает фотографии субъектов с хроническим бляшечным псориазом до (фиг. 5(a)) и спустя 84 дня (фиг. 5(b)) лечения 1,5% вес./вес. композицией эмульсии масло-в-воде соли фосфорной кислоты (R)-3-(4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-3-циклопентилпропаннитрила (в расчете на свободное основание).

Фиг. 6 отображает фотографии субъектов с хроническим бляшечным псориазом до (фиг. 6(a)) и спустя 84 дня (фиг. 6(b)) лечения 0,5% вес./вес. композицией эмульсии масло-в-воде соли фосфорной кислоты (R)-3-(4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-3-циклопентилпропаннитрила (в расчете на свободное основание).

Фиг. 7 отображает фотографии субъектов с хроническим бляшечным псориазом до (фиг. 7(a)) и спустя 84 дня (фиг. 7(b)) лечения 1,0% вес./вес. композицией эмульсии масло-в-воде соли фосфорной кислоты (R)-3-(4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-3-циклопентилпропаннитрила (в расчете на свободное основание).

Подробное описание

Данное изобретение предоставляет, *inter alia*, фармацевтическую композицию для местного кожного применения, включающую терапевтически эффективное количество (R)-3-циклопентил-3-[4-(7H-

пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрила или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах воплощения изобретения фармацевтическая композиция включает эмульсию масло-в-воде и

терапевтически эффективное количество терапевтического агента, представленного (R)-3-циклопентил-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрилом или его фармацевтически приемлемой солью.

В некоторых вариантах воплощения изобретения эмульсия включает воду, масляный компонент и компонент-эмульгатор.

Как используется здесь, термин "компонент-эмульгатор" относится в одном аспекте к веществу или смеси веществ, которые поддерживают элемент или частицу в суспензии в жидкой среде. В некоторых вариантах воплощения изобретения эмульгатор обеспечивает образование масляной фазой эмульсии при комбинации с водой. В некоторых вариантах воплощения изобретения эмульгатор относится к одному или нескольким неионным поверхностно-активным веществам.

Композиции эмульсии масло-в-воде обладали лучшим внешним видом, распределяемостью и стабильностью при сравнении с другими композициями. Композиции имеют плотный кремообразный внешний вид, что обеспечивает хорошее распределение композиции по коже. Такое хорошее распределение ведет к лучшему проникновению в кожу в сравнении с безводными композициями. Например, композиции эмульсий масло-в-воде имели повышенные кумулятивные показатели в ходе исследований переноса через кожу трупа человека в течение 24 ч в сравнении с безводной мазью. Не желая быть связанными какой-либо отдельной теорией, считается, что более высокий кумулятивный показатель объясняется лучшим распределением композиции эмульсии масло-в-воде в сравнении с безводной мазью, что приводит к повышению площади поверхности для транспортировки. Повышенная вязкость для композиций эмульсии масло-в-воде, как оказалось, оказалась преимущественной относительно проникновения в кожу, т.к. композиции крема с повышенной вязкостью обладали лучшими свойствами транспорта через кожу трупа человека в сравнении с лосьонами масло-в-воде с пониженной вязкостью.

Описанные здесь композиции масло-в-воде, как оказалось, обладали хорошей стабильностью в течение трехмесячного периода при хранении при 25°C/60% относительной влажности и 40°C/75% относительной влажности в алюминиевых тубах и поддержании соответствующей вязкости в течение периода. Для сравнения: композиции эмульсий масло-в-воде характеризовались синерезисом при хранении при 40°C (синерезис обозначает отделение жидкости от эмульсии).

Композиция эмульсии вода-в-масле была менее желательна, чем композиции по изобретению, поскольку АФИ, растворенный в основании с течением времени, приводил к чрезвычайно варьирующему проникновению в кожу в ходе исследований *in vitro*, а также к отсутствию повышения проницаемости при увеличении концентрации композиции.

В исследованиях транспортировки через кожу с использованием свежесеченной кожи мыши композиции эмульсии масло-в-воде также характеризовались общей тенденцией повышения проникновения при повышении концентрации солубилизованного крема с 0,5 до 1,5% вес./вес., при этом такая тенденция для композиций эмульсии вода-в-масле не отмечалась. Таким образом, оказалось, что эмульсии вода-в-масле не будут иметь какого-либо преимущества относительно обеспечения повышенного проникновения с повышением концентрации.

Кроме того, описанные здесь композиции являются относительно простыми в производстве с воспроизводимым процессом получения композиции. Полученный продукт легко упаковывается. Композиции обладают хорошей стабильностью и относительно постоянными профилями проникновения.

В некоторых вариантах воплощения изобретения масляный компонент присутствует в количестве от примерно 10 до примерно 40% от веса композиции.

В некоторых вариантах воплощения изобретения масляный компонент присутствует в количестве от примерно 17 до примерно 27% от веса композиции.

В некоторых вариантах воплощения изобретения масляный компонент присутствует в количестве от примерно 20 до примерно 27% от веса композиции.

В некоторых вариантах воплощения изобретения масляный компонент включает одно или более веществ, которые независимо выбирают из вазелинов, жирных спиртов, минеральных масел, триглицеридов и силиконовых масел.

В некоторых вариантах воплощения изобретения масляный компонент включает одно или более веществ, которые независимо выбирают из белого вазелина, цетилового спирта, стеарилового спирта, легкого минерального масла, триглицеридов со средней длиной цепи и диметикона.

В некоторых вариантах воплощения изобретения масляный компонент включает окклюзионный агент.

В некоторых вариантах воплощения изобретения окклюзионный агент присутствует в количестве от примерно 2 до примерно 15% от веса композиции.

В некоторых вариантах воплощения изобретения окклюзионный агент присутствует в количестве от примерно 5 до примерно 10% от веса композиции.

Как используется здесь, термин "окклюзионный агент" относится к гидрофобному агенту или смеси гидрофобных агентов, которые образуют окклюзионную пленку на коже, что снижает чрезэпидермальную потерю воды (ЧЭПВ) путем предотвращения испарения воды из рогового слоя.

В некоторых вариантах воплощения изобретения окклюзионный агент включает одно или более веществ, выбранных из жирных кислот (например, ланолиновой кислоты), жирных спиртов (например, ланолинового спирта), углеводородных масел и восков (например, вазелина), полигидридных спиртов (например, пропиленгликоля), силиконов (например, диметикона), стеролов (например, холестерина), растительного или животного жира (например, какао-масла), растительного воска (например, карнаубского воска) и восковых эфиров (например, пчелиного воска).

В некоторых вариантах воплощения изобретения окклюзионный агент включает одно или более веществ, выбранных из ланолиновой кислоты, жирных спиртов, ланолинового спирта, вазелина, пропиленгликоля, диметикона, холестерина, масла какао, карнаубского воска и пчелиного воска.

В некоторых вариантах воплощения изобретения окклюзионный агент включает вазелин.

В некоторых вариантах воплощения изобретения окклюзионный агент включает белый вазелин.

В некоторых вариантах воплощения изобретения масляный компонент включает наполнитель, увеличивающий жесткость.

В некоторых вариантах воплощения изобретения наполнитель, увеличивающий жесткость, присутствует в количестве от примерно 2 до примерно 8% от веса композиции.

В некоторых вариантах воплощения изобретения наполнитель, увеличивающий жесткость, присутствует в количестве от примерно 3 до примерно 6% от веса композиции.

В некоторых вариантах воплощения изобретения наполнитель, увеличивающий жесткость, присутствует в количестве от примерно 4 до примерно 7% от веса композиции.

Как используется здесь, термин "наполнитель, увеличивающий жесткость" относится к веществу или смеси веществ, которые повышают вязкость и/или консистенцию композиции или улучшают реологические свойства композиции.

В некоторых вариантах воплощения изобретения наполнитель, увеличивающий жесткость, включает одно или более веществ, независимо выбранных из жирных спиртов.

В некоторых вариантах воплощения изобретения наполнитель, увеличивающий жесткость, включает одно или более веществ, независимо выбранных из C₁₂₋₂₀ жирных спиртов.

В некоторых вариантах воплощения изобретения наполнитель, увеличивающий жесткость, включает одно или более веществ, независимо выбранных из C₁₆₋₁₈ жирных спиртов.

В некоторых вариантах воплощения изобретения наполнитель, увеличивающий жесткость, включает одно или более веществ, независимо выбранных из цетилового спирта и стеарилового спирта.

В некоторых вариантах воплощения изобретения масляный компонент включает смягчитель.

В некоторых вариантах воплощения изобретения смягчитель присутствует в количестве от примерно 5 до примерно 15% от веса композиции.

В некоторых вариантах воплощения изобретения смягчитель присутствует в количестве от примерно 7 до примерно 13% от веса композиции.

Как используется здесь, термин "смягчитель" относится к агенту, который смягчает или увлажняет кожу или увлажняет раздраженную внутреннюю поверхность.

В некоторых вариантах воплощения изобретения смягчитель включает одно или более веществ, независимо выбранных из минеральных масел и триглицеридов.

В некоторых вариантах воплощения изобретения смягчитель включает одно или более веществ, независимо выбранных из легкого минерального масла и триглицеридов со средней длиной цепи.

В некоторых вариантах воплощения изобретения смягчитель включает одно или более веществ, независимо выбранных из легкого минерального масла, триглицеридов со средней длиной цепи и диметикона.

В некоторых вариантах воплощения изобретения вода присутствует в количестве от примерно 35 до примерно 65% от веса композиции.

В некоторых вариантах воплощения изобретения вода присутствует в количестве от примерно 40 до примерно 60% от веса композиции.

В некоторых вариантах воплощения изобретения вода присутствует в количестве от примерно 45 до примерно 55% от веса композиции.

В некоторых вариантах воплощения изобретения эмульгатор присутствует в количестве от примерно 1 до примерно 9% от веса композиции.

В некоторых вариантах воплощения изобретения эмульгатор присутствует в количестве от примерно 2 до примерно 6% от веса композиции.

В некоторых вариантах воплощения изобретения эмульгатор присутствует в количестве от примерно 3 до примерно 5% от веса композиции.

В некоторых вариантах воплощения изобретения эмульгатор присутствует в количестве от примерно 4 до примерно 7% от веса композиции.

В некоторых вариантах воплощения изобретения фармацевтическая композиция включает эмульга-

тор и наполнитель, увеличивающий жесткость, при этом комбинированное количество эмульгатора и наполнителя, увеличивающего жесткость, составляет по меньшей мере примерно 8% от веса композиции.

В некоторых вариантах воплощения изобретения эмульгатор включает одно или более веществ, независимо выбранных из жирных эфиров глицерила и жирных эфиров сорбитана.

В некоторых вариантах воплощения изобретения эмульгатор включает одно или более веществ, независимо выбранных из глицерилстеарата и полисорбата 20.

В некоторых вариантах воплощения изобретения фармацевтическая композиция дополнительно включает стабилизатор.

В некоторых вариантах воплощения изобретения стабилизатор присутствует в количестве от примерно 0,05 до примерно 5% от веса композиции.

В некоторых вариантах воплощения изобретения стабилизатор присутствует в количестве от примерно 0,1 до примерно 2% от веса композиции.

В некоторых вариантах воплощения изобретения стабилизатор присутствует в количестве от примерно 0,3 до примерно 0,5% от веса композиции.

Как используется здесь, термин "стабилизатор" относится к веществу или смеси веществ, которые улучшают стабильность фармацевтической композиции и/или совместимость компонентов в композиции. В некоторых вариантах воплощения изобретения стабилизатор предотвращает агрегацию эмульсии и стабилизирует капли в эмульсии масло-в-воде.

В некоторых вариантах воплощения изобретения стабилизатор включает одно или более веществ, независимо выбранных из полисахаридов.

В некоторых вариантах воплощения изобретения стабилизатор включает ксантановую камедь.

В некоторых вариантах воплощения изобретения фармацевтическая композиция дополнительно включает растворитель.

В некоторых вариантах воплощения изобретения растворитель присутствует в количестве от примерно 10 до примерно 35% от веса композиции.

В некоторых вариантах воплощения изобретения растворитель присутствует в количестве от примерно 15 до примерно 30% от веса композиции.

В некоторых вариантах воплощения изобретения растворитель присутствует в количестве от примерно 20 до примерно 25% от веса композиции.

Как используется здесь, термин "растворитель" является жидким веществом или смесью жидких веществ, способных растворять (R)-3-(4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-3-циклопентилпропаннитрил или другие вещества в композиции. В некоторых вариантах воплощения изобретения растворитель является жидким веществом или смесью жидких веществ, в которых (R)-3-(4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-3-циклопентилпропаннитрил или его фармацевтически приемлемая соль обладает достаточной растворимостью. Например, в табл. 21 представлена растворимость (R)-3-(4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-3-циклопентилпропаннитрила (свободное основание) или его фосфатной соли. В некоторых вариантах воплощения изобретения растворитель является веществом или его смесью, в которой (R)-3-(4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-3-циклопентилпропаннитрил или его фармацевтически приемлемая соль (в зависимости от того, что используют) обладают растворимостью, которая составляет по меньшей мере примерно 10 мг/мл или более, по меньшей мере примерно 15 мг/мл или более или по меньшей мере примерно 20 мг/мл или более, при измерении, как это описано в примере 4.

В некоторых вариантах воплощения изобретения растворитель включает одно или более веществ, независимо выбранных из алкиленгликолей и полиалкиленгликолей.

В некоторых вариантах воплощения изобретения растворитель включает одно или более веществ, независимо выбранных из пропиленгликоля и полиэтиленгликоля.

В некоторых вариантах воплощения изобретения терапевтический агент присутствует в количестве от примерно 0,5 до примерно 1,5 вес.% в расчете на свободное основание.

В некоторых вариантах воплощения изобретения терапевтический агент присутствует в количестве примерно 0,5 вес.% в расчете на свободное основание.

В некоторых вариантах воплощения изобретения терапевтический агент присутствует в количестве примерно 1 вес.% в расчете на свободное основание.

В некоторых вариантах воплощения изобретения терапевтический агент присутствует в количестве примерно 1,5 вес.% в расчете на свободное основание.

В некоторых вариантах воплощения изобретения терапевтическим агентом является (R)-3-циклопентил-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрил фосфат.

В некоторых вариантах воплощения изобретения фармацевтическая композиция включает

от примерно 35 до примерно 65% воды от веса композиции;

от примерно 10 до примерно 40% масляного компонента от веса композиции;

от примерно 1 до примерно 9% эмульгатора от веса композиции;

от примерно 10 до примерно 35% растворителя от веса композиции;

от примерно 0,05 до примерно 5% стабилизатора от веса композиции и
от примерно 0,5% до примерно 1,5% (R)-3-циклопентил-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрила или его фармацевтически приемлемой соли от веса композиции в расчете на свободное основание.

В некоторых вариантах воплощения изобретения фармацевтическая композиция включает
от примерно 40 до примерно 60% воды от веса композиции;
от примерно 15 до примерно 30% масляного компонента от веса композиции;
от примерно 2 до примерно 6% эмульгатора от веса композиции;
от примерно 15 до примерно 30% растворителя от веса композиции;
от примерно 0,1 до примерно 2% стабилизатора от веса композиции и
от примерно 0,5 до примерно 1,5% (R)-3-циклопентил-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрила или его фармацевтически приемлемой соли от веса композиции в расчете на свободное основание.

В некоторых вариантах воплощения изобретения фармацевтическая композиция включает
от примерно 45 до примерно 55% воды от веса композиции;
от примерно 17 до примерно 27% масляного компонента от веса композиции;
от примерно 3 до примерно 5% эмульгатора от веса композиции;
от примерно 20 до примерно 25% растворителя от веса композиции;
от примерно 0,3 до примерно 0,5% стабилизатора от веса композиции и
от примерно 0,5 до примерно 1,5% (R)-3-циклопентил-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрила или его фармацевтически приемлемой соли от веса композиции в расчете на свободное основание.

В некоторых вариантах воплощения изобретения фармацевтическая композиция включает
от примерно 45 до примерно 55% воды от веса композиции;
от примерно 17 до примерно 27% масляного компонента от веса композиции;
от примерно 4 до примерно 7% эмульгатора от веса композиции;
от примерно 20 до примерно 25% растворителя от веса композиции;
от примерно 0,3 до примерно 0,5% стабилизатора от веса композиции и
от примерно 0,5 до примерно 1,5% (R)-3-циклопентил-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрила или его фармацевтически приемлемой соли от веса композиции в расчете на свободное основание.

В некоторых вариантах воплощения изобретения:

масляный компонент включает одно или более веществ, которые независимо выбирают из вазелинов, жирных спиртов, минеральных масел, триглицеридов и диметиконов;

эмульгатор включает одно или более веществ, независимо выбранных из жирных эфиров глицерила и жирных эфиров сорбитана;

растворитель включает одно или более веществ, независимо выбранных из алкиленгликолей и полиалкиленгликолей; и

стабилизатор включает одно или более веществ, независимо выбранных из полисахаридов.

В некоторых вариантах воплощения изобретения

масляный компонент включает одно или более веществ, которые независимо выбирают из белого вазелина, цетилового спирта, стеарилового спирта, легкого минерального масла, триглицеридов со средней длиной цепи и диметикона;

эмульгатор включает одно или более веществ, независимо выбранных из глицерилстеарата и полисорбата 20;

растворитель включает одно или более веществ, независимо выбранных из пропиленгликоля и полиэтиленгликоля; и

стабилизатор включает ксантановую камедь.

В некоторых вариантах воплощения изобретения фармацевтическая композиция включает

от примерно 35 до примерно 65% воды от веса композиции;

от примерно 2 до примерно 15% окклюзионного агента от веса композиции;

от примерно 2 до примерно 8% наполнителя, увеличивающего жесткость, от веса композиции;

от примерно 5 до примерно 15% смягчителя от веса композиции;

от примерно 1 до примерно 9% эмульгатора от веса композиции;

от примерно 0,05 до примерно 5% стабилизатора от веса композиции;

от примерно 10 до примерно 35% растворителя от веса композиции и

от примерно 0,5 до примерно 1,5% (R)-3-циклопентил-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрила или его фармацевтически приемлемой соли от веса композиции в расчете на свободное основание.

В некоторых вариантах воплощения изобретения фармацевтическая композиция включает

от примерно 40 до примерно 60% воды от веса композиции;

от примерно 5 до примерно 10% окклюзионного агента от веса композиции;

от примерно 2 до примерно 8% наполнителя, увеличивающего жесткость, от веса композиции;
от примерно 7 до примерно 12% смягчителя от веса композиции;
от примерно 2 до примерно 6% эмульгатора от веса композиции;
от примерно 0,1 до примерно 2% стабилизатора от веса композиции;
от примерно 15 до примерно 30% растворителя от веса композиции и
от примерно 0,5 до примерно 1,5% (R)-3-циклопентил-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрила или его фармацевтически приемлемой соли от веса композиции в расчете на свободное основание.

В некоторых вариантах воплощения изобретения фармацевтическая композиция включает
от примерно 45 до примерно 55% воды от веса композиции;
от примерно 5 до примерно 10% окклюзионного агента от веса композиции;
от примерно 3 до примерно 6% наполнителя, увеличивающего жесткость, от веса композиции;
от примерно 7 до примерно 13% смягчителя от веса композиции;
от примерно 3 до примерно 5% эмульгатора от веса композиции;
от примерно 0,3 до примерно 0,5% стабилизатора от веса композиции;
от примерно 20 до примерно 25% растворителя от веса композиции и
от примерно 0,5 до примерно 1,5% (R)-3-циклопентил-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрила или его фармацевтически приемлемой соли от веса композиции в расчете на свободное основание.

В некоторых вариантах воплощения изобретения фармацевтическая композиция включает
от примерно 45 до примерно 55% воды от веса композиции;
от примерно 5 до примерно 10% окклюзионного агента от веса композиции;
от примерно 4 до примерно 7% наполнителя, увеличивающего жесткость, от веса композиции;
от примерно 7 до примерно 13% смягчителя от веса композиции;
от примерно 4 до примерно 7% эмульгатора от веса композиции;
от примерно 0,3 до примерно 0,5% стабилизатора от веса композиции;
от примерно 20 до примерно 25% растворителя от веса композиции и
от примерно 0,5 до примерно 1,5% (R)-3-циклопентил-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрила или его фармацевтически приемлемой соли от веса композиции в расчете на свободное основание.

В некоторых вариантах воплощения изобретения фармацевтическая композиция включает
от примерно 45 до примерно 55% воды от веса композиции;
примерно 7% окклюзионного агента от веса композиции;
от примерно 4,5 до примерно 5% наполнителя, увеличивающего жесткость, от веса композиции;
примерно 10% смягчителя от веса композиции;
от примерно 4 до примерно 4,5% эмульгатора от веса композиции;
примерно 0,4% стабилизатора от веса композиции;
примерно 22% растворителя от веса композиции и
от примерно 0,5 до примерно 1,5% (R)-3-циклопентил-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрила или его фармацевтически приемлемой соли от веса композиции в расчете на свободное основание.

В некоторых вариантах воплощения изобретения комбинированное количество наполнителя, увеличивающего жесткость, и эмульгатора составляет по меньшей мере примерно 8% от веса композиции.

В некоторых вариантах воплощения изобретения окклюзионный агент включает вазелин;
наполнитель, увеличивающий жесткость, включает одно или более веществ, независимо выбранных из одного или нескольких жирных спиртов;
смягчитель включает одно или более веществ, независимо выбранных из минеральных масел и триглицеридов;

эмульгатор включает одно или более веществ, независимо выбранных из жирных эфиров глицерила и жирных эфиров сорбитана;
стабилизатор включает одно или более веществ, независимо выбранных из полисахаридов; и
растворитель включает одно или более веществ, независимо выбранных из алкиленгликолей и полиалкиленгликолей.

В некоторых вариантах воплощения изобретения:
окклюзионный агент включает белый вазелин;
наполнитель, увеличивающий жесткость, включает одно или более веществ, независимо выбранных из цетилового спирта и стеарилового спирта;
смягчитель включает одно или более веществ, независимо выбранных из легкого минерального масла, триглицеридов со средней длиной цепи и диметикона;
эмульгатор включает одно или более веществ, независимо выбранных из глицерилстеарата и полисорбата 20;

стабилизатор включает ксантановую камедь; и растворитель включает одно или более веществ, независимо выбранных из пропиленгликоля и полиэтиленгликоля.

В некоторых вариантах воплощения изобретения фармацевтическая композиция дополнительно включает антибактериальный консервант.

В некоторых вариантах воплощения изобретения антибактериальный консервант присутствует в количестве от примерно 0,05 до примерно 3% от веса композиции.

В некоторых вариантах воплощения изобретения антибактериальный консервант присутствует в количестве от примерно 0,1 до примерно 1% от веса композиции.

Как используется здесь, фраза "антибактериальный консервант" обозначает вещество или смеси веществ, которые ингибируют рост микроорганизмов в композиции.

В некоторых вариантах воплощения изобретения антибактериальный консервант включает одно или более веществ, независимо выбранных из алкилпарабенов и феноксиэтанола.

В некоторых вариантах воплощения изобретения антибактериальный консервант включает одно или более веществ, независимо выбранных из метилпарабена, пропилпарабена и феноксиэтанола.

В некоторых вариантах воплощения изобретения фармацевтическая композиция дополнительно включает хелатирующий агент.

Как используется здесь, фраза "хелатирующий агент" относится к соединению или смесям соединений, обладающих сильной способностью связываться с ионами металлов.

В некоторых вариантах воплощения изобретения хелатирующий агент включает динатрия эдетат.

(R)-3-(4-(7H-Пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-3-циклопентилпропаннитрил может быть получен, как это описано в патенте США № 7598257 и публикации патента США № 2009/0181959, каждый из которых включен в настоящее описание во всей своей полноте посредством ссылки. Фосфатная соль 1:1 (R)-3-(4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-3-циклопентилпропаннитрила может быть получена, как это описано в публикации патента США № 2008/0312259, который включен в настоящее описание во всей своей полноте посредством ссылки.

Соединения по данному изобретению также включают фармацевтически приемлемые соли описанных здесь соединений. Как используется здесь, термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к соли, образованной путем добавления фармацевтически приемлемой кислоты или основания к описанному здесь соединению. Как используется здесь, фраза "фармацевтически приемлемый" относится к веществу, которое приемлемо для использования в фармации с точки зрения токсикологии и не взаимодействует отрицательным образом с активным ингредиентом. Фармацевтически приемлемые соли, включая моно- и бисоли, включают, но не ограничиваются этим, соли, полученные из органических и неорганических кислот, таких как, не ограничиваясь этим, уксусная, молочная, лимонная, коричневая, винная, янтарная, фумаровая, малеиновая, малоновая, миндальная, яблочная, щавелевая, пропионовая, соляная, бромоводородная, фосфорная, азотная, серная, гликолевая, пируватная, метансульфоновая, этансульфоновая, толуолсульфоновая, салициловая, бензойная, а также из подобных известных приемлемых кислот. Списки подходящих солей представлены в Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 и Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977), каждый из которых включен в настоящее описание во всей своей полноте посредством ссылки.

Также будет понятно, что описанные здесь соединения могут существовать в растворенной форме, например форме гидратов, а также в нерастворенной форме. Дополнительно будет понятно, что данное изобретение охватывает все растворенные формы соединений.

Как используется здесь, термин "% от веса композиции" обозначает концентрацию компонента, выраженную в процентах, в композиции на основе соотношения вес/вес. Например, 1% вес/вес компонента $A = \frac{\text{масса компонента A}}{\text{общая масса композиции}} \times 100$.

Как используется здесь, термин "% от веса композиции в расчете на свободное основание" (R)-3-(4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-3-циклопентилпропаннитрила или его фармацевтически приемлемой соли" обозначает, что % вес./вес. рассчитывается на основе веса (R)-3-(4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-3-циклопентилпропаннитрила в общей композиции. Например, "0,5% вес./вес. в расчете на свободное основание" (R)-3-(4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-3-циклопентилпропаннитрил фосфата обозначает, что на 100 г общего веса композиции существует 0,66 г (R)-3-(4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-3-циклопентилпропаннитрил фосфата в композиции (что равняется 0,5 г свободного основания, (R)-3-(4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-3-циклопентилпропаннитрила).

В некоторых вариантах воплощения изобретения компоненты присутствуют в точно указанных диапазонах (например, термин "примерно" отсутствует). В некоторых вариантах воплощения изобретения термин "примерно" обозначает плюс или минус 10% от значения.

Как это будет очевидно, некоторые компоненты описанных здесь фармацевтических композиций могут обладать несколькими функциями. Например, данное вещество может действовать как эмульгатор и стабилизатор. В некоторых таких случаях функция данного компонента может рассматриваться как исключительная, даже если ее свойства могут обеспечивать множественную функциональность. В неко-

торых вариантах воплощения изобретения каждый компонент в композиции включает разные вещества или смесь веществ.

В контексте данного изобретения термин "компонент" может обозначать одно вещество или смесь веществ.

Как используется здесь, термин "жирная кислота" относится к алифатической кислоте, насыщенной или ненасыщенной. В некоторых вариантах воплощения изобретения жирная кислота находится в смеси разных жирных кислот. В некоторых вариантах воплощения изобретения жирная кислота имеет в среднем от примерно восьми до примерно тридцати атомов углерода. В некоторых вариантах воплощения изобретения жирная кислота имеет в среднем от примерно 12 до 20, 14-20 или 16-18 атомов углерода. Подходящие жирные кислоты включают, но не ограничиваются этим, цетиловую кислоту, стеариловую кислоту, лауриловую кислоту, миристиновую кислоту, эруковую кислоту, пальмитиновую кислоту, пальмитолеиновую кислоту, каприновую кислоту, каприловую кислоту, олеиновую кислоту, линолеовую кислоту, линоленовую кислоту, гидроксистеариновую кислоту, 12-гидроксистеариновую кислоту, кето-стеариновую кислоту, изостеариновую кислоту, сесквиолеиновую кислоту, сескви-9-октадекановую кислоту, сесквиизооктадекановую кислоту, бегеновую кислоту, изобегеновую кислоту и арахидоновую кислоту или их соли.

Как используется здесь, термин "жирный спирт" относится к алифатическому спирту, насыщенному или ненасыщенному. В некоторых вариантах воплощения изобретения жирный спирт находится в смеси разных жирных спиртов. В некоторых вариантах воплощения изобретения жирный спирт имеет в среднем от примерно 12 до примерно 20, от примерно 14 до примерно 20 или от примерно 16 до примерно 18 атомов углерода. Подходящие жирные спирты включают, но не ограничиваются этим, стеариловый спирт, лауриловый спирт, пальмитиловый спирт, цетиловый спирт, каприловый спирт, каприлиловый спирт, олеиловый спирт, линолениловый спирт, арахидоновый спирт, бегениловый спирт, изобегениловый спирт, селахиловый спирт, химиловый спирт и линолеиловый спирт или их смеси.

Как используется здесь, термин "полиалкиленгликоль", используемый как один термин или в комбинации с другими терминами, относится к полимеру, содержащему единицы мономера оксиалкилена, или сополимеру из разных единиц мономера оксиалкилена, где алкиленовая группа имеет от 2 до 6, от 2 до 4 или от 2 до 3 атомов углерода. Как используется здесь, термин "оксиалкилен", используемый как один термин или в комбинации с другими терминами, обозначает группу по формуле -O-алкилен-. В некоторых вариантах воплощения изобретения полиалкиленгликоль представлен полиэтиленгликолем.

Как используется здесь, термин "жирный эфир сорбитана" включает продукты, полученные из сорбитана или сорбитола и жирных кислот и, необязательно, единиц поли(этиленгликоля), включая эфиры сорбитана и эфиры полиэтоксильированного сорбитана. В некоторых вариантах воплощения изобретения жирный эфир сорбитана представлен полиэтоксильированным эфиром сорбитана.

Как используется здесь, термин "эфир сорбитана" относится к соединению или смеси соединений, полученных в результате этерификации сорбитола и по меньшей мере одной жирной кислоты. Жирные кислоты, подходящие для получения эфиров сорбитана, включают, но не ограничиваются этим, описанные здесь жирные кислоты. Подходящие эфиры сорбитана включают, но не ограничиваются этим, серию Span™ (доступная от Uniqema), которая включает Span 20 (сорбитана монолаурат), 40 (сорбитана монопальмитат), 60 (сорбитана моностеарат), 65 (сорбитана тристеарат), 80 (сорбитана моноолеат) и 85 (сорбитана триолеат). Другие подходящие эфиры сорбитана включают эфиры, перечисленные в R.C. Rowe and P.J. Shesky, Handbook of pharmaceutical excipients, (2006), 5th ed., которая включена в настоящее описание во всей своей полноте посредством ссылки.

Как используется здесь, термин "полиэтоксильированный эфир сорбитана" относится к соединению или его смесям, полученным после этерификации эфира сорбитана. Полиоксиэтиленовый фрагмент соединения может находиться между молекулой жирного эфира и молекулой сорбитана. Как используется здесь, термин "эфир сорбитана" относится к соединению или смеси соединений, полученных в результате этерификации сорбитола и по меньшей мере одной жирной кислоты. Жирные кислоты, используемые для получения полиэтоксильированных эфиров сорбитана, включают, но не ограничиваются этим, описанные здесь жирные кислоты. В некоторых вариантах воплощения изобретения полиоксиэтиленовый фрагмент соединения или его смеси имеет от примерно 2 до примерно 200 оксиэтиленовых единиц. В некоторых вариантах воплощения изобретения полиоксиэтиленовый фрагмент соединения или его смеси имеет от примерно 2 до примерно 100 оксиэтиленовых единиц. В некоторых вариантах воплощения изобретения полиоксиэтиленовый фрагмент соединения или его смеси имеет от примерно 4 до примерно 80 оксиэтиленовых единиц. В некоторых вариантах воплощения изобретения полиоксиэтиленовый фрагмент соединения или его смеси имеет от примерно 4 до примерно 40 оксиэтиленовых единиц. В некоторых вариантах воплощения изобретения полиоксиэтиленовый фрагмент соединения или его смеси имеет от примерно 4 до примерно 20 оксиэтиленовых единиц. Подходящие полиэтоксильированные эфиры сорбитана включают, но не ограничиваются этим, серию Tween™ (доступная от Uniqema), которая включает Tween 20 (ПОЭ(20) сорбитана монолаурат), 21 (ПОЭ(4) сорбитана монолаурат), 40 (ПОЭ(20) сорбитана монопальмитат), 60 (ПОЭ(20) сорбитана моностеарат), 60К (ПОЭ(20) сорбитана моностеарат),

61 (ПОЭ(4) сорбитана моностеарат), 65 (ПОЭ(20) сорбитана тристеарат), 80 (ПОЭ(20) сорбитана моноолеат), 80К (ПОЭ(20) сорбитана моноолеат), 81 (ПОЭ(5) сорбитана моноолеат) и 85 (ПОЭ(20) сорбитана триолеат).

Как используется здесь, аббревиатура "ПОЭ" обозначает полиоксиэтилен. Число, указанное рядом с аббревиатурой ПОЭ, обозначает количество повторяющихся единиц оксиэтилена в соединении. Другие подходящие полиэтиоксилированные эфиры сорбитана включают эфиры жирных кислот полиоксиэтилен-сорбитана, перечисленные в R.C. Rowe and P.J. Shesky, Handbook of pharmaceutical excipients, (2006), 5th ed. которая включена в настоящее описание во всей своей полноте посредством ссылки. В некоторых вариантах воплощения изобретения полиэтиоксилированный эфир сорбитана представлен полисорбатом. В некоторых вариантах воплощения изобретения полиэтиоксилированный эфир сорбитана представлен полисорбатом 20.

Как используется здесь, термин "глицерилловые жирные эфиры" относится к моно-, ди- или триглицеридам жирных кислот. Глицерилловые жирные эфиры могут быть необязательно замещены группами сульфоновой кислоты или ее фармацевтически приемлемых солей. Подходящие жирные кислоты, используемые для получения триглицеридов жирных кислот, включают, но не ограничиваются этим, описанные здесь жирные кислоты. В некоторых вариантах воплощения изобретения глицерилловый жирный эфир представлен моноглицеридом жирной кислоты, имеющей 12-18 атомов углерода. В некоторых вариантах воплощения изобретения глицерилловый жирный эфир представлен глицерилстеаратом.

Как используется здесь, термин "триглицериды" обозначает триглицерид жирной кислоты. В некоторых вариантах воплощения изобретения триглицерид представлен триглицеридами со средней длиной цепи.

Как используется здесь, термин "алкиленгликоль" обозначает группу формулы -О-алкилен-, где алкиленовая группа имеет от 2 до 6, от 2 до 4 или от 2 до 3 атомов углерода. В некоторых вариантах воплощения изобретения алкиленгликоль представлен пропиленгликолем (1,2-пропандиолом).

Как используется здесь, термин "полиэтиленгликоль" относится к полимеру, содержащему единицы мономера этиленгликоля формулы -О-CH₂-CH₂-. Подходящие полиэтиленгликоли могут содержать свободную гидроксильную группу на каждом конце молекулы полимера или могут содержать одну или более гидроксильных групп, этерифицированных низшим алкилом, например метиловой группой. Также подходящими являются производные полиэтиленгликолей, имеющие этерифицируемые карбоксильные группы. Полиэтиленгликоли, подходящие для использования по данному изобретению, могут быть полимерами с цепью любой длины или любым молекулярным весом и могут включать разветвление. В некоторых вариантах воплощения изобретения средний молекулярный вес полиэтиленгликоля составляет от примерно 200 до примерно 9000. В некоторых вариантах воплощения изобретения средний молекулярный вес полиэтиленгликоля составляет от примерно 200 до примерно 5000. В некоторых вариантах воплощения изобретения средний молекулярный вес полиэтиленгликоля составляет от примерно 200 до примерно 900. В некоторых вариантах воплощения изобретения средний молекулярный вес полиэтиленгликоля составляет примерно 400. Подходящие полиэтиленгликоли включают, но не ограничиваются этим, полиэтиленгликоль-200, полиэтиленгликоль-300, полиэтиленгликоль-400, полиэтиленгликоль-600 и полиэтиленгликоль-900. Число после черточки в названии обозначает средний молекулярный вес полимера.

Кроме того, принято во внимание, что определенные признаки изобретения, которые для ясности описаны в контексте отдельных вариантов воплощения изобретения, также могут быть описаны в комбинации в одном варианте воплощения изобретения. В свою очередь, различные признаки изобретения, которые для краткости описаны в контексте одного варианта воплощения изобретения, также могут быть представлены отдельным образом или в любой подходящей субкомбинации.

Способы.

Фармацевтические композиции по изобретению используют в лечении кожных нарушений. В некоторых вариантах воплощения изобретения кожное нарушение представлено аутоиммунным буллезным кожным заболеванием, таким как пузырчатка обыкновенная (PV) или буллезный пемфигоид (BP). В некоторых вариантах воплощения изобретения кожное нарушение представлено псориазом (например, обыкновенным псориазом), атопическим дерматитом, кожной сыпью, раздражением кожи, сенсibilизацией кожи (например, контактным дерматитом или аллергическим контактным дерматитом). Например, определенные вещества, включающие некоторые фармацевтические препараты, при местном применении могут вызвать сенсibilизацию кожи. В некоторых вариантах воплощения изобретения со-введение или последовательное введение местных композиций по изобретению вместе с препаратом, вызывающим нежелательную сенсibilизацию, может оказаться полезным для лечения такой подобной нежелательной сенсibilизации или дерматита.

Данное изобретение, кроме того, предоставляет способ лечения дерматологических побочных эффектов, вызванных другими фармацевтическими препаратами, путем введения соединения по изобретению. Например, многие фармацевтические препараты приводят к нежелательным аллергическим реакциям, которые могут проявляться в виде угревой сыпи или соответствующего дерматита. Пример фармацевтических препаратов, имеющих подобные нежелательные побочные эффекты, включают

противораковые препараты, такие как гефитиниб, цетуксимаб, эрлотиниб и т.п. Композиции по изобретению могут быть введены системно или местно (например, с локализацией в непосредственной близости от дерматита) в комбинации с (например, одновременно или последовательно) фармацевтическим препаратом, имеющим нежелательный дерматологический побочный эффект. В некоторых вариантах воплощения изобретения композиция по изобретению может быть введена местно вместе с одним или более другими фармацевтическими препаратами, при этом другие фармацевтические препараты при местном применении в отсутствие композиции по изобретению могут вызвать контактный дерматит, аллергическую контактную сенсибилизацию или подобное кожное нарушение. В соответствии с этим композиция по изобретению включает композиции для местного применения, которые дополнительно включают дополнительный фармацевтический агент, который может вызвать дерматит, кожные нарушения или связанные побочные эффекты.

Как используется здесь, термин "индивидуум" или "пациент", используемый взаимозаменяемым образом, относится к любому животному, включая млекопитающих, преимущественно мышей, крыс, других грызунов, кроликов, собак, кошек, свиней, рогатый скот, овец, лошадей или приматов, и наиболее преимущественно людей.

Как используется здесь, фраза "терапевтически эффективное количество" относится к количеству активного действующего вещества или фармацевтического агента, которое вызывает биологический или медицинский ответ, который может быть отмечен в ткани, системе, животном, индивидууме или у человека исследователем, ветеринаром, доктором или другим специалистом.

Как используется здесь, термин "лечение" или "лечить" относится к одному или более следующих понятий: (1) профилактика заболевания; например, профилактика заболевания, состояния или нарушения у индивидуума, склонного к заболеванию, состоянию или нарушению, однако опыт или патология или симптомы заболевания отсутствуют; (2) ингибирование заболевания; например ингибирование заболевания, состояния или нарушения у индивидуума с наличием или присутствием патологии или симптомов заболевания, состояния или нарушения (т.е. блокирование дальнейшего развития патологии и/или симптомов); и (3) снижение степени тяжести заболевания; например снижение степени тяжести заболевания, состояния или нарушения у индивидуума с наличием или присутствием патологии или симптомов заболевания, состояния или нарушения (т.е. обратное развитие патологии и/или симптомов), например снижение степени тяжести заболевания.

Комбинированная терапия.

В комбинации с композициями по данному изобретению для лечения JAK-ассоциированных заболеваний, нарушений или состояний могут использоваться один или более дополнительных фармацевтических агентов, таких как, например, химиотерапевтические препараты, противовоспалительные агенты, стероиды, иммуносупрессанты, а также ингибиторы Bcr-Abl, Flt-3, RAF и FAK-киназы, такие как, например, описаны в WO 2006/056399, и другие агенты. Пациенту одновременно или последовательно может быть введен один или более дополнительных фармацевтических агентов.

Примеры химиопрепаратов включают ингибиторы протеосомы (например, бортезомиб), талидомид, ревлимид и ДНК-повреждающие агенты, такие как мелфалан, доксорубин, циклофосфамид, винкристин, этопозид, кармустин и т.п.

Примеры стероидов включают кортикостероиды, такие как дексаметазон или преднизон.

Пример ингибиторов Bcr-Abl включает соединения и их фармацевтически приемлемые соли, семейства и виды которых описаны в патенте США № 5521184, WO 04/005281 и патентной заявке США № 60/578491.

Примеры подходящих ингибиторов Flt-3 включают соединения и их фармацевтически приемлемые соли, как это описано в WO 03/037347, WO 03/099771 и WO 04/046120.

Примеры подходящих ингибиторов RAF включают соединения и их фармацевтически приемлемые соли, как это описано в WO 00/09495 и WO 05/028444.

Примеры подходящих ингибиторов FAK включают соединения и их фармацевтически приемлемые соли, как это описано в WO 04/080980, WO 04/056786, WO 03/024967, WO 01/064655, WO 00/053595 и WO 01/014402.

В некоторых вариантах воплощения изобретения композиции по изобретению могут использоваться в комбинации с одним или более другими ингибиторами киназы, включая иматиниб, в частности, для лечения пациентов, резистентных к иматинибу или другим ингибиторам киназы.

В некоторых вариантах воплощения изобретения кортикостероид, такой как дексаметазон, вводят пациенту в комбинации с соединением по изобретению, при этом дексаметазон вводят периодически, а не постоянно.

Меченые соединения и способы анализа.

Другой аспект данного изобретения относится к композициям, включающим меченое активное соединение (меченное радиометкой, флуоресцирующей меткой и т.д.), которое может использоваться не только в способах визуализации, но также в анализах как *in vitro*, так и *in vivo* для локализации и количественного анализа JAK в образцах тканей, включая ткани человека, а также для идентификации лигандов JAK путем ингибирования связывания меченого соединения. В соответствии с этим данное изобретение

описывает анализы ЯК, содержащие такие меченые соединения.

Данное изобретение дополнительно включает композиции соединения, меченного изотопом. Соединение, "меченное изотопом" или "меченное радиологически", представлено соединением, в котором один или более атомов замещены или заменены атомом с атомной массой или массовым числом, отличающимся от атомной массы или массового числа, встречающихся обычно в природе (т.е. естественно встречающихся). Подходящие радионуклиды, которые могут использоваться в соединениях по данному изобретению, включают, но не ограничиваются этим, ^2H (также обозначается как D для дейтерия), ^3H (также обозначается как T для трития), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I и ^{131}I . Радионуклид, введенный в радиомеченые соединения, будет зависеть от специфического применения такого радиологически меченого соединения. Например, для *in vitro* ЯК-мечения и анализов конкурентного связывания соединения, включающие ^3H , ^{14}C , ^{82}Br , ^{125}I , ^{131}I , ^{35}S , будут обычно более подходящими. Для использования в радиологической визуализации более подходящим будет использование ^{11}C , ^{18}F , ^{125}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br или ^{77}Br .

Понятно, что "радиологически меченое" или "меченое соединение" представлено соединением, которое включает по меньшей мере один радионуклид. В некоторых вариантах воплощения изобретения радионуклид выбирают из группы, состоящей из ^3H , ^{14}C , ^{125}I , ^{35}S и ^{82}Br .

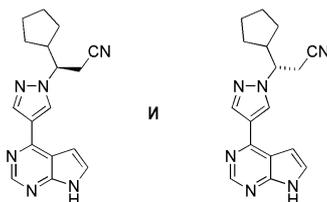
Наборы.

Данное изобретение также описывает фармацевтические наборы, используемые, например, в лечении или профилактике ЯК-ассоциированных заболеваний или нарушений, таких как рак, которые включают один или более контейнеров, содержащих фармацевтическую композицию по изобретению. Такие наборы могут дополнительно включать при необходимости один или более различных стандартных компонентов фармацевтического набора, таких как, например, контейнеры с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, дополнительные контейнеры и т.д., как это станет очевидно для специалиста в данной области техники. В набор также могут быть включены инструкции в виде вкладышей или этикеток, указывающие количества компонентов для введения, руководства для введения и/или руководства для смешивания компонентов.

Изобретение будет описано более подробно с помощью конкретных примеров. Представленные ниже примеры приводятся только в иллюстративных целях и не должны никаким образом ограничивать данное изобретение. Специалист в данной области техники с легкостью распознает целый ряд некритичных параметров, которые могут быть изменены или модифицированы для получения, по существу, подобных результатов. В некоторых вариантах воплощения данное изобретение предоставляет фармацевтические композиции, включающие компоненты, указанные в композициях примеров (например, пример 3), при этом компоненты присутствуют в примерных количествах, указанных в табл. 2-5.

Примеры

Пример 1. (3R)- и (3S)-3-циклопентил-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрил



Стадия 1. (2E)- и (2Z)-3-циклопентилакрилонитрил.

К раствору 1,0 М калия трет-бутоксид в ТГФ (235 мл) при 0°C по каплям добавляли раствор диэтилцианометилфосфата (39,9 мл, 0,246 моль) в ТГФ (300 мл). Ледяную баню удаляли, и реакционную смесь нагревали до комнатной температуры с последующим повторным охлаждением до 0°C , в ходе чего по каплям добавляли раствор циклопентанкарбальдегида (22,0 г, 0,224 моль) в ТГФ (60 мл). Баню удаляли, и реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 64 ч. Смесь разделяли на диэтиловый эфир и воду, и воду экстрагировали с использованием трех частей эфира с последующим добавлением двух частей этилацетата. Комбинированные экстракты промывали соляным раствором, затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме для обеспечения смеси, содержащей 24,4 г изомеров олефина, которую использовали без дополнительной очистки (89%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 6,69 (д, 1H, транс-олефин), 6,37 (т, 1H, цис-олефин), 5,29 (д, 1H, транс-олефин), 5,20 (д, 1H, цис-олефин), 3,07-2,95 (м, 1H, цис-продукт), 2,64-2,52 (м, 1H, транс-продукт), 1,98-1,26 (м, 16H).

Стадия 2. (3R)- и (3S)-3-циклопентил-3-[4-(7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрил.

К раствору 4-(1Н-пиразол-4-ил)-7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (15,0 г, 0,0476 моль) в ACN (300 мл) добавляли 3-циклопентилакрилонитрил (15 г, 0,12 моль) (как смесь цис- и транс-изомеров) с последующим добавлением DBU (15 мл, 0,10 моль). Полученную смесь пере-

мешивали при комнатной температуре в течение ночи. АСН выпаривали. Смесь разводили этилацетатом, и раствор промывали 1,0 N HCl. Водный слой обратно экстрагировали с тремя частями этилацетата. Комбинированные органические экстракты промывали с использованием насыщенного солевого раствора, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с использованием хроматографии с силикагелем (градиент этилацетата/гексанов) для получения вязкого прозрачного сиропа, который растворяли в этаноле и очищали несколько раз для удаления этилацетата с получением 19,4 г рацемата (93%). Энантимеры разделяли препаративной ВЭЖХ (OD-H, 15% этанола/гексанов) и использовали отдельно на следующей стадии с получением соответствующего конечного продукта. Конечные продукты (см. стадию 3) очищенных друг от друга энантимеров оказались активными ингибиторами JAK; однако конечный продукт, отделенный от второго пика, полученного в ходе препаративной ВЭЖХ, был более активен, чем его энантиomer.

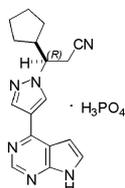
¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 8,85 (с, 1H), 8,32 (с, 2H), 7,39 (д, 1H), 6,80 (д, 1H), 5,68 (с, 2H), 4,26 (дт, 1H), 3,54 (т, 2H), 3,14 (дд, 1H), 2,95 (дд, 1H), 2,67-2,50 (м, 1H), 2,03-1,88 (м, 1H), 1,80-1,15 (м, 7H), 0,92 (т, 2H), -0,06 (с, 9H); MS (ES) :437 (M+1).

Стадия 3. (3R)- и (3S)-3-циклопентил-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрил.

К раствору 3-циклопентил-3-[4-(7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрила (6,5 г, 0,015 моль, R- или S-энантиomer, полученный, как это описано выше) в DCM (40 мл) добавляли TFA (16 мл), и смесь перемешивали в течение 6 ч. Растворитель и TFA удаляли в вакууме. Остаток растворяли в DCM и концентрировали с использованием ротационного испарителя дополнительно два раза для удаления по возможности максимального количества TFA. После этого остаток перемешивали с этилендиамином (4 мл, 0,06 моль) в метаноле (30 мл) в течение ночи. Растворитель удаляли в вакууме, добавляли воду, и продукт экстрагировали в три порции этилацетата. Комбинированные экстракты промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, декантировали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали с использованием колоночной хроматографии (элюирование с градиентом метанола/DCM). Полученную смесь дополнительно очищали с использованием препаративной ВЭЖХ-МС (C18 элюирование с градиентом АСН/Н₂O, содержащим 0,15% NH₄OH) с получением продукта (2,68 г, 58%).

¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO): δ 12,11 (ушир.с, 1H), 8,80 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 7,60 (д, 1H), 6,98 (д, 1H), 4,53 (дт, 1H), 3,27 (дд, 1H), 3,19 (дд, 1H), 2,48-2,36 (м, 1H), 1,86-1,76 (м, 1H), 1,68-1,13 (м, 7H); MS(ES): 307 (M+1).

Пример 2. (R)-3-(4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-3-циклопентилпропаннитриловая соль фосфорной кислоты



В тестируемую пробирку добавляли (R)-3-(4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-3-циклопентилпропаннитрил (153,5 мг) и фосфорную кислоту (56,6 мг) с последующим добавлением изопропилового спирта (ИПС) (5,75 мл). Полученную смесь нагревали до прозрачного состояния, охлаждали до комнатной температуры и затем перемешивали в течение дополнительных 2 ч. Осадок собирали путем фильтрации и промывали 0,6 мл холодного ИПС. Осадок сушили в вакууме до постоянного веса для получения финального продукта - соли (171,7 мг).

Как было выявлено, соль фосфорной кислоты находилась в соотношении 1:1 к ¹H ЯМР, и кристаллообразование было подтверждено порошковой рентгенографией (XRPD). Дифференциальная сканирующая калориметрия (DSC) позволила выявить четкий пик плавления при примерно 198,66°C. Была выявлена незначительная потеря веса продукта до 200°C путем термogrавиметрического анализа (TGA).

Пример 3. Получение композиций крема масло-в-воде (R)-3-(4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-3-циклопентилпропаннитриловой соли фосфорной кислоты.

Композиция крема масло-в-воде была получена с включением (R)-3-(4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-3-циклопентилпропаннитриловой соли фосфорной кислоты (пример 2) при 0,5, 1,0 и 1,5% от веса композиции (эквивалент свободного основания). Композиции для 15 г пробирки представлены в табл. 2 ниже. Композиции с тремя концентрациями были идентичны, за исключением коррекции количества очищенной воды на основе количества активного действующего вещества. Все вспомогательные вещества, используемые в композиции, имели утвержденную степень чистоты (т.е. Фармакопеи США/Национальный формуляр (USP/NF) или Британской фармакопеи (BP)) или утверждены для использования в продуктах для местного применения.

Количественная формула для репрезентативных 400 кг партий композиции крема для примера 2 в концентрации 0,5, 1,0 и 1,5% также представлена в табл. 3, 4 и 5 соответственно.

Таблица 2

ФОРМУЛА		Функция	Процент от общего количества (% вес/вес)	Грамм/пробирка
ФАЗА	КОМПОНЕНТ			
Парабен	Пропиленгликоль USP	Растворитель	10,00	1,5
	Метилпарабен NF	Антибактериальный консервант	0,10	0,015
	Пропилпарабен NF	Антибактериальный консервант	0,05	0,0075
Ксантановая камедь	Пропиленгликоль USP	Растворитель	5,00	0,75
	Ксантановая камедь NF	Суспендирующий агент, стабилизатор, агент, повышающий вязкость	0,40	0,06
Масло	Легкое минеральное масло NF	Смягчитель, растворитель	4,00	0,6
	Глицерилстеарат SE	Эмульгатор	3,00	0,45
	Полисорбат 20 NF	Эмульгатор/стабилизатор	1,25	0,1875
	Белый вазелин USP	Окклюзионный агент	7,00	1,05
	Цетиловый спирт NF	Наполнитель, увеличивающий жесткость, улучшитель консистенции	3,00	0,45
	Стеариловый спирт NF	Наполнитель, увеличивающий жесткость	1,75	0,2625
	Диметикон 360 NF	Вещество для защиты кожи	1,00	0,15
Вода/активная фаза	Триглицерид со средней длиной цепи NF	Смягчитель, растворитель	5,00	0,75
	Очищенная вода USP	Растворитель	50,24-48,92	7,536-7,338
	Динатрия эдетат USP	Хелатирующий агент	0,05	0,0075
	Полиэтиленгликоль USP	Растворитель	7,00	1,05
Конечный	Пример 2*	Активное действующее вещество	0,66-1,98	0,099-0,297
	Феноксизанол BP	Антибактериальный консервант	0,50	0,075
Всего			100,00%	15

* - 1,32% примера 2 эквивалентно 1,0% свободного основания (R)-3-(4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-3-циклопентилпропаннитрила.

Таблица 3

Ингредиент	Килограммы	Процентное количество (вес/вес)
(R)-3-(4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-3-циклопентилпропаннитриловая соль фосфорной кислоты (Пример 2)	2,64 (соль фосфата)/2,0 (свободное основание)	0,66 (фосфат)/0,5 (свободное основание)
Пропиленгликоль USP	40,0	10,00
Метилпарабен NF	0,4	0,10
Пропилпарабен NF	0,2	0,05
Пропиленгликоль USP	20,0	5,00
Ксантановая камедь NF	1,6	0,40
Легкое минеральное масло NF	16,0	4,00
Глицерилстеарат SE	12,0	3,00
Полисорбат 20 NF	5,0	1,25
Белый вазелин USP	28,0	7,00
Цетиловый спирт NF	12,0	3,00
Стеариловый спирт NF	7,0	1,75
Диметикон 360 NF	4,0	1,00
Триглицерид со средней длиной цепи NF	20,0	5,00
Очищенная вода USP (приблизительное количество)	201	50,25
Динатрия эдетат USP	0,2	0,05
Полиэтиленгликоль USP	28,0	7,00
Феноксизанол BP	2,0	0,5
Всего (примерный)	400,0	100

Таблица 4

Ингредиент	Килограммы	Процентное количество (вес/вес)
(R)-3-(4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-3-циклопентилпропаннитриловая соль фосфорной кислоты (Пример 2)	5,28 (фосфат)/4,0 (свободное основание)	1,32 (фосфат)/1,00 (свободное основание)
Пропиленгликоль USP	40,0	10,00

Метилпарабен NF	0,4	0,10
Пропилпарабен NF	0,2	0,05
Пропиленгликоль USP	20,0	5,00
Ксантановая камедь NF	1,6	0,40
Легкое минеральное масло NF	16,0	4,00
Глицерилстеарат SE	12,0	3,00
Полисорбат 20 NF	5,0	1,25
Белый вазелин USP	28,0	7,00
Цетиловый спирт NF	12,0	3,00
Стеариловый спирт NF	7,0	1,75
Диметикон 360 NF	4,0	1,00
Триглицерид со средней длиной цепи NF	20,0	5,00
Очищенная вода USP (приблизительное количество)	198,5	49,6
Динатрия эдетат USP	0,2	0,05
Полиэтиленгликоль USP	28,0	7,00
Феноксизтанол BP	2,0	0,5
Всего (примерный)	400,0	100

Таблица 5

Ингредиент	Килограммы	Процентное количество (вес/вес)
(R)-3-(4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-3-циклопентилпропаннитриловая соль фосфорной кислоты (Пример 2)	7,92 (фосфат)/6,0 (свободное основание)	1,98 (фосфат)/1,5 (свободное основание)
Пропиленгликоль USP	40,0	10,00
Метилпарабен NF	0,4	0,10
Пропилпарабен NF	0,2	0,05
Пропиленгликоль USP	20,0	5,00
Ксантановая камедь NF	1,6	0,40
Легкое минеральное масло NF	16,0	4,00
Глицерилстеарат SE	12,0	3,00
Полисорбат 20 NF	5,0	1,25
Белый вазелин USP	28,0	7,00
Цетиловый спирт NF	12,0	3,00
Стеариловый спирт NF	7,0	1,75
Диметикон 360 NF	4,0	1,00
Триглицерид со средней длиной цепи NF	20,0	5,00
Очищенная вода USP (приблизительное количество)	195,5	48,9
Динатрия эдетат USP	0,2	0,05
Полиэтиленгликоль USP	28,0	7,00
Феноксизтанол BP	2,0	0,5
Всего (примерный)	400,0	100

Композиции крема масло-в-воде синтезировали согласно нижеприведенной процедуре в масштабе 3,5 или 400 кг (при партии размером 3,5 кг количества из табл. 3-5 были соответствующим образом помножены). Некоторые партии были подвергнуты незначительным изменениям, связанным с увеличением масштаба, например изменен размер сосудов и миксеров для смешивания. Как правило, для процесса подходит погружной миксер и лопасти с низкой скоростью перемешивания. На фиг. 1 представлена схема процесса получения композиции эмульсии масло-в-воде. В данной схеме (R)-3-(4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-3-циклопентилпропаннитрил обозначается как "АФИ".

Процедура.

1. Фазу парабена получали путем смешивания метиловых и пропиловых парабенов с частью пропиленгликоля (см. % в табл. 2-5).

2. Затем фазу ксантановой камеди получали путем смешивания ксантановой камеди с пропиленгликолем (см. % в табл. 2-5).

3. Масляную фазу получали путем смешивания легкого минерального масла, глицерилстеарата, полисорбата 20, белого вазелина, цетилового спирта, стеарилового спирта, диметикона и триглицеридов со средней длиной цепи. Фазу нагревали до 70-80°C для расплавления и образования однородной смеси.

4. Водную фазу затем получали путем смешивания очищенной воды, полиэтиленгликоля и динатрия ЭДТА. Фазу нагревали до 70-80°C.

5. Водную фазу со стадии 4, фазу парабена со стадии 1 и пример 2 (фосфорная соль АФИ) комбинировали с образованием смеси.

6. Фазу ксантановой камеди со стадии 2 добавляли к смеси со стадии 5.

7. Масляную фазу со стадии 3 затем комбинировали при быстром перемешивании со смесью со стадии 6 для образования эмульсии.

8. Затем к эмульсии со стадии 7 добавляли феноксиэтанол. Перемешивание было продолжено, и затем продукт охлаждали при медленном перемешивании.

Путем добавления вещества из примера 2 пошагово к водной фазе с последующей комбинацией с другими фазами могут быть получены дополнительные партии при большем масштабе (например, 140 кг). Подобным образом такие партии могут быть получены путем более медленного охлаждения (например, с использованием воды комнатной температуры во внешнем кожухе реактора в отличие от использования воды пониженной температуры).

Результаты анализа композиций крема и исследования стабильности.

А. Способы.

Визуально был проверен внешний вид крема. Вязкость измеряли с использованием вискозиметра Брукфилда при 25°C. pH измеряли в конечной композиции крема. Исследование бактериального содержания было проведено в соответствии с Фармакопеей США. Вес наполнения был проанализирован в ходе теста в процессе производства во время наполнения крема в тубы.

Анализ, определение родственных соединений, идентичность и однородность содержания определялись в композиции с использованием градиентной ВЭЖХ с обращенными фазами с УФ определением при 294 нм. Вода ВЭЖХ использовалась с колонкой Zorbax SB-C18 (3,5 мкм, 4,6×150 мм) при скорости потока 1,0 мл/мин, температуре 40°C с использованием подвижной фазы А из 2 мл TFA в 4 л воды (0,05% TFA) или подвижной фазы В из 2 мл TFA в 4 л метанола (0,05% TFA).

В. Результаты.

Результаты представлены ниже для 3,5 кг партий при концентрации 0,5, 1 и 1,5% вещества из примера 2 (свободное основание (АФИ)) (табл. 6).

Таблица 6

Тест	Критерий принятия	Концентрация				
		Плацибо	0,5% вес/вес	1,0% вес/вес	1,5% вес/вес	
Внешний вид	Однородная эмульсия белого цвета	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует	
pH	Результаты отчета	6,5	3,6	3,3	3,1	
Вязкость	Результаты отчета	96500	66500	64800	72900	
Анализ АФИ (%)	90,0-110,0%	Н/П	100,0	102,0	102,0	
АФИ родственные вещества	Результаты отчета	Н/О*	Н/О*	Н/О*	Н/О*	
Тест однородности содержания	90-110% ОСО: ≤5%	Верх	Н/П	100	101	101
			Н/П	100	101	101
		Средн.	Н/П	100	101	102
			Н/П	100	102	103
Низ	Н/П	100	102	103		
	Н/П	100	102	102		
Среднее ОСО%	Н/П	Н/П	100	102	102	
		Н/П	0,0	0,5	0,8	

Н/П - не применимо;

Н/О* - не определено.

Данные стабильности из партий композиции крема в концентрации 0,5, 1,0 и 1,5% вес./вес., подвергнутые хранению в 15 г алюминиевых тубах, представлены в табл. 7-10 и 19, 20. Кроме того, данные стабильности из партий композиции крема в концентрациях 0,5, 1,0 и 1,5% вес./вес., упакованного во

флаконы из янтарного стекла (2 унц. с тефлоновой пробкой), представлены в табл. 13-17, в то время как данные большей стабильности для 1,0% вес./вес. композиции, упакованной в стеклянный 16 унц. флакон из янтарного стекла, представлены в табл. 11, 12. Предварительные данные стабильности для лекарственного продукта не выявили какой-либо химической нестабильности спустя 3 месяца хранения при температуре 25°C/60% ОВ и 40°C/75% ОВ в любой упаковке. Изменения в вязкости отмечались спустя 3 месяца при хранении при 40°C/75% ОВ для композиций, хранящихся во флаконах из янтарного стекла. Однако физический осмотр продукта не выявил какого-либо разделения фаз.

Критерии принятия представлены ниже.

Тест	Критерий принятия
Внешний вид	Однородный крем белого цвета
pH	Результаты отчета
Потеря веса	Результаты отчета
Вязкость (СПз)	Результаты отчета
Анализ АФИ (%)	90,0-110,0% количества, заявленного на этикетке
АФИ родственные вещества (RRT:площадь %)	Результаты отчета
Общее количество родственных веществ (RRT:площадь %)	Результаты отчета
MLT (неприемлемые микроорганизмы)	Отсутствуют/1 г
MLT (P.Aeruginosa)	Отсутствуют/1 г
MLT (S.Aureus)	Отсутствуют/1 г
MLT (общее количество всех аэробов)	NMT 100 КОЕ/г
MLT (общее количество дрожжей и плесеней)	NMT 10 КОЕ/г

Таблица 7

Данные стабильности для 0,5% вес./вес. крема
при 25°C/60% ОВ (15 г алюминиевые тубы)

Тест	Время (месяцы)			
	0	1	3	6
Внешний вид	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует
pH	3,6	3,6	3,6	3,6
Потеря веса	Н/П	Н/П	0,0	0,0
Вязкость (сПз)	23400	29900	25400	24900
Анализ АФИ (%)	103,7	107,2	102,5	105,9
АФИ родственные вещества (RRT:площадь %)	Н/О	Н/О	1,09:0,15 1,18:0,19	Н/О
Общее количество родственных веществ (RRT:площадь %)	Н/П	Н/П	0,34	Н/П
MLT (неприемлемые микроорганизмы)	Отсутствуют/1 г	Н/П	Отсутствуют/1 г	Отсутствуют/1 г
MLT (P.Aeruginosa)	Отсутствуют/1 г	Н/П	Отсутствуют/1 г	Отсутствуют/1 г
MLT (S.Aureus)	Отсутствуют/1 г	Н/П	Отсутствуют/1 г	Отсутствуют/1 г
MLT (общее количество всех аэробов)	<10	Н/П	<10	<10
MLT (общее количество дрожжей и плесеней)	<10	Н/П	<10	<10

Тест	Время (месяцы)			
	9	12	18	24
Внешний вид	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует
pH	3,5	3,5	3,5	3,6
Потеря веса	0,0	0,0	0,0	0,0
Вязкость (сПз)	26000	23000	20900	22500
Анализ АФИ (%)	105,4	105,7	104,4	104,0
АФИ родственные вещества (RRT:площадь %)	1,10:0,10	1,09:0,14	0,95:0,18 1,09:0,20	0,11:0,24 0,95:0,23 1,11:0,08
Общее количество родственных веществ (RRT:площадь %)	0,10	0,14	0,38	0,55
MLT (неприемлемые микроорганизмы)	Отсутствуют/1 г	Отсутствуют/1 г	Н/П	Отсутствуют/1 г
MLT (P.Aeruginosa)	Отсутствуют/1 г	Отсутствуют/1 г	Н/П	Отсутствуют/1 г
MLT (S.Aureus)	Отсутствуют/1 г	Отсутствуют/1 г	Н/П	Отсутствуют/1 г
MLT (общее количество всех аэробов)	<10	<10	Н/П	<10
MLT (общее количество дрожжей и плесеней)	<10	<10	Н/П	<10

Н/П - не применимо;
Н/О - не определено.

Таблица 8

Данные стабильности для 0,5% вес./вес. крема
при 40°C/75% ОВ (15 г алюминиевые тубы)

Тест	Время (месяцы)			
	0 месяцев	1 месяц	3 месяца	6 месяцев
Внешний вид	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует
рН	3,6	3,6	3,6	3,5
Потеря веса	Н/П	Н/П	0,0	0,0
Вязкость (сПз)	23400	26300	19800	18600
Анализ АФИ (%)	103,7	103,1	105,3	105,0
АФИ родственные вещества (RRT:площадь %)	Н/О	Н/О	1,09:0,14	1,32: 0,21 1,39: 0,40
Общее количество родственных веществ (RRT:площадь %)	Н/П	Н/П	0,14	0,61
MLT (неприемлемые микроорганизмы)	Отсутствуют/1 г	Н/П	Отсутствуют/1 г	Отсутствуют/1 г
MLT (P.Aeruginosa)	Отсутствуют/1 г	Н/П	Отсутствуют/1 г	Отсутствуют/1 г
MLT (S.Aureus)	Отсутствуют/1 г	Н/П	Отсутствуют/1 г	Отсутствуют/1 г
MLT (общее количество всех аэробов)	<10	Н/П	<10	<10
MLT (общее количество дрожжей и плесеней)	<10	Н/П	<10	<10

Н/П - не применимо;

Н/О - не определено.

Таблица 9

Данные стабильности для 1,5% вес./вес. крема
при 25°C/60% ОВ (15 г алюминиевые тубы)

Тест	Время (месяцы)			
	0	1	3	6
Внешний вид	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует
рН	3,2	3,1	3,2	3,1
Потеря веса	Н/П	Н/П	0,0	0,0
Вязкость (сПз)	29433	35800	27400	26200
Анализ АФИ (%)	102,7	104,9	103,9	105,0
АФИ родственные вещества (RRT:площадь %)	Н/О	Н/О	1,09:0,14	Н/О
Общее количество родственных веществ (RRT:площадь %)	Н/П	Н/П	0,14	Н/О
MLT (неприемлемые микроорганизмы)	Отсутствуют/1 г	Н/П	Отсутствуют/1 г	Отсутствуют/1 г
MLT (P.Aeruginosa)	Отсутствуют/1 г	Н/П	Отсутствуют/1 г	Отсутствуют/1 г
MLT (S.Aureus)	Отсутствуют/1 г	Н/П	Отсутствуют/1 г	Отсутствуют/1 г
MLT (общее количество всех аэробов)	<10	Н/П	<10	<10
MLT (общее количество дрожжей и плесеней)	<10	Н/П	<10	<10

Тест	Время (месяцы)			
	9	12	18	24
Внешний вид	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует

рН	3,4	3,1	3,1	3,1
Потеря веса	0,0	0,0	0,0	0,0
Вязкость (сПз)	25600	23800	21200	22200
Анализ АФИ (%)	103,7	105,0	102,6	103,0
АФИ родственные вещества (RRT:площадь %)	1,10:0,12	1,09:0,13	1,09:0,21	0,20:0,09 0,95:0,07 1,11:0,10
Общее количество родственных веществ (RRT:площадь %)	0,12	0,13	0,21	0,26
MLT (неприемлемые микроорганизмы)	Отсутствуют/1 г	Отсутствуют/1 г	Н/П	Отсутствуют/1 г
MLT (<i>P.Aeruginosa</i>)	Отсутствуют/1 г	Отсутствуют/1 г	Н/П	Отсутствуют/1 г
MLT (<i>S.Aureus</i>)	Отсутствуют/1 г	Отсутствуют/1 г	Н/П	Отсутствуют/1 г
MLT (общее количество всех аэробов)	<10	<10	Н/П	<10
MLT (общее количество дрожжей и плесеней)	<10	<10	Н/П	<10

Н/П - не применимо;

Н/О - не определено.

Таблица 10

Данные стабильности для 1,5% вес./вес. крема
при 40°C/75% ОВ (15 г алюминиевые тубы)

Тест	Время (месяцы)			
	0 месяцев	1 месяц	3 месяца	6 месяцев
Внешний вид	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует
рН	3,2	3,1	3,2	3,1
Потеря веса (г)	Н/П	Н/П	0,0	0,0
Вязкость (сПз)	29433	29800	22400	16300
Анализ АФИ	102,7	104,9	103,0	104,4
АФИ родственные вещества RRT:площадь %	Н/О	Н/О	1,09:0,14	1,32:0,20 1,39:0,34
Общее количество родственных веществ	Н/П	Н/П	0,14	0,54
Неприемлемые микроорганизмы	Отсутствуют/1 г	Н/П	Отсутствуют/1 г	Отсутствуют/1 г
<i>P.Aeruginosa</i>	Отсутствуют/1 г	Н/П	Отсутствуют/1 г	Отсутствуют/1 г
<i>S.Aureus</i>	Отсутствуют/1 г	Н/П	Отсутствуют/1 г	Отсутствуют/1 г
Общее количество аэробов	<10	Н/П	<10	<10
Общее количество дрожжей и плесеней	<10	Н/П	<10	<10

Н/П - не применимо;

Н/О - не определено.

Таблица 11

Данные стабильности для 1,0% вес./вес. крема
при 25°C/60% ОВ (флаконы из янтарного стекла, 16 унц.)

Тест	Время (месяцы)			
	0	3	6	12
Внешний вид	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует
pH	3,5	3,3	3,3	3,3
Вязкость (сПз)	35700	25600	21200	21400
Анализ АФИ	102,5	98,6	101,5	99,2
АФИ родственные вещества (RRT:площадь %)	0,89:0,08 1,15:0,19	0,11:0,20	Н/О	0,88:НК
Общее количество родственных веществ (RRT:площадь %)	0,27	0,20	Н/П	0,20
MLT (неприемлемые микроорганизмы)	Отсутствуют/1 г	Отсутствуют/1 г	Отсутствуют/1 г	Отсутствуют/1 г
MLT (P.Aeruginosa)	Отсутствуют/1 г	Отсутствуют/1 г	Отсутствуют/1 г	Отсутствуют/1 г
MLT (S.Aureus)	Отсутствуют/1 г	Отсутствуют/1 г	Отсутствуют/1 г	Отсутствуют/1 г
MLT (общее количество всех аэробов)	<10	<10	<10	<10
MLT (общее количество дрожжей и плесеней)	<10	<10	<10	<10

Н/П - не применимо;

Н/О - не определено;

НК - не поддается количественной оценке.

Таблица 12

Данные стабильности для 1,0% вес./вес. крема
при 25°C/60% ОВ (флаконы из янтарного стекла, 16 унц.)

Тест	Время (месяцы)	
	0	6
Внешний вид	Соответствует	Соответствует
pH	3,5	3,2
Анализ АФИ	102,5	100,8
АФИ родственные вещества (RRT:площадь %)	0,89:0,08 1,15:0,19	Н/О
Общее количество родственных веществ (RRT:площадь %)	0,27	Н/О
MLT (неприемлемые микроорганизмы)	Отсутствуют/1 г	Отсутствуют/1 г
MLT (P.Aeruginosa)	Отсутствуют/1 г	Отсутствуют/1 г
MLT (S.Aureus)	Отсутствуют/1 г	Отсутствуют/1 г
MLT (общее количество всех аэробов)	<10	<10
MLT (общее количество дрожжей и плесеней)	<10	<10

Н/О - не определено.

Таблица 13

Данные стабильности для 0,5% вес./вес. крема
при 25°C/60% ОВ (флаконы из янтарного стекла, 2 унц.)

Тест	Критерий принятия	Время (месяцы)			
		0 месяцев	1 месяц	2 месяца	3 месяца
Внешний вид	Однородный крем белого цвета	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует
pH	Результаты отчета	3,6	3,5	3,6	3,6

Вязкость (сПз)	Результаты отчета	66500	71500	66000	56800
Анализ АФИ (%)	90,0-110,0%	100,0	101,0	100,0	100,0
Родственные вещества	Результаты отчета	НО*	НО*	НО*	НО*

* - не определено.

Таблица 14

Данные стабильности для 0,5% вес./вес. крема
при 40°C/75% ОВ (флаконы из янтарного стекла, 2 унц.)

Тест	Критерий принятия	Время (месяцы)			
		0 месяцев	1 месяц	2 месяца	3 месяца
Внешний вид	Однородный крем белого цвета	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует
pH	Результаты отчета	3,6	3,6	3,5	3,6
Вязкость (сПз)	Результаты отчета	66500	63900	51900	39000
Анализ АФИ (%)	90,0-110,0%	100,0	99,0	98,0	102,0
Родственные вещества	Результаты отчета	НО*	НО*	НО*	НО*

* - не определено.

Таблица 15

Данные стабильности для 1,0% вес./вес. крема
при 25°C/60% ОВ (флаконы из янтарного стекла, 2 унц.)

Тест	Критерий принятия	Время (месяцы)			
		0 месяцев	1 месяц	2 месяца	3 месяца
Внешний вид	Однородный крем белого цвета	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует
pH	Результаты отчета	3,3	3,2	3,2	3,3
Вязкость (сПз)	Результаты отчета	64800	69300	61400	50500
Анализ АФИ (%)	90,0-110,0%	102,0	102,0	103,0	102,5
Родственные вещества	Результаты отчета	НО*	НО*	НО*	НО*

* - не определено.

Таблица 16

Данные стабильности для 1,0% вес./вес. крема
при 40°C/75% ОВ (флаконы из янтарного стекла, 2 унц.)

Тест	Критерий принятия	Время (месяцы)			
		0 месяцев	1 месяц	2 месяца	3 месяца
Внешний вид	Однородный крем белого цвета	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует
pH	Результаты отчета	3,3	3,2	3,2	3,3
Вязкость (сПз)	Результаты отчета	64800	57900	55100	33500
Анализ АФИ (%)	90,0-110,0%	102,0	102,0	101,0	103,0
Родственные вещества	Результаты отчета	НО*	НО*	НО*	НО*

* - не определено.

Таблица 17

Данные стабильности для 1,5% вес./вес. крема
при 25°C/60% ОВ (флаконы из янтарного стекла, 2 унц.)

Тест	Критерий принятия	Время (месяцы)			
		0 месяцев	1 месяц	2 месяца	3 месяца
Внешний вид	Однородный крем белого цвета	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует
pH	Результаты отчета	3,1	2,9	3,1	3,2
Вязкость (сПз)	Результаты отчета	72900	66600	62400	60300
Анализ АФИ (%)	90,0-110,0%	101,7	101,7	101,7	104,3
Родственные вещества	Результаты отчета	НО*	НО*	НО*	НО*

* - не определено.

Таблица 18

Данные стабильности для 1,5% вес./вес. крема
при 40°C/75% ОВ (флаконы из янтарного стекла, 2 унц.)

Тест	Критерий принятия	Время (месяцы)			
		0 месяцев	1 месяц	2 месяца	3 месяца
Внешний вид	Однородный крем белого цвета	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует
pH	Результаты отчета	3,1	3,1	3,1	3,2
Вязкость (сПз)	Результаты отчета	72900	62500	53000	43800
Анализ (%)	90,0-110,0%	101,7	103,0	102,0	104,3
Родственные вещества	Результаты отчета	НО*	НО*	НО*	НО*

* - не определено.

Таблица 19

Данные стабильности для 1,0% вес./вес. крема
при 25°C/60% ОВ (алюминиевые тубы, 15 г)

Тест	Критерий принятия	Время (месяцы)	
		0 месяцев	3 месяца
Внешний вид	Однородная эмульсия белого цвета	Соответствует	Соответствует
pH	Результаты отчета	3,3	3,2
Анализ (%)	90,0-110,0%	102,2	101,7
Родственные вещества	Результаты отчета	НО*	НО*

* - не определено.

Таблица 20

Данные стабильности для 1,0% вес./вес. крема
при 40°C/75% ОВ (алюминиевые тубы, 15 г)

Тест	Критерий принятия	Время (месяцы)			
		0 месяцев	1 месяц	2 месяца	3 месяца
Внешний вид	Однородная эмульсия белого цвета	Соответствует	-	-	Соответствует
pH	Результаты отчета	3,3	-	-	3,2
Анализ АФИ (%)	90,0-110,0%	102,2	103,5	103,8	101,7
Родственные вещества	Результаты отчета	НО*	НО*	НО*	НО*

* - не определено.

Пример 4. Исследования растворимости.

Для определения растворимости (R)-3-(4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-3-циклопентилпропаннитрила (свободное основание) или его фосфатной соли примерно 5 мл потенциального растворителя было добавлено к примерно 50 мг АФИ или его соли при комнатной температуре. Смеси суспендировали и перемешивали на мешалке. Если смеси превращались в прозрачный раствор, добавляли большее количество твердого вещества. Суспензии ресуспендировали в течение 24 ч. Образцы были профильтрованы через фильтры 0,2 мкм. Жидкую часть собирали и разводили водой/метанолом 50/50. Концентрацию разведенных образцов анализировали путем ВЭЖХ. Если свободное основание или соль были практически нерастворимыми, результаты были только приблизительными.

Таблица 21

Потенциальный растворитель	Растворимость фосфатной соли (мг/мл)	Растворимость свободного основания (мг/мл)
Вода	2,7	2,0
pH 4, буфер лимонной кислоты, 0,1 М	1,5	1,1
pH 6, буфер лимонной кислоты, 0,1 М	0,2	0,15
Этанол	7,3	5,5
Изопропанол	0,6	0,45
Бензиловый спирт	3	2,3
Пропиленгликоль	24	18,2
ПЭГ 200	23	17,4
ПЭГ 300	14	10,6
Глицерин	11	8,3
Транскутол	10	7,6
Троламин	51	38,6
Вода/ПЭГ 200 (50/50)	23	17,4
Вода/глицерин (50/50)	21	15,9
Вода/глицерин/троламин (40/40/20)	18	13,6
Изопропил миристат	<0,1	0,08
Изосорбида диметиловый эфир	0,4	0,3
Масло минеральное	<0,1	0,08
Олеиловый спирт	0,1	0,08
Диметикон	<0,2	0,15
Вензоат спирта C ₁₂₋₁₅	<0,2	0,15
Каприловый триглицерид	<0,2	0,15

Пример 5. Другие композиции для местного применения.

Также были приготовлены три разные композиции для местного применения фосфатной соли (R)-3-(4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-3-циклопентилпропаннитрила. Композиции 1% вес./вес. диспергированного крема (композиция эмульсии вода-в-масле), 1% вес./вес. безводной мази и 1% вес./вес. лосьона представлены в табл. 22 (проценты в расчете на свободное основание). Каждая композиция с 1% вес./вес. фосфатной соли АФИ имела пониженную вязкость в сравнении с плацебо (в плацебо баланс представляет собой воду). Не желая быть ограниченными какой-либо конкретной теорией, пониженная вязкость была вызвана электролитной природой фосфата. Вязкость композиций и плацебо с течением времени представлена в табл. 23. 1%-ный диспергированный крем (композиция вода-в-масле) обладал синерезисом спустя две и четыре недели хранения при 40°C, в то время как 1%-ный раствор и 1%-ный солюбилизированный крем (композиции масло-в-воде) не обладали синерезисом. Композиция 1%-го солюбилизированного крема имела большую вязкость, чем 1%-ный лосьон.

Таблица 22

Ингредиент	1% вес/вес лосьон	1% вес/вес диспергированный крем	1% вес/вес мазь
Очищенная вода USP	52,03	39,48	
Полиэтиленгликоль 200 USP	7,00		
Пример 2*	1,32	1,32	1,32
Динатрия ЭДТА USP	0,05	0,50	
Феноксизэтанол BP	0,50	0,50	
Пропиленгликоль USP	15,00	7,50	
Ксантановая камедь NF	0,20		
Метилпарабен NF	0,10	0,10	
Пропилпарабен NF	0,05	0,05	
Легкое минеральное масло NF	4,00	6,00	
Глицерилстеарат SE FDA IIG	2,00		
Полисорбат 20 NF	1,00		
Белый вазелин USP	7,00	5,00	78,68
Цетиловый спирт NF	2,50		
Стеариловый спирт NF	1,25		
Диметикон NF	1,00	1,00	
Каприловые/каприновые триглицериды FDA-IIG	5,00	6,00	
Натрия хлорид		0,05	
Глицерин 99% USP		7,50	
Раствор сорбитола 70% USP		5,00	
Белый воск NF		1,50	
Гидрогенированное касторовое масло NF		1,50	
Циклометикон NF		12,00	
Полиглицерил-3- диизостеарат NF/BP		5,00	
Циклометикон (D5) NF			15,00
Парафин NF			5,00
Всего			

* - 1,32% (R)-3-(4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пирозол-1-ил)-3-циклопентилпропаннитриловой соли фосфорной кислоты составляет 1% свободного основания.

Таблица 23

Тип композиции	Хранение		Вязкость		Вращение (оборотов/мин.)	
	Время	Температура	1% вес/вес АФИ	Плацибо	1% вес/вес АФИ	Плацибо
Солобализированный крем*	Начало		99400	195600	T-B/2,0	T-C/2,5
	2 недели	КТ	67625	80125	27/2,0	27/2,0
	4 недели	КТ	65875	82750	27/2,0	27/2,0
	2 недели	5°C	73125	55250	27/2,0	27/2,0
	4 недели	5°C	86000	70125	27/2,0	27/2,0
	2 недели	40°C	46375	41875	27/2,0	27/2,0

	4 недели	40°C	47500	50125	27/2,0	27/2,0
Лосьон*	Начало		24700	70500	Г-А/4,0	27/2,0
	2 недели	КТ	28875	79250	27/2,0	27/2,0
	4 недели	КТ	32750	73875	27/2,0	27/2,0
	2 недели	5°C	31750	70250	27/2,0	27/2,0
	4 недели	5°C	34750	75750	27/2,0	27/2,0
	2 недели	40°C	28250	44250	27/2,0	27/2,0
	4 недели	40°C	29125	53000	27/2,0	27/2,0
Диспергированный крем	Начало		11400	255500	27/5,0	28/1,0
	2 недели	КТ	8850	204500	27/5,0	28/1,0
	4 недели	КТ	12200	208500	27/5,0	28/1,0
	2 недели	5°C	9550	226000	27/5,0	28/1,0
	4 недели	5°C	11200	238500	27/5,0	28/1,0
	2 недели	40°C	Синерезис	185500	27/5,0	28/1,0
	4 недели	40°C	Синерезис	185000	27/5,0	28/1,0

* - синерезис не наблюдался.

Пример 6. Исследования проникновения в кожу.

Для оценки транспортировки через кожу трупа человека использовали три разных композиции для местного применения из примера 5 (табл. 20) и композицию крема из примера 3 (табл. 4). Данные по проникновению через кожу представлены в табл. 24. Среди трех повторностей для каждой композиции отмечалась существенная изменчивость в транспортировке. Изменчивость в транспортировке может быть вызвана частично отличиями в образцах кожи (донор, участок тела, толщина и т.д.). В целом для двух композиций крема отмечалась большая проницаемость в сравнении с лосьоном или мазью. Кумулятивное количество АФИ, транспортированного из композиции мази, было, по существу, ниже в сравнении с тремя другими композициями, и это может быть вызвано, по меньшей мере, частично плохим распределением мази, что ведет к снижению площади поверхности для транспортировки. Как результат, для дальнейшей разработки было отобрано две композиции крема: одна в виде эмульсии масло-в-воде (см. пример 3 выше), а вторая в виде эмульсии вода-в-масле. Основываясь на растворимости лекарственного вещества, концентрации, содержащие 1,0, 1,5 и 2,0% вес./вес. (R)-3-(4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пирозол-1-ил)-3-циклопентилпропаннитрил фосфата, были приготовлены для крема на основе эмульсии масло-в-воде (солюбилизированный крем), а концентрации 1,0, 2,0 и 3,0% вес./вес. были разработаны для крема на основе эмульсии вода-в-масле (диспергированный крем). Процедуры исследований проникновения в кожу описаны ниже.

Исследования транспортировки через кожу трупа человека.

Проникновение АФИ из композиций для местного применения было исследовано с использованием образцов кожи трупа человека и диффузных клеток Франца. Кожа трупа человека, полученная с помощью дерматома, была взята из банка тканей, а диффузные клетки Франца были получены вручную. Образцы кожи трупа человека с размером, соответствующим компартментам донора и акцептора, были расположены на диффузных клетках Франца. На пергаменте были взвешены композиции для местного применения (20 мг), помещены на кожу и придавлены к коже. Затем образцы были покрыты парапластиком. Сторона резервуара была наполнена физиологическим раствором с 4%-ным альбумином. Резервуар был помещен на мешалку и поддерживался при 37°C с использованием нагревателя сухим воздухом (Aungst V. Fatty Acid Skin Penetration Enhancers. Pharm. Res. 1989; 6(3):244-247). По прошествии 4 ч 1 мл образца был удален и замещен 1 мл физиологического раствора+4% альбумин. После 24 ч был собран весь резервуар. Ткань была исследована визуально на предмет любого отверстия или разрыва. Образцы ткани со стороны резервуара были проанализированы на предмет концентрации АФИ с использованием ЖХ/МС.

Исследования транспортировки через кожу мыши.

Проникновение АФИ из композиций для местного применения было исследовано с использованием свежееисеченных образцов кожи мыши и диффузных клеток Франца. У мышей линии Balb/c была проведена депиляция с использованием воска за четыре дня до эксперимента. Утром в день эксперимента мыши были подвергнуты эвтаназии, и, насколько это было возможным, были удалены участки кожи, подвергнутые эпиляции, промыты и содержались во влажном состоянии при 37°C в физиологическом растворе до использования. Образцы мышинной кожи, соответствующие по размерам компартменту донора и реципиента, были расположены между компартментами донора и реципиента диффузных клеток

Франца. Отверстие в клетке Франца составило 1 см². На пергаменте были взвешены композиции для местного применения (20 мг), помещены на кожу и придавлены к коже. Затем образцы были покрыты парапластиком. Сторона резервуара была наполнена физиологическим раствором с 4%-ным альбумином. Резервуар был помещен на мешалку и поддерживался при 37°C с использованием нагревателя сухим воздухом (Aungst 1989 (см. выше)). По прошествии 4 ч 1 мл образца был удален и заменен 1 мл физиологического раствора+4% альбумин. После 24 ч был собран весь резервуар. Ткань была исследована визуально на предмет любого отверстия или разрыва. Образцы ткани со стороны резервуара были проанализированы на предмет концентрации АФИ с использованием ЖХ/МС.

Таблица 24

Транспортировка (R)-3-(4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-3-циклопентилпропаннитрила из композиций для местного применения через кожу трупа человека

Концентрация, тип композиции	Образец кожи трупа человека	Кумулятивное количество спустя 24 ч (мкг)	Среднее кумулятивное количество по прошествии 24 ч (мкг)
1% вес/вес Диспергированный крем (см. Пример 5, Таблицу 20, выше)	ABS № 0510038	0,77	5,16
	Asterand № 52214A1	10,8	
	Asterand № 46581A1	3,91	
1% вес/вес солубилизированный крем (см. Пример 3, Таблицу 4, выше)	ABS № 0510038	0,21	3,73
	Asterand № 52214A1	10,6	
	Asterand № 46581A1	0,39	
1% вес/вес мазь (б/зводная) (см. Пример 5, Таблицу 20, выше)	ABS № 0510038	0,06	0,06
	Asterand № 52214A1	0,07	
	Asterand № 46581A1	0,07	
1% вес/вес лосьон (см. Пример 5, Таблицу 20, выше)	ABS № 0510038	0,10	0,83
	Asterand № 52214A1	1,96	
	Asterand № 46581A1	0,42	

Эффект концентрации композиции солубилизированного или диспергированного крема на транспортировку (R)-3-(4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-3-циклопентилпропаннитрила через кожу трупа человека был также исследован, и данные обобщены в табл. 25. Повышение концентрации от 1 до 3% вес./вес. композиции диспергированного крема (на основе эмульсии вода-в-масле) и от 1 до 2% вес./вес. композиции солубилизированного крема (на основе эмульсии масло-в-воде) не привело к какому-либо значимому изменению в транспортировке (R)-3-(4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-3-циклопентилпропаннитрила, что указывает на то, что перенос (R)-3-(4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-3-циклопентилпропаннитрила не ограничивается скоростью высвобождения из каждой такой композиции.

Таблица 25

Транспортировка (R)-3-(4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-3-циклопентилпропаннитрила из композиций с повышающейся концентрацией для местного применения через кожу трупа человека

Концентрация, тип композиции	Образец кожи трупа человека	Кумулятивное количество спустя 24 ч (мкг)	Среднее кумулятивное количество по прошествии 24 ч (мкг)
1% вес/вес диспергированный крем (эмульсия вода-в-масле)	ABS № 0510038	1,26	2,29
	Asterand № 42996A1	3,31	
2% вес/вес диспергированный крем (эмульсия вода в масле)	ABS № 0510038	1,79	1,68
	Asterand № 42996A1	1,56	
3% вес/вес диспергированный крем (эмульсия вода-в-масле)	ABS № 0510038	1,40	1,81
	Asterand № 42996A1	2,23	
1% вес/вес солубилизированный крем (см. Пример 3 выше)	ABS № 0510038	0,17	0,89
	Asterand № 42996A1	1,62	
1,5% вес/вес солубилизированный крем (см. Пример 3 выше)	ABS № 0510038	0,21	0,30
	Asterand № 42996A1	0,39	
2% вес/вес солубилизированный крем	ABS № 0510038	0,24	0,25
	Asterand № 42996A1	0,26	

Транспорт (R)-3-(4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-3-циклопентилпропаннитрила через свежесеченную кожу мыши также был оценен с использованием композиций, которые используются в фармакологических исследованиях грызунов (табл. 26). Существовала общая тенденция повышения проникновения при повышении концентрации солюбилизованного крема с 0,5 до 1,5%, при этом такая тенденция для диспергированной композиции не отмечалась. Для солюбилизованного крема среднее кумулятивное количество (R)-3-(4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-3-циклопентилпропаннитрила, транспортированного через кожу мыши в течение 24 ч, было примерно в 20 раз выше, чем показатель, отмеченный в исследованиях кожи трупа человека (кумулятивное среднее для всех экспериментов).

Основываясь на растворимости (R)-3-(4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-3-циклопентилпропаннитрил фосфата, для композиции масло-в-воде (солюбилизованный крем) возможна максимальная нагрузка лекарственным средством 1,5%. Из двух композиций крема продукт масло-в-воде (солюбилизованный крем) обладал лучшей физической стабильностью (см. табл. 21 выше). Следует отметить, что концентрация выше 3% в композиции диспергированного крема и 2% в композиции солюбилизованного крема не была физически стабильной спустя несколько дней хранения при контролируемой комнатной температуре, т.к. лекарственное вещество в растворе подвергалось кристаллизации. Основываясь на таких результатах, в сочетании с результатами проникновения в кожу, данными возможностей производства, а также данными физических и химических характеристик, полученных для композиций ранней стадии, база эмульсии масло-в-воде для солюбилизованного крема (с максимальной концентрацией 1,5% вес./вес.) была выбрана для дальнейшей разработки.

Таблица 26

Транспортировка различных композиций (R)-3-(4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-3-циклопентилпропаннитрила через свежесеченную кожу мыши

Концентрация, композиция	Кумулятивное количество спустя 24 ч (мкг)	Среднее кумулятивное количество по прошествии 24 ч (мкг)
1% вес/вес диспергированный крем (эмульсия вода-в-масле)	37,1	42,0
	46,9	
1% вес/вес диспергированный крем (эмульсия вода-в-масле)	18,0	23,1
	28,2	
3% вес/вес диспергированный крем (эмульсия вода-в-масле)	29,6	29,8
	30,0	
0,5% вес/вес солюбилизованный крем (см. Пример 3 выше)	26,5	23,5
	20,4	
1% вес/вес солюбилизованный крем (см. Пример 3 выше)	40,8	32,8
	24,9	
1,5% вес/вес солюбилизованный крем (см. Пример 3 выше)	44,6	41,8
	38,9	

Пример 7. Клиническое лечение псориаза с использованием композиций.

Примерно 200 субъектов с хроническим бляшечным псориазом были задействованы в двойном слепом исследовании с контролем плацебо. Было организовано четыре группы приема дозы, три группы с использованием активного лечения и одна группа с использованием носителя. Группы с активным лечением были подвергнуты лечению 0,5, 1,0 и 1,5% вес./вес. композиций масло-в-воде (см. пример 3 выше). Примерно 50 субъектов были рандомизированы в каждую группу лечения. На 20% поверхности тела с бляшечным псориазом наносили тонкий слой крема один раз в день. Лечение проводили в течение 84 дней, и эффективность измеряли по изменению в общем показателе поражений, шкале измерения количества эритемы, а также размеру и толщине бляшек (фиг. 2). У 25% пациентов, рандомизированных на использование 1 или 1,5% вес./вес. АФИ, поражения были прозрачными или, по существу, прозрачными по прошествии 12 недель в сравнении с таковым показателем 6% - при использовании носителя.

Для подгруппы участков были получены фото, сделанные у субъектов, подписавших информированное согласие на получение фото. Фотографии делались в начале исследования (перед первым нанесением исследуемых препаратов) и на 84 день (последнее нанесение исследуемых препаратов) (см. фиг. 3-7). Такие фотографии являются репрезентативными для группы субъектов, которые были подвергнуты лечению композициями масло-в-воде.

Пример 8. Динамический тест замедленной гиперчувствительности при контакте с кожей мыши.

Описанные здесь композиции также могут быть протестированы на предмет своей эффективности (ингибирования мишеней JAK) на модели теста замедленной гиперчувствительности Т-клеток мыши.

Ответ в виде гиперчувствительности замедленного типа при контакте с мышинной кожей (DTH) считается валидной моделью клинического контактного дерматита и других иммунных нарушений кожи, опосредованных Т-лимфоцитами, таких как псориаз (Immunol Today. 1998 Jan; 19(1):37-44). Мышиный DTH обладает множеством характеристик, свойственных псориазу, включая иммунный инфильтрат, сопровождающееся повышением уровня воспалительных цитокинов и гиперпролиферацию кератиноцитов. Кроме того, много классов агентов, которые эффективны в лечении псориаза в клинических случаях, также являются эффективными ингибиторами ответа DTH у мышей (Agents Actions. 1993 Jan; 38(1-2):116-21).

На день 0 и 1 мыши линии Balb/c были сенсибилизированы местным нанесением антигена 2,4-динитрофторбензола (DNFB) в области живота. На день 5 с использованием инженерного микрометра была измерена толщина ушей. Такое измерение было записано и использовано в качестве начального значения. На уши животных был местно нанесен DNFB в общем количестве 20 мкл (10 мкл на внутреннее ухо и 10 мкл на наружное ухо) в концентрации 0,2%. Спустя от 24 до 72 ч после воздействия толщина ушей была измерена снова. Лечение с использованием исследуемых композиций проводилось в течение сенсибилизации и воздействия (день -1 до дня 7) до и после фаз воздействия (как правило, после обеда на день 4 и до дня 7). Лечение исследуемыми композициями (в разной концентрации) проводили местно (местное нанесение на уши). Эффективность исследуемых композиций указывалась по снижению набухания ушей в сравнении с ситуацией без лечения. Соединения, вызывающие снижение на 20% или более, считались эффективными. В некоторых экспериментах мыши были подвергнуты воздействию, но без сенсибилизации (отрицательный контроль).

Ингибирующий эффект (ингибирующая активация путей JAK-STAT) исследуемых композиций может быть подтвержден путем иммуногистохимического анализа. Активация пути(пути) JAK-STAT приводит к образованию и транслокации функциональных факторов транскрипции. Кроме того, приток иммунных клеток и повышенная пролиферация кератиноцитов также должны обеспечивать уникальный профиль экспрессии в ухе, который может быть исследован и определен количественно. Срезы ушей с фиксацией в формалине и покрытием парафином (взяты после фазы воздействия в модели DTH) подвергаются иммуногистохимическому анализу с использованием антитела, которое специфическим образом взаимодействует с фосфорилированным STAT3 (клон 58E12, Cell Signaling Technologies). Уши мышей в модели DTH для проведения сравнения подвергаются лечению исследуемыми композициями, носителем или дексаметазоном (клинически эффективным препаратом в лечении псориаза) или не подвергаются лечению. Исследуемые композиции и дексаметазон могут приводить к похожим транскрипционным изменениям, оцененным количественно и качественно, и исследуемые композиции и дексаметазон могут снижать количество инфильтрационных клеток. Местное применение исследуемых соединений может приводить к ингибирующим эффектам, т.е. снижению количества инфильтрационных клеток и ингибированию изменений в транскрипции.

Для специалиста в данной области техники из представленного выше описания будут очевидны различные модификации изобретения, кроме описанных здесь. Такие модификации также входят в объем прилагаемой формулы изобретения. Каждая ссылка, процитированная в тексте данной заявки, включена в настоящее описание во всей своей полноте посредством ссылки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Кремообразная фармацевтическая композиция для местного применения на кожу в виде эмульсии масло-в-воде, включающая
 - от примерно 35 до примерно 65% воды от веса композиции;
 - от примерно 10 до примерно 40% масляного компонента от веса композиции;
 - от примерно 1 до примерно 9% эмульгатора от веса композиции;
 - от примерно 10 до примерно 35% растворителя от веса композиции;
 - от примерно 0,05 до примерно 5% стабилизатора от веса композиции и
 - от примерно 0,5 до примерно 1,5% соли фосфорной кислоты (R)-3-циклопентил-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрила от веса композиции в расчете на свободное основание.
2. Фармацевтическая композиция по п.1, включающая
 - от примерно 40 до примерно 60% воды от веса композиции;
 - от примерно 15 до примерно 30% масляного компонента от веса композиции;
 - от примерно 2 до примерно 6% эмульгатора от веса композиции;
 - от примерно 15 до примерно 30% растворителя от веса композиции;
 - от примерно 0,1 до примерно 2% стабилизатора от веса композиции и
 - от примерно 0,5 до примерно 1,5% соли фосфорной кислоты (R)-3-циклопентил-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрила от веса композиции в расчете на свободное основание.
3. Фармацевтическая композиция по п.1, включающая
 - от примерно 45 до примерно 55% воды от веса композиции;

от примерно 17 до примерно 27% масляного компонента от веса композиции;
от примерно 3 до примерно 5% эмульгатора от веса композиции;
от примерно 20 до примерно 25% растворителя от веса композиции;
от примерно 0,3 до примерно 0,5% стабилизатора от веса композиции и
от примерно 0,5 до примерно 1,5% соли фосфорной кислоты (R)-3-циклопентил-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрила от веса композиции в расчете на свободное основание.

4. Фармацевтическая композиция по п.1, включающая
от примерно 45 до примерно 55% воды от веса композиции;
от примерно 17 до примерно 27% масляного компонента от веса композиции;
от примерно 4 до примерно 7% эмульгатора от веса композиции;
от примерно 20 до примерно 25% растворителя от веса композиции;
от примерно 0,3 до примерно 0,5% стабилизатора от веса композиции и
от примерно 0,5 до примерно 1,5% соли фосфорной кислоты (R)-3-циклопентил-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрила от веса композиции в расчете на свободное основание.

5. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-4, в которой
масляный компонент включает одно или более веществ, которые независимо выбирают из вазелинов, жирных спиртов, минеральных масел, триглицеридов и диметиконов;
эмульгатор включает одно или более веществ, независимо выбранных из жирных эфиров глицерила и сложных эфиров сорбитана и жирных кислот;
растворитель включает одно или более веществ, независимо выбранных из алкиленгликолей и полиалкиленгликолей; и
стабилизатор включает одно или более веществ, независимо выбранных из полисахаридов.

6. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-4, в которой
масляный компонент включает одно или более веществ, которые независимо выбирают из белого вазелина, цетилового спирта, стеарилового спирта, легкого минерального масла, триглицеридов со средней длиной цепи и диметикона;

эмульгатор включает одно или более веществ, независимо выбранных из глицерилстеарата и полисорбата 20;

растворитель включает одно или более веществ, независимо выбранных из пропиленгликоля и полиэтиленгликоля; и
стабилизатор включает ксантановую камедь.

7. Фармацевтическая композиция по п.1, включающая
от примерно 35 до примерно 65% воды от веса композиции;
масляный компонент, содержащий
от примерно 2 до примерно 15% окклюзионного агента от веса композиции;
от примерно 2 до примерно 8% наполнителя, усиливающего жесткость, от веса указанной композиции и

от примерно 5 до примерно 15% смягчителя от веса композиции;
от примерно 1 до примерно 9% эмульгатора от веса композиции;
от примерно 0,05 до примерно 5% стабилизатора от веса композиции;
от примерно 10 до примерно 35% растворителя от веса композиции и
от примерно 0,5 до примерно 1,5% соли фосфорной кислоты (R)-3-циклопентил-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрила от веса композиции в расчете на свободное основание.

8. Фармацевтическая композиция по п.1, включающая
от примерно 40 до примерно 60% воды от веса композиции;
масляный компонент, содержащий
от примерно 5 до примерно 10% окклюзионного агента от веса композиции;
от примерно 2 до примерно 8% наполнителя, усиливающего жесткость, от веса указанной композиции и

от примерно 7 до примерно 12% смягчителя от веса композиции;
от примерно 2 до примерно 6% эмульгатора от веса композиции;
от примерно 0,1 до примерно 2% стабилизатора от веса композиции;
от примерно 15 до примерно 30% растворителя от веса композиции и
от примерно 0,5 до примерно 1,5% соли фосфорной кислоты (R)-3-циклопентил-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрила от веса композиции в расчете на свободное основание.

9. Фармацевтическая композиция по п.1, включающая
от примерно 45 до примерно 55% воды от веса композиции;
масляный компонент, содержащий

от примерно 5 до примерно 10% окклюзионного агента от веса композиции;
от примерно 3 до примерно 6% наполнителя, усиливающего жесткость, от веса указанной композиции и

от примерно 7 до примерно 13% смягчителя от веса композиции;
от примерно 3 до примерно 5% эмульгатора от веса композиции;
от примерно 0,3 до примерно 0,5% стабилизатора от веса композиции;
от примерно 20 до примерно 25% растворителя от веса композиции и
от примерно 0,5 до примерно 1,5% соли фосфорной кислоты (R)-3-циклопентил-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрила от веса композиции в расчете на свободное основание.

10. Фармацевтическая композиция по п.1, включающая масляный компонент, содержащий
от примерно 45 до примерно 55% воды от веса композиции;
от примерно 5 до примерно 10% окклюзионного агента от веса композиции;
от примерно 4 до примерно 7% наполнителя, усиливающего жесткость, от веса указанной композиции и

от примерно 7 до примерно 13% смягчителя от веса композиции;
от примерно 4 до примерно 7% эмульгатора от веса композиции;
от примерно 0,3 до примерно 0,5% стабилизатора от веса композиции;
от примерно 20 до примерно 25% растворителя от веса композиции и
от примерно 0,5 до примерно 1,5% соли фосфорной кислоты (R)-3-циклопентил-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрила от веса композиции в расчете на свободное основание.

11. Фармацевтическая композиция по п.1, включающая
от примерно 45 до примерно 55% воды от веса композиции и
масляный компонент, содержащий
примерно 7% окклюзионного агента от веса композиции;
от примерно 4,5 до примерно 5% наполнителя, усиливающего жесткость, от веса указанной композиции и

примерно 10% смягчителя от веса композиции;
от примерно 4 до примерно 4,5% эмульгатора от веса композиции;
примерно 0,4% стабилизатора от веса композиции;
примерно 22% растворителя от веса композиции и
от примерно 0,5 до примерно 1,5% соли фосфорной кислоты (R)-3-циклопентил-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрила от веса композиции в расчете на свободное основание.

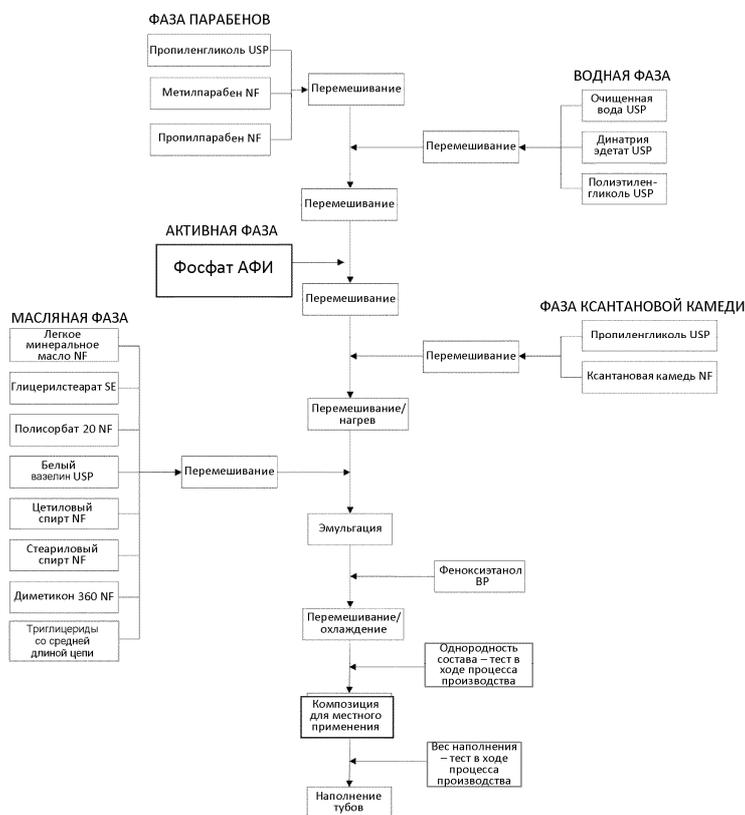
12. Фармацевтическая композиция по любому из пп.7-11, в которой общее количество наполнителя, усиливающего жесткость, и эмульгатора составляет по меньшей мере 8% от веса композиции.

13. Фармацевтическая композиция по любому из пп.7-11 в которой окклюзионный агент включает вазелин;
наполнитель, увеличивающий жесткость, включает одно или более веществ, независимо выбранных из одного или более жирных спиртов;
смягчитель включает одно или более веществ, независимо выбранных из минеральных масел и триглицеридов;
эмульгатор включает одно или более веществ, независимо выбранных из сложных эфиров глицерола и жирных кислот сорбитана;
стабилизатор включает одно или более веществ, независимо выбранных из полисахаридов; и
растворитель включает одно или более веществ, независимо выбранных из алкиленгликолей и полиалкиленгликолей.

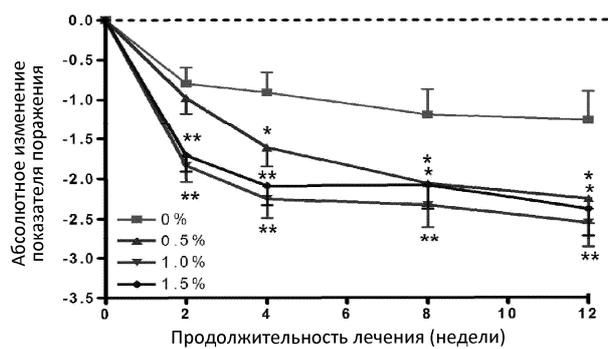
14. Фармацевтическая композиция по любому из пп.7-11, в которой окклюзионный агент включает белый вазелин;
наполнитель, увеличивающий жесткость, включает одно или более веществ, независимо выбранных из цетилового спирта и стеарилового спирта;
смягчитель включает одно или более веществ, независимо выбранных из легкого минерального масла, триглицеридов со средней длиной цепи и диметикона;
эмульгатор включает одно или более веществ, независимо выбранных из глицерилстеарата и полисорбата 20;
стабилизатор включает ксантановую камедь; и
растворитель включает одно или более веществ, независимо выбранных из пропиленгликоля и полиэтиленгликоля.

15. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-14, дополнительно включающая антибактериальный консервант.

16. Фармацевтическая композиция по п.15, в которой антибактериальный консервант присутствует в количестве от примерно 0,05 до примерно 3% от веса композиции.
17. Фармацевтическая композиция по п.15, в которой антибактериальный консервант присутствует в количестве от примерно 0,1 до примерно 1% от веса композиции.
18. Фармацевтическая композиция по любому из пп.15-17, в которой антибактериальный консервант включает одно или более веществ, независимо выбранных из алкилпарабенов и феноксиэтанола.
19. Фармацевтическая композиция по любому из пп.15-17, в которой антибактериальный консервант включает одно или более веществ, независимо выбранных из метилпарабена, пропилпарабена и феноксиэтанола.
20. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-19, которая дополнительно включает хелатирующий агент.
21. Фармацевтическая композиция по п.20, в которой хелатирующий агент включает эдетат динатрия.
22. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-20, где соль фосфорной кислоты (R)-3-циклопентил-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрила присутствует в количестве 0,5% от веса композиции в расчете на свободное основание.
23. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-20, где соль фосфорной кислоты (R)-3-циклопентил-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрила присутствует в количестве 1% от веса композиции в расчете на свободное основание.
24. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-20, где соль фосфорной кислоты (R)-3-циклопентил-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрила присутствует в количестве 1,5% от веса композиции в расчете на свободное основание.
25. Способ лечения заболевания кожи у нуждающегося в этом пациента, включающий нанесение фармацевтической композиции по любому из пп.1-24 на участок кожи указанного пациента.
26. Способ по п.25, в котором кожное заболевание представляет собой атопический дерматит или псориаз.
27. Способ по п.25, в котором кожное заболевание представляет собой псориаз.
28. Способ по п.25, в котором кожное заболевание представляет собой сенсibilизацию кожи, раздражение кожи, кожную сыпь, контактный дерматит или аллергическую сенсibilизацию кожи.
29. Способ по п.25, в котором кожное заболевание представляет собой буллезное заболевание кожи.
30. Способ по п.29, в котором указанное буллезное заболевание кожи представляет собой пузырчатку обыкновенную (PV) или буллезный пемфигоид (BP).



Фиг. 1



Фиг. 2

(a)

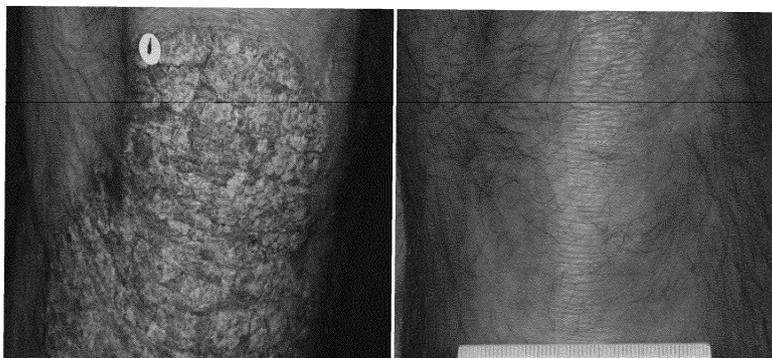
(b)



Фиг. 3

(a)

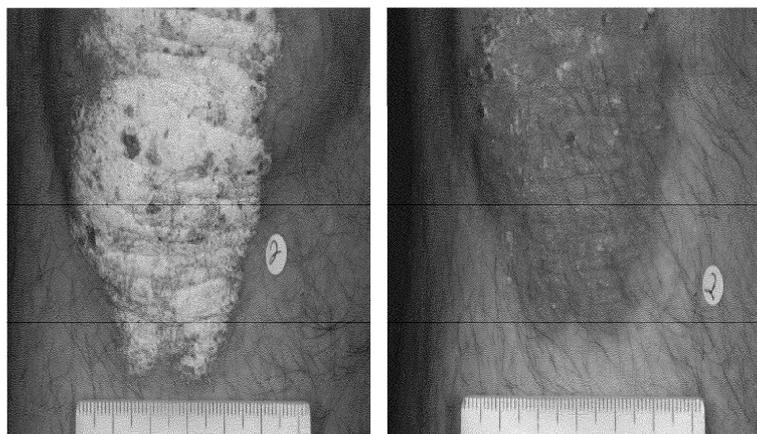
(b)



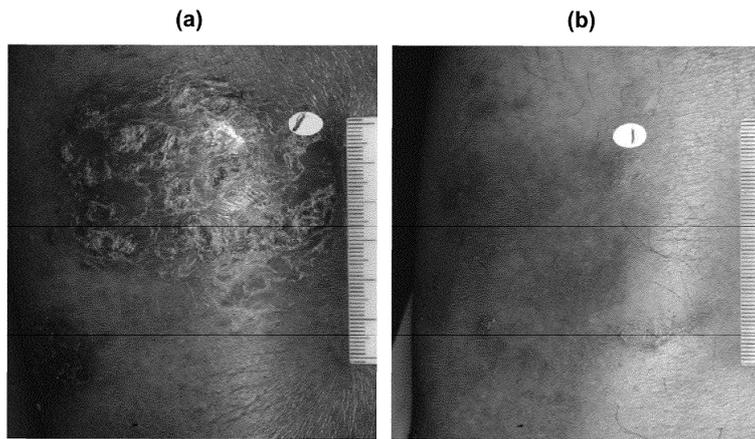
Фиг. 4

(a)

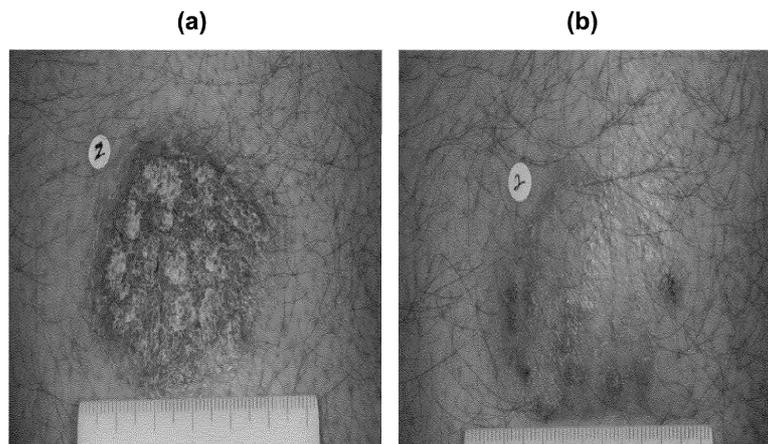
(b)



Фиг. 5



Фиг. 6



Фиг. 7

