

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **036351**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.10.29

(21) Номер заявки
201791293

(22) Дата подачи заявки
2015.12.23

(51) Int. Cl. *A61K 9/28* (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01)
A61K 31/00 (2006.01)

(54) ТВЕРДАЯ ПЕРОРАЛЬНАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА ДЛЯ ИНГИБИРОВАНИЯ ВТК И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ

(31) 62/096,809

(32) 2014.12.24

(33) US

(43) 2018.04.30

(86) PCT/US2015/000303

(87) WO 2016/105531 2016.06.30

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ПРИНСИПИА БИОФАРМА ИНК.
(US)

(72) Изобретатель:
Нунн Филип, Бернер Брет,
Масджедизаде Мохаммад (US)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(56) WO-A1-2014039899
WO-A1-2013191965
WILDING I.R. ET AL.: "Targeting of drugs and vaccines to the gut", PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS, ELSEVIER, GB, vol. 62, no. 1-2, 1 January 1994 (1994-01-01), pages 97-124, XP025557223, ISSN: 0163-7258, DOI: 10.1016/0163-7258(94)90006-X [retrieved on 1994-01-01] the whole document
SANTUS G. ET AL.: "Osmotic drug delivery: a review of the patent literature", JOURNAL OF CONTROLLED RELEASE, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 35, no. 1, 1 July 1995 (1995-07-01), pages 1-21, XP004037488, ISSN: 0168-3659, DOI: 10.1016/0168-3659(95)00013-X the whole document

(57) В документе раскрыты составы и способы сайт-специфического введения соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли. Соединение (I) представляет собой мощный ингибитор ВТК и, таким образом, может быть использовано для лечения заболеваний, таких как раковые, аутоиммунные и воспалительные заболевания.

B1

036351

036351 B1

Перекрестные ссылки

По настоящей заявке испрашен приоритет на основании предварительной заявки на патент США сер. № 62/096809, поданной 24 декабря 2014 г., содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки.

Область техники

В настоящем документе раскрыты составы и способы сайт-специфического введения соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли. Соединение (I) представляет собой мощный ингибитор ВТК и, таким образом, может подходить для лечения заболеваний, таких как раковые, аутоиммунные и воспалительные заболевания.

Уровень техники

Терапевтические агенты могут быть введены пациентам несколькими различными способами, например перорально, местно, внутривенно, подкожно, путем ингаляции и т.п. Пероральное дозирование терапевтических средств на сегодняшний день является самым предпочтительным способом введения и отличается многочисленными преимуществами по сравнению с другими путями введения. Пероральные лекарственные средства легко принимать самостоятельно, что обеспечивает повышение комплаентности пациента и устраняет необходимость применения специализированных устройств доставки для инъекционной или ингаляционной терапии, или необходимость доставки в терапевтических условиях. Как правило, этот способ доставки лекарственного средства в организм является максимально безопасным, поскольку не требует использования сложных устройств или проколов поверхностей или мембран в организме. Кроме того, легко контролировать дозировку, что при других способах введения, таких как ингаляционная терапия, может быть сопряжено со сложностями.

Несмотря на многочисленные преимущества, при пероральном дозировании может быть сложно обеспечить стабильные и адекватные уровни циркулирующего лекарственного средства, что обусловлено, в том числе, неудовлетворительной растворимостью в водных средах, малой скоростью растворения в биологических жидкостях, неудовлетворительной стабильностью лекарственного средства при физиологических показателях pH, неудовлетворительным проникновением через биомембраны, обширным пресистемным метаболизмом, неадекватной или нестабильной системной абсорбцией у разных индивидуумов или в специфических областях желудочно-кишечного тракта. Кроме того, абсорбция лекарственного средства может варьировать при разных вариантах терапии и зависеть от многочисленных факторов, например от того, осуществляют ли введение у пациента после приема пищи или натощак, или от того, осуществляется ли прием лекарственного средства одновременно с другими медикаментами. С точки зрения безопасности, минимизация общей дозировки для повышения эффективности, а также уменьшение вариабельности абсорбции должны обеспечивать снижение нежелательных побочных эффектов. Соответственно, существует выраженная потребность в специфических способах доставки перорального медикамента, обеспечивающих эффективное и стабильное воздействие медикамента.

Например, образующие обратимые ковалентные связи лекарственные молекулы, т.е. лекарственные средства, которые содержат акцептор Михаэля с второй электроноакцепторной группой, могут демонстрировать неудовлетворительную биодоступность или задержку системной абсорбции при пероральном введении лекарственного средства, что может проявляться в виде низких значений AUC и/или C_{max} в плазме и обуславливать субоптимальную эффективность *in vivo*. Неудовлетворительная биодоступность указанного нового класса лекарственных средств может отчасти объясняться реакционной способностью обратимого ковалентного содержащего акцепторы Михаэля фрагмента в указанных лекарственных средствах. Соответственно, ограничение воздействия на обратимые ковалентные лекарственные средства в желудке, где наблюдается комбинация низких показателей pH и пищеварительных или метаболических ферментов и других источников тиолов, может обеспечивать значительное увеличение системного воздействия указанного лекарственного средства.

Кроме того, экспрессия метаболизирующих ферментов, таких как цистеинпротеаза, муцины, транспортеров и реакционноспособных тиол-содержащих молекул в желудке, таких как глутатион, может также вносить вклад в низкую биодоступность при пероральном приеме образующих обратимые ковалентные связи содержащих акцептор Михаэля лекарственных средств (см., например, Johnson D.S., et al., *Future Med. Chem.* 2010 June 1; 2(6):949-964, и Potashman M.H. et al. *J. Med. Chem.*, Vol. 52, No. 5. стр. 1231-1246). Например, комбинация пищеварительных ферментов, таких как цистеинпротеаза, пепсин, транспортеров и метаболизирующих ферментов, таких как СYP-ферменты, в слизистой оболочке желудка, может обуславливать при низких значениях pH значительное химическое и/или метаболическое преобразование обратимых и необратимых ковалентных акцепторов Михаэля. Соответственно, исключение воздействия на обратимые ковалентные лекарственные средства в желудке, где наблюдается комбинация низких показателей pH и пищеварительных или метаболических ферментов и других источников тиолов, может обеспечивать значительное увеличение системного воздействия указанного лекарственного средства. Кроме того, исключение воздействия в желудке может уменьшать или полностью устранять потенциальные нежелательные побочные эффекты указанных лекарственных средств, такие как диарея и рвота.

Краткое описание изобретения

Соединение (I), ингибитор ВТК, в настоящее время находящееся на стадии разработки для применения в лечении аутоиммунных заболеваний, описано в примере 31 в РСТ-заявке РСТ/US 2013058614, поданной 6 сентября 2013 г. При достаточной растворимости, составляющей более 10% (мас./об.) при низких значениях pH, соединение (I), тем не менее, отличалось неудовлетворительной биодоступностью рассчитанной на основе значения AUC (площади под кривой) при пероральном введении крысам. При введении раствора крысам через желудочный зонд в соответствии с приведенным ниже примером 11 величина AUC варьировала от 668 до 1640 нг·ч/мл, и наблюдалась значительная вариабельность уровня воздействия.

Для повышения биодоступности и уменьшения вариабельности авторы настоящего изобретения оценивали влияние разных стратегий сайт-специфического введения в ЖКТ соединения (I), рассчитанных на основе значения AUC согласно описанию в приведенном ниже примере 11. В качестве исходного уровня для сравнения применяют AUC, полученную при описанном выше дозировании через желудочный зонд. Неожиданно было обнаружено, что введение соединения (I) в двенадцатиперстную кишку (интрадуоденально, и/д) через интрадуоденальную канюлю в виде вышеописанного состава обеспечивало примерно 2-кратное увеличение AUC (с 994 до 1780 нг·ч/мл) по сравнению с пероральным дозированием соединения (I) посредством желудочного зонда. При дозировании соединения с обходом верхней части тонкого кишечника (I) через интрадуоденальную канюлю (и/е) наблюдалось 10-40-кратное увеличение AUC по сравнению с желудочным зондом (AUC составляла 14400 и 26800 нг·ч/мл для и/е дозирования). Кроме того, и/е дозирование обеспечивало меньшую вариабельность уровня воздействия в плазме между животными, в частности, по сравнению с вышеупомянутым желудочным зондом; при введении и/е наблюдалось 3-10-кратное уменьшение стандартного отклонения и большая метаболическая стабильность. Различия указанной величины нетипичны для лекарственных средств, которые вводятся перорально. Соответственно, требуемое увеличение уровня воздействия и снижение вариабельности может быть достигнуто путем высвобождения соединения (I) в нижерасположенных областях кишечного тракта.

Соответственно, некоторые из различных аспектов, раскрытых в настоящем описании, предусматривают определенные способы сайт-специфического введения и получения составов с соединением (I) или его фармацевтически приемлемой солью для повышения биодоступности соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли при пероральном приеме.

Согласно одному аспекту предложена твердая пероральная лекарственная форма, содержащая:

(i) соединение (I) и/или его фармацевтически приемлемую соль;

(ii) средство для высвобождения соединения (I) и/или его указанной фармацевтически приемлемой соли в одном или более участках кишечника млекопитающего, выбранных из двенадцатиперстной кишки, тощей кишки, подвздошной кишки и ободочной кишки; и

(iii) фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество;

при этом средняя системная биодоступность соединения (I), рассчитанная на основе значения AUC в плазме в результате введения указанной твердой пероральной лекарственной формы, составляет от примерно 150 до примерно 4000% от средней системной биодоступности соединения (I), рассчитанной на основе значения AUC в плазме, в результате введения лекарственной формы для немедленного высвобождения, содержащей эквивалентное количество указанного соединения (I) и/или его указанной фармацевтически приемлемой соли.

Согласно второму аспекту предложена твердая пероральная лекарственная форма, содержащая:

(i) соединение (I) и/или его фармацевтически приемлемую соль;

(ii) средство для высвобождения соединения (I) и/или его указанной фармацевтически приемлемой соли в одном или более участках кишечника млекопитающего, выбранных из двенадцатиперстной кишки, тощей кишки, подвздошной кишки и ободочной кишки; и

(iii) фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество;

при этом средняя системная биодоступность соединения (I), рассчитанная на основе значения AUC в плазме в результате введения указанной твердой пероральной лекарственной формы, составляет от примерно 150 до примерно 4000% от средней системной биодоступности соединения (I), рассчитанного на основе значения AUC в плазме в результате введения лекарственной формы для немедленного высвобождения, содержащей эквивалентное количество указанного соединения (I) и/или его указанной фармацевтически приемлемой соли, при условии, что не более чем примерно 10% от AUC в результате введения указанной твердой пероральной лекарственной формы соответствует периоду времени в пределах от примерно 1,5 до примерно 2 ч после дозирования при введении указанной твердой пероральной лекарственной формы млекопитающему натошак.

Согласно третьему аспекту предложена твердая пероральная лекарственная форма, содержащая:

(i) соединение (I) и/или его фармацевтически приемлемую соль;

(ii) средство для высвобождения соединения (I) и/или его указанной фармацевтически приемлемой соли в одном или более участках кишечника млекопитающего, выбранных из тощей кишки, подвздошной кишки и ободочной кишки; и

(iii) фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество;

при этом средняя системная биодоступность соединения (I), рассчитанная на основе значения AUC в плазме в результате введения указанной твердой пероральной лекарственной формы, составляет от примерно 125 до примерно 2000% от средней системной биодоступности соединения (I), рассчитанного на основе значения AUC в плазме в результате введения лекарственной формы для высвобождения в двенадцатиперстной кишке (интрадуоденального высвобождения), содержащей эквивалентное количество указанного соединения (I) и/или его указанной фармацевтически приемлемой соли.

Согласно одному варианту реализации третьего аспекта начало высвобождения соединения (I) и/или его указанной фармацевтически приемлемой соли происходит в тощей кишке или подвздошной кишке млекопитающего.

Согласно четвертому аспекту предложена твердая пероральная лекарственная форма, содержащая:

(i) соединение (I) и/или его фармацевтически приемлемую соль;

(ii) средство для высвобождения соединения (I) и/или его указанной фармацевтически приемлемой соли в одном или более участках кишечника млекопитающего, выбранных из тощей кишки, подвздошной кишки и ободочной кишки; и

(iii) фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество;

при этом средняя системная биодоступность соединения (I), рассчитанная на основе значения AUC в плазме в результате введения указанной твердой пероральной лекарственной формы, составляет от примерно 125 до примерно 2000% от средней системной биодоступности соединения (I), рассчитанной на основе значения AUC в плазме в результате введения лекарственной формы для высвобождения в двенадцатиперстной кишке (интрадуоденального высвобождения), содержащей эквивалентное количество указанного соединения (I) и/или его указанной фармацевтически приемлемой соли, при условии, что не более чем примерно 10% от AUC в результате введения указанной твердой пероральной лекарственной формы соответствует периоду времени в пределах от примерно 1,5 до примерно 2 ч после дозирования при введении указанной твердой пероральной лекарственной формы млекопитающему натошак.

Согласно пятому аспекту предложена твердая пероральная лекарственная форма, содержащая:

(i) соединение (I) и/или его фармацевтически приемлемую соль;

(ii) кишечнорастворимое покрытие, которое высвобождает соединение (I) и/или его указанную фармацевтически приемлемую соль в одном или более участках кишечника млекопитающего, выбранных из двенадцатиперстной кишки, тощей кишки, подвздошной кишки и ободочной кишки; и

(iii) фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Согласно шестому аспекту предложен способ ингибирования ВТК у нуждающегося в этом млекопитающего, включающий введение нуждающемуся в таком ингибировании ВТК млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения (I) и/или его фармацевтически приемлемой соли в твердой пероральной лекарственной форме согласно любому из первого, второго, третьего, четвертого или пятого аспектов (или соответствующим им вариантам реализации согласно описанию в настоящем документе).

Согласно седьмому аспекту предложен способ лечения опосредованного ВТК заболевания у нуждающегося в этом млекопитающего, включающий введение указанному нуждающемуся в лечении такого заболевания млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения (I) и/или его фармацевтически приемлемой соли в твердой пероральной лекарственной форме согласно любому из первого, второго, третьего, четвертого или пятого аспектов (или соответствующим им вариантам реализации согласно описанию в настоящем документе).

Согласно одному варианту реализации седьмого аспекта нуждающееся в таком лечении заболевание млекопитающее страдает аутоиммунным заболеванием, таким как тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, узелковый полиартериит, кожная волчанка, кожная форма системного склероза (CREST-синдром), системный склероз, смешанное заболевание соединительной ткани, криоглобулинемия, первичный билиарный склероз, склерозирующий холангит, крапивница в связи с непереносимостью анальгетиков, IgA-нефропатия, воспалительное заболевание кишечника (такое как язвенный колит), волчанка, в том числе волчаночный нефрит, ревматоидный артрит, псориаз, псориатический артрит, остеоартрит, болезнь Стилла, ювенильный артрит, диабет, тяжелая миастения, гранулематоз с полиангиитом, тиреоидит Хашимото, тиреоидит Орда, болезнь Грейвса, синдром Шегрена, ассоциированный с синдромом Шегрена синдром сухого глаза, не ассоциированный с синдромом Шегрена синдром сухого глаза, рассеянный склероз, синдром Гийена-Барре, острый рассеянный энцефаломиелит, болезнь Аддисона, опсомиоклональный синдром, анкилозирующий спондилит, рассеянный склероз, синдром антифосфолипидных антител, апластическая анемия, аутоиммунный гепатит, целиакия, синдром Гудпасчера, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, неврит зрительного нерва, склеродермия, первичный билиарный цирроз, синдром Рейтера, артериит Такаясу, темпоральный артериит, аутоиммунная гемолитическая анемия, псориаз, генерализованная алопеция, болезнь Бехчета, хроническая усталость, вегетативная дистония, эндометриоз, интерстициальный цистит, нейромиотония, склеродермия, пузырчатка, такая как обыкновенная пузырчатка, пемфигоид и вульводиния. Согласно другому варианту реализации седьмого аспекта указанное заболевание представляет собой ревматоидный артрит или псориатический артрит.

Согласно еще одному варианту реализации указанное аутоиммунное заболевание представляет собой волчанку, обыкновенную пузырчатку, гранулематоз с полиангиитом или ревматоидный артрит.

Согласно другому варианту реализации седьмого аспекта нуждающегося в лечении такого заболевания млекопитающее страдает гетероиммунным состоянием или заболеванием, например болезнью "трансплантат против хозяина"; ему была проведена трансплантация, трансфузия; у него наблюдается анафилаксия, аллергия, гиперчувствительность I типа, аллергический конъюнктивит, аллергический ринит и атопический дерматит.

Согласно еще одному варианту реализации седьмого аспекта нуждающегося в лечении такого заболевания млекопитающее страдает воспалительным заболеванием, например астмой, аппендицитом, блефаритом, бронхолитом, бронхитом, бурситом, цервицитом, холангитом, холециститом, колитом, конъюнктивитом, циститом, дакриoadенитом, дерматитом, дерматомиозитом, энцефалитом, эндокардитом, эндометритом, энтеритом, энтероколитом, эпикондилитом, эпидидимитом, фасциитом, фиброзитом, гастритом, гастроэнтеритом, гепатитом, гнойным гидраденитом, ларингитом, маститом, менингитом, миелитом, миокардитом, миозитом, нефритом, оофоритом, орхитом, отитом, отитом, панкреатитом, паротитом, перикардитом, перитонитом, фарингитом, плевритом, флебитом, пульмонитом, пневмонией, проктитом, простатитом, пиелонефритом, ринитом, сальпингитом, синуситом, стоматитом, синовиитом, тендонитом, тонзиллитом, увеитом, вагинитом, васкулитом или вульвитом, предпочтительно астмой или увеитом.

Согласно еще одному варианту реализации седьмого аспекта нуждающегося в лечении такого заболевания млекопитающее страдает воспалительным кожным заболеванием, таким как дерматит, контактный дерматит, экзема, крапивница, розацеа и рубцующиеся псориазные поражения кожи, суставов или других тканей или органов.

Согласно еще одному варианту реализации седьмого аспекта нуждающегося в лечении такого заболевания млекопитающее страдает раковым заболеванием. Согласно одному варианту реализации указанное раковое заболевание представляет собой В-клеточное пролиферативное расстройство, такое как диффузная В-крупноклеточная лимфома, фолликулярная лимфома, хроническая лимфоцитарная лимфома (ХЛЛ), хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз, В-ОЛЛ, положительный по филадельфийской хромосоме В-ОЛЛ, В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома (МЛЛ), множественная миелома, В-клеточная неходжкинская лимфома, лимфоплазмоцитарная лимфома/макроглобулинемия Вальденстрема, лимфома маргинальной зоны селезенки, плазмоклеточная миелома, плазмоцитомы, экстранодальная В-клеточная лимфома из клеток маргинальной зоны, узловая В-клеточная лимфома из клеток маргинальной зоны, мантийноклеточная лимфома, медиастинальная (вилочковая) В-крупноклеточная лимфома, внутрисосудистая В-крупноклеточная лимфома, первичная эффузионная лимфома, лимфома/лейкоз Беркитта или лимфоматоидный гранулематоз.

Согласно еще одному варианту реализации седьмого аспекта нуждающегося в лечении такого заболевания млекопитающее страдает тромбозом, например инфарктом миокарда, стенокардией, реокклюзией после ангиопластики, рестенозом после ангиопластики, реокклюзией после аортокоронарного шунтирования, рестенозом после аортокоронарного шунтирования, инсультом, транзиторной ишемией, окклюзионным расстройством периферических артерий, эмболией легких или тромбозом глубоких вен.

Согласно любому из вышеупомянутых вариантов реализации настоящего документа лекарственная форма согласно настоящему описанию может вводиться с другим противовоспалительным, иммуносупрессивным или противораковым агентом. Согласно одному варианту реализации указанный по меньшей мере один дополнительный агент представляет собой алемтузумаб, триоксид мышьяка, аспарагиназу (пегилированную или непегилированную), бевацизумаб, цетуксимаб, соединения на основе платины, такие как цисплатин, кладрибин, даунорубин/доксорубин/идарубин, иринотекан, флударабин, 5-фторурацил, гемтузумаб, метотрексат, паклитаксел, таксол (Taxol™), доцетаксел, темозоломид, тиогуанин, и классы лекарственных средств, включающие гормоны (антиэстроген, антиандроген или аналоги гонадотропин-рилизинг гормона, интерфероны, такие как α -интерферон, мустаргены, такие как бусульфид, или мелфалан, или мехлорэтамин, ретиноиды, такие как третиноин, ингибиторы топоизомеразы, такие как иринотекан или топотекан, ингибиторы тирозинкиназы, такие как гефитиниб или иматиниб, офатумумаб, бендамустин, ритуксимаб, обинутузумаб, IPI-145, GS-1101, BKM-120, GDC-0941, DGDC-0980, GS-9820, CAL-263, Ревлимид®, галидомид®, помалидомид®, Велкейд®, Кипролис®, деланзомид, U0126, PD98059, PD184352, PD0325901, ARRY-142886, SB239063, SP600125, BAY 43-9006, вортманнин, Нексавар®, Тарцева®, Сутент®, Тайкерб®, Спрайсел®, кризотиниб, Ксалкори® или LY294002, или агенты для лечения признаков или симптомов, индуцированных такой терапией, включая аллопуринол, филграстим, гранисетрон/ондансетрон/палонсетрон, дронабинол. При применении комбинированной терапии указанные агенты могут быть введены одновременно или последовательно.

Согласно еще одному варианту реализации седьмого аспекта нуждающегося в лечении такого заболевания млекопитающее страдает тромботической тромбоцитопенической пурпурой, узелковым полиар-

териитом, кожной волчанкой, кожной формой системного склероза (CREST-синдромом), системным склерозом, смешанным заболеванием соединительной ткани, криоглобулинемией, первичным билиарным склерозом, склерозирующим холангитом, крапивницей в связи с непереносимостью анальгетиков, IgA-нефропатией, волчаночным нефритом, аутоиммунной гемолитической анемией, гранулематозом с полиангиитом; или пузырчаткой, в том числе обыкновенной пузырчаткой.

Краткое описание чертежей

Репрезентативный следовой ВЭЖХ-анализ соединения (I), отражающий разделение E- и Z-изомеров соединения (I), представлен на фиг. 1А ниже. Пик на 4,215 соответствует Z-изомеру; пик на 4,363 соответствует E-изомеру соединения (I).

Репрезентативная дифракционная рентгенограмма (XRPD) аморфной формы соединения (I), отличающегося соотношением E/Z, составляющим примерно 9/1, приведена на фиг. 1В ниже.

Репрезентативная дифракционная рентгенограмма гемисульфата (соли H₂SO₄) соединения (I), отличающегося соотношением E/Z, составляющим примерно 9/1, полученного из этилацетата в соответствии с примером 2, приведена на фиг. 2А ниже.

Репрезентативная дифракционная рентгенограмма соли H₂SO₄ соединения (I), отличающегося соотношением E/Z, составляющим примерно 9/1, полученной из этилацетата в соответствии с примером 2, приведена на фиг. 2В ниже.

Репрезентативная дифракционная рентгенограмма аморфной формы монохлорида (соли HCl) соединения (I), отличающегося соотношением E/Z, составляющим примерно 9/1, полученного из этилацетата в соответствии с примером 3, приведена на фиг. 3 ниже.

Репрезентативная дифракционная рентгенограмма для моносульфоната соединения (I), отличающегося соотношением E/Z, составляющим примерно 9/1, полученного из МТБЭ в соответствии с примером 4, приведена на фиг. 4А.

Репрезентативная дифракционная рентгенограмма для дисульфоната соединения (I), отличающегося соотношением E/Z, составляющим примерно 9/1 или примерно 1/9, полученного из МТБЭ в соответствии с примером 4, приведена на фиг. 4.

Репрезентативная дифракционная рентгенограмма для соли щавелевой кислоты соединения (I), отличающегося соотношением E/Z, составляющим примерно 9/1, полученной из изопропилацетата в соответствии с примером 5, приведена на фиг. 5.

Репрезентативная дифракционная рентгенограмма для соли лимонной кислоты соединения (I), отличающейся соотношением E/Z, составляющим примерно 9/1, полученной в соответствии с примером 6, приведена на фиг. 6.

На фиг. 7 показана проникающая способность смеси E- и Z-изомеров (в примерном соотношении 9:1) соединения (I) в различных областях ЖКТ, включая желудок, двенадцатиперстную кишку, подвздошную кишку, тощую кишку и ободочную кишку, наблюдавшаяся в ходе исследования, проведенного в соответствии с примером 12.

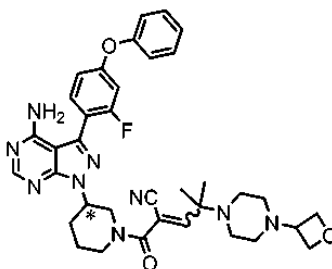
Определения.

Если не указано иное, представленные ниже термины в описании и формуле определены для целей настоящего изобретения и имеют приведенные значения. Все технические и научные термины, определения которых не приведены, в настоящей заявке имеют значения, общепринятые среди специалистов в области техники, к которой относится настоящее изобретение.

Термины в единственном числе в настоящем документе относятся к одному или более из указанных объектов; например, соединение относится к одному или более соединениям или по меньшей мере к одному соединению, если не указано иное. Соответственно, приведенные в единственном числе термины, а также термины, предваряемые определением "один или более" и "по меньшей мере один", могут применяться в настоящем документе взаимозаменяемо.

Термин "примерно" в настоящем документе означает "приблизительно", "ориентировочно", "приближенно" или "примерно". При применении термина "примерно" в сочетании с диапазоном числовых значений он обозначает изменение указанного диапазона путем расширения его границ за пределы указанных численных величин. В общем случае, термин "примерно" применяют в настоящем документе для обозначения изменений численной величины в пределах $\pm 5\%$ от указанного значения.

Соединение (I) в настоящем документе означает "(E)-изомер, (Z)-изомер или смесь (E)- и (Z)-изомеров (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила, (S)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила, или смеси (R)- и (S)-изомеров 2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила", имеющий(ая) структуру



где *С представляет собой стереохимический центр;
или его фармацевтически приемлемую соль.

Специалисту в данной области техники будет понятно, что при обозначении соединения (I) как (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила оно может содержать примесь соответствующего (S)-энантиомера в количестве, составляющем менее чем примерно 1% по массе. Соответственно, обозначение соединения (I) как смеси (R)- и (S)-изомеров 2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила указывает на то, что количество (R)- или (S)-энантиомера в указанной смеси составляет более чем примерно 1% по массе. Аналогичная оценка применима при обозначении соединения (I) как (E)-изомера, (Z)-изомера или смеси (E)- и (Z)-изомеров. Соединение (I) или его фармацевтически приемлемая соль может также называться в настоящем описании "лекарственным средством", "активным агентом" или "терапевтически активным агентом".

"Аморфная форма" означает твердое вещество, которое не обладает различной кристаллической решеткой, а расположение молекул не отличается дальним порядком, характерным для кристалла. В частности, "аморфный" обозначает материал, не демонстрирующий острого брэгговского дифракционного пика.

Термин "производное целлюлозы" или "производное полисахарида" относится к полимеру целлюлозы или полисахарида, отличающемуся тем, что по меньшей мере часть гидроксильных групп на повторяющихся звеньях сахара подверглась реакции с формированием эфирной или сложноэфирной связи. Примеры включают, не ограничиваясь перечисленным, сложные эфиры гидроксиалкилцеллюлоз, гидроксиалкилалкилцеллюлоз и карбоксиалкилцеллюлоз, таких как гидроксипропилметилцеллюлозы (гипромеллозы, или НРМС), гидроксипропилцеллюлозы (НРС) и т.п.

Термин "гидрофильный" в настоящем описании относится к материалам, отличающимся средством к воде.

Термин "водорастворимый" в настоящем описании относится к материалам, растворимым в требуемой степени в водной среде, показатель pH которой составляет от примерно 1 до примерно 8, но не ограничен конкретным образом.

Термин "водонабухающие" в настоящем описании относится к материалам, относительно нерастворимым в воде, однако способным абсорбировать воду.

Подходящие гидрофильные материалы содержат водорастворимые или водонабухающие материалы. Примеры таких материалов включают соли, сахара и полимеры, такие как гидроксиалкилцеллюлозы, гидроксиалкилалкилцеллюлозы и сложные эфиры карбоксиалкилцеллюлозы, например гидроксипропилметилцеллюлозы (гипромеллозы или НРМС), гидроксипропилцеллюлозы (НРС) и комбинации, содержащие один или более из перечисленных выше материалов.

Продаваемые гидроксипропилметилцеллюлозы, обладающие гидрофильностью в природе и подходящие для применения в настоящем изобретении, например, такие как гидроксипропилметилцеллюлозы, продаваемые Dow Chemical Co под торговым наименованием Methocel™, относятся к разным классам вязкости. Примеры гидроксипропилметилцеллюлозы низкой вязкости включают гидроксипропилметилцеллюлозы, продаваемые под торговыми наименованиями Methocel E5, Methocel E-15 LV, Methocel E50 LV, Methocel K100 LV и Methocel F50 LV, водные 2% (по массе) растворы которых имеют вязкость, составляющую 5 сП, 15 сП, 50 сП, 100 сП и 50 сП соответственно. Примеры гидроксипропилметилцеллюлоз со средней вязкостью включают продаваемые под торговыми наименованиями Methocel E4M и Methocel K4M, водные 2% (по массе) растворы которых имеют вязкость, составляющую 4000 сП. Примеры полимеров гидроксипропилметилцеллюлозы с высокой вязкостью включают продаваемые под торговыми наименованиями Methocel K15M и Methocel K100M, водные 2% (по массе) растворы которых имеют вязкость, составляющую 15000 сП и 100000 сП соответственно. Полимеры гидроксипропилметилцеллюлозы могут присутствовать в фармацевтических композициях согласно настоящему описанию в количестве, составляющем от примерно 0,1 до 50 мас. %.

Полимеры гидроксипропилцеллюлоз, которые могут быть использованы в настоящем изобретении, также включают, например, полимеры, продаваемые Nippon Soda Co под торговым наименованием Klucel™. Полимеры гидроксипропилцеллюлозы, продаваемые под торговыми наименованиями Klucel EF, Klucel LF, Klucel JF и Klucel GF, водные 2% (по массе) растворы которых имеют вязкость, составляющую

щую менее чем 1000 сП, представляют собой примеры гидрофильных полимеров низкой вязкости. Полимер гидроксипропилцеллюлозы, продаваемый под торговым наименованием Klucel ME, водный 2% (по массе) раствор которого имеет вязкость в диапазоне 4000-6500 сП, представляет собой гидрофильный полимер средней вязкости. Полимеры гидроксипропилцеллюлозы, продаваемые под наименованиями HPC-SL, HPC-L и HPC-M, водные 2% (по массе) растворы которых имеют вязкость, составляющую 3-6 сП, 6-10 сП и 150-400 сП, соответственно, представляют собой примеры гидрофильных полимеров низкой вязкости, а HPC-H имеет вязкость 1000-4000 сП и представляет собой пример гидрофильного полимера средней вязкости. Полимеры гидроксипропилцеллюлозы могут присутствовать в количестве, составляющем от примерно 0,1 до 50 мас. %.

Водонабухающие материалы, подходящие для получения лекарственных форм с отсроченным высвобождением, представлены соединениями, способными расширяться при воздействии жидкостей на водной основе, таких как желудочно-кишечные жидкости. В состав покрытия может входить одно или более водонабухающих соединений и необязательно одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

Подходящие соединения, которые могут быть использованы в качестве водонабухающих веществ, включают, например, гидроксипропилцеллюлозы с низкой степенью замещения, например L-HPC, перекрестно-сшитые поливинилпирролидоны, например PVP-XL, коллидон (Kollidone™ CL) и полипласдон (Polyplasdone™ XL), карбоксиметилцеллюлозу натрия, перекрестно-сшитую карбоксиметилцеллюлозу натрия, например Ac-di-sol™ и Primellose™, натрия крахмала гликолят, например Primojel™, карбоксиметилцеллюлозы натрия, например Nymcel™ ZSB10, карбоксиметилкрахмалы натрия, например Explotab™, ионообменные смолы, например продукты Dowex™ или Amberlite™, микрокристаллическую целлюлозу, например продукты Avicel™, крахмалы и прежелатинизированные крахмалы, например Starch 1500™ и Sepistab ST200™, формалин-казеин, например Plas-Vita™, и комбинации, содержащие одно или более из перечисленных выше водонабухающих веществ.

Согласно некоторым вариантам реализации гидрофильные материалы включают полиалкиленоксиды, полисахаридные камеди и перекрестно-сшитые полиакриловые кислоты. Подходящие полиалкиленоксиды, такие как линейные полимеры незамещенного этиленоксида, включают продукты Polyox™ от The Dow Chemical Company, США, имеющие молекулярные массы, составляющие примерно от 100000 до 7000000. Другие подходящие для применения полимеры полиалкиленоксидов получают из пропиленоксида или смесей этиленоксида и пропиленоксида.

Могут быть использованы полисахаридные камеди как природные, так и модифицированные (полусинтетические). Примеры представлены декстраном, ксантановой камедью, геллановой камедью, велановой камедью и рамсановой камедью.

Перекрестно-сшитые полиакриловые кислоты, которые могут быть использованы включают имеющие свойства, аналогичные описанным выше для алкилзамещенных полимеров целлюлозы и полиалкиленоксида. Подходящие для применения перекрестно-сшитые полиакриловые кислоты включают кислоты с вязкостью, составляющей от примерно 4000 до примерно 40000 сП (для 1% водного раствора при 25°C). Три конкретных примера представлены карбополами (CARBOPOL™) классов 971P, 974P и 934P (продаваемыми The Lubrizol Corporation, Кливленд, Огайо, США). Дополнительные примеры представлены полимерами, известными как WATER LOCK™, представляющими собой сополимеры крахмала/акрилата/акриламида, доступные от Grain Processing Corporation, Маскатин, Айова, США.

Гидрофильность и водонабухаемость указанных полимеров обуславливает набухание с увеличением размеров подпокрытия после перорального введения за счет поступления в него воды. Скорость высвобождения активного агента из подпокрытия зависит в первую очередь от скорости пропитывания водой и скорости растворения и диффузии активного агента из набухшего полимера, которая, в свою очередь, связана с растворимостью и скоростью растворения активного агента, размеров частиц активного агента и/или концентрацией активного агента в лекарственной форме.

Подходящими "гидрофобными" материалами являются водонерастворимые нейтральные или синтетические воски, жирные спирты, такие как лауриловый, миристиловый, стеариловый, цетиловый или цетостеариловый спирт, жирные кислоты и их производные, в том числе сложные эфиры жирных кислот, такие как глицерилмоностеарат, глицеролмоноолеат, ацетилированные моноглицериды, стеарин, пальмитин, лаурин, миристин, цетиловый сложноэфирный воск, глицерилпальмитостеарат, глицерилбегенат, гидрогенизированные касторовые масла, хлопковые масла, глицериды жирных кислот (моно-, ди- и триглицериды), гидрогенизированные жиры, углеводороды, нормальные воски, стеариновая кислота, стеариловый спирт, материалы, содержащие углеводородные остовы, и комбинации, содержащие один или более из перечисленных выше материалов. Подходящие воски включают, не ограничиваясь перечисленными, пчелиный воск, гликовоск (Glycowax®, N,N'-дистеарилоэтилендиамин, от Lonza), касторовый воск, карнаубский воск и воскоподобные вещества.

Термин "лекарственная форма для немедленного высвобождения" в настоящем документе относится к дозированному составу в жидкой или твердой форме, высвобождающей лекарственное средство в желудке и не имеющей защитного покрытия для отсроченного контакта указанного лекарственного

средства со слизистой оболочкой кишечника. В "лекарственную форму для немедленного высвобождения" может быть включено покрытие для улучшения эстетических характеристик или маскирующее вкус покрытие.

Термин "лекарственная форма для высвобождения в двенадцатиперстной кишке" ("для интрадуоденального высвобождения") в настоящем документе относится к дозированному составу в жидкой или твердой форме, начинающему высвобождать лекарственное средство в двенадцатиперстной кишке (интрадуоденально).

"Млекопитающее" в настоящем документе относится к одомашненным животным (таким как собаки, кошки и лошади) и человеку. Согласно одному варианту реализации млекопитающее представляет собой человека.

"Фармацевтически приемлемая соль" в настоящем документе относится к соли присоединения кислоты, которая является фармацевтически приемлемой и обладает требуемой фармакологической активностью соединения, из которого получена указанная соль (в настоящем документе иногда называемого "исходным соединением"). Такие соли включают соли, образованные неорганическими кислотами, такими как соляная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, фосфорная кислота и т.п.; или образованные органическими кислотами, такими как муравьиная кислота, уксусная кислота, пропионовая кислота, гексановая кислота, молочная кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, яблочная кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, винная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, 1,2-этандисульфоновая кислота, бензенсульфоновая кислота, 4-толуолсульфоновая кислота и т.п.

"Фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество" относится к носителю или вспомогательному веществу, которое подходит для применения при получении фармацевтической композиции; в целом безопасно, не является биологически либо по иным причинам нежелательным и включает носитель или вспомогательное вещество, приемлемый(ое) для фармацевтического применения у млекопитающих.

"Лечение" заболевания включает:

(1) ингибирование заболевания, т.е. остановку или уменьшение развития указанного заболевания или его клинических симптомов; или

(2) облегчение заболевания, т.е. обеспечение регресса указанного заболевания или его клинических симптомов.

"Терапевтически эффективное количество" означает количество соединения (I), которое при введении млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении или признанному нуждающимся в лечении заболевания, является достаточным для обеспечения такого лечения указанного заболевания. "Терапевтически эффективное количество" варьирует в зависимости от соединения, заболевания и его тяжести, а также возраста, массы тела и т.п. млекопитающего, лечение которого планируется.

"По существу чистый" в настоящем документе относится к соединению (или его соли), такому как соединение I (или его соль), отличающемуся тем, что по меньшей мере примерно 70% по массе указанного соединения (или его соли) присутствует в виде определенной твердой формы. Например, выражение "аморфная форма соли соединения (I) (или его соли) по существу в чистой аморфной форме" относится к твердой форме соединения I (или его соли), отличающейся тем, что более чем примерно 70% по массе соединения (или его соли) представлено аморфной формой, а оставшаяся часть находится в кристаллической форме. Согласно одному варианту реализации такие композиции содержат по меньшей мере примерно 80% по массе соединения (I) (или его соли) в аморфной форме. Согласно другому варианту реализации по меньшей мере примерно 85% по массе соединения (I) (или его соли) находится в аморфной форме. Согласно еще одному варианту реализации по меньшей мере примерно 90% по массе соединения (I) (или его соли) находится в аморфной форме. Согласно еще одному варианту реализации по меньшей мере примерно 95% по массе соединения (I) (или его соли) находится в аморфной форме. Согласно еще одному варианту реализации по меньшей мере примерно 97% по массе или примерно 98% по массе соединения (I) (или его соли) находится в аморфной форме. Согласно еще одному варианту реализации по меньшей мере примерно 99% по массе соединения (I) находится в аморфной форме. Относительные количества кристаллической и/или аморфной формы в твердой смеси могут быть определены с применением способов, хорошо известных в данной области техники. Например, дифракция рентгеновских лучей представляет собой удобный и практичный способ количественного определения относительных количеств кристаллической и/или аморфной формы в твердой смеси. Дифракция рентгеновских лучей может быть адаптирована для применения в количественных методах, поскольку интенсивность дифракционных пиков определенного соединения в смеси пропорциональна фракции соответствующего порошка в указанной смеси. Хотя все соли соединения (I) являются аморфными, в том случае, если в смеси присутствует какая-либо кристаллическая форма соединения (I) (или его соли), может быть определен процентный состав кристаллического соединения (I) (или его соли) в неизвестной композиции. Предпочтительно измерения проводят на твердом порошке соединения (I) (или его соли). Паттерны рентгеновской дифракции порошка неизвестной композиции могут сравниваться с известными количественными стандартами, содержащими чистые кристаллические формы, при их наличии, соединения (I)

(или его соли) для определения процентного соотношения в конкретной кристаллической форме. В том случае, если аморфная форма представляет собой основную фракцию в композиции, указанное количество может дополнительно сравниваться с общей массой твердого объекта анализа. Это осуществляют путем сравнения относительной интенсивности пиков паттернов дифракции неизвестной композиции твердого порошка с калибровочной кривой, построенной на основе паттернов дифракции рентгеновских лучей известных чистых образцов. Калибровка указанной кривой может быть выполнена на основании паттерна рентгеновской дифракции порошка максимального пика для чистого образца кристаллических форм соединения (I) (или его соли). Калибровочная кривая может быть построена известным специалистам в данной области техники способом. Например, могут быть получены пять или более искусственных смесей кристаллических форм соединения (I) (или его соли) в разных количествах. Согласно неограничивающему примеру такие смеси могут содержать 2, 5, 7, 8 и 10% соединения (I) (или его соли) для каждой кристаллической формы. Затем получают паттерны дифракции рентгеновских лучей для каждой искусственной смеси с применением стандартных техник дифракции рентгеновских лучей. Незначительные вариации в положении пиков, при их наличии, могут быть учтены путем корректировки локализации измеряемого пика. Затем строят графики зависимости показателей интенсивности выбранного(ых) характеристического(их) пика(ов) для каждой из искусственных смесей от известных для указанной кристаллической формы массовых процентов. Итоговый график представляет собой калибровочную кривую, которая позволяет определить количество кристаллических форм соединения (I) (или его соли) в неизвестном образце. В случае неизвестной смеси кристаллических и аморфных формы соединения (I) (или его соли) для определения процента определенной кристаллической формы в композиции может проводиться сравнение показателей интенсивности выбранного(ых) характеристического(их) пика(ов) в указанной смеси с интенсивностью указанного пика в калибровочной смеси, при этом остаток определяется как аморфный материал. Общий показатель кристаллизации может быть определен следующим образом: % кристаллизации = $(C/A+C-B) \times 100$, где C представляет собой площадь под кристаллическими пиками, A представляет собой площадь под аморфным гало, и B представляет собой фоновый шум, обусловленный рассеянием воздуха, флуоресценцией и т.п.

Термин "канал" в настоящем документе относится к пути в покрытии или подлежащем покрытию, который обеспечивает приток по меньшей мере воды в лекарственную форму. Согласно одному варианту реализации указанный приток воды в лекарственную форму создает осмотическое давление внутри указанной лекарственной формы и приводит к выходу лекарственного средства из лекарственной формы. Согласно другому варианту реализации осмотическое давление приводит к разрыву подпокрытия или покрытия с высвобождением лекарственного средства из лекарственной формы. Материалы, которые могут формировать каналы или поры в покрытии, хорошо известны в данной области техники. Они могут быть органическими или неорганическими и включают материалы, которые могут быть растворены, экстрагированы или вымыты из покрытия в среде использования.

AUC ("площадь под кривой") представляет собой один из параметров, применяемых для оценки биодоступности молекулы лекарственного средства.

Он относится к площади под кривой (т.е. интегралу) графика зависимости концентрации лекарственного средства в плазме крови от времени. AUC (от нуля до бесконечности) для одной дозы отражает зависимость общего воздействия лекарственного средства от времени и пропорциональна общему количеству лекарственного средства из указанной одной дозы, абсорбированному организмом (т.е. общему количеству неизмененного лекарственного средства, которое достигает кровотока), если исходить из предположения о линейности фармакокинетики.

Согласно некоторым вариантам реализации твердые лекарственные формы, описанные в настоящем документе, содержат кишечнорастворимое покрытие, т.е. представлены пероральной лекарственной формой, содержащей фармацевтическую композицию согласно описанию в настоящем документе, в которой применяется кишечнорастворимое покрытие для обеспечения высвобождения указанного соединения в кишечнике ЖКТ. Лекарственное средство или таблетка "с кишечнорастворимым покрытием" относится к лекарственному средству или таблетке, которое(ую) покрывают веществом, т.е. "кишечнорастворимым покрытием, которое остается интактным в желудке, однако растворяется и высвобождает лекарственное средство при попадании в кишечник (согласно одному варианту реализации, в тонкий кишечник). В настоящем документе "кишечнорастворимое покрытие" представляет собой материал, такой как полимерный материал или материалы, в котором(ых) заключен терапевтически активный агент в виде лекарственной формы или в виде частиц. Как правило, существенная часть или весь материал кишечнорастворимого покрытия растворяется до высвобождения терапевтически активного агента из лекарственной формы, обеспечивая отсроченное растворение терапевтически активного агента в кишечнике. Кишечнорастворимые покрытия описаны, например, в источниках: Loyd, V. Allen, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Twenty-first Ed. (Pharmaceutical Press, 2005; и P.J. Tarcha, Polymers for Controlled Drug Delivery, Chapter 3, CRC Press, 1991). Способы нанесения кишечнорастворимых покрытий на фармацевтические композиции хорошо известны в данной области техники и включают, например, опубликованную заявку на патент США № 2006/0045822.

Указанная лекарственная форма может представлять собой прессованную, формованную или экс-

трудированную таблетку (покрытую кишечнорастворимым покрытием или без покрытия), содержащую гранулы, порошок, пеллеты, микрогранулы или частицы соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли (или любые варианты их реализации), необязательно в смеси с другим(и) вспомогательным(и) веществом(ами), которые сами по себе покрыты кишечнорастворимым покрытием или лишены покрытия, при условии наличия покрытия по меньшей мере на указанной таблетке и/или гранулах, порошке, пеллетах, микрогранулах или частицах с соединением (I). Указанная пероральная лекарственная форма может также быть представлена капсулой (покрытой кишечнорастворимым покрытием или без покрытия), содержащей пеллеты, микрогранулы или гранулы с соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью (или любыми вариантами их реализации), необязательно в смеси с другим(и) вспомогательным(и) веществом(ами), которые сами по себе покрыты кишечнорастворимым покрытием или лишены покрытия, при условии наличия покрытия по меньшей мере на указанной капсуле и/или на указанных гранулах, порошке, пеллетах, микрогранулах или частицах с соединением (I). Некоторые примеры покрытий, которые исходно применяли в качестве кишечнорастворимых покрытий, представлены пчелиным воском и глицерилмоностеаратом; пчелиным воском, шеллаком и целлюлозой; и цетиловым спиртом, мастикой и шеллаком, а также шеллаком и стеариновой кислотой (патент США № 2809918); поливинилацетатом и этилцеллюлозой (патент США № 3835221). В последнее время в качестве кишечнорастворимых покрытий применяют нейтральные сополимеры сложных эфиров полиметакриловой кислоты (Eudragit L30D). (F.W. Goodhart et al., Pharm. Tech., стр. 64-71, April, 1984); сополимеры метакриловой кислоты и сложного метилового эфира метакриловой кислоты (Eudragit S), или нейтральный сополимер сложных эфиров полиметакриловой кислоты, содержащих стеараты металлов (см. Mehta et al., патенты США №№ 4728512 и 4794001), ацетатсукцинат целлюлозы и фталат гипромеллозы.

Любой анионный полимер, отличающийся рН-зависимым профилем растворимости, может применяться в качестве кишечнорастворимого покрытия в способах и композициях, описанных в настоящем документе, для обеспечения сайт-специфической доставки в кишечник. Согласно одному варианту реализации осуществляют сайт-специфическую доставку в тощую кишку и/или подвздошную кишку. Согласно некоторым вариантам реализации описанные в настоящем документе полимеры представляют собой анионные карбоксильные полимеры. Согласно другим вариантам реализации указанные полимеры и их совместимые смеси и некоторые их характеристики включают, не ограничиваясь перечисленными:

шеллак: также называемый очищенным натуральным лаком, он представляет собой рафинированный продукт, получаемый из смолянистого секрета насекомого. Указанное покрытие растворяется в среде с показателями рН >7;

акриловые полимеры: показатели эффективности акриловых полимеров (в первую очередь их растворимость в биологических жидкостях) могут варьировать в зависимости от степени и типа замещения. Примеры подходящих акриловых полимеров включают сополимеры метакриловой кислоты и сополимеры аммония метакрилата. Сополимеры Eudragit L, S и RS ряда (производимые Rohm Pharma и известные под наименованием Evonik®) доступны в солюбилизированном виде в органическом растворителе, водной дисперсии или в форме сухих порошков. Сополимеры Eudragit ряда RL, NE и RS нерастворимы в желудочно-кишечном тракте, однако обладают проникающей способностью и применяются в первую очередь для нацеливания в толстую кишку. Сополимеры Eudragit ряда L, L-30D и S нерастворимы в желудке и растворяются в кишечнике;

производные целлюлозы: примерами подходящих производных целлюлозы являются этилцеллюлоза; реакционные смеси частичных ацетатных сложных эфиров целлюлозы с фталевым ангидридом. Показатели эффективности могут варьировать в зависимости от степени и типа замены. Ацетатфталат целлюлозы (CAP) растворяется при рН >6. Aquateric (FMC) представляет собой систему на водной основе, высушенный распылением CAP-псевдолатекс с частицами, размер которых составляет <1 мкм. Другие компоненты Aquateric могут включать плуроники, твины и ацетилованные моноглицериды. Другие подходящие производные целлюлозы включают: ацетат-тримеллитат целлюлозы (Eastman); метилцеллюлозу (Pharmacoat, Methocel); фталат гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCP); сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCS) и ацетатсукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCAS, например, ACOAT (Shin Etsu)). Показатели эффективности могут варьировать в зависимости от степени и типа замещения. Например, подходят для применения HPMCP, такие как HPMCP классов HP-50, HP-55, HP-55S, HP-55F. Показатели эффективности могут варьировать в зависимости от степени и типа замещения. Например, подходящие классы ацетатсукцинатов гидроксипропилметилцеллюлозы включают, не ограничиваясь перечисленными, AS-LG (LF), который растворяется при рН 5, AS-MG (MF), который растворяется при рН 5,5, и AS-HG (HF), который растворяется при более высоких показателях рН. Указанные полимеры представлены в виде гранул или тонких порошков для приготовления водных дисперсий;

поливинилацетатфталат (PVAP): PVAP растворяется при рН >5, и он значительно менее проницаем для водного пара и желудочных жидкостей. Подробное описание вышеперечисленных полимеров и их рН-зависимой растворимости можно найти в публикации, озаглавленной "Твердые желатиновые капсулы с кишечнорастворимым покрытием" ("Enteric coated hard gelatin capsules"), авторы проф. Карл Тома (Karl Thoma) и Каролин Бехтольд (Karoline Bechtold), доступной по ссылке:

<http://pop.www.capsugel.com/media/library/enteric-coated-hard-gelatin-capsules.pdf>.

Согласно одному варианту реализации кишечнорастворимое покрытие получают из полимеров или сополимеров акриловой кислоты, метакриловой кислоты или этакриловой кислоты, ацетата целлюлозы (и его сукцинатных и фталатных производных), фталата гидроксипропилметилцеллюлозы, поливинилацетатфталата, фталата гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетаттетрагидрофталат целлюлозы, акриловой смолы или шеллака. Согласно другому варианту реализации указанный полимер выбран из ацетатфталата целлюлозы (САР; растворяется при показателях pH, превышающих 6), поливинилацетатфталат (PVAP, распадается при pH 5), фталат гидроксипропилметилцеллюлозы (НРМСР класса НР50 распадается при pH 5 и НР50 распадается при 5,5), сополимеры метилакриловой кислоты (Eudragit L100 и L12.5 распадаются от примерно 6 и примерно 7, Eudragit L-30 и L100-55 распадаются при показателях pH, превышающих 5,5, и Eudragit S100, S12.5 и FS 30D распадаются при показателях pH, превышающих 7).

Согласно некоторым вариантам реализации покрытие может содержать и, как правило, содержит пластификатор, а также может содержать другие вспомогательные вещества для покрытий, такие как красители, тальк и/или стеарат магния, которые хорошо известны в данной области техники. Подходящие пластификаторы включают триэтилцитрат (Citroflex 2), триацетин (глицерилтриацетат), ацетилтриэтилцитрат (Citroflex A2), карбовоск (Carbowax 400, полиэтиленгликоль 400), диэтилфталат, трибутилцитрат, ацетилированные моноглицериды, глицерин, сложные эфиры жирных кислот, пропиленгликоль и дибутилфталат. В частности, анионные карбоксильные акриловые полимеры обычно содержат 10-25% по массе пластификатора, в частности дибутилфталата, полиэтиленгликоля, триэтилцитрата и триацетина.

Для нанесения покрытий применяют стандартные техники нанесения, такие как установки для нанесения покрытий с псевдооживленным слоем или методом Вурстера, или распыление или дражирование. Толщина покрытия должна быть достаточной для обеспечения интактности пероральной лекарственной формы до достижения требуемого участка доставки в желудочно-кишечном тракте. Количество пластификатора оптимизируют для каждого слоя кишечнорастворимого покрытия и наносимого количества указанного(ых) полимера(ов), таким образом, что механические свойства, т.е. гибкость и твердость слоя(ев) кишечнорастворимого покрытия, например твердость по Виккерсу, скорректированы таким образом, что при необходимости получения таблетки кислотоустойчивость пеллет, покрытых слоем(ями) кишечнорастворимого покрытия, не снижается значительно при прессовании пеллет в таблетки. Количество пластификатора обычно превышает 5% по массе полимера(ов) слоя(ев) кишечнорастворимого покрытия. (Согласно одному варианту реализации количество пластификатора составляет 15-50%. Согласно другому варианту реализации количество пластификатора составляет 20-50%). Максимальная толщина наносимого кишечнорастворимого покрытия обычно ограничена только условиями обработки и требуемым профилем растворения.

Красители, поверхностно-активные вещества, антиадгезионные агенты, противовспенивающие агенты, смазывающие вещества (например, карнаубский воск или ПЭГ) и другие добавки могут быть добавлены в покрытия помимо пластификаторов для солиubilизации или диспергирования материала покрытия и для улучшения показателей эффективности покрытия и продукта с нанесенным покрытием. Для ускорения растворения кишечнорастворимого покрытия может применяться имеющий половинную толщину двойной слой кишечнорастворимого полимера (например, Eudragit L30 D-55), и внутреннее кишечнорастворимое покрытие может содержать буфер до pH 6,0 в присутствии 10% лимонной кислоты, с последующим нанесением последнего слоя стандартного Eudragit L 30 D-55. За счет нанесения двух слоев кишечнорастворимого покрытия, толщина каждого из которых составляла половину толщины типичного кишечнорастворимого покрытия, Liu и Basit удалось ускорить растворение кишечнорастворимого покрытия относительно аналогичной незабуференной системы, предусматривающей нанесение покрытий в виде единственного слоя (Liu, F. and Basit, A. *Journal of Controlled Release*. 147 (2010) 242-245). Интактность кишечнорастворимого покрытия может быть измерена, например, по разложению лекарственного средства в микропеллетах. Лекарственные формы или пеллеты с кишечнорастворимым покрытием могут быть протестированы в тесте на растворение сначала в желудочной жидкости и отдельно в кишечной жидкости согласно описанию в Фармакопее США для определения функции. В слой(и) кишечнорастворимого покрытия могут также быть включены такие добавки, как диспергирующие агенты, красители, пигменты, полимеры (например, поли(этилакрилат), метилметакрилат), агенты для уменьшения липкости и противовспенивающие агенты. В чувствительный к кислоте материал могут быть добавлены другие соединения для увеличения толщины пленки и уменьшения диффузии кислых желудочных жидкостей.

Составы согласно описанию в настоящем документе содержат, если не указано иное, одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, таких как связующие вещества, поверхностно-активные вещества, разбавители, буферные агенты, антиадгезивы, скользящие вещества, гидрофильные или гидрофобные полимеры, замедлители, стабилизирующие агенты или стабилизаторы, разрыхлители или суперразрыхлители, диспергирующие агенты, антиоксиданты, противовспенивающие агенты, наполнители, вкусоароматические агенты, красители, смазывающие вещества, сорбенты, консерванты, пластификаторы или подсластители или их смеси, облегчающие введение молекулы лекарствен-

ного средства (или вариантов ее реализации согласно описанию в настоящем документе) или его фармацевтически приемлемой соли в составы, подходящие для фармацевтического применения. В состав покрытия и/или ядра могут быть включены фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества. Могут быть использованы любые подходящие и принятые в данной области техники из хорошо известных техник и вспомогательных веществ, см., например, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Twenty-first Ed. (Pharmaceutical Press, 2005); Liberman, H.A., Lachman, L, and Schwartz, J.B. Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Vol. 1-2 Taylor & Francis 1990; и R.I. Mahato, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Second Ed. (Taylor & Francis, 2012).

Согласно некоторым вариантам реализации указанные составы могут включать один или более рН-корректирующих агентов или буферных агентов, например кислоты, такие как уксусная, борная, лимонная, молочная, фосфорная и соляная кислоты; основания, такие как гидроксид натрия, фосфат натрия, борат натрия, натрия цитрат, натрия ацетат, натрия лактат и трис-гидроксиэтиламинометан; и буферы, такие как цитрат/декстроза, бикарбонат натрия, хлорид аммония и т.п. Такие кислоты, основания и буферы включены в количестве, требуемом для поддержания рН композиции в приемлемом диапазоне.

Согласно некоторым вариантам реализации указанные составы могут также содержать одну или более солей в количестве, требуемом для обеспечения осмоляльности композиции в приемлемом диапазоне. Такие соли включают содержащие катионы натрия, калия или аммония, и анионы хлорида, цитрата, аскорбата, бората, фосфата, бикарбоната, сульфата, тиосульфата или бисульфита; подходящие соли включают хлорид натрия, хлорид калия, тиосульфат натрия, бисульфит натрия и сульфат аммония.

Согласно некоторым вариантам реализации указанные составы могут также содержать один или более противоспенивающих агентов для уменьшения пенообразования во время обработки, что может приводить к коагуляции водных дисперсий, образованию пузырей в готовой пленке или общему ухудшению процесса обработки. Примеры противоспенивающих агентов включают кремниевые эмульсии или сорбитансесквиолеат.

Согласно некоторым вариантам реализации указанные составы могут также содержать один или более антиоксидантов, таких как не содержащие тиолов антиоксиданты, например бутилированный гидрокситолуол (ВНТ), аскорбат натрия, аскорбиновую кислоту и токоферол. Согласно некоторым вариантам реализации в тех случаях, когда это необходимо, антиоксиданты увеличивают химическую стабильность.

Согласно некоторым вариантам реализации указанные составы могут также содержать один или более консервантов для ингибирования активности микроорганизмов. Подходящие консерванты включают ртутьсодержащие вещества, такие как мерфен и тиомерсал; стабилизированный диоксид хлора; и четвертичные соединения аммония, такие как хлорид бензалкония, бромид цетилтриметиламмония и хлорид цетилпиридиния.

Согласно некоторым вариантам реализации указанные составы могут также содержать одно или более связующих веществ. Связующие вещества придают когезивные свойства и включают, например, альгиновую кислоту и ее соли; производные целлюлозы, такие как карбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза (например, Methocel®), гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза (например, Klucel®), этилцеллюлоза (например, Ethocel®) и микрокристаллическая целлюлоза (например, авицел (Avicel®)); микрокристаллическую декстрозу; амилозу; алюмосиликат магния; полисахаридные кислоты; бентониты; желатин; сополимер поливинил-пирролидон/винилацетата; кросповидон; повидон; крахмал; прежелатинизированный крахмал; трагакант, декстрин, мальтодекстрин, сахар, такой как сахароза (например, Dірас®), глюкозу, декстрозу, мелассу, маннит, сорбит, ксилит (например, Xylitab®) и лактозу; естественную или синтетическую камедь, такую как аравийская камедь, трагакант, камедь гхатти, клейкое вещество шелухи псиллиума, поливинилпирролидон (например, поливидон (Polyvidone® CL), коллидон (Kollidon® CL), полипласдон (Polyplasdone® XL-10)), арабиногалактан лиственницы, вигум (Veegum®), полиэтиленгликоль, полиэтиленоксид, воски, альгинат натрия и т.п.

В общем случае, в составах для наполняемых порошком желатиновых капсул применяют количества связующего вещества от примерно 10 до примерно 70%. Уровень применения связующих веществ в составах для таблеток варьирует в зависимости от применения прямого прессования, влажной грануляции, вальцевания или применения других вспомогательных веществ, таких как наполнители, которые сами по себе могут действовать в качестве связующего вещества. Специалисты в области разработки рецептур смогут определить уровень связующего вещества для применения в указанных составах, однако в составах для таблеток обычным является уровень применения связующего вещества, составляющий до 70%.

Согласно некоторым вариантам реализации указанные составы могут также содержать диспергирующие агенты и/или модулирующие вязкость агенты. Диспергирующие агенты и/или модулирующие вязкость агенты включают материалы, контролирующие диффузию и гомогенность лекарственного средства через жидкие среды, либо способ грануляции или способ смешивания. Согласно некоторым вариантам реализации указанные агенты также повышают эффективность покрытия или эродированной матрицы. Примеры облегчающих диффузию/диспергирующих агентов включают, например, гидрофиль-

ные полимеры, электролиты, Tween® 20, 60 или 80, ПЭГ, поливинилпирролидон (PVP; продаваемый под наименованием пласдон (Plasdone®)) и диспергирующие агенты на основе углеводов, такие как, например, гидроксипропилцеллюлозы (например, НРС, НРС-SL и НРС-L), гидроксипропилметилцеллюлозы (например, НРМС К100, РРМС К4М, НРМС К15М и НРМС К100М), карбоксиметилцеллюлозу натрия, метилцеллюлозу, триэтилцеллюлозу, гидроксиэтилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу фталат, ацетатстеарат гидроксипропилметилцеллюлозы (НРМСАС), некрсталлическую целлюлозу, алюмосиликат магния, триэтаноламин, поливиниловый спирт (PVA), сополимер винилпирролидона/винилацетата (S630), 4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)феноловый полимер с этиленоксидом и формальдегидом (также известный как тилоксапол), полоксамеры (например, плюроники (Pluronic®) F68, F88 и F108, представляющие собой блок-сополимеры этиленоксида и пропиленоксида); и полоксамины (например, тетроник (Tetronic®) 908, также известный как полоксамин (Poloxamine®) 908, который представляет собой тетрафункциональный блок-сополимер, полученный путем последовательного добавления пропиленоксида и этиленоксида к этилендиамину (BASF Corporation, Парсиппани, Нью-Джерси)), поливинилпирролидон К12, поливинилпирролидон К17, поливинилпирролидон К25 или поливинилпирролидон К30, поливинилпирролидон/винилацетат сополимер (S-630), полиэтиленгликоль, например полиэтиленгликоль, который может иметь молекулярную массу, составляющую от примерно 300 до примерно 6000, или примерно от 3350 до примерно 4000, или от примерно 7000 до 5400, карбоксиметилцеллюлозу натрия, метилцеллюлозу, полисорбат-80, альгинат натрия, камеди, такие как, например, трагакантовую камедь и аравийскую камедь, гуаровую камедь, ксантаны, в том числе ксантановую камедь, сахара, целлюлозные полимеры, такие как, например, карбоксиметилцеллюлоза натрия, метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия, полисорбат-80, альгинат натрия, политоксилированный сорбитанмонолаурат, политоксилированный сорбитанмонолаурат, повидон, карбомеры, поливиниловый спирт (PVA), альгинаты, хитозаны и их комбинации.

Согласно некоторым вариантам реализации указанные составы могут также содержать один или более "разбавителей", которые относятся к химическим соединениям, которые применяют для разведения представляющего интерес соединения перед доставкой. Разбавители могут также быть использованы для стабилизации соединений, поскольку они могут обеспечивать более стабильную среду. В качестве разбавителей в данной области техники применяют соли, растворенные в забуференных растворах (которые также могут обеспечивать контроль или поддержание pH), в том числе, но не ограничиваясь указанным, забуференный фосфатом солевой раствор. Согласно некоторым вариантам реализации разбавители увеличивают объем композиции, облегчая прессование или создавая достаточный объем при гомогенном смешивании для наполнения капсул. Такие соединения включают, например, лактозу, крахмал, маннит, сорбит, декстрозу, микрокристаллическую целлюлозу, такую как авицел (Avicel®); двуосновный фосфат кальция, дигидрат двузамещенного фосфата кальция; трифосфат кальция, фосфат кальция; безводную лактозу, полученную распылительной сушкой лактозу; прежелатинизированный крахмал, пресованный сахар, такой как Di-Pac® (Amstar); гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлозы ацетатстеарат, разбавители на основе сахарозы, кондитерский сахар; моногидрат одноосновного сульфата кальция, дигидрат сульфата кальция; тригидрат лактата кальция, декстраты; гидролизованные зерновые твердые вещества, амилозу; порошковую целлюлозу, карбонат кальция; глицин, каолин; маннит, хлорид натрия; инозитол, бентонит и т.п.

Согласно некоторым вариантам реализации указанный состав может содержать поверхностно-активные агенты или поверхностно-активные вещества, представляющие собой молекулы с длинной цепью, которые могут накапливаться на поверхностях раздела гидрофильной/гидрофобной среды (вода/масло) и уменьшать поверхностное натяжение на указанной поверхности раздела. В результате они могут стабилизировать эмульсию. Согласно некоторым вариантам реализации указанное поверхностно-активное вещество может включать: поверхностно-активные вещества семейства Tween® (полиоксиэтиленсорбат), поверхностно-активные вещества семейства Span® (сложные эфиры карбоновых кислот с длинной цепью и сорбитана), поверхностно-активные вещества семейства плюроники (Pluronic®) (блок-сополимеры этилен- или пропиленоксидов), поверхностно-активные вещества семейств Labrasol®, Labrafil® и Labrafac® (представляющих собой полигликолизированные глицериды), сложные эфиры сорбитана и олеиновой, стеариновой, лауриновой или других карбоновых кислот с длинной цепью, полоксамеры (блок-сополимеры полиэтилен-полипропиленгликоля или плюроник (Pluronic®), другие сложные эфиры карбоновых кислот с длинной цепью и сорбитана или сахарозы, моно- и диглицериды, ПЭГ-производные триглицеридов каприловой/каприновой кислоты и их смеси, или смесь двух или более из перечисленных ПАВ. Согласно некоторым вариантам реализации указанная поверхностно-активная фаза может содержать смесь полиоксиэтилена (20) сорбитанмоноолеата (Tween 80®) и сорбитанмоноолеата (Span).

Согласно некоторым вариантам реализации указанные составы могут также содержать один или более "разрыхлителей", которые подразумевают как растворение, так и дисперсию указанной лекарственной формы при контакте с желудочно-кишечной жидкостью. "Улучшающие распадаемость агенты или разрыхлители" облегчают разложение или распадаемость вещества. Примеры улучшающих распа-

даемость агентов включают крахмал, например природный крахмал, такой как кукурузный крахмал или картофельный крахмал, прежелатинизированный крахмал, такой как крахмал National 1551, или натрия крахмал гликолят, такой как Promogel® или Explotab®, целлюлозу, такую как продукт на основе древесины, кристаллическую метилцеллюлозу, например авицел (Avicel®), Avicel® PH101, Avicel® PH102, Avicel® PH105, Elceme® P100, Emcocel®, Vivacel® и Solka-Floc®, метилцеллюлозу, кроскармеллозу или перекрестно-сшитую целлюлозу, например перекрестно-сшитую карбоксиметилцеллюлозу натрия (Ac-Di-Sol®), перекрестно-сшитую карбоксиметилцеллюлозу или перекрестно-сшитую кроскармеллозу, перекрестно-сшитый крахмал, такой как натрия крахмал гликолят, перекрестно-сшитый полимер, такой как кросповидон, перекрестно-сшитый поливинилпирролидон, альгинат, такой как альгиновая кислота или соль альгиновой кислоты, такая как альгинат натрия, глину, такую как вигум (Veegum®) HV (алюмосиликат магния), камедь, такую как агар, гуаровая камедь, камедь плодов рожкового дерева, камедь карайя, пектин или трагакант, натрия крахмал гликолят, бентонит, природную губку, поверхностно-активное вещество, смолу, такую как катионообменная смола, цитрусовую пульпу, натрия лаурил сульфат, натрия лаурил сульфат в комбинации с крахмалом и т.п.

Согласно некоторым вариантам реализации указанные составы могут также содержать способствующие эрозии вещества. "Способствующие эрозии вещества" включают материалы, контролирующие эрозию конкретного материала в желудочно-кишечной жидкости. Способствующие эрозии вещества хорошо известны специалистам в данной области техники. Примеры способствующих эрозии веществ включают, например, гидрофильные полимеры, электролиты, белки, пептиды и аминокислоты.

Согласно некоторым вариантам реализации указанные составы могут также содержать один или более наполнителей, которые включают такие соединения, как лактоза, карбонат кальция, фосфат кальция, двуосновный фосфат кальция, сульфат кальция, микрокристаллическая целлюлоза, порошок целлюлозы, декстроза, декстраты, декстран, крахмалы, прежелатинизированный крахмал, сахароза, ксилит, лактит, маннит, сорбит, хлорид натрия, полиэтиленгликоль и т.п.

Согласно некоторым вариантам реализации указанные составы могут также содержать один или более вкусоароматических агентов и/или "подсластителей", такие как, например, сироп гуммиарабика, ацесульфам К, алитам, анис, яблоко, аспартам, банан, баварский крем с ягодами, черная смородина, ирис, цитрат кальция, камфора, карамель, вишня, вишневым крем, шоколад, корица, ароматизатор "bubble gum", цитрус, цитрусовый пунш, цитрусовый крем, сладкая вата, какао, кола, вишня с ментолом, цитрус с ментолом, цикламат, циламат, декстроза, эвкалипт, евгенол, фруктоза, фруктовый пунш, имбирь, глицеринат, сироп солодки (лакрицы), виноград, грейпфрут, мед, изомальт, лимон, лайм, лимонный крем, моноаммония глицерризинат, мальтол, маннит, кленовую эссенцию, маршмеллоу, ментол, мятный крем, ягодное ассорти, неогесперидин дигидрохалкон, неотам, апельсин, груша, персик, мята перечная, мятный крем (с мятой перечной), порошок, малина, сарсапарилла, ром, сахарин, сафрол, сорбит, мята кудрявая, мятный крем (с мятой кудрявой), клубника, клубничный крем, стевия, сукралоза, сахароза, сахарин натрия, сахарин, аспартам, ацесульфам калия, маннит, талин, ксилит, сукралоза, сорбит, швейцарский крем, тагатоза, мандарин, тауматин, тутти-фрутти, ваниль, грецкий орех, арбуз, черешня, винтергрин, ксилит или любую комбинацию указанных вкусоароматических ингредиентов, например анис-ментол, вишня-анис, корица-апельсин, вишня-корица, шоколад-мята, мед-лимон, лимон-лайм, лимон-мята, ментол-эвкалипт, апельсин-сливки, ваниль-мята и их смеси.

Согласно некоторым вариантам реализации указанные составы могут также содержать одно или более смазывающих веществ и скользящих веществ, представляющих собой соединения, которые предотвращают, снижают или ингибируют адгезию или трение материалов. Примеры смазывающих веществ включают, например, стеариновую кислоту, гидроксид кальция, тальк, натрия стеарил фумарат, углеводород, такой как минеральное масло, или гидрогенизированное растительное масло, такое как гидрогенизированное соевое масло, высшие жирные кислоты и их соли щелочных металлов и щелочноземельных металлов, таких как алюминий, кальций, магний, цинк, стеариновую кислоту, стеараты натрия, глицерин, тальк, воски, борную кислоту, бензоат натрия, ацетат натрия, хлорид натрия, лейцин, полиэтиленгликоль (например, PEG4000) или метоксиполиэтиленгликоль, такой как карбовоск (Carbowax®), олеат натрия, бензоат натрия, глицерил бегенат, полиэтиленгликоль, лаурилсульфат магния или натрия, коллоидный кремнезем, такой как Syloid®, Cab-O-Sil®, крахмал, такой как кукурузный крахмал, силиконовое масло, поверхностно-активное вещество и т.п.

Согласно некоторым вариантам реализации указанные составы могут также содержать один или более солубилизаторов, которые включают такие соединения, как триацетин, триэтилцитрат, этилолеат, этилкаприлат, лаурилсульфат натрия, докюзат натрия, витамин Е/ТПГС, диметилацетамид, N-метилпирролидон, N-гидроксиэтилпирролидон, поливинилпирролидон, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилциклодекстрины, например Каптизол®, этанол, n-бутанол, изопропиловый спирт, холестерин, соли желчных кислот, полиэтиленгликоль 200-600, гликофутол, транскутол, пропиленгликоль, диметилисорбид и т.п. Согласно одному варианту реализации указанный солубилизатор представляет собой витамин Е/ТПГС и/или Каптизол®.

Согласно некоторым вариантам реализации указанные составы могут также содержать один или

более суспендирующих агентов, которые включают такие соединения, как поливинилпирролидон, например поливинилпирролидон K112, поливинилпирролидон K17, поливинилпирролидон K25 или поливинилпирролидон K30, сополимер винилпирролидона/винилацетата (S630), полиэтиленгликоль, например полиэтиленгликоль, который может иметь молекулярную массу, составляющую от примерно 300 до примерно 6000, или от примерно 3350 до примерно 4000, или от примерно 7000 до примерно 5400, карбоксиметилцеллюлозу натрия, метилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, ацетатстеарат гидроксиметилцеллюлозы, полисорбат-80, гидроксипропилметилцеллюлозу, альгинат натрия, камеди, такие как, например, трагакантовая камедь и аравийская камедь, гуаровая камедь, ксантаны, в том числе ксантановая камедь, сахара, целлюлозные полимеры, такие как, например, карбоксиметилцеллюлоза натрия, метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, полисорбат-80, альгинат натрия, полиэтоксилированный сорбитанмонолаурат, полиэтоксилированный сорбитанмонолаурат, повидон и т.п.

Согласно некоторым вариантам реализации указанные составы могут также содержать одно или более поверхностно-активных веществ, которые включают такие соединения, как лаурилсульфат натрия, докузат натрия, Tween 60 или Tween 80, триацетин, витамин E/ТПГС, сорбитанмоноолеат, полиоксиэтилен сорбитанмоноолеат, полисорбаты, полоксамеры, соли желчных кислот, глицерилмоностеарат, сополимеры этиленоксида и пропиленоксида, например Pluronic® (BASF), и т.п. Некоторые другие поверхностно-активные вещества включают полиоксиэтиленглицериды жирных кислот и растительные масла, например полиоксиэтилен(60)-гидрогенизированное касторовое масло; и полиоксиэтиленовые простые алкилэфиры и алкилфениловые простые эфиры, например октоксипропанол 10, октоксипропанол 40. Согласно некоторым вариантам реализации могут быть включены поверхностно-активные вещества для повышения физической стабильности или для других целей.

Согласно некоторым вариантам реализации указанные составы могут также содержать один или более повышающих вязкость агентов, которые включают, например, метилцеллюлозу, ксантановую камедь, карбоксиметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, ацетатстеарат гидроксипропилметилцеллюлозы, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, карбомер, поливиниловый спирт, альгинаты, аравийскую камедь, хитозаны и их комбинации.

Согласно некоторым вариантам реализации указанные составы могут также содержать один или более смачивающих агентов, которые включают такие соединения, как олеиновая кислота, глицерилмоностеарат, сорбитанмоноолеат, сорбитанмонолаурат, триэтаноламиноолеат, полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат, полиоксиэтиленсорбитанмонолаурат, докузат натрия, олеат натрия, лаурилсульфат натрия, докузат натрия, триацетин, Tween 80, витамин E/ТПГС, соли аммония и т.п.

Следует понимать, что вспомогательные вещества, применяемые в твердых лекарственных формах согласно описанию в настоящем документе, могут в значительной степени пересекаться. Соответственно, следует понимать, что вышеперечисленные добавки приведены в качестве примеров, а не для ограничения типов вспомогательных веществ, которые могут быть включены в твердые лекарственные формы, описанные в настоящем документе. Тип и количества такого вспомогательного вещества могут быть легко определены специалистом в данной области техники в соответствии с конкретными требуемыми характеристиками.

Варианты реализации.

Согласно вариантам реализации 1-60, представленным ниже, настоящим изобретением охвачены:

1) твердая пероральная лекарственная форма, содержащая:

(i) соединение (I) и/или его фармацевтически приемлемую соль;

(ii) средство для высвобождения соединения (I) и/или его указанной фармацевтически приемлемой соли в одном или более участках кишечника млекопитающего, выбранных из двенадцатиперстной кишки, тощей кишки, подвздошной кишки и ободочной кишки; и

(iii) фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество;

при этом средняя системная биодоступность соединения (I), рассчитанная на основе значения AUC в плазме в результате введения указанной твердой пероральной лекарственной формы, составляет от примерно 150 до 4000% от средней системной биодоступности соединения (I), рассчитанной на основе значения AUC в плазме в результате введения лекарственной формы для немедленного высвобождения, содержащей эквивалентное количество указанного соединения (I) и/или его указанной фармацевтически приемлемой соли;

2) твердая пероральная лекарственная форма, содержащая:

(i) соединение (I) и/или его фармацевтически приемлемую соль;

(ii) средство для высвобождения соединения (I) и/или его указанной фармацевтически приемлемой соли в одном или более участках кишечника млекопитающего, выбранных из двенадцатиперстной кишки, тощей кишки, подвздошной кишки и ободочной кишки; и

(iii) фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество;

при этом средняя системная биодоступность соединения (I), рассчитанная на основе значения AUC в плазме в результате введения указанной твердой пероральной лекарственной формы, составляет от примерно 150 до примерно 4000% от средней системной биодоступности соединения (I), рассчитанной

на основе значения AUC в плазме в результате введения лекарственной формы для немедленного высвобождения, содержащей эквивалентное количество указанного соединения (I) и/или его указанной фармацевтически приемлемой соли, при условии, что не более чем примерно 10% от AUC в результате введения указанной твердой пероральной лекарственной формы соответствует периоду времени в пределах от примерно 1,5 до примерно 2 ч после дозирования при введении указанной твердой пероральной лекарственной формы млекопитающему натошак;

3) твердая пероральная лекарственная форма, содержащая:

(i) соединение (I) и/или его фармацевтически приемлемую соль;

(ii) средство для высвобождения соединения (I) и/или его указанной фармацевтически приемлемой соли в одном или более участках кишечника млекопитающего, выбранных из тощей кишки, подвздошной кишки и ободочной кишки; и

(iii) фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество;

при этом средняя системная биодоступность соединения (I), рассчитанная на основе значения AUC в плазме в результате введения указанной твердой пероральной лекарственной формы, составляет от примерно 100 до примерно 2000% от средней системной биодоступности соединения (I), рассчитанной на основе значения AUC в плазме в результате введения лекарственной формы для высвобождения в двенадцатиперстной кишке (интрадуоденального высвобождения), содержащей эквивалентное количество указанного соединения (I) и/или его указанной фармацевтически приемлемой соли. Согласно одному варианту реализации третьего аспекта средняя системная биодоступность соединения (I), рассчитанная на основе значения AUC в плазме в результате введения указанной твердой пероральной лекарственной формы, составляет от примерно 125 до примерно 2000%. Согласно второму варианту реализации третьего аспекта начало высвобождения соединения (I) и/или его указанной фармацевтически приемлемой соли происходит в тощей кишке или подвздошной кишке млекопитающего;

4) твердая пероральная лекарственная форма, содержащая:

(i) соединение (I) и/или его фармацевтически приемлемую соль;

(ii) средство для высвобождения соединения (I) и/или его указанной фармацевтически приемлемой соли в одном или более участках кишечника млекопитающего, выбранных из тощей кишки, подвздошной кишки и ободочной кишки; и

(iii) фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество;

при этом средняя системная биодоступность соединения (I), рассчитанная на основе значения AUC в плазме в результате введения указанной твердой пероральной лекарственной формы, составляет от примерно 100 до примерно 2000% от средней системной биодоступности соединения (I), рассчитанной на основе значения AUC в плазме в результате введения лекарственной формы для высвобождения в двенадцатиперстной кишке (интрадуоденального высвобождения), содержащей эквивалентное количество указанного соединения (I) и/или его указанной фармацевтически приемлемой соли, при условии, что не более чем примерно 10% от AUC в результате введения указанной твердой пероральной лекарственной формы соответствует периоду времени в пределах от примерно 1,5 до примерно 2 ч после дозирования при введении указанной твердой пероральной лекарственной формы млекопитающему натошак. Согласно одному варианту реализации третьего аспекта средняя системная биодоступность соединения (I), рассчитанная на основе значения AUC в плазме в результате введения указанной твердой пероральной лекарственной формы, составляет от примерно 125 до примерно 2000%;

5) твердая пероральная лекарственная форма согласно любому из вариантов реализации 1-4, отличающаяся тем, что указанная твердая пероральная лекарственная форма начинает высвобождать соединение (I) и/или его указанную фармацевтически приемлемую соль в терминальном отделе двенадцатиперстной кишки или проксимальном отделе тощей кишки;

6) твердая пероральная лекарственная форма согласно любому из вариантов реализации 1-4, отличающаяся тем, что указанная твердая лекарственная форма начинает высвобождать соединение (I) и/или его указанную фармацевтически приемлемую соль в тоще-подвздошнокишечном отделе кишечника млекопитающего;

7) твердая пероральная лекарственная форма согласно любому из вариантов реализации 1-4, отличающаяся тем, что указанная лекарственная форма обеспечивает начало высвобождения и/или абсорбции соединения (I) и/или его указанной фармацевтически приемлемой соли в тоще-подвздошнокишечном отделе кишечника или ободочной кишке млекопитающего;

8) твердая пероральная лекарственная форма согласно любому из вариантов реализации 1-7, отличающаяся тем, что не менее чем примерно 80% соединения (I) и/или его указанной фармацевтически приемлемой соли по массе высвобождается в ходе теста на растворение из указанной твердой пероральной лекарственной формы в течение периода, составляющего от примерно 20 мин до примерно 2 ч при показателях pH, составляющих от примерно 6,4 до примерно 7,4;

9) твердая пероральная лекарственная форма согласно любому из вариантов реализации 1, 2 и 5-7, отличающаяся тем, что AUC в плазме для соединения (I) в результате введения указанной твердой пероральной лекарственной формы, составляет по меньшей мере примерно 200% от AUC в плазме в результате введения указанной лекарственной формы для немедленного высвобождения;

10) твердая пероральная лекарственная форма согласно любому из вариантов реализации 1, 2 и 5-7, отличающаяся тем, что AUC в плазме для соединения (I) в результате введения указанной твердой пероральной лекарственной формы составляет по меньшей мере примерно 500% от AUC в плазме в результате введения указанной лекарственной формы для немедленного высвобождения;

11) твердая пероральная лекарственная форма, содержащая:

(i) соединение (I) и/или его фармацевтически приемлемую соль;

(ii) кишечнорастворимое покрытие, которое высвобождает соединение (I) и/или его указанную фармацевтически приемлемую соль в одном или более участках кишечника млекопитающего, выбранных из двенадцатиперстной кишки, тощей кишки, подвздошной кишки и ободочной кишки; и

(iii) фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество;

12) твердая пероральная лекарственная форма согласно варианту реализации 11, отличающаяся тем, что указанная твердая лекарственная форма начинает высвобождать соединение (I) и/или его указанную фармацевтически приемлемую соль в терминальном отделе двенадцатиперстной кишки или проксимальном отделе тощей кишки;

13) твердая пероральная лекарственная форма согласно варианту реализации 11, отличающаяся тем, что указанная твердая пероральная лекарственная форма начинает высвобождать соединение (I) и/или его указанную фармацевтически приемлемую соль в тоще-подвздошнокишечном отделе кишечника млекопитающего;

14) твердая пероральная лекарственная форма согласно варианту реализации 11, отличающаяся тем, что указанная твердая лекарственная форма обеспечивает начало высвобождения соединения (I) и/или его указанной фармацевтически приемлемой соли в тоще-подвздошнокишечном отделе кишечника или ободочной кишке млекопитающего и начало абсорбции соединения (I) и/или его указанной фармацевтически приемлемой соли в тоще-подвздошнокишечном отделе кишечника или ободочной кишке млекопитающего;

15) твердая пероральная лекарственная форма согласно любому из вариантов реализации 11-14, отличающаяся тем, что указанная твердая пероральная лекарственная форма высвобождает менее чем примерно 10% по массе соединения (I) и/или его указанной фармацевтически приемлемой соли примерно за 1,5 ч в сосуд для растворения, содержащий водный раствор, показатель pH которого составляет менее чем примерно 3; менее чем примерно 10% по массе соединения (I) и/или его указанной фармацевтически приемлемой соли примерно за 1,5 ч в сосуд для растворения, содержащий водный раствор, показатель pH которого составляет от примерно 4,5 до примерно 5,0; и высвобождает не менее чем примерно 80% по массе соединения (I) и/или его указанной фармацевтически приемлемой соли в течение периода, составляющего от примерно 20 мин до примерно 2 ч, в сосуд для растворения, содержащий водный раствор, показатель pH которого составляет от примерно 6,4 до примерно 7,4. Согласно одному подварианту варианта реализации 15 менее чем примерно 10% соединения (I) и/или его указанной фармацевтически приемлемой соли по массе примерно за 1,5 ч высвобождается в сосуд для растворения, содержащий водный раствор, показатель pH которого составляет примерно 5,0;

16) твердая пероральная лекарственная форма согласно варианту реализации 15, отличающаяся тем, что указанная твердая пероральная лекарственная форма высвобождает менее чем примерно 25% соединения (I) и/или его указанной фармацевтически приемлемой соли примерно за 15 мин в сосуд для растворения, содержащий водный раствор, показатель pH которого составляет от примерно 6,4 до примерно 7,4;

17) твердая пероральная лекарственная форма согласно варианту реализации 15, отличающаяся тем, что указанная твердая лекарственная форма высвобождает менее чем примерно 80% соединения (I) и/или его указанной фармацевтически приемлемой соли примерно за 30 мин в сосуд для растворения, содержащий водный раствор, показатель pH которого составляет от примерно 6,4 до примерно 7,4;

18) твердая пероральная лекарственная форма согласно варианту реализации 15, отличающаяся тем, что указанная твердая пероральная лекарственная форма высвобождает менее чем примерно 80% соединения (I) и/или его указанной фармацевтически приемлемой соли примерно за 45 мин в сосуд для растворения, содержащий водную среду, показатель pH которой составляет от примерно 6,4 до примерно 7,4;

19) твердая пероральная лекарственная форма согласно варианту реализации 15, отличающаяся тем, что указанная твердая пероральная лекарственная форма высвобождает менее чем примерно 80% соединения (I) и/или его указанной фармацевтически приемлемой соли примерно за 60 мин в сосуд для растворения, содержащий водный раствор, показатель pH которого составляет от примерно 6,4 до примерно 7,4;

20) твердая пероральная лекарственная форма согласно варианту реализации 15, отличающаяся тем, что указанная твердая пероральная лекарственная форма высвобождает по меньшей мере примерно 80% соединения (I) и/или его указанной фармацевтически приемлемой соли примерно за 120 мин в сосуд для растворения, содержащий водный раствор, показатель pH которого составляет от примерно 6,4 до примерно 7,4;

21) твердая пероральная лекарственная форма согласно любому из вариантов реализации 11-20, от-

личающаяся тем, что указанный сосуд для растворения содержит искусственный кишечный сок, показатель рН которого составляет от примерно 6,4 до примерно 7,4, вместо водного раствора, и указанная твердая пероральная лекарственная форма имеет скорость растворения, указанную в описании каждого из вариантов реализации 11-20;

22) твердая пероральная лекарственная форма согласно любому из вариантов реализации 1-21, отличающаяся тем, что указанная твердая пероральная лекарственная форма содержит фармацевтически приемлемую кислую соль соединения (I). Согласно первому подварианту варианта реализации 22 указанная кислая соль представляет собой соль сульфоновой кислоты или карбоновой кислоты и соединения (I). Согласно второму подварианту варианта реализации 22 указанная кислая соль представляет собой соль моно- или диметансульфоновой кислоты, моно- или дибензенсульфоновой кислоты, моно- или дитолуолсульфоновой кислоты, этан-1,2-дисульфоновой кислоты, фумаровой кислоты, щавелевой кислоты, винной кислоты, малеиновой кислоты, лимонной кислоты или малоновой кислоты и соединения (I). Согласно третьему подварианту варианта реализации 22 указанная кислая соль представляет собой соль моно- или диметансульфоновой кислоты и соединения (I). Согласно четвертому подварианту варианта реализации 22 указанная кислая соль представляет собой соль лимонной кислоты и соединения (I);

23) твердая пероральная лекарственная форма согласно любому из вариантов реализации 1-21, отличающаяся тем, что указанная твердая пероральная лекарственная форма содержит соединение (I);

24) твердая пероральная лекарственная форма согласно варианту реализации 22 или 23, отличающаяся тем, что соединение (I) представляет собой смесь (E)- и (Z)-изомеров смеси (R)- и (S)-изомеров 2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила;

25) твердая пероральная лекарственная форма согласно варианту реализации 22 или 23, отличающаяся тем, что соединение (I) представляет собой смесь (E)- и (Z)-изомеров (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила;

26) твердая пероральная лекарственная форма согласно любому из вариантов реализации 1-25, отличающаяся тем, что по меньшей мере примерно 85% по массе соединения (I) и/или его указанной фармацевтически приемлемой соли представлено (E)-изомером;

27) твердая пероральная лекарственная форма согласно любому из вариантов реализации 1-26, отличающаяся тем, что по меньшей мере примерно 90% по массе соединения (I) и/или его указанной фармацевтически приемлемой соли представлено (E)-изомером. Соотношение E- и Z-изомеров может быть рассчитано с применением способов, хорошо известных в данной области техники. Одним из таких способов является метод нормализации общей площади пиков ВЭЖХ;

28) твердая пероральная лекарственная форма согласно любому из вариантов реализации 1-27, отличающаяся тем, что соединение (I) и/или его указанная фармацевтически приемлемая соль по существу находится в чистой аморфной форме. Согласно одному подварианту варианта реализации 28 по меньшей мере примерно 90% соединения (I) (и/или его указанной фармацевтически приемлемой соли) по массе находится в аморфной форме. Согласно второму подварианту варианта реализации 28 по меньшей мере примерно 95% соединения (I) (и/или его указанной фармацевтически приемлемой соли) по массе находится в аморфной форме. Согласно третьему подварианту варианта реализации 28 по меньшей мере примерно 97% или примерно 98% по массе соединения (I) (и/или его указанной фармацевтически приемлемой соли) по массе находится в аморфной форме. Согласно четвертому подварианту варианта реализации 28 по меньшей мере примерно 99% соединения (I) (и/или указанной фармацевтически приемлемой соли) по массе находится в аморфной форме;

29) твердая пероральная лекарственная форма согласно любому из вариантов реализации 1-28, дополнительно содержащая дополнительную фармацевтически приемлемую кислоту в количестве, достаточном для улучшения растворения соединения (I) и/или его указанной фармацевтически приемлемой соли, показатель рН которой составляет от примерно 6,4 до примерно 7,4. Согласно одному подварианту варианта реализации 29 указанная дополнительная кислота представляет собой органическую кислоту. Согласно второму подварианту варианта реализации 25 указанная дополнительная кислота представляет собой янтарную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, винную кислоту или яблочную кислоту;

30) твердая пероральная лекарственная форма согласно варианту реализации 29, отличающаяся тем, что указанная фармацевтически приемлемая кислота образует кислый водный раствор в составе указанной твердой пероральной лекарственной формы до высвобождения соединения (I) и/или его указанной фармацевтически приемлемой соли из указанной лекарственной формы;

31) твердая пероральная лекарственная форма согласно любому из вариантов реализации 1-30, дополнительно содержащая поверхностно-активное вещество в концентрации, превышающей его критическую концентрацию мицеллообразования, после распада примерно в 50 мл водной среды;

32) твердая пероральная лекарственная форма согласно любому из вариантов реализации 1-30, дополнительно содержащая поверхностно-активное вещество в концентрации, превышающей его критическую концентрацию мицеллообразования, после распада примерно в 20 мл водной среды;

33) твердая пероральная лекарственная форма согласно любому из вариантов реализации 1-32, от-

личающаяся тем, что средний размер частиц соединения (I) и/или его указанной фармацевтически приемлемой соли составляет от примерно 0,3 до примерно 100 мкм. Согласно одному подварианту варианта реализации 33 средний размер частиц соединения (I) и/или его указанной фармацевтически приемлемой соли составляет от примерно 1 до примерно 50 мкм. Согласно второму подварианту варианта реализации 33 средний размер частиц соединения (I) и/или его указанной фармацевтически приемлемой соли составляет примерно 15 мкм или менее;

34) твердая пероральная лекарственная форма согласно любому из вариантов реализации 11-33, отличающаяся тем, что указанная твердая пероральная лекарственная форма покрыта кишечнорастворимым покрытием, которое необязательно покрыто финишным покрытием. Согласно первому подварианту варианта реализации 34 указанное финишное покрытие представляет собой покрытие для немедленного высвобождения;

35) твердая пероральная лекарственная форма согласно любому из вариантов реализации 11-33, отличающаяся тем, что соединение (I) и/или его указанную фармацевтически приемлемую соль необязательно смешивают с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом и необязательно наносят на частицу, такую как затравочная частица, пеллета, гранула и т.п., а затем покрывают кишечнорастворимым покрытием, и указанное кишечнорастворимое покрытие необязательно покрывают финишным покрытием для немедленного высвобождения и необязательно покрывают промежуточным изолирующим покрытием, например низкомолекулярной гипромеллозой;

36) твердая пероральная лекарственная форма согласно любому из вариантов реализации 1-35, отличающаяся тем, что масса указанного кишечнорастворимого покрытия составляет от примерно 10 до примерно 150% от массы указанной твердой лекарственной формы. Согласно первому подварианту варианта реализации 36 масса указанного кишечнорастворимого покрытия составляет от примерно 20 до примерно 100% от массы твердой лекарственной формы. Согласно второму подварианту варианта реализации 36 масса указанного кишечнорастворимого покрытия составляет от примерно 30 до примерно 60% от массы указанной лекарственной формы. Согласно третьему подварианту варианта реализации 36 толщина указанного кишечнорастворимого покрытия составляет от примерно 5 до примерно 500 мкм. Согласно четвертому подварианту варианта реализации 36 толщина указанного кишечнорастворимого покрытия составляет от примерно 8 до примерно 150 мкм. Согласно пятому подварианту варианта реализации 36 толщина указанного кишечнорастворимого покрытия составляет от примерно 50 до примерно 100 мкм;

37) твердая пероральная лекарственная форма согласно любому из вариантов реализации 11-36, отличающаяся тем, что указанное кишечнорастворимое покрытие выбрано из полимеризованного желатина, шеллака, сополимера метакриловой кислоты типа CNF, бутиратфталата целлюлозы, гидрофталата целлюлозы, пропионатфталата целлюлозы, поливинилацетатфталата (PVAP), ацетатфталата целлюлозы (CAP), ацетат-тримеллитата целлюлозы (CAT), фталата гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетата гидроксипропилметилцеллюлозы, сукцинат диоксипропилметилцеллюлозы, карбоксиметилэтилцеллюлозы (СМЕС), ацетатсукцината гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCAS) и полимеров и сополимеров (мет)акриловой кислоты, причем полимеры получают из одного типа мономеров, а сополимеры получают из двух или более типов мономеров, выбранных из метилакрилата, этилакрилата, метилметакрилата и этилметакрилата;

38) твердая пероральная лекарственная форма согласно варианту реализации 37, отличающаяся тем, что указанное кишечнорастворимое покрытие представляет собой поли(мет)акрилатный полимер;

39) твердая пероральная лекарственная форма согласно варианту реализации 37, отличающаяся тем, что указанное кишечнорастворимое покрытие представляет собой Eudragit® L- или S-ряда;

40) твердая пероральная лекарственная форма согласно варианту реализации 37, отличающаяся тем, что указанное кишечнорастворимое покрытие представляет собой Eudragit® L100, L12.5, S100, S12.5, FS 30D или смесь Eudragit L100 и S100;

41) твердая пероральная лекарственная форма согласно любому из вариантов реализации 11-36, отличающаяся тем, что указанное кишечнорастворимое покрытие содержит производное целлюлозы;

42) твердая пероральная лекарственная форма согласно варианту реализации 41, отличающаяся тем, что указанное производное целлюлозы выбрано из метилцеллюлозы, ацетатфталата целлюлозы, фталата гидроксиметилцеллюлозы (HPMCP), сукцината гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCS) и ацетатсукцината гидроксиметилцеллюлозы (HPMCAS);

43) твердая пероральная лекарственная форма согласно любому из вариантов реализации 11-36, отличающаяся тем, что указанное кишечнорастворимое покрытие содержит полимер поливинилацетатфталата (PVAP);

44) твердая пероральная лекарственная форма согласно любому из вариантов реализации 34, 36-43, дополнительно содержащая подпокрытие под кишечнорастворимым покрытием;

45) твердая пероральная лекарственная форма согласно варианту реализации 44, отличающаяся тем, что указанное подпокрытие представляет собой водорастворимый или гидрофильный эродируемый полимер;

46) твердая пероральная лекарственная форма согласно варианту реализации 44, отличающаяся тем,

что указанное подпокрытие представляет собой полимер с низкой молекулярной массой, выбранный из гидроксиметилцеллюлозы (НРМС), гидроксипропилцеллюлозы, гидроксиметилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, микрокристаллической целлюлозы, поливинилпирролидинон, полисахаридов (или производных полисахаридов), поливинилового спирта, полиэтиленгликоля (ПЭГ), полиэтиленоксида (ПЭО), полипропиленгликоля (ППГ), ПЭГ-ППГ и ПЭО-ППГ блок-сополимера;

47) твердая пероральная лекарственная форма согласно варианту реализации 44, отличающаяся тем, что указанное подпокрытие содержит водонерастворимую композицию, содержащую: (i) частицы водорастворимого соединения, способные формировать каналы в водонерастворимой композиции, или (ii) водонерастворимые гидрофильные частицы, что обеспечивает набухание указанного подпокрытия при контакте с водной средой. Термин "водонерастворимые гидрофильные частицы" в настоящем документе включают, не ограничиваясь перечисленными, полисахариды, включающие частицы пектината кальция, альгината кальция, ксантата кальция, любую соль металла и полисахарида, содержащего кислотную группу, причем указанная соль полисахарида нерастворима в воде, микрокристаллический крахмал, нерастворимый крахмал, любой водонерастворимый полисахарид (например, целлюлозу или микрокристаллическую целлюлозу), любой содержащий перекрестные ковалентные связи полисахарид, причем указанные перекрестные связи обеспечивают нерастворимость указанного полисахарида в воде. Такие перекрестно-связывающие агенты включают, не ограничиваясь перечисленными, глутаральдегид, формальдегид, эпихлоргидрин, хлориды двухосновных кислот, диизоцианаты, ангидриды двухосновных кислот и диамины;

48) твердая пероральная лекарственная форма согласно варианту реализации 43, отличающаяся тем, что указанное подпокрытие представляет собой водонерастворимую композицию (такую как водонерастворимый полимер) и содержит частицы водорастворимого соединения, способные формировать каналы в водонерастворимой композиции и обеспечивать приток по меньшей мере воды в твердую пероральную лекарственную форму и диффузию соединения (I) и/или его указанной фармацевтически приемлемой соли в кишечник;

49) твердая пероральная лекарственная форма согласно варианту реализации 47, отличающаяся тем, что указанное подпокрытие представляет собой водонерастворимую композицию (такую как водонерастворимый полимер) и содержит нерастворимые гидрофильные частицы, что обеспечивает набухание указанного подпокрытия при контакте с водной или желудочной средой;

50) твердая пероральная лекарственная форма в соответствии с вариантом реализации 47, отличающаяся тем, что указанное подпокрытие содержит водонерастворимую композицию, содержащую частицы водорастворимого соединения, способные формировать каналы, непроницаемые для соединения (I) и/или его указанной фармацевтически приемлемой соли, однако позволяющие вход по меньшей мере воды и набухание и разрыв подпокрытия с обеспечением высвобождения соединения (I) и/или его указанной фармацевтически приемлемой соли, например, в виде болюса. Для целей настоящего варианта и других вариантов реализации указанной лекарственной формы под болюсом понимают высвобождение по меньшей мере примерно 80% от содержания соединения (I) и/или его указанной фармацевтически приемлемой соли в течение периода, составляющего не более чем примерно 1 ч, в ходе теста на растворение в условиях полного растворения, при показателе pH от примерно 6,4 до примерно 7,4;

51) твердая пероральная лекарственная форма в соответствии с любым из вариантов реализации 1-50, отличающаяся тем, что указанная твердая пероральная лекарственная форма представляет собой таблетку или капсулу;

52) твердая пероральная лекарственная форма согласно любому из вариантов реализации 1-51, отличающаяся тем, что указанное вспомогательное вещество независимо выбрано из связующих веществ, поверхностно-активных веществ, разбавителей, буферов, антиадгезивов, скользящих веществ, разрыхлителей, антиоксидантов, противовспенивающих агентов, наполнителей, вкусоароматических агентов, красящих агентов, смазывающих веществ, сорбентов, консервантов, пластификаторов и подсластителей;

53) твердая пероральная лекарственная форма согласно любому из вариантов реализации 1-52, отличающаяся тем, что средняя системная биодоступность соединения (I), рассчитанная на основе значения AUC в плазме в результате введения указанной лекарственной формы, составляет от примерно 200 до 4000% от средней системной биодоступности, рассчитанной на основе значения AUC в плазме в результате введения лекарственной формы для немедленного высвобождения, содержащей эквивалентное количество соединения (I) и/или его указанной фармацевтически приемлемой соли;

54) твердая пероральная лекарственная форма согласно любому из вариантов реализации 1-52, отличающаяся тем, что средняя системная биодоступность соединения (I), рассчитанная на основе значения AUC в плазме в результате введения указанной фармацевтической лекарственной формы, составляет от примерно 125 до примерно 2000% от средней системной биодоступности, рассчитанной на основе значения AUC в плазме в результате введения лекарственной формы для высвобождения в двенадцатиперстной кишке (интрадуоденального высвобождения), содержащей эквивалентное количество соединения (I) и/или его указанной фармацевтически приемлемой соли;

55) способ ингибирования ВТК у нуждающегося в этом млекопитающего, включающий введение нуждающемуся в таком ингибировании ВТК млекопитающему терапевтически эффективного количества

соединения (I) и/или его фармацевтически приемлемой соли в твердой пероральной лекарственной форме согласно любому из вариантов реализации 1-54;

56) способ лечения опосредованного ВТК заболевания у нуждающегося в этом млекопитающего, включающий введение нуждающемуся в лечении такого заболевания млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения (I) и/или его фармацевтически приемлемой соли в твердой пероральной лекарственной форме согласно любому из вариантов реализации 1-54;

57) способ согласно варианту реализации 56, отличающийся тем, что указанное заболевание выбрано из аутоиммунного заболевания, ракового заболевания и воспалительного заболевания из перечисленных в настоящем документе.

Лекарственные формы согласно описанию в настоящем документе могут быть получены путем смешивания одного или более твердых вспомогательных веществ, таких как носитель, связующее вещество, наполняющий агент, суспендирующий агент, вкусоароматический агент, подслащивающий агент, улучшающий распадаемость агент, диспергирующий агент, поверхностно-активное вещество, смазывающее вещество, краситель, разбавитель, солибулизатор, увлажняющий агент, пластификатор, стабилизатор, улучшающий проникновение агент, смачивающий агент, противовспенивающий агент, антиоксидант, консервант, или одной или более их комбинаций с соединением (I) или его фармацевтически приемлемой солью, необязательно, измельчения итоговой смеси и обработки указанной смеси гранул после добавления, при необходимости, подходящих вспомогательных веществ, с получением таблеток.

Фармацевтические составы согласно описанию в настоящем документе также включают капсулы, изготовленные из желатина, а также мягкие герметичные капсулы, изготовленные из желатина и пластификатора, такого как глицерин или сорбит. Капсулы могут также быть изготовлены из полимеров, таких как гипромеллоза. Указанные капсулы могут содержать активный ингредиент в смеси с наполнителем, таким как лактоза, связующими веществами, такими как крахмалы, и/или смазывающими веществами, такими как тальк или стеарат магния, и, необязательно, стабилизаторами. В мягких капсулах активные соединения могут быть растворены или суспендированы в подходящих жидкостях, таких как жирные масла, жидкий парафин, липиды, солибулизаторы или жидкие полиэтиленгликоли. Кроме того, могут быть добавлены стабилизаторы. Дозировки всех пероральных составов должны подходить для такого введения.

Указанные составы могут быть получены с применением стандартных фармакологических техник. Стандартные фармакологические техники включают, например, один способ или комбинацию следующих способов: (1) сухое смешивание, (2) прямое прессование, (3) размол, (4) сухая или неводная грануляция, (5) влажная грануляция, (6) плавление или (7) экструзия. См., например, Lachman et al., *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, 3rd ed. (1986). Другие способы включают, например, высушивание распылением, дражирование, гранулирование из расплава, грануляцию, высушивание распылением или нанесение покрытия в псевдооживленном слое (например, метод покрытия Вюрстера), покрытие методом тангенциального нанесения, верхнее распыление, таблетирование, экструзию, экструзию/сферонизацию и т.п.

Лекарственные формы, представленные таблетками и капсулами с кишечнорастворимым покрытием, содержащие описанное соединение, могут быть получены с применением способов, хорошо известных в данной области техники. Например, на таблетки, содержащие соединение согласно описанию в настоящем документе, может быть нанесено кишечнорастворимое покрытие с применением раствора для покрытия, содержащего Eudragit®, диэтилфталат, изопропиловый спирт, тальк и воду, с применением дражировочного котла для нанесения покрытий с боковым входом (Freund Hi-Coater).

Как вариант многодозовая лекарственная форма, содержащая пеллеты с кишечнорастворимым покрытием, содержащие соединение (I), которые могут быть включены в таблетку или капсулу, может быть получена следующим образом.

Материал ядра.

Материал ядра для индивидуальных многослойных пеллет с кишечнорастворимым покрытием может быть получен в соответствии с различными принципами. Затравочные частицы (например, SODAS®) со слоем активного агента, необязательно в смеси с щелочными веществами или буфером, могут быть использованы в качестве материала ядра для дальнейшей обработки.

Затравочные частицы, которые должны содержать слой активного агента, могут представлять собой водонерастворимые затравочные частицы, содержащие разные оксиды, целлюлозу, органические полимеры и другие материалы, по отдельности или в составе смесей, или могут представлять собой водорастворимые затравочные частицы, содержащие разные неорганические соли, сахара, непарель и другие материалы, по отдельности или в составе смесей. Кроме того, указанные затравочные частицы могут содержать активный агент в форме кристаллов, агломератов, прессовок и т.п. Размер затравочных частиц не имеет существенного значения для целей настоящего изобретения, однако может варьировать от примерно 0,1 до 2 мм. Указанные затравочные частицы со слоем активного агента получают наслаиванием порошка или раствора/суспензии с применением, например, оборудования для грануляции или послойного напыления. Указанные затравочные частицы могут быть покрыты кишечнорастворимым покрытием

или подпокрытием.

Перед получением затравочных частиц путем наслоения активный агент может быть смешан с подходящим вспомогательным веществом, таким как связующее вещество, поверхностно-активное вещество, наполнитель, улучшающий распадаемость агент, щелочная добавка и т.п. Связующие вещества представлены, например, такими полимерами, как гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC), гидроксипропилцеллюлоза (HPC), карбоксиметилцеллюлоза натрия, поливинилпирролидон (PVP), или сахарами, крахмалами или другими фармацевтически приемлемыми веществами с когезивными свойствами. Подходящие поверхностно-активные вещества имеются в группах фармацевтически приемлемых неионогенных или ионогенных поверхностно-активных веществ, такие как, например, лаурилсульфат натрия.

Как вариант активный агент, необязательно смешанный с подходящими вспомогательными веществами, может быть введен в состав материала ядра. Указанный материал ядра может быть получен путем экструзии/сферонизации, сфероидизации или прессования с применением стандартного производственного оборудования. Размеры готового материала ядра составляют примерно от 0,1 до 4 мм, например от 0,1 до 2 мм. На полученный материал ядра затем могут быть нанесены слои дополнительных вспомогательных веществ, содержащих активный агент, и/или он может быть использован для дальнейшей обработки.

Указанный активный агент смешивают с фармацевтическими вспомогательными веществами для обеспечения предпочтительной обрабатываемости и технологических свойств и подходящей концентрации активного агента в конечном составе. Могут быть использованы фармацевтические вспомогательные вещества, такие как наполнители, связующие вещества, смазывающие вещества, агенты для улучшения распадаемости, поверхностно-активные вещества и другие фармацевтически приемлемые добавки. Как вариант вышеупомянутый материал ядра может быть получен с применением техники высушивания распылением или распылительной кристаллизации.

Слой(и) кишечнорастворимого покрытия.

Перед нанесением слоя(ев) кишечнорастворимого покрытия на материал ядра в форме индивидуальных пеллет указанные пеллеты могут необязательно быть покрыты одним или более разделяющими слоями, содержащими фармацевтические вспомогательные вещества, необязательно включающие щелочные соединения, такие как рН-буферизующие соединения. Указанный(ые) разделяющий(ие) слой(и) отделяет(ют) материал ядра от внешних слоев, представляющих собой слой(и) кишечнорастворимого покрытия. Указанный(ые) разделяющий(ие) слой(и), защищающие материал ядра с активным агентом, должны быть водорастворимыми или быстро распадаться в воде.

Разделяющий(ие) слой(и) может(гут) быть необязательно нанесены на материал ядра с применением процедур покрытия или наслоения на подходящем оборудовании, например установке для нанесения покрытия, установке для грануляции с нанесением покрытия или аппарате с псевдооживленным слоем, с использованием воды и/или органических растворителей в процессе нанесения. Согласно альтернативному варианту разделяющий(ие) слой(и) могут быть нанесены на материал ядра с применением техники порошкового покрытия. Материалы для разделяющих слоев представлены фармацевтически приемлемыми соединениями, такими как, например, сахар, полиэтиленгликоль, поливинилпирролидон, поливиниловый спирт, поливинилацетат, гидроксипропилцеллюлоза, метилцеллюлоза, этилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия, водорастворимые соли кишечнорастворимых полимеров и другие, по отдельности или в составе смесей. В разделяющий(ие) слой(и) могут также быть включены добавки, такие как пластификаторы, красители, пигменты, наполнители, агенты для уменьшения липкости и антистатические агенты, такие как, например, стеарат магния, диоксид титана, тальк, а также другие добавки.

При нанесении на материал ядра необязательного разделяющего слоя последний может иметь различную толщину. Максимальная толщина разделяющего(их) слоя(ев) обычно ограничена только условиями обработки. Разделяющий слой может служить в качестве барьера для диффузии и может функционировать в качестве рН-забуферивающей зоны. Необязательно наносимый(ые) разделяющий(ие) слой(и) не имеет(ют) существенного значения для настоящего изобретения. Однако указанный(ые) разделяющий(ие) слой(и) может(гут) улучшать химическую стабильность активного вещества и/или физические свойства новой многодозовой таблетированной лекарственной формы.

Как вариант разделяющий слой может быть образован *in situ* путем реакции между слоем полимерного кишечнорастворимого покрытия, нанесенным на материал ядра, и щелочным реакционноспособным соединением в материале ядра. Соответственно, образующийся разделяющий слой содержит водорастворимую соль, образованную полимерным(и) слоем(ями) кишечнорастворимого покрытия и щелочным реакционноспособным соединением, способным к образованию соли.

Один или более слоев кишечнорастворимого покрытия наносят на материал ядра или на материал ядра, покрытый разделяющим(и) слоем(ями), с применением подходящей техники нанесения покрытия. Материал кишечнорастворимого слоя может быть диспергирован или растворен в воде или в подходящих органических растворителях. В качестве полимеров для кишечнорастворимого слоя может применяться, например, по отдельности или в комбинации, что-либо одно или более из перечисленного: растворы или дисперсии сополимеров метакриловой кислоты, ацетатфталат целлюлозы, фталат гидрокси-

пропилметилцеллюлозы, ацетатсукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы, поливинилацетатфталат-ацетат-тримеллитат целлюлозы, карбоксиметилэтилцеллюлоза, шеллак или другой(ие) подходящий(ие) кишечнорастворимый(ые) полимер(ы).

Слои кишечнорастворимого покрытия содержат фармацевтически приемлемые пластификаторы для получения требуемых механических свойств, таких как гибкость и твердость указанных слоев кишечнорастворимого покрытия. Такие пластификаторы представлены, например, триацетином, сложными эфирами лимонной кислоты, сложными эфирами фталевой кислоты, дибутилсебацатом, цетиловым спиртом, полиэтиленгликолями, полисорбатами или другими пластификаторами, однако не ограничиваются перечисленным.

В каждом составе слоя кишечнорастворимого покрытия количество пластификатора оптимизируют с учетом выбранного(ых) полимера(ов) слоя кишечнорастворимого покрытия, выбранного(ых) пластификатора(ов) и наносимого количества указанного(ых) полимера(ов), таким образом, что механические свойства, т.е. гибкость и твердость слоя(ев) кишечнорастворимого покрытия, например твердость по Виккерсу, скорректированы таким образом, что при необходимости получения таблетки кислотоустойчивость пеллет, покрытых слоем(ями) кишечнорастворимого покрытия, не снижается значимо при пресовании пеллет в таблетки. Количество пластификатора обычно превышает 5% по массе полимера(ов) слоя кишечнорастворимого покрытия, например составляет 15-50% и даже, например, 20-50%. Добавки, такие как диспергирующие агенты, красители, пигменты, полимеры, например поли(этилакрилат, метилметакрилат), агенты для уменьшения липкости и противовспенивающие агенты могут также быть включены в слой(и) кишечнорастворимого покрытия. Другие соединения могут быть добавлены для увеличения толщины пленки и для снижения диффузии кислых желудочных соков в чувствительный к кислотам материал. Максимальная толщина наносимого кишечнорастворимого покрытия обычно ограничена только условиями обработки и требуемым профилем растворения.

Покрывающий слой.

На пеллеты, покрытые слоем(ями) кишечнорастворимого покрытия, может необязательно дополнительно быть нанесен один или более покрывающих слоев. Покрывающий(ие) слой(и) должен(ны) быть водорастворимыми или быстро распадаться в воде. Указанный(ые) покрывающий(ие) слой(и) могут быть нанесены на покрытые кишечнорастворимым покрытием пеллеты с применением процедур нанесения или наслоения на подходящем оборудовании, таком как установка для нанесения покрытия, установка для грануляции с нанесением покрытия или аппарат с псевдооживленным слоем, с применением воды и/или органических растворителей в процессе нанесения покрытия или наслоения. Материалы для покрывающих слоев выбирают из фармацевтически приемлемых соединений, таких как, например, сахар, полиэтиленгликоль, поливинилпирролидон, поливиниловый спирт, поливинилацетат, гидроксипропилцеллюлоза, метилцеллюлоза, этилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия и другие, применяемые по отдельности или в виде смесей. В покрывающий(ие) слой(и) могут также быть включены такие добавки, как пластификаторы, красители, пигменты, наполнители, агенты для уменьшения липкости и антистатические агенты, например, такие как стеарат магния, диоксид титана, тальк и другие добавки. Покрывающий слой может дополнительно предотвращать потенциальную агломерацию покрытых кишечнорастворимым покрытием пеллет; дополнительно он может защищать указанный слой кишечнорастворимого покрытия от растрескивания в процессе компактирования и улучшать процесс таблетирования. Максимальная толщина наносимого(ых) верхнего(их) слоя(ев) обычно ограничена условиями обработки и требуемым профилем растворения. Покрывающий слой может также применяться в качестве слоя пленочного покрытия для таблеток.

Кишечнорастворимое покрытие мягких желатиновых капсул может содержать эмульсию, масло, микроэмульсию, самоэмульгирующуюся систему, липид, триглицериды, полиэтиленгликоль, поверхностно-активные вещества, другие солюбилизаторы и т.п., а также их комбинации для солюбилизации активного агента. Гибкость мягкой желатиновой капсулы поддерживается за счет остаточной воды и пластификатора. Кроме того, при получении желатиновых капсул желатин может быть растворен в воде, таким образом, распыление должно осуществляться с расчетом на относительно низкую относительную влажность, как, например, при получении в псевдооживленном слое или методом Вюрстера. Кроме того, высушивание должно осуществляться без удаления остаточной воды или пластификатора, приводящего к растрескиванию оболочки капсулы. Коммерчески доступные смеси, оптимизированные для кишечнорастворимого покрытия мягких желатиновых капсул, такие как Instamodel EPD (кишечнорастворимая полимерная дисперсия), доступны от Ideal Cures, Pvt. Ltd. (Мумбай, Индия). В масштабах лаборатории капсулы с кишечнорастворимым покрытием могут быть получены путем: а) вращения капсул во флаконе или погружения капсул в раствор осторожно нагреваемого материала кишечнорастворимого покрытия с пластификатором при минимальной возможной температуре или б) в лабораторном распылительном аппарате/аппарате с псевдооживленным слоем, с последующим высушиванием.

В случае применения активных агентов на водной основе желательным может быть, в частности, включение лекарственного средства в водную фазу эмульсии. Такая эмульсия типа "вода в масле" обеспечивает подходящую биофизическую среду для лекарственного средства и может обеспечивать получение поверхности раздела "масло-вода", которая может защищать лекарственное средство от нежелатель-

ного действия рН или ферментов, способных разрушать указанное лекарственное средство. Дополнительно такие составы типа "вода в масле" могут обеспечивать образование липидного слоя, который может благоприятным образом взаимодействовать с липидами в клетках организма и может улучшать распределение состава на мембранах клеток. Такое распределение может повышать абсорбцию лекарственных средств в таких составах в кровотоке и, соответственно, может увеличивать биодоступность лекарственного средства. Водная фаза может необязательно содержать активный агент, суспендированный в воде, и буфер.

Согласно некоторым вариантам реализации эмульсия "вода в масле" содержит масляную фазу, состоящую из карбоновых кислот с длинной цепью или соответствующих сложных эфиров или спиртов, поверхностно-активного вещества или поверхностно-активного агента, и водную фазу, содержащую в основном воду и активный агент.

К карбоновым кислотам с длинной цепью относятся кислоты с длиной цепи в диапазоне от C_8 до C_{22} , содержащие до трех ненасыщенных связей (также разветвленные). Примерами насыщенных прямоцепочечных кислот являются н-додекановая кислота, н-тетрадекановая кислота, н-гексадекановая кислота, капроновая кислота, каприловая кислота, каприновая кислота, лауриновая кислота, миристиновая кислота, пальмитиновая кислота, стеариновая кислота, арахидиновая кислота, бегеновая кислота, монтановая кислота и меллисиновая кислота. Также подходят ненасыщенные моноолефиновые прямоцепочечные монокарбоновые кислоты. Примерами указанных кислот являются олеиновая кислота, гадолиновая кислота и эруковая кислота. Также подходят ненасыщенные (полиолефиновые) прямоцепочечные монокарбоновые кислоты. Примерами указанных кислот являются линолевая кислота, рицинолевая кислота, линоленовая кислота, арахидиновая кислота и бегеновая кислота. Подходящие разветвленные кислоты включают, например, диацетилвинную кислоту.

Примеры сложных эфиров карбоновых кислот с длинной цепью включают, не ограничиваясь перечисленными, эфиры из группы: глицерилмоностеаратов; глицерилмонопальмитатов; смеси глицерилмоностеарата и глицерилмонопальмитата; глицерилмоноолеата; глицерилмоноолеата; смеси глицерилмонопальмитата, глицерилмоностеарата, глицерилмоноолеата и глицерилмоноолеата; глицерилмоноолеата; глицерилмоноолеата; смеси глицерилмонопальмитата, глицерилмоностеарата, глицерилмоноолеата, глицерилмоноолеата, глицерилмоноолеата, глицерилмоноолеата и глицерилмоноолеата; ацетилированные глицериды, такие как дистилляционные ацетилированные моноглицериды; смеси сложных моноэфиров пропиленгликоля, дистилляционные моноглицериды, натрия стеароил лактат и диоксид кремния; d- α -токоферол полиэтиленгликоль 1000 сукцинат; смеси сложных эфиров моно- и диглицеридов, такие как Atmul; кальция стеароил лактат; этоксилированные моно- и диглицериды; лактатные моно- и диглицериды; лактатные сложные эфиры глицерина и пропиленгликоля; сложные эфиры лактиловой кислоты с длинной цепью; сложные эфиры карбоновых кислот и полиглицерина с длинной цепью, сложные моно- и диэфиры карбоновых кислот и пропиленгликоля с длинной цепью; натрия стеароил лактат; сорбитанмоностеарат; сорбитанмоноолеат; другие сложные эфиры сорбита и карбоновых кислот с длинной цепью; сукцинированные моноглицериды; стеарилмоноглицерилцитрат; стеарилгептаноат; цетиловые сложные эфиры восков; стеарилоктаноат; C_8 - C_{30} сложные эфиры холестерина/ланостерина; и сложные эфиры карбоновых кислот и сахарозы с длинной цепью. Примеры самоэмульгирующихся сложных эфиров карбоновых кислот с длинной цепью включают эфиры из групп стеаратов, пальмитатов, рицинолеатов, олеатов, бегенатов, рициноленатов, миристов, лауратов, каприлатов и капроатов. Согласно некоторым вариантам реализации масляная фаза может содержать комбинацию 2 или более карбоновых кислот с длинной цепью или их сложных эфиров или спиртов. Согласно некоторым вариантам реализации указанная масляная фаза может содержать смесь триглицерида каприловой/каприновой кислоты и C_8/C_{10} моно/диглицеридов каприловой кислоты.

Примеры подходящих для применения спиртов включают гидроксильные формы карбоновых кислот, примеры которых приведены выше, а также стеариловый спирт.

Поверхностно-активные агенты или поверхностно-активные вещества представляют собой молекулы с длинной цепью, которые могут аккумулироваться на поверхностях раздела гидрофильной/гидрофобной среды (вода/масло) и уменьшать поверхностное натяжение на указанной поверхности раздела. В результате они могут стабилизировать эмульсию. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения поверхностно-активное вещество может включать семейство поверхностно-активных веществ Tween® (полиоксиэтиленсорбат), семейство поверхностно-активных веществ Span® (сложные эфиры карбоновых кислот и сорбитана с длинной цепью), семейство поверхностно-активных веществ Pluronic® (блок-сополимеры этилен- или пропиленоксидов), семейства поверхностно-активных веществ Labrasol®, Labrafil® и Labrafac® (представляющих собой полиглицеролизированные глицериды), сложные эфиры сорбита олеиновой, стеариновой, лауриновой или других карбоновых кислот с длинной цепью, поллоксамеры (блок-сополимеры полиэтилен-полипропиленгликоля или плуроники (Pluronic®)), другие сложные эфиры карбоновых кислот и сорбитана или сахарозы с длинной цепью, моно- и диглицериды, ПЭГ-производные триглицеридов каприловой/каприновой кислоты и их смеси или смесь двух или более из перечисленных ПАВ. Согласно некоторым вариантам реализации поверхностно-активная

фаза может содержать смесь полиоксиэтилена (20), сорбитанмоноолеата (Tween 80®) и сорбитанмоноолеата (Span 80®). Водная фаза может необязательно содержать активный агент, суспендированный в воде, и буфер.

Согласно некоторым вариантам реализации такие эмульсии представляют собой грубые эмульсии, микроэмульсии и жидкокристаллические эмульсии. Согласно другим вариантам реализации такая эмульсия может необязательно содержать усилитель проницаемости. Согласно другим вариантам реализации могут быть использованы высушенные распылением дисперсии, или микрочастицы, или наночастицы, содержащие инкапсулированную микроэмульсию, грубую эмульсию или жидкий кристалл.

Согласно некоторым вариантам реализации твердые лекарственные формы, описанные в настоящем документе, представляют собой не кишечнорастворимые лекарственные формы для отсроченного высвобождения. Термин "не кишечнорастворимая лекарственная форма для отсроченного высвобождения" в настоящем документе относится к доставке, обеспечивающей возможность высвобождения лекарственного средства в некоторой в целом предсказуемой локализации в желудочно-кишечном тракте, расположенной дистальнее локализации, где высвобождение происходило бы в отсутствие изменений, обеспечивающих отсроченное высвобождение. Согласно некоторым вариантам реализации указанный способ отсроченного высвобождения представлен покрытием, которое приобретает растворимость, растворяется, разрушается и/или утрачивает интактность через заданный период времени.

Покрытие для лекарственных форм с отсроченным высвобождением может отличаться фиксированным периодом, требуемым для разрушения, после чего высвобождается лекарственное средство (подходящие покрытия включают полимерное покрытие, такое как НРМС и т.п.), или содержит ядро, состоящее из суперразрыхлителя(ей) или осмотического(их) агента(ов), такого(их) как соль, гидрофильный полимер, как правило, полиэтиленоксид или алкилцеллюлоза, сахар или т.п., которые закачивают воду через мембрану, или газообразующего агента, такого как лимонная кислота и бикарбонат натрия. Мембрана может разрываться после того, как давление набухания превышает определенный порог в течение требуемого периода отсрочки. Как вариант, мембрана может становиться пористой за счет вымывания водного экстрагируемого вещества, содержащего лекарственное средство, в течение требуемого периода отсрочки. Лекарственные формы с отсроченным высвобождением вводят, например, натошак, чтобы избежать variability опорожнения желудка после приема пищи.

Лекарственная форма с отсроченным высвобождением может представлять собой механическую пилюлю, такую как капсула Enterion® или капсула Heidelberg® (рН-чувствительная), которая может высвобождать лекарственное средство при получении сигнала, который может быть передан после того, как пилюля покинула желудок.

В лекарственной форме для отсроченного высвобождения лекарственного средства в представляющих интерес областях может применяться либо кишечнорастворимое покрытие, либо подлежащее покрытие. В лекарственной форме, где кишечнорастворимое покрытие обеспечивает высвобождение лекарственного средства в двенадцатиперстной кишке (интрадуоденальное высвобождение), тощей кишке (интраеюнальное высвобождение), подвздошной кишке или ободочной кишке, предпочтительно, в тощей кишке или подвздошной кишке, указанное кишечнорастворимое покрытие растворяется медленнее, таким образом, чтобы лекарственная форма могла попасть в нижерасположенные области кишечника, где предполагается высвобождение лекарственного средства. Примеры кишечнорастворимых покрытий, которые могут быть использованы для направленного высвобождения лекарственного средства в тонком кишечнике, могут быть введены в состав с применением нескольких подходов. Один из подходов заключается в комбинировании разных видов Eudragit с небольшим процентом Eudragit, который растворяется при более высоких показателях рН для замедления растворения, например Eudragit, который растворяется при рН 5,5, может быть смешан с небольшим процентом (97:3 - 5:1 по массе) Eudragit, который растворяется при рН 6 или рН 7. Как вариант, небольшое количество кислоты, такой как лимонная кислота или фумаровая кислота, может быть включено в покрытие для снижения рН. Другой подход состоит в добавлении менее растворимых полимеров в кишечнорастворимом покрытии для задержки растворения. Кроме того, для изменения скорости растворения кишечнорастворимого покрытия может применяться уровень пластификаторов, порообразователей или толщина покрытия.

Если отсрочку обеспечивает подлежащее покрытие, кишечнорастворимое покрытие конструируют таким образом, чтобы оно разрушалось быстрее, например в пределах периода, составляющего 10-30 мин. Примерами кишечнорастворимых покрытий, которые растворяются в двенадцатиперстной кишке, являются 1) Eudragit L30-D-55 и L100-55, которые растворяются при рН выше 5,5, и 2) Eudragit L100 и L12.5, которые растворяются при рН 6,0. Затем подлежащее покрытие, например эрозионные покрытия, осмотические насосы или разрывные осмотические насосы, обуславливает высвобождение лекарственного средства в представляющих интерес областях. Для разрушения подлежащего покрытия требуется фиксированный период, после чего высвобождается лекарственное средство (подходящие покрытия включают полимерное покрытие, такое как НРМС и т.п.); или же подпокрытие содержит ядро, состоящее из суперразрыхлителя(ей) или осмотического(их) агента(ов), такого(их) как соль, гидрофильный полимер, как правило, полиэтиленоксид или алкилцеллюлоза, сахар или т.п., которые закачивают воду через

мембрану, или газообразующего агента, такого как лимонная кислота и бикарбонат натрия. Мембрана может разрываться после того, как давление набухания превышает определенный порог в течение требуемого периода отсрочки. Как вариант, мембрана может становиться пористой за счет вымывания водного экстрагируемого вещества, содержащего лекарственное средство, в течение требуемого периода отсрочки.

Введение.

В общем случае соединения согласно настоящему описанию вводят в терапевтически эффективном количестве. Терапевтически эффективные количества соединений согласно описанию в настоящем документе могут варьировать в диапазоне от примерно 300 до примерно 1 г. Фактически вводимое количество соединения согласно настоящему описанию, т.е. соль соединения (I) и сульфоновой кислоты, соль соединения (I) и карбоксильной кислоты или аморфная форма фармацевтически приемлемой соли соединения (I) и любые варианты их реализации согласно описанию выше, зависит от многочисленных факторов, таких как тяжесть заболевания, лечение которого планируется, возраст и относительное состояние здоровья млекопитающего, эффективность применяемого(ой) соединения и/или его фармацевтически приемлемой соли, способ и форма введения и другие факторы.

Соединения согласно настоящему описанию могут быть использованы в комбинации с одним или более другим лекарственным средством при лечении заболеваний или состояний, для которых могут подходить соединения согласно настоящему описанию или другие лекарственные средства, когда указанная комбинация лекарственных средств является более безопасной или более эффективной по сравнению с каким-либо лекарственным средством по отдельности. Такое(ие) другое(ие) лекарственное(ые) средство(а) может(гут) вводиться способом и в количестве, обычно применяемым(ом) для этого, одновременно или последовательно с соединением согласно настоящему описанию. При применении соединения согласно настоящему описанию одновременно с одним или более другими лекарственными средствами фармацевтическая композиция в единичной лекарственной форме, содержащей такие другие лекарственные средства и соединение согласно настоящему описанию, является предпочтительной. Однако комбинированная терапия может также включать варианты терапии, согласно которым соединение согласно настоящему описанию и одно или более других лекарственных средств вводят в рамках разных перекрывающихся схем. Также при применении комбинации с одним или более другими активными ингредиентами предусмотрено возможное применение более низких доз соединений согласно настоящему описанию и других активных ингредиентов, чем при отдельном применении.

Соответственно, фармацевтические композиции согласно настоящему описанию также включают фармацевтические композиции, содержащие один или более других активных ингредиентов, помимо соединения согласно настоящему описанию.

Описанные выше комбинации включают комбинации соединения согласно настоящему описанию не только с одним другим активным соединением, однако также с двумя или более другими активными соединениями. Аналогичным образом, соединения согласно настоящему описанию могут быть использованы в комбинации с другими лекарственными средствами, которые применяют для предотвращения, лечения, контроля, облегчения или снижения риска заболеваний или состояний, при которых подходят соединения согласно настоящему описанию. Такие другие лекарственные средства могут быть введены способом и в количестве, обычно применяемым(ом) для этого специалистами в данной области техники, одновременно или последовательно с соединением согласно настоящему описанию. При одновременном применении соединения согласно настоящему описанию с одним или более другими лекарственными средствами фармацевтическая композиция, содержащая такие другие лекарственные средства, помимо соединения согласно настоящему описанию, является предпочтительной. Соответственно, фармацевтические композиции согласно настоящему описанию также включают фармацевтические композиции, которые также содержат один или более других активных ингредиентов, помимо соединения согласно настоящему описанию. Массовая доля соединения согласно настоящему описанию относительно второго активного ингредиента может варьировать и зависит от эффективной дозы каждого ингредиента. Обычно каждый из ингредиентов применяют в эффективной дозе.

Если млекопитающее страдает аутоиммунным заболеванием, воспалительным заболеванием или аллергическим заболеванием или подвержено риску указанных заболеваний, соединение согласно настоящему описанию может применяться с одним или более из следующих терапевтических агентов в любой комбинации: иммуносупрессанты (например, такролимус, -54-изэтилстильбэстрол, рапамицин, метотрексат, циклофосфамид, азатиоприн, меркаптопурин, микофенолат или FTY720), глюкокортикоиды (например, преднизон, кортизона ацетат, преднизолон, метилпреднизолон, дексаметазон, бетаметазон, триамцинолон, беклометазон, флуорокортизон ацетат, дезоксикортикостерона ацетат, альдостерон), нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (например, салицилаты, арилалкановые кислоты, 2-арилпропионовые кислоты, N-арилантралиловые кислоты, оксикамы, коксибы или сульфонамиды), Cox-2-специфические ингибиторы (например, валдекоксиб, целекоксиб или рофекоксиб), лефлуномид, тиоглюкоза золота, тиомалат золота, ауофин, сульфасалазин, гидроксихлорхинин, миноциклин, ФНО- α -связывающие белки (например, инфликсимаб, этанерцепт или адалимумаб), абатацепт, анакинра, интерферон- β , интерферон- γ , интерлейкин-2, аллерговакцины, антигистаминные средства, анти-

лейкотриены, β -агонисты, теофиллин и антихолинергические средства.

Если млекопитающее страдает В-клеточным пролиферативным расстройством или подвержено риску В-клеточного пролиферативного расстройства (например, страдает плазмоклеточной миеломой или подвержено риску плазмоклеточной миеломы), может проводиться лечение указанного млекопитающего соединением согласно описанию в настоящем документе в любой комбинации с одним или более другими противораковыми агентами. Согласно некоторым вариантам реализации один или более противораковых агентов представляют собой проапоптозные агенты. Примеры противораковых агентов включают, не ограничиваясь перечисленными, что-либо из перечисленного: госсипол, генасенс, полифенол Е, хлорфузин, полностью транс-ретиноевая кислота (АТРА), бриостатин, связанный с фактором некроза опухоли индуцирующий апоптоз лиганд (TRAIL), 5-аза-2'-дезоксцитидин, полностью транс-ретиноевая кислота, доксорубин, винкристин, этопозид, гемцитабин, иматиниб (Gleevec™), гелданамицин, 17-N-аллиламино-17-деметоксигелданамицин (17-AAG), флавопиридол, LY294002, бортезомиб, трастузумаб, ВАУ 11-7082, РКС412 или PD184352, таксол (Taxol™), также называемый "паклитакселом", который представляет собой хорошо известное противораковое лекарственное средство, действующее посредством усиления и стабилизации формирования микротрубочек, и доцетаксел, такой как таксотер (Taxotere™). Было также показано, что соединения, содержащие основной таксановый скелет в качестве общего структурного признака, обладают способностью останавливать клетки в фазах G2-M за счет стабилизации микротрубочек и могут подходить для лечения раковых заболеваний в комбинации с соединениями, описанными в настоящем документе.

Дополнительные примеры противораковых агентов для применения в комбинации с соединением согласно описанию в настоящем документе включают ингибиторы сигнализации митоген-активируемых протеинкиназ, например U0126, PD98059, PD184352, PD0325901, ARRY-142886, SB239063, SP600125, ВАУ 43-9006, вортманнин или LY294002; ингибиторы Syk; ингибиторы mTOR и антитела (например, ритуксан).

Другие противораковые агенты, которые могут быть использованы в комбинации с соединением согласно описанию в настоящем документе, включают адриамицин, дактиномицин, блеомицин, винбластин, цисплатин, активин; акларубин; акидизол гидрохлорид; акронин; адозелезин; альдеслейкин; алтретамин; амбоницин; аметантрона ацетат; аминоклутетимид; амсакрин; анастрозол; антрамицин; аспарагиназу; асперлин; азациитидин; азетеп; азотомидин; батимастат; бензодепа; бикалутамид; бизантрена гидрохлорид; биснафида димезилат; бизелесин; блеомицина сульфат; брекинар натрия; бропиримин; бусульфан; сактиномицин; калустерон; карасемид; карбетимер; карбоплатин; кармустин; карубицина гидрохлорид; карзелесин; седефингол; хлорамбуцил; циролемицин; кладрибин; кринатол мезилат; циклофосфамид; цитарабин; дакарбазин; даунорубицина гидрохлорид; децитабин; дексормаплатин; дезагуанин; дезагуанина мезилат; диазиквон; доксорубин; доксорубицина гидрохлорид; дролоксифен; дролоксифена цитрат; дромостанолон пропионат; дуазомидин; эдатрексат; эфлорнитина гидрохлорид; элсамитруцин; энлоплатин; энпрома; эпипропидин; эпирубицина гидрохлорид; эрбулозол; эзорибуцина гидрохлорид; эстромустин; эстромустина фосфат натрия; этанидазол; этопозид; этопозида фосфат; этиприн; фадозола гидрохлорид; фазарабин; фенретирид; флоксурин; флуарабина фосфат; фторурацил; флуороцитабин; фосквидон; фостриecin натрия; гемцитабин; гемцитабина гидрохлорид; гидроксимочевину; идарубицина гидрохлорид; ифосфамид; ильмофосин; интерлейкин II (в том числе рекомбинантный интерлейкин II, или rIL2), интерферон α -2a; интерферон α -2b; интерферон α -n1; интерферон α -n3; интерферон β -1a; интерферон γ -1b; ипроплатин; иринотекана гидрохлорид; ланреотида ацетат; летрозол; лейпролида ацетат; лиарозола гидрохлорид; лометрексол натрия; ломустин; лозоксантрона гидрохлорид; мазопрокол; майтансин; мехлорэтамид гидрохлорид; мегестролацетат; меленгестролацетат; мелфалан; меногарил; меркаптопурин; метотрексат; метотрексат натрия; метоприн; метуредеп; митиндомид; митокардин; митокромин; митогиллин; митомалцин; митомицин; митоспер; митотан; митоксантрона гидрохлорид; микофеноловую кислоту; нокодазол; ногаламицин; ормаплатин; оксисуран; пегаспаргаза; пелиомицин; пентамустин; пепломицина сульфат; перфосфамид; пипоброман; пипосульфат; пироксантрона гидрохлорид; пликамицин; пломестан; порфимер натрия; порфирамицин; преднимустин; прокарбазина гидрохлорид; пурамицин; пурамицина гидрохлорид; пиразофурин; рибоприн; роглетимид; сафингол; сафингола гидрохлорид; семустин; симтразен; спарфосат натрия; спарзомицин; спирогермания гидрохлорид; спиромустин; спироплатин; стрептоницин; стрептозоцин; сулофенур; талисомицин; текогалан натрия; тегафур; телоксантрона гидрохлорид; темопорфин; тенипозид; тероксирон; тестолактон; тиамиприн; тиогуанин; тиотепа; тиазофурин; тирапазамин; торемифена цитрат; трестолон ацетат; трицирибина фосфат; триметрексамин; триметрексамин глюкуроонат; трипторелин; тубулозола гидрохлорид; урамустин; уредеп; вапреотид; вертепорфин; винбластин сульфат; винкристина сульфат; виндезин; виндезина сульфат; винпидина сульфат; винглицинат сульфат; винлейрозина сульфат; винорелбина тартрат; винросидина сульфат; винзолидина сульфат; ворозол; зениплатин; зиностагин; зорибуцина гидрохлорид.

Другие противораковые агенты, которые могут быть использованы в комбинации с соединением и/или фармацевтически приемлемой солью согласно описанию в настоящем документе, включают: 20-эпи-1,25-дигидроксивитамин D3; 5-этинилурацил; абиратерон; акларубин; ацилфулвен; адеципенон;

адозелезин; альдеслейкин; антагонисты тирозинкиназы для лечения ОЛЛ; алтретамин; амбамустин; амидокс; амифостин; аминолевулиновую кислоту; амрубицин; амсакрин; анагрелид; анастрозол; андрографолит; ингибиторы ангиогенеза; антагонист D; антагонист G; антареликс; антидорсализующий морфогенетический белок-1; антиандроген для лечения карциномы предстательной железы; антиэстроген; антинеопластон; антисмысловые олигонуклеотиды; афидиколина глицинат; генные модуляторы апоптоза; регуляторы апоптоза; апуриновую кислоту; ара-CDP-DL-PTBA; аргининдезаминазу; асулакрин; атаместан; атримустин; аксинастатин 1; аксинастатин 2; аксинастатин 3; азасетрон; азатоксин; азатирозин; производные баккатина III; баланол; батимастат; антагонисты BCR/ABL; бензохлорины; бензоилстауропорин; β -лактамы производные; β -алетин; бетакламицин В; бетулиновую кислоту; ингибитор основного фактора роста фибробластов (bFGF); бикалутамид; бизантрен; бисазиридинилспермин; биснафид; бистратен А; бизелесин; брефлат; бропиримин; будотитан; бутионин сульфоксимин; кальципотриол; кальфостин С; производные камптотецина; канарипокс-вирусный ИЛ-2; капецитабин; карбоксамид-аминотриазол; карбоксиамидотриазол; CaRest M3; CARN 700; хрящевой ингибитор; карзелесин; ингибиторы казеинкиназы (ICOS); кастаноспермин; цекропин В; цетрореликс; хлорины; сульфонамид хлорхиноксалина; цикапрост; цис-порфирин; кладрибин; аналоги кломифена; клотримазол; коллисмидин А; коллисмидин В; комбретастатин А4; аналог комбретастина; конагенин; крамбесцидин 816; криснатол; криптофицин 8; производные криптофицина А; курацин А; циклопентантрахиноны; циклоплатам; ципемидин; цитарабина оксифосфат; цитолитический фактор; цитостатин; дакликсимаб; децитабин; дегидродидемнин В; деслорелин; дексаметазон; дексифосфамид; дексразоксан; дексверапамил; диазиквон; дидемнин В; дидокс; диэтилнорспермин; дигидро-5-азацитидин; 9-диоксамицин; дифенилспиромустин; докозанол; доласетрон; доксифлуридин; дролоксифен; дронабинол; дуокармицин SA; эбселен; экомустин; эдельфосин; эдреколомаб; эфломитин; элемен; эмитефур; эпирубицин; эпристерид; аналог эстрамустина; агонисты эстрогена; антагонисты эстрогена; этанидазол; этопозид фосфат; эксеместан; фадрозол; фазарабин; фенретинид; филграстим; финастерид; флавопиридол; флезеластин; флаустерон; флударабин; фтордаунорубицина гидрохлорид; форфенимекс; форместан; фостриецин; фотемустин; гадолиния тексаферин; нитрат галлия; галоцитабин; ганиреликс; ингибиторы желатиназы; гемцитабин; ингибиторы глутатиона; гепсульфам; херегулин; гексаметилен бисацетамид; гиперидин; ибандроновую кислоту; идарубицин; идоксифен; идрамантон; ильмофосин; иломастат; имидазоакридоны; имиквимод; иммуностимулирующие пептиды; ингибитор рецептора инсулиноподобного фактора роста-1; агонисты интерферона; интерфероны; интерлейкины; йобенгуан; иододоксорубицин; 4-ипомеанол; ироплакт; ирсогладин; изобенгазол; изогомохаликондрин В; итасетрон; джасплакинолит; кахалалид F; ламелларин-N-триацетат; ланреотид; лейнамицин; ленограстим; лентинан сульфат; лептолстатин; летрозол; лейкоз-ингибирующий фактор; лейкоцитарный α -интерферон; лейпролид + эстроген + прогестерон; лейпрорелин; левамизол; лиарозол; линейный аналог полиаминов; дисахаридный пептид; соединения платины; лиссоклинамид 7; лобаплатин; ломбрицин; лометрексол; лонидамин; лозоксантрон; ловастатин; локсорибин; лурготекан; тексафин лютеция; лизофиллин; литические пептиды; майтансин; манностатин А; маримастат; мазопротект; маспин; ингибиторы матрилизина; ингибиторы матриксной металлопротеиназы; меногарил; мербарон; метерелин; метиониназу; метоклопрамид; ингибитор MIF; мифепристон; милтефосин; миримостим; ошибочно спаренную двунитевую РНК; митогуазон; митолактол; аналоги митомицина; митонафид; митотоксин фактор роста фибробластов + сапорин; митоксантрон; мофаротен; молграмостим; моноклональное антитело, хорионический гонадотропный гормон человека; монофосфорил липид А + -58-изтилстильбэстрол, сфингозинкиназу (SK) клеточной стенки; мопидамол; ингибитор гена множественной лекарственной устойчивости; терапии на основе супрессора множественных опухолей 1; ипритный противораковый агент; микапероксид В; экстракт клеточной стенки микобактерий; мирапапорон; N-ацетилдиналин; N-замещенные бензамиды; нафарелин; нагрестип; налоксон + пентазоцин; напавин; нафтерпин; нартограстим; недаплатин; неморубицин; неридроновую кислоту; нейтральную эндопептидазу; нилутамид; низамицин; модуляторы оксида азота; антиоксидант нитроксида; нитруллин; Об-бензилгуанин; октреотид; окиценон; олигонуклеотиды; онапристон; ондансетрон; орацин; пероральный стимулятор цитокинов; ормаплатин; осатерон; оксалиплатин; оксауномицин; палауамин; пальмитоилтризоксин; памидроновую кислоту; панакситриол; паномифен; парабактин; пазеллиптин; пегаспаргазу; пелдезин; полисульфат пентозана натрия; пентостатин; пентрозол; перфлуброн; перфосфамид; периллиловый спирт; феназиномицин; фенилацетат; ингибиторы фосфатазы; пицибанил; пилокарпина гидрохлорид; пирарубицин; пиритрексим; плацетин А; плацетин В; ингибитор активатора плазминогена; комплекс платины; соединения платины; комплекс платины с триаминами; порфирин натрия; порфирамицин; преднизон; пропилен бис-акридон; простагландин J2; ингибиторы протеасомы; иммуномодулятор на основе белка А; ингибитор протеинкиназы С; ингибиторы протеинкиназы С, микроводоросли; ингибиторы протеинтирозинфосфатазы; ингибиторы фосфорилазы пуриновых нуклеозидов; пурпурины; пиразолоакридин; конъюгат пиридоксильированного гемоглобина и полиоксипропилена; антагонисты gq; ралтитрексед; рамосетрон; ингибиторы фарнезилпротеинтрансферазы gas; ингибиторы gas; ингибитор gas-GAP; деметилированный ретеллиптин; рения (Re 186) этидронат; ризоксин; рибозимы; R₁₁ ретинамид; роглетимид; рохитукин; ромуртид; роквинимекс; рубигинон В1; рубоксил; сафингол; сайнтопин; SarCNU;

саркофитол А; сарграмостим; миметики Sdi 1; семустин; ингибитор Sdi-1; смысловые олигонуклеотиды; ингибиторы передачи сигнала; модуляторы передачи сигнала; одноцепочечный антигенсвязывающий белок; сизофуран; собузоксан; натрия боркапнат; натрия фенилацетат; солверол; связывающий белок соматомедин; сонермин; спарфозиновую кислоту; спикамицин D; спирумустин; спленопентин; спонгистатин 1; скваламин; ингибитор стволовых клеток; ингибиторы деления стволовых клеток; стипиамид; ингибиторы стромелизинов; сульфинозин; суперактивный антагонист вазоактивного кишечного пептида; сурадиста; сурамин; свайнсонин; синтетические гликозаминогликаны; таллимустин; тамоксифен метйодид; тауромустин; тазаротен; текогалан натрия; тегафур; теллураперилюм; ингибиторы теломеразы; темопорфин; темозоломид; тенипозид; тетрахлордекаоксид; тетразомин; талибластин; тиокоралин; тромбозетин; миметик тромбозетина; тимальфазин; агонист рецептор тимопоэтина; тимотринан; тиреотропный гормон; этилэтиопурпурин олова; тирапазамин; титаноцена бихлорид; топсентин; торемифен; фактор тотипотентных стволовых клеток; ингибиторы трансляции; третиноин; триацетилюридин; трицирибин; триметрексат; трипторелин; трописетрон; туростерид; ингибиторы тирозинкиназы; тирфостин; ингибиторы убиквитина С (UBC); убенимекс; ингибирующий фактор роста мочеполового синуса; антагонисты рецептора урокиназы; вапреотид; вариолин В; векторную систему, опосредуемую эритроцитами генную терапию; веларесол; верамин; вердины; вертепорфин; винорелбин; винксалтин; витаксин; ворозол; занотерон; зениплатин; зиласкорб; и зиностатин стимуламер.

Другие дополнительные противораковые агенты, которые могут быть использованы в комбинации с соединением согласно описанию в настоящем документе, включают алкилирующие агенты, антиметаболиты, природные продукты или гормоны, например мустаргены (например, мехлоретамин, циклофосфамид, хлорамбуцил и т.п.), алкилсульфонаты (например, бусульфан), нитрозомочевины (например, кармустин, ломустин и т.п.) или триазены (декарбазин и т.п.). Примеры антиметаболитов включают, не ограничиваясь перечисленными, аналоги фолиевой кислоты (например, метотрексат), или аналоги пириимидинов (например, цитарабин), аналоги пуринов (например, меркаптопурин, тиогуанин, пентостатин).

Примеры природных продуктов, подходящих для применения в комбинации с соединением согласно описанию в настоящем документе включают, не ограничиваясь перечисленными, алкалоиды барвинка (например, -60-изтилстильбэстрол, винкристин), эпидофиллотоксины (например, этопозид), антибиотики (например, даунорубицин, доксорубицин, блеомицин), ферменты (например, L-аспарагиназу) или модификаторы биологического отклика (например, интерферон α).

Примеры алкилирующих агентов, которые могут быть использованы в комбинации с соединением согласно описанию в настоящем документе, включают, не ограничиваясь перечисленными, мустаргены (например, мехлоретамин, циклофосфамид, хлорамбуцил, мелфалан и т.п.), этиленимин и метилмеламин (например, гексаметилмеламин, тиотепа), алкилсульфонаты (например, бусульфан), нитрозомочевины (например, кармустин, ломустин, семустин, стрептозоцин и т.п.) или триазены (декарбазин и т.п.). Примеры антиметаболитов включают, не ограничиваясь перечисленными, аналоги фолиевой кислоты (например, метотрексат) или аналоги пириимидина (например, фторурацил, флоксуридин, цитарабин), аналоги пурина (например, меркаптопурин, тиогуанин, пентостатин).

Примеры гормонов и антагонистов, подходящих для применения в комбинации с соединением согласно описанию в настоящем документе, включают, не ограничиваясь перечисленными, адренокортикостероиды (например, преднизон), прогестины (например, гидроксипрогестерона капроат, мегестрола ацетат, медроксипрогестерона ацетат), эстрогены (например, -60-изтилстильбэстрол, этинилэстрадиол), антиэстроген (например, тамоксифен), андрогены (например, тестостерона пропионат, флуоксиместерон), антиандроген (например, флутамид), аналог гонадотропин-рилизинг гормона (например, лейпролид). Другие агенты, которые могут быть использованы в описанных в настоящем документе способах и композициях для лечения или предотвращения раковых заболеваний, включают координационные комплексы платины (например, цисплатин, карбоплатин), антрацендион (например, митоксантрон), замещенную мочевину (например, гидроксимочевину), производное метилгидразина (например, прокарбазин), адренокортикальный супрессор (например, митотан, аминоклутетимид).

Примеры противораковых агентов, действующих путем остановки клеток в фазах G2-M за счет стабилизации микротрубочек, которые могут быть использованы в комбинации с соединением согласно настоящему описанию, включают, без ограничения, следующие коммерческие и разрабатываемые лекарственные средства: эрбулозол (также известный как R-55104), доластатин 10 (также известный как DLS-10 и NSC-376128), мивобулина изетионат (также известный как CI-980), винкристин, NSC-639829, дискодермолит (также известный как NVP-XX-A-296), АВТ-751 (от Abbott; также известен как E-7010), альториртины (такие как альториртин А и альториртин С), спонгистатины (такие как спонгистатин 1, спонгистатин 2, спонгистатин 3, спонгистатин 4, спонгистатин 5, спонгистатин 6, спонгистатин 7, спонгистатин 8 и спонгистатин 9), цематодина гидрохлорид (также известный как LU-103793 и NSC-D-669356), эпотилоны (такие как эпотилон А, эпотилон В, эпотилон С (также известный как дезоксиэпотилон А или dEpoA), эпотилон D (также называемый KOS-862, dEpoB и дезоксиэпотилоном В), эпотилон Е, эпотилон F, N-оксид эпотилона В, N-оксид эпотилона А, 16-азаэпотилон В, 21-аминоэпотилон В (также известный как BMS-310705), 21-гидроксиэпотилон D (также известный как дезоксиэпотилон F и dEpoF), 26-фторэпотилон), ауристин PE (также известный как NSC-654663), соблидотин (также известный как

TZT-1027), LS-4559-P (Pharmacia; также известен как LS-4577), LS-4578 (Pharmacia; также известен как LS-477-P), LS-4477 (Pharmacia), LS-4559 (Pharmacia), RPR-112378 (Aventis), винкристина сульфат, DZ-3358 (Daichi), FR-182877 (Fujisawa; также известен как WS-9885B), GS-164 (Takeda), GS-198 (Takeda), KAR-2 (Венгерская академия наук), BSF-223651 (BASF; также известен как ILX-651 и LU-223651), SAN-49960 (Lilly/Novartis), SDZ-268970 (Lilly/Novartis), AM-97 (Armad/Кьюва Хакко), AM-132 (Armad), AM-138 (Armad/Кьюва Хакко), IDN-5005 (Indena), криптофицин 52 (также известный как LY-355703), AC-7739 (Ajinomoto; также известен как AVE-8063A и CS-39.HCl), AC-7700 (Ajinomoto; также известен как AVE-8062, AVE-8062A, CS-39-L-Ser.HCl и RPR-258062A), вителивуамид, тубулизин А, канаденсол, центаурейдин (также известный как NSC-106969), T-138067 (Tularik; также известен как T-67, TL-138067 и TI-138067), COBRA-1 (Институт Паркера-Хьюза; также известен как DDE-261 и WHI-261), H10 (Государственный университет штата Канзас), H16 (Государственный университет штата Канзас), онкоцидин А1 (также известный как BTO-956 и DIME), DDE-313 (Институт Паркера-Хьюза), фиджанолит В, лаулималид, SPA-2 (Институт Паркера-Хьюза), SPA-1 (Институт Паркера-Хьюза; также известен как SPIKET-P), 3-IAABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine; также известен как MF-569), наркозин (также известный как NSC-5366), наскапин, D-24851 (Asta Medica), A-105972 (Abbott), хемиастерлин, 3-BAABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine; также известен как MF-191), TMPN (Университет штата Аризона), ванадоцен ацетилацетонат, T-138026 (Tularik), монсатрол, инаноцин (также известный как NSC-698666), 3-IAABE (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine), A-204197 (Abbott), T-607 (Tularik; также известен как T-900607), RPR-115781 (Aventis), элеутеробины (такие как десметилэлеутеробин, дезаэтилэлеутеробин, изоэлеутеробин А и Z-элеутеробин), карибаэозид; карибаэолин, халихондрин В, D-64131 (Asta Medica), D-68144 (Asta Medica), диазонамид А, A-293620 (Abbott), NPI-2350 (Nereus), таккалонолит А, TUB-245 (Aventis), A-259754 (Abbott), диозостатин, (-)-фенилагистин (также известный как NSCL-96F037), D-68838 (Asta Medica), D-68836 (Asta Medica), миосеверин В, D-43411 (Zentaris; также известен как D-81862), A-289099 (Abbott), A-318315 (Abbott), НТИ-286 (также известный как SPA-110, трифторацетатная соль) (Wyeth), D-82317 (Zentaris), D-82318 (Zentaris), SC-12983 (NCI), ресверастатина фосфат натрия, BPR-OY-007 (National Health Research Institutes) и SSR-250411 (Sanofi).

Если млекопитающее страдает тромбоэмболическим расстройством или подвержено риску тромбоэмболического расстройства (например, таким(ого) как инсульт), указанное млекопитающее может получать лечение соединением согласно описанию в настоящем документе в любой комбинации с одним или более другими антитромбоэмболическими агентами. Примеры антитромбоэмболических агентов включают, не ограничиваясь перечисленными, любые из следующих агентов: тромболитические агенты (например, альтеплаза, анистреплаза, стрептокиназа, урокиназа или тканевый активатор плазминогена), гепарин, тинзапарин, варфарин, дабигатран (например, дабигатрана этексилат), ингибиторы фактора Ха (например, фондапаринукс, драпаринукс, ривароксабан, DX-9065a, отамиксабан, LY517717 или YM150), тиклопидин, клопидогрел, CS-747 (прасугрел, LY640315), ксимелагатран или BIBR 1048.

Примеры

Приведенные ниже примеры иллюстрируют получение композиций, входящих в объем настоящего изобретения. Указанные композиции предложены для более ясного понимания и практической реализации настоящего изобретения специалистами в данной области техники. Их следует рассматривать не в качестве ограничения объема настоящего изобретения, а как иллюстративные и репрезентативные примеры его осуществления.

Примеры.

Способы анализа.

¹H-ЯМР эксперименты выполняли на спектрометре Bruker AV400 (¹H-частота 400 МГц). ¹H-ЯМР-эксперименты для каждого образца проводили в DMCO-d₆ или CDCl₃ и концентрацию каждого образца довели примерно до 5 мг/мл.

Ионную хроматографию проводили на ионном хроматографе Dioned ICS-3000, оснащенный колонкой Dionex Ionpac AS11-НС 4×250 мм с защитной колонкой AG11-НС со скоростью 1,5 мл/мин при 30°C. В качестве элюента применяли 5 мМ NaOH. Ионы детектировали с применением индикатора проводимости.

ХРПД-анализ проводили на дифрактометре Siemens D5000, со сканированием образцов при скорости от 3 до 30° угла 2θ (от 3 до 50° угла 2θ при анализе исходных материалов) с источником излучения Cu-K-α. Материал осторожно прижимали к стеклянному диску, встроенному в держатель образцов для ХРПД. Затем образцы загружали в дифрактометр, работающий в режиме отражения, и анализировали.

Пример 1. Определение отношения E- и Z-изомеров в (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-фенокси-фенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитриле.

Высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ) проводили на Agilent 1100, оснащенной нагревателем колонки, оборудованием для градиентного элюирования, автоматическим пробоотборником и УФ-детектором. Использовали колонку Zorbax SB-Phenyl при 40°C, градиент воды в метаноле с 0,1% метансульфоновой кислоты в качестве элюента и УФ-детекцию при 225 нм. Общее время анализа

составляло 8 мин. Применяли следующий градиент (А = вода и В = метанол):

Минуты	%А	%В
0,0	40	60
5,0	20	80
7,0	20	80
7,25	40	60
8,0	40	60

Солеобразование.

Пример 2. Получение гемисульфатной и сульфатной соли (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-фенокси-фенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила с соотношением E/Z, составляющим примерно 9/1.

Гемисульфат.

К раствору (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила (с соотношением E/Z, составляющим примерно 9/1) (4,2 г) в EtOAc (60 мл, 15 об.) добавляли серную кислоту (0,31 г, 0,17 мл, 0,5 экв.) в EtOAc (20 мл, 5 об.) при температуре окружающей среды. Суспензию перемешивали при температуре окружающей среды в течение ~2 ч, затем при 40°C в течение 4 ч, а затем при температуре окружающей среды в течение по меньшей мере 1 ч. После фильтрации и высушивания при температуре окружающей среды в течение под вакуумом получали 1,5 г порошка белого цвета. Растворимость гемисульфата при температуре окружающей среды в воде составляла >100 мг/мл.

Сульфатная соль.

К раствору (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила (с соотношением E/Z, составляющим примерно 9/1) (810 мг) в EtOAc (8 мл, 10 об.) добавляли серную кислоту (0,06 мл, 1,0 экв.) в EtOAc (2,5 мл, 5 об.) при температуре окружающей среды. Полученную суспензию перемешивали при 40°C в течение 2 ч и затем охлаждали до температуры окружающей среды в течение по меньшей мере 1 ч. После фильтрации твердые вещества высушивали путем аспирации в аргоне в течение 1 ч с получением порошка белого цвета (0,68 г) с выходом 69%.

Солевая форма	Растворитель	XRD
H ₂ SO ₄	EtOAc	Аморфный
0,5 H ₂ SO ₄	EtOAc	Аморфный

Пример 3. Получение хлористоводородной соли (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-фенокси-фенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила с соотношением E/Z, составляющим примерно 9/1.

К раствору (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила (с соотношением E/Z, составляющим примерно 9/1) (100 мг, 0,15 ммоль) в CH₂Cl₂ (1 мл) при температуре окружающей среды добавляли 2 экв. HCl (0,3 ммоль, 0,15 мл 2M HCl в 1:1 диоксан:CH₂Cl₂). Полученный гомогенный раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч и добавляли по каплям к 15 об. (относительно CH₂Cl₂) этилацетата с получением твердого вещества белого цвета. Указанные смеси выдерживали при температуре окружающей среды в течение 1 ч и помещали в условия с температурой 2-8°C на 19 ч. После фильтрации, промывания фильтрационного осадка этилацетатом и высушивания получали твердое вещество белого цвета. XRPD-анализ указывает на образование аморфного твердого вещества. И ¹H-ЯМР, и НС-анализ (анализ по непосредственным составляющим) указывают на образование соли. НС-анализ указывает на образование монохлорида.

Солевая форма	Растворитель	Антирастворитель	XRPD
HCl	CH ₂ Cl ₂	EtOAc	Аморфный

Пример 4. Общая процедура получения моно- и димезилата (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-фенокси-фенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила с соотношением E/Z, составляющим примерно 9/1.

К раствору (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пипе-

ридин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила (с соотношением E/Z, составляющим примерно 9/1) (100 мг, 0,15 ммоль) в CH₂Cl₂ (1 мл) при температуре окружающей среды добавляли либо 1 экв. метансульфоновой кислоты (0,15 ммоль, 0,2 мл раствора 74 мг/мл в CH₂Cl₂), либо 2 экв. метансульфоновой кислоты (0,3 ммоль, 0,4 мл раствора 74 мг/мл в CH₂Cl₂). Итоговый гомогенный раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч и добавляли по каплям к 10 об. антирастворителей (этилацетат, метил-трет-бутиловый простой эфир (МТБЭ) или циклогексан) (10 мл по сравнению с CH₂Cl₂) с получением твердого вещества белого цвета. Указанную смесь выдерживали при температуре окружающей среды в течение 1 ч и помещали в условия с температурой 2-8°C на 19 ч. После фильтрации и промывания фильтрационного осадка антирастворителем и высушивания получали твердое вещество белого цвета. XRPD-анализ указывает на образование аморфного твердого вещества. И ¹H-ЯМР, и НС-анализ указывают на образование соли, а также содержание противоионов.

Как вариант, (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила (с соотношением E/Z, составляющим примерно 9/1) может быть растворен в 4 об. изопропилацетата и добавлен к 2 экв. метансульфоновой кислоты в 6 об. изопропилацетата при 0°C для получения димезилатной соли.

Солевая форма	Растворитель	Антирастворитель	XRPD	Содержание мезилата, НС-анализ ¹
2MSA (димезилат)	CH ₂ Cl ₂	EtOAc	Аморфный	Н.О.
MSA (мономезилат)	CH ₂ Cl ₂	EtOAc	Аморфный	12,5%
2MSA	CH ₂ Cl ₂	МТБЭ	Аморфный	22,8%
MSA	CH ₂ Cl ₂	МТБЭ	Аморфный	14,8%
2MSA	CH ₂ Cl ₂	Циклогексан	Аморфный	21,8%
MSA	CH ₂ Cl ₂	Циклогексан	Аморфный	13,9%
2MSA	Изопропилацетат (IPAC)	_____		Н.О.

¹ Теоретическое содержание мезилата, мономезилат = 12,6% и димезилат = 22,4%, Н.О. = не определено.

Пример 5. Общая процедура получения карбоксилата (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила с соотношением E/Z, составляющим примерно 9/1.

Примерно 20 мг (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила (с соотношением E/Z, составляющим примерно 9/1) растворяли в минимальном количестве выбранной системы растворителя. Затем его смешивали с подходящим количеством эквивалентов противоиона, растворенного или суспензированного в выбранном растворителе.

В случае нерастворимости указанного выше соединения в выбранном растворителе применяли суспензию образца после добавления 300 мкл.

В случае нерастворимости кислоты в выбранном растворителе применяли суспензию указанной кислоты после добавления 300 мкл.

В тех случаях, когда кислота представлена жидкостью, указанную кислоту добавляли к растворенному/суспензированному соединению (I) из базового раствора в выбранном растворителе.

Суспензии/осадок, полученные из смесей вышеописанных соединений, подвергали термоциклированию в диапазоне температур от комнатной (примерно 22°C) до 40°C с применением 4-часовых циклов на протяжении примерно 48 ч (скорость охлаждения/нагрева после каждого 4-часового периода составляла примерно 1°C/мин). Проводили визуальную проверку смесей, извлекали все присутствующие твердые вещества и оставляли для высушивания в условиях окружающей среды перед анализом. В случае отсутствия твердых веществ образцы оставляли для испарения в условиях окружающей среды. Образцы, содержащие аморфный материал, после описанной выше обработки повторно растворяли и проводили осаждение с применением способов добавления антирастворителя (трет-бутилметилэфира) в условиях окружающей среды (примерно 22°C), т.е. к каждому раствору добавляли выбранный антирастворитель до тех пор, пока наблюдалось визуально заметное осаждение, или до тех пор, пока добавление дополнительных количеств антирастворителя не становилось невозможным. Растворители, которые

применяли в указанном составе, были представлены ацетонитрилом, ацетоном, изопропилацетатом, ТГФ и МТБЭ. Применяли следующие кислоты: щавелевую кислоту, L-аспарагиновую кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, L-винную кислоту и фумаровую кислоту.

Пример 6. Общая процедура для получения гемицитрата (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила с соотношением E/Z, составляющим примерно 9/1.

К раствору (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила (с соотношением E/Z, составляющим примерно 9/1) (5 г, 7,5 ммоль) в этаноле (50 мл) добавляли лимонную кислоту (720,5 мг, 3,76 ммоль) растворенную в 2 мл воды. Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 15 мин, добавляли еще 0,5 мл воды; перемешивали смесь в течение 1 ч и концентрировали в вакууме до состояния смолы. Добавляли этанол и смесь концентрировали. Указанный процесс повторяли еще два раза, после чего добавляли к смеси CH_2Cl_2 . После концентрирования получали твердое вещество белого цвета, которое высушивали в барабанной сушилке под пониженным давлением при 40°C в течение 4 ч, а затем в вакуумной печи в течение 19 ч с получением 5,4 г твердого вещества. Рентгенодифракционный анализ подтверждает образование аморфного твердого вещества.

Пример 7. Осмотически активируемая лекарственная форма для тоще-подвздошнокишечной доставки.

Для получения лекарственной формы соединения (I) для тоще-подвздошнокишечной доставки применяют следующие ингредиенты:

Слой ядра 1	
	мг
соединение (I)	100
Лимонная кислота	30
Лактоза	50
Cabosil® (DSM)	3,5
Натрия стеароил фумарат	3,5

Слой ядра 2 (осмотическое ядро)	
	мг
Коагулянт PolyOx™ (Dow)	400
NaCl	100
Натрия стеароил фумарат	3,5

Полупроницаемая мембрана	
	мг
Ацетат целлюлозы NF-398-10	2,5
Ацетат целлюлозы NF-320S	17
Гипромеллоза USP	1
Полиэтиленгликоль 3350 NF	1

Кишечнорастворимое покрытие	
	мг
Раствор для покрытия Acyl-EZE® (Colorcon)	20%
Дважды дистиллированная вода	100

Смесь для каждого из слоев ядра сортируют по размеру и проводят сухое смешивание со смазывающим веществом, которое добавляют последним при дополнительном перемешивании. Указанные 2 смеси таблетуют с применением стандартных техник таблетирования на роторном таблеточном прессе для производства двухслойных таблеток. На не содержащий покрытия материал ядра может также необязательно быть нанесено предварительное покрытие - раствор гипромеллозы. Смеси для таблеток закладывают в таблеточный пресс и прессуют в таблетки методом однократного прессования.

Ингредиенты для полупроницаемой мембраны добавляют к раствору метилхлорида:метанола (4:1 по массе) с помощью смесителя с пропеллерной мешалкой. На таблетки без покрытия наносят покрытие распылением и высушивают.

На указанные таблетки с покрытием наносят кишечнорастворимое покрытие, применяя водный раствор для разных диапазонов, добиваясь устойчивости таблеток к высвобождению в кислой среде в течение 2 ч, как правило, с увеличением массы на 6-15% и толщиной покрытия в диапазоне от примерно 50 до примерно 150 мкм.

Пример 8. Таблетка с кишечнорастворимым покрытием для тоще-подвздошнокишечной доставки.

Сначала 200 мг соединения (I) для каждой таблетки с покрытием довели до заданного размера, затем осуществляли сухое смешивание с 7 мг кроскармеллозы натрия (Ac-Disol®) и 143 мг микрокристаллической целлюлозы (Avicel® PH 101) в V-образном блендере в течение 20-30 мин. После этого добавляли 5 мг натрия стеарила фумарата в качестве смазывающего вещества и смешивают в течение 4-5 мин. Затем смесь таблетуют на роторном таблеточном прессе с применением пуансонов 5/16" для стандартных двояковыпуклых таблеток. Смесь для покрытия получают из 250 г Eudragit® L-30 D-55, 7,5 г триэтилцитрата, 37,5 г талька и 205 г деионизированной воды. Ядра таблеток помещают в перфорированный дражировочный котел, вращающийся со скоростью 15 об/мин при 40°C. Указанную смесь распыляют при температуре воздуха на входе, составляющей от 44 до 48°C, температуре воздуха на выходе, составляющей от 29 до 32°C, температуре продукта, составляющей 26°C, вращении со скоростью 30-32 об/мин, давлении распыла 20 фунт/кв.дюйм (137,9 кПа) и воздушном потоке 30-32 куб. футов в минуту (CFM, 51-54 м³/ч). После обработки в течение 30 мин при температуре воздуха на входе, составляющей 60°C, и вращении со скоростью 15 об/мин нагревание прекращают и таблетки охлаждают до комнатной температуры при вращении. Масса после нанесения покрытия увеличивается примерно на 5-15%, как правило, примерно на 10%. Целевое время растворения кишечнорастворимого покрытия при pH 6,8 составляет более 80% за 1 ч.

Пример 9. Гранулы с кишечнорастворимым покрытием.

Предусмотрены гранулы с кишечнорастворимым покрытием, имеющие размер в диапазоне 300-500 мкм, для включения в капсулы, желатиновые или гипромеллозные, в саше или стикпаки или в пероральную суспензию. Соединение (I) и гипромеллозу низкой вязкости (примерно 2%) доводят до заданного размера и смешивают в V-образном блендере, а затем добавляют в гранулятор с псевдооживленным слоем. Получают гранулы путем распыления разбавленного водного раствора поливинилпирролидона на порошок, после чего высушивают гранулы в псевдооживленном слое при 45°C. Затем в псевдооживленном слое указанные высушенные гранулы покрывают раствором прозрачного Opadry® в воде для получения изолирующего покрытия и высушивают. Eudragit® L-30 D-55 в виде водной дисперсии, содержащей 30% полимера, 0,7% натрия лаурилсульфата и 2,3% Tween® 20, комбинируют с пластификаторами, триэтилцитратом и глицерилмоностеаратом и наносят на порошок в псевдооживленном слое. После высушивания итоговой композиции гранулы с кишечнорастворимым покрытием содержат примерно 81,8% активного ингредиента, примерно 1,5% гипромеллозы, примерно 0,5% прозрачного Opadry, примерно 14,5% сополимера метакриловой кислоты, 1,45% триэтилцитрата и 0,25% глицерилмоностеарата. Высушенными гранулами наполняют гипромеллозные капсулы размера 0. Капсулы распадаются при pH 2, и гранулы высвобождаются из капсул, однако через 2 ч в растворе находится менее чем 2% лекарственного средства.

Пример 10. Лекарственное средство в составе микрогранул с кишечнорастворимым покрытием.

1 кг лекарственного средства и 0,1 кг талька перемешивают в течение 15 мин в V-образном блендере. Затем перемалывают и просеивают с получением тонкого порошка. Получают связующий раствор 10% (мас./об.) PVP в воде. Затем в установку для нанесения покрытия заряжают 1 кг инертных сахарных сфер (20-50 меш). Затем на сахарные сферы распыляют связующий раствор и наносят на них лекарственную смесь до полного израсходования лекарственного средства. Затем нагруженные лекарственным средством микрогранулы высушивают в сушилке с псевдооживленным слоем.

В установку для нанесения покрытий в псевдооживленном слое загружают 1 кг описанных выше нагруженных лекарственным средством микрогранул. Затем микрогранулы покрывают 1 кг раствора для покрытия согласно примеру 1, после чего высушивают. Для уменьшения липкости в процессе покрытия может применяться тальк.

Пример 11. Подвздошно-тощекишечное дозирование (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила с соотношением E/Z-изомеров, составляющим примерно 9/1, у крыс.

Соединение (I) в дозе 20 мг/кг вводили крысам Wistar-Han в виде водного цитратного раствора в концентрации 10 мг/мл. Свободное основание соединения (I) растворяли в водном растворе лимонной кислоты (содержащей 0,5 экв. безводной лимонной кислоты). Каждый эксперимент проводили в 3 повторностях в 2 отдельных группах; в каждое исследование включали одну группу дозирования через пероральный зонд (п/о). Интраеюнальное (внутри тощей кишки, и/е) и интрадуоденальное (внутри двенадцатиперстной кишки, и/д) дозирование осуществляли на канюлированных крысах. В первом исследовании наблюдалось примерно 40-кратное увеличение AUC в группе с и/е дозированием относительно группы п/о дозирования, а содержание основного метаболита 20-кратно снижалось в группе и/е дозирования относительно группы п/о дозирования.

Пример 12. Проникновение *in vitro* в камерах Уссинга через разные области кишечника крыс.

Реагенты: получали 10X буфер Кребса-Рингера (KRB), состоящий из 1,26M NaCl (Promega, Мэдисон, Висконсин), 25 mM KCl, 250 mM NaHCO₃, 12 mM NaH₂PO₄, 12 mM MgCl₂, 25 mM CaCl₂ и 18 г/л D-глюкозы (все от Sigma Aldrich, Сент-Луис, Миссури) и хранили отдельно для предотвращения кристаллизации. Разводили до 1X рабочей концентрации перед применением и pH доводили либо посредством перфузии карбогеном в течение 20 мин до pH 7,4 (оксигенированный KRB), либо 1M HCl (Alfar Aesar, Уорд Хилл, Массачусетс) до pH 3,5, 6,5 или 7,4. 0,1% феноловый красный, антипирин и ателолол приобрели у Sigma Aldrich, Сент-Луис, Миссури.

Сбор и подготовка кишечной ткани: взрослых девственных самок крыс Sprague-Drawley возрастом 4-9 месяцев (Harlan Laboratories, Ливермор, Калифорния) акклиматизировали на собственной базе в течение как минимум 3 дней до эксперимента. Использование молодых и старых животных следует избегать с целью исключения возрастных различий в морфологии и функции желудочно-кишечного тракта. Животных размещали с соответствием с одобренными Институциональным комитетом по содержанию и использованию животных (IACUC) протоколами содержания животных, включающими 12-часовой световой и 12-часовой темновой циклы, и предоставляли доступ к стандартному корму и воде *ad libitum*. Необходимо проводить сбор тканей от животных поочередно с целью сохранения жизнеспособности ткани. Крыс поочередно анестезировали в герметизированной газовой камере, медленно перфузируемой 10% (по объему)/мин диоксида углерода для минимизации дистресса слизистой оболочки носа в течение примерно 3-5 мин или до полной седации, о которой свидетельствует отсутствие ответа на щипок за папец и поверхностное дыхание. Затем крыс быстро умерщвляли посредством цервикальной дислокации.

Применяли модифицированный протокол из опубликованного источника (D.I. Kosik-Bogacka, et al., (2011) "The effect of L-ascorbic acid and/or tocopherol supplementation on electrophysiological parameters of the colon of rats chronically exposed to lead" *Med. Sci. Monit.* 2011 17(1):BR16-26). Для вскрытия брюшной полости выполняли срединный разрез. Участок желудочно-кишечной ткани от желудка до восходящей ободочной кишки целиком отделяли и помещали в предварительно охлажденную препаратальную кювету, наполненную ледяным оксигенированным KRB с pH 7,4. Ткани быстро перемещали в новую препаратальную кювету, наполненную ледяным KRB с pH 7,4, и непрерывно барботировали газообразным карбогеном (95% O₂, 5% CO₂) (CryoSpec, Южный Сан-Франциско, Калифорния). Затем разные сегменты кишечника разделяли скальпелем в соответствии со схемой. Размеры желудка составляли примерно 1,5 дюйма (38 мм), двенадцатиперстной кишки - примерно 2 дюйма (51 мм), тощей кишки - примерно 8-10 дюймов (203-254 мм), подвздошной кишки - примерно 1 (25 мм) дюйм и восходящей ободочной кишки - примерно 1 (25 мм) дюйм.

Затем каждый цилиндрический сегмент разрезали в продольном направлении вдоль брыжеечной границы с обнажением люминальной поверхности. Содержимое кишечника аккуратно вымывали, соблюдая осторожность, чтобы не повредить люминальный эпителий. Каждый сегмент дополнительно разрезали на более маленькие фрагменты размером примерно 8 мм×10 мм, аккуратно растягивали и монтировали на фиксаторах на одной половине вертикальной диффузионной камеры Уссинга (Navicyte®, Harvard Apparatus Inc., Холлистон, Массачусетс) с получением эффективно площади поверхности, составляющей 0,49 см². Смонтированные сегменты визуально осматривали для проверки на наличие разрывов до подсоединения второй половины камеры. Камеры немедленно наполняли 5 мл KRB с соответствующими физиологическим показателями pH (камеры с мукозной поверхностью: желудок - pH 3,5, двенадцатиперстная кишка - pH 6,5, тощая кишка - pH 6,5, подвздошная кишка - pH 7,4, ободочная кишка - pH 6,5; камеры с серозной поверхностью: pH 7,4 для всех секций). Все собранные камеры Уссинга последовательно монтировали на термоциркуляционном термоблоке с поддерживаемой температурой 37°C и присоединяли к газовому коллектору, непрерывно продуваемому газообразным карбогеном со скоростью 3-5 пузырей в секунду. Феноловый красный (10 мкл, 0,1%) добавляли в каждую камеру с мукозной поверхностью для проверки уравнивания pH и наличия признаков микроскопических разрывов ткани.

Экспериментальный протокол: сначала получали (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-фенокси-фенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрил с соотношением E/Z, составляющим примерно 9/1 (экспериментальные образцы и контрольные образцы) в виде 10 mM базового раствора в 100% ДМСО. Схема эксперимента соответствовала (S. Haslam, et al., "Intestinal Ciprofloxacin Efflux: The Role of Breast Cancer Resistance Protein (ABCG2)" *Drug Met. Disp.* 2011 39(12):2321-28). Вкратце, затем извлекали идентичный объем KRB и заменяли объемом каждого соединения с получением стартовой концентрации 100 мкМ. Антипирин и ателолол включали в каждый эксперимент в качестве внутренних референсных контролей; в каждом эксперименте применяли максимум 5 соединений (включая референсные контроли). Из камеры с мукозной поверхностью образцы (100 мкл) извлекали в моменты времени $t = 0$ и $t = 150$ мин; из камеры с серозной поверхностью образцы объемом 100 мкл извлекали в моменты времени $t = 30, 60, 90$ и 150 мин. Образцы помещали в 96-луночный планшет, замораживали при -80°C для анализа с применением системы ЖХ-МС/МС RapidFire. Кажущуюся проникающую способность P_{app} выражали в виде $P_{app} =$

$(dQ/dt) \cdot (1/(A \cdot C_0))$, где dQ/dt - скорость транспорта из камеры с мукозной поверхностью в камеру с серозной поверхностью, A - эффективная площадь поверхности ткани, и C_0 - исходная концентрация на мукозной поверхности (A. Sjoberg, et al., "Comprehensive study on regional human intestinal permeability and prediction of fraction absorbed of drugs using the Ussing chamber technique" Eur. J. Pharm. Sci. 2013 48: 166-180).

Результаты для описанного выше соединения представлены на фиг. 7. В целом наблюдается более высокая проникающая способность в дистальных областях ЖКТ по сравнению как с желудком, так и с двенадцатиперстной кишкой, и, в частности, проникающая способность для описанного выше соединения статистически выше в тощекишечной, подвздошнокишечной и ободочнокишечной областях.

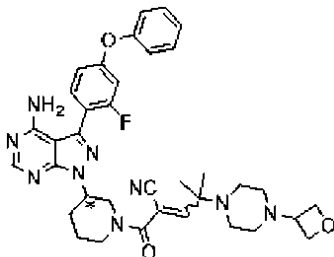
Пример 13. Тест на растворение.

Тест на растворение проводят в соответствии с разделом 711 Фармакопеи США (http://www.pharmacopeia.cn/v29240/usp29nf24s0_c711h.html) с применением аппарата 2 (скорость вращения мешалки 75 об/мин) с вариантом грузила 2А. Используют кюветы, вмещающие 900 мл, как для тестов в кислотной среде (рН 2 или 3), так и тестов при рН 6,8 при $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Для исследования доставки в подвздошную кишку также может проводиться растворение при рН 7,4. При осуществлении теста на растворение в диапазоне значений рН, превышающих 6, в среду для растворения соединения (I) и обеспечения условий полного растворения необходимо вводить добавки (такие как поверхностно-активные вещества или циклодекстрины).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Твердая пероральная лекарственная форма для ингибирования ВТК, содержащая:

(А) материал ядра, включающий (Е)-изомер, (Z)-изомер или смесь (Е)- и (Z)-изомеров (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила, (S)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила или смеси (R)- и (S)-изомеров 2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила (соединение (I)), имеющего структуру



Соединение (I),

где *C представляет собой стереохимический центр;

и/или его фармацевтически приемлемую соль;

(B) кишечнорастворимое покрытие;

(C) подпокрытие под указанным кишечнорастворимым покрытием (B), где указанное подпокрытие

(C)

(1) представляет собой водорастворимый или гидрофильный эродируемый полимер с низкой молекулярной массой, выбранный из гидроксиметилцеллюлозы (НРМС), гидроксиэтилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, микрокристаллической целлюлозы, поливинилпирролидонов, полисахаридов, производных полисахаридов, поливиниловых спиртов, полиэтиленгликоля (ПЭГ), полипропиленгликоля (ППГ), и блок-сополимера ПЭГ-ППГ; или

(2) содержит водонерастворимую композицию, содержащую: (i) частицы водорастворимого соединения, формирующие каналы в водонерастворимой композиции; или (ii) водонерастворимые гидрофильные частицы, обеспечивающие набухание указанного подпокрытия (C) при контакте с водной средой; и

(D) фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, где указанная твердая пероральная лекарственная форма для ингибирования ВТК после введения имеет начало высвобождения соединения (I) и/или его фармацевтически приемлемой соли в тоще-подвздошнокишечном отделе кишечника млекопитающего.

2. Твердая пероральная лекарственная форма для ингибирования ВТК по п.1, отличающаяся тем, что указанная твердая пероральная лекарственная форма для ингибирования ВТК высвобождает менее чем 10% соединения (I) и/или его фармацевтически приемлемой соли по массе за 1,5 ч в сосуд для растворения, содержащий водный раствор, показатель рН которого составляет менее чем 3, или менее чем 10% соединения (I) и/или его фармацевтически приемлемой соли по массе за 1,5 ч в со-

суд для растворения, содержащий водный раствор, показатель рН которого составляет от 4,5 до 5,0; и не менее чем 80% соединения (I) и/или его фармацевтически приемлемой соли по массе, в течение периода времени, составляющего от 20 мин до 2 ч, в сосуд для растворения, содержащий водный раствор, показатель рН которого составляет от 6,4 до 7,4.

3. Твёрдая пероральная лекарственная форма для ингибирования ВТК по п.2, отличающаяся тем, что указанная твёрдая пероральная лекарственная форма для ингибирования ВТК высвобождает по меньшей мере 80% соединения (I) и/или его фармацевтически приемлемой соли за 120 мин в сосуд для растворения, содержащий водный раствор, показатель рН которого составляет от 6,4 до 7,4.

4. Твёрдая пероральная лекарственная форма для ингибирования ВТК по пп.2, 3, отличающаяся тем, что водный раствор представляет собой искусственный кишечный сок, показатель рН которого составляет от 6,4 до 7,4.

5. Твёрдая пероральная лекарственная форма для ингибирования ВТК по любому из пп.1-4, отличающаяся тем, что соединение (I) представляет собой смесь (E)- и (Z)-изомеров смеси (R)- и (S)-изомеров 2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила.

6. Твёрдая пероральная лекарственная форма для ингибирования ВТК по любому из пп.1-4, отличающаяся тем, что соединение (I) представляет собой смесь (E)- и (Z)-изомеров (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила.

7. Твёрдая пероральная лекарственная форма для ингибирования ВТК по любому из пп.1-6, отличающаяся тем, что по меньшей мере 85% соединения (I) и/или его фармацевтически приемлемой соли по массе представлено (E)-изомером.

8. Твёрдая пероральная лекарственная форма для ингибирования ВТК по любому из пп.1-7, отличающаяся тем, что соединение (I) и/или его фармацевтически приемлемая соль представлена по существу чистой аморфной формой.

9. Твёрдая пероральная лекарственная форма для ингибирования ВТК по любому из пп.1-8, отличающаяся тем, что указанная твёрдая пероральная лекарственная форма для ингибирования ВТК содержит кислую фармацевтически приемлемую соль соединения (I).

10. Твёрдая пероральная лекарственная форма для ингибирования ВТК по любому из пп.1-9, отличающаяся тем, что указанная твёрдая пероральная лекарственная форма дополнительно содержит:

(а) фармацевтически приемлемую кислоту для получения кислого водного раствора в составе указанной твёрдой пероральной лекарственной формы для ингибирования ВТК до высвобождения соединения (I) и/или его фармацевтически приемлемой соли из твёрдой пероральной лекарственной формы для ингибирования ВТК; и/или

(б) поверхностно-активное вещество в концентрации, превышающей его критическую концентрацию мицеллообразования после распада в 50 мл водной среды.

11. Твёрдая пероральная лекарственная форма для ингибирования ВТК по любому из пп.1-10, отличающаяся тем, что средний размер частиц соединения (I) и/или его фармацевтически приемлемой соли составляет от 0,3 до 100 мкм.

12. Твёрдая пероральная лекарственная форма для ингибирования ВТК по любому из пп.1-11, отличающаяся тем, что указанное кишечнорастворимое покрытие (В) составляет от 10 до 150% от массы указанной твёрдой лекарственной формы, имеет толщину от 5 до 500 мкм и

(а) выбрано из полимеризованного желатина, шеллака, сополимера метакриловой кислоты типа CNF, бутиратфталата целлюлозы, гидрофталата целлюлозы, пропионатфталата целлюлозы, поливинилацетатфталата (PVAP), ацетатфталата целлюлозы (CAP), ацетат-тримеллитата целлюлозы (CAT), фталата гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетата гидроксипропилметилцеллюлозы, сукцината диоксипропилметилцеллюлозы, карбоксиметилэтилцеллюлозы (СМЕС), ацетатсукцината гидроксипропилметилцеллюлозы (НРМСАС) и полимеров и сополимеров метакриловой кислоты,

причем указанные полимеры метакриловой кислоты получены из одного мономера, выбранного из метилакрилата, этилакрилата, метилметакрилата, и этилметакрилата, и указанные сополимеры метакриловой кислоты получены из двух или более мономеров, выбранных из метилакрилата, этилакрилата, метилметакрилата и этилметакрилата; или

(б) содержит производное целлюлозы; или

(с) содержит поливинилацетатфталатный полимер (PVAP).

13. Твёрдая пероральная лекарственная форма по п.12, отличающаяся тем, что указанное кишечнорастворимое покрытие (В) содержит полиметакрилатный полимер; или указанное производное целлюлозы выбрано из метилцеллюлозы, ацетатфталата целлюлозы, фталата гидроксиметилцеллюлозы (НРМСР), сукцината гидроксипропилметилцеллюлозы (НРМС) и ацетатсукцината гидроксиметилцеллюлозы (НРМСАС).

14. Твёрдая пероральная лекарственная форма для ингибирования ВТК по любому из пп.1-13, отличающаяся тем, что подпокрытие (С)

(а) содержит водонерастворимую композицию, содержащую частицы водорастворимого соедине-

ния, способные формировать каналы в водонепроницаемой композиции; или

(b) содержит водонерастворимую композицию, содержащую водонерастворимые гидрофильные частицы, обеспечивающие набухание указанного подпокрытия (C) при контакте с водной средой; или

(c) представляет собой водонерастворимую композицию, содержащую частицы водорастворимого соединения, способные формировать каналы в водонерастворимой композиции, обеспечивающие приток воды в твердую пероральную лекарственную форму для ингибирования ВТК и диффузию соединения (I) и/или его фармацевтически приемлемой соли в кишечник; или

(d) представляет собой водонерастворимую композицию, содержащую частицы водорастворимого соединения, способные формировать каналы, которые непроницаемы для соединения (I) и/или его фармацевтически приемлемой соли, но которые позволяют проникновение по меньшей мере воды и набухание и разрыв подпокрытия (C) с обеспечением высвобождения соединения (I) и/или его фармацевтически приемлемой соли.

15. Твердая пероральная лекарственная форма для ингибирования ВТК по любому из пп.1-13, отличающаяся тем, что указанная твердая пероральная лекарственная форма для ингибирования ВТК представляет собой таблетку или капсулу.

16. Твердая пероральная лекарственная форма для ингибирования ВТК по любому из пп.1-15, отличающаяся тем, что фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество (D) независимо выбрано из связующих веществ, поверхностно-активных веществ, разбавителей, буферов, антиадгезивов, скользящих веществ, разрыхлителей, антиоксидантов, противоспенивающих агентов, наполнителей, вкусоароматических агентов, красящих агентов, смазывающих веществ, сорбентов, консервантов, пластификаторов и подсластителей.

17. Способ ингибирования ВТК у млекопитающего, включающий введение нуждающемуся в таком ингибировании ВТК млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения (I) и/или его фармацевтически приемлемой соли в твердой пероральной лекарственной форме для ингибирования ВТК по любому из пп.1-16.

18. Способ лечения аутоиммунного заболевания у млекопитающего, включающий введение нуждающемуся в лечении такого заболевания млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения (I) и/или его фармацевтически приемлемой соли в твердой пероральной лекарственной форме для ингибирования ВТК по любому из пп.1-16.

19. Способ лечения воспалительного заболевания у млекопитающего, включающий введение нуждающемуся в лечении такого заболевания млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения (I) и/или его фармацевтически приемлемой соли в твердой пероральной лекарственной форме для ингибирования ВТК по любому из пп.1-16.

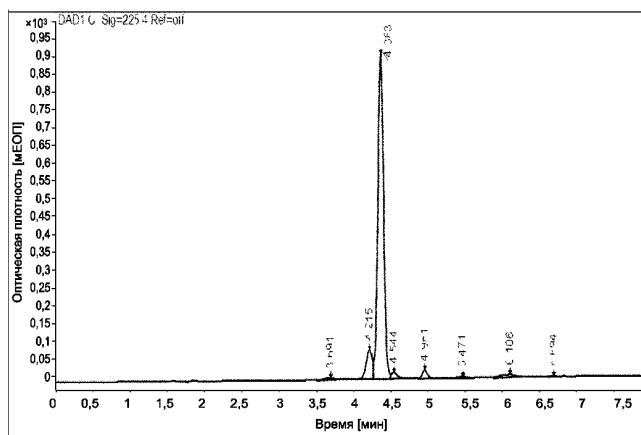
20. Способ лечения ракового заболевания у млекопитающего, включающий введение нуждающемуся в лечении такого заболевания млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения (I) и/или его фармацевтически приемлемой соли в твердой пероральной лекарственной форме для ингибирования ВТК по любому из пп.1-16.

21. Способ по п.20, отличающийся тем, что указанное раковое заболевание представляет собой лейкоз или лимфому.

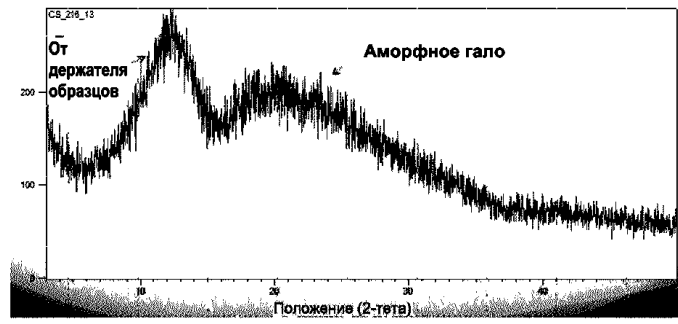
22. Способ по п.21, отличающийся тем, что

лейкоз представляет собой хронический лимфоцитарный лейкоз; или

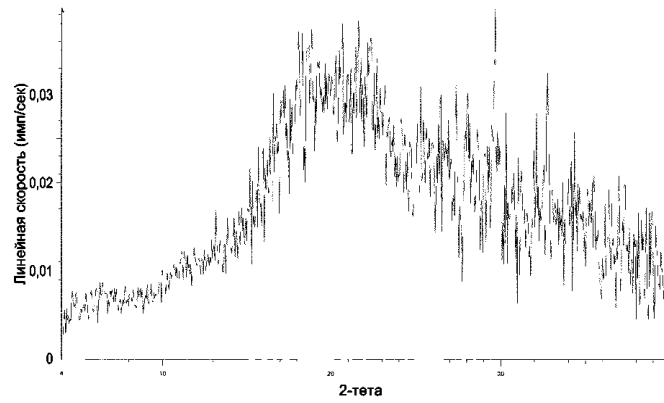
лимфома выбрана из мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы (МЛЛ), множественной миеломы, мантийноклеточной лимфомы и В-клеточной неходжкинской лимфомы.



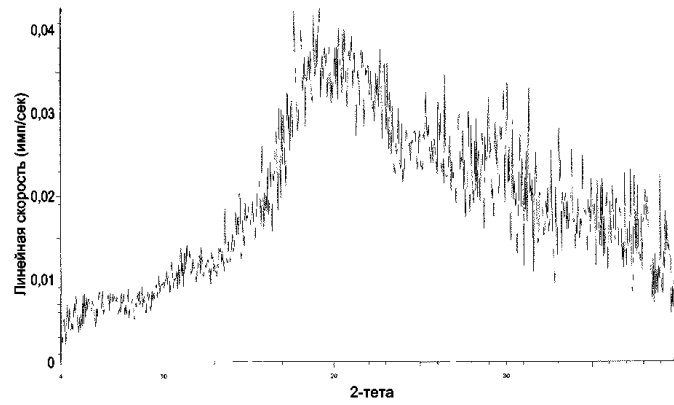
Фиг. 1А



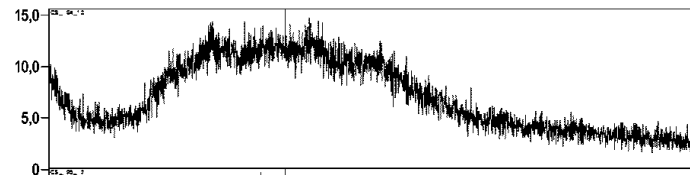
Фиг. 1В



Фиг. 2А

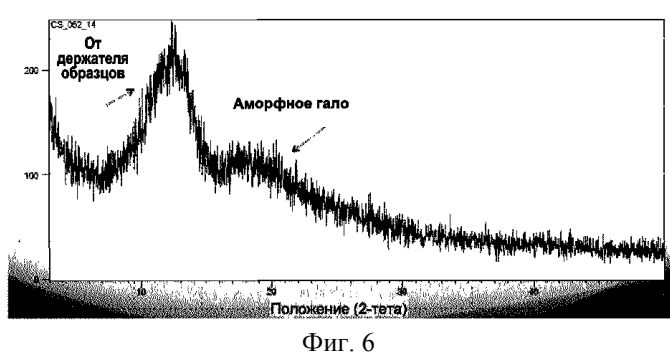
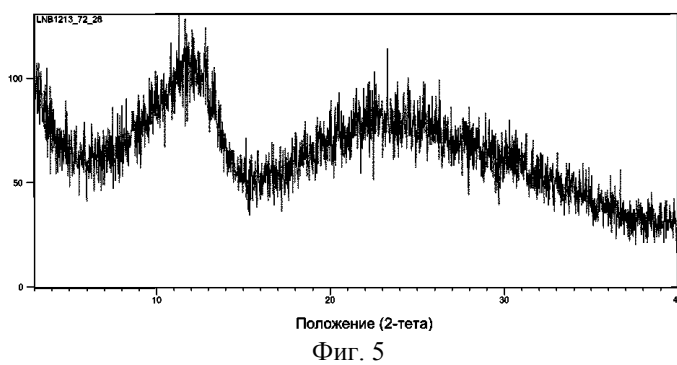
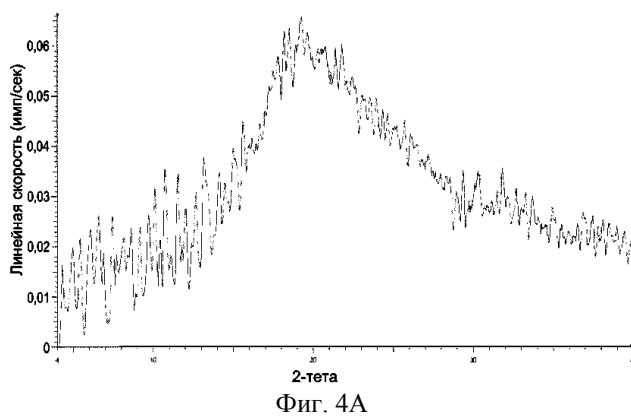
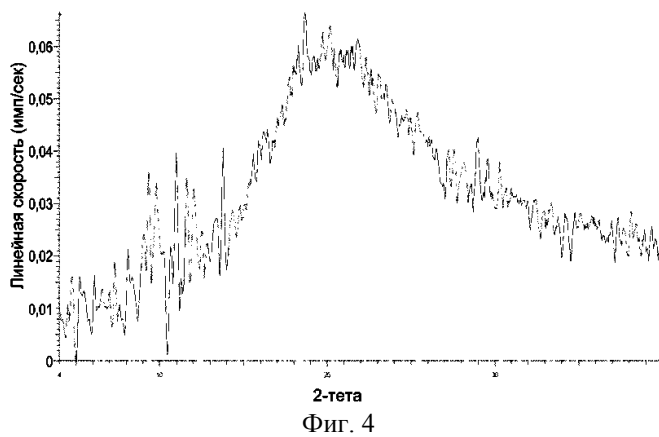


Фиг. 2В

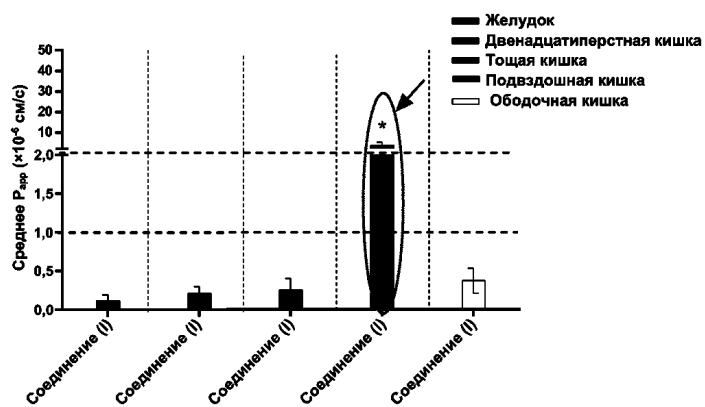


Фиг. 3

036351



Среднее R_{app} Соединения (I) в 5 областях ЖКТ
(Двусторонний t-критерий * $p < 0,05$)



Фиг. 7

