

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **043723**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.06.16

(51) Int. Cl. *A61K 9/20* (2006.01)
A61K 31/4045 (2006.01)

(21) Номер заявки
201690357

(22) Дата подачи заявки
2014.08.06

(54) ТАБЛЕТКА С ЗАМЕДЛЕННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ ИНГИБИТОРА JAK1

(31) **61/863,325; 61/913,066**

(32) **2013.08.07; 2013.12.06**

(33) **US**

(43) **2016.07.29**

(86) **PCT/US2014/049940**

(87) **WO 2015/021153 2015.02.12**

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

(72) Изобретатель:
**Елесварам Кришнасвами, Парих
Бхавниш, Моди Дилип П., Шетх
Трупти (US)**

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

(56) **WO-A1-2011112662
WO-A1-2010039939
US-A1-2009233903**

MANISH J CHAUHAN ET AL.:
"A concise review on sustained drug
delivery system and its opportunities",
INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMTECH
RESEARCH, SHPINX KNOWLEDGE HOUSE,
IN vol. 2, no. 2 1 March 2012
(2012-03-01), pages 227-238, XP002718280,
ISSN: 0974-4304 Retrieved from the
Internet: URL:[http://www.ajptr.com/archive/
volume-2/april-2012-issue-2/article-137.html](http://www.ajptr.com/archive/volume-2/april-2012-issue-2/article-137.html)
[retrieved on 2014-01-02] abstract

(57) Настоящее изобретение относится к таблеткам с замедленным высвобождением, содержащим (i) {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил или его фармацевтически приемлемую соль; (ii) первую гипромеллозу, характеризующуюся значением кажущейся вязкости при концентрации 2% в воде, составляющим от 80 до 120 сП; (iii) вторую гипромеллозу, характеризующуюся значением кажущейся вязкости при концентрации 2% в воде, составляющим от 3000 до 5600 сП; где таблетка содержит от 8 до 20% по массе первой и второй гипромеллозы; (iv) от 16 до 22% по массе микрокристаллической целлюлозы; и (v) от 45 до 55% по массе моногидрата лактозы.

B1**043723****043723****B1**

Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании предварительной заявки на патент США № 61/863325, поданной 7 августа 2013 г., и предварительной заявки на патент США № 61/913066, поданной 6 декабря 2013 г., полное содержание каждой из которых включено в настоящее описание посредством ссылки.

Область техники

Настоящая заявка относится к лекарственной форме с замедленным высвобождением, содержащей {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил или его фармацевтически приемлемую соль, и к связанной с ней дозам и способам.

Уровень техники

Протеинкиназы (PK) регулируют различные биологические процессы, включая рост, выживание, дифференцировку клеток, формирование органов, морфогенез, неоваскуляризацию, репарацию и регенерацию тканей и другие. Протеинкиназы также играют конкретные роли во многих заболеваниях человека, включая рак. Цитокины, полипептиды или гликопротеины с низкой молекулярной массой регулируют множество путей, участвующих в воспалительных реакциях организма хозяина на сепсис. Цитокины влияют на дифференцировку, пролиферацию и активацию клеток и могут модулировать как провоспалительные, так и противовоспалительные реакции, обеспечивая адекватную реакцию организма хозяина на патогены. В передаче сигнала широкого спектра цитокинов участвует семейство Янус-киназ (JAK), относящееся к протеинтирозинкиназам, и переносчики сигнала и активаторы транскрипции (STAT). Существуют четыре известные JAK млекопитающих: JAK1 (Янус-киназа-1), JAK2, JAK3 (также известная как Янус-киназа лейкоцитов; JAKL и L-JAK) и TYK2 (протеинтирозинкиназа 2).

Стимулированные цитокинами иммунные и воспалительные реакции вносят вклад в патогенез заболеваний: патологии, такие как тяжелый комбинированный иммунодефицит (ТКИД), возникают вследствие подавления иммунной системы, в то время как гиперактивная или неадекватная иммунная/воспалительная реакция вносит вклад в патологию аутоиммунных заболеваний (например, астмы, системной красной волчанки, тиреоидита, миокардита) и болезней, таких как склеродермия и остеоартрит (Ortmann, R. A., T. Cheng, et al. (2000) *Arthritis Res* 2(1): 16-32).

Недостаточная экспрессия JAK ассоциирована со многими болезненными состояниями. Например, мышцы Jak1-/- являются карликовыми при рождении, не поддаются выкармливанию и погибают в перинатальном периоде (Rodig, S. J., M. A. Meraz, et al. (1998) *Cell* 93(3): 373-83). Эмбрионы мышечной Jak2-/- анемичны и погибают примерно на 12,5 сутки после спаривания вследствие отсутствия окончательного эритропоэза.

Сигнальный путь JAK/STAT и, в частности, всех четырех JAK, как полагают, играет роль в патогенезе астматического ответа, хронической обструктивной болезни легких, бронхита и других связанных воспалительных заболеваний нижних дыхательных путей. Для множества цитокинов, которые передают сигнал посредством JAK, была установлена связь с воспалительными заболеваниями/состояниями верхних дыхательных путей, такими как те, которые поражают нос и носовые пазухи (например, ринит и синусит) с классическими аллергическими реакциями или их отсутствием. Сигнальный путь JAK/STAT также связывают с воспалительными заболеваниями/состояниями глаз и хроническими аллергическими реакциями.

Активация JAK/STAT при раковых заболеваниях может происходить посредством стимуляции цитокинами (например, ИЛ-6 или ГМ-КСФ) или за счет снижения эндогенных супрессоров передачи сигнала JAK, таких как SOCS (супрессор цитокиновых сигналов) или PIAS (белковый ингибитор активированного STAT) (Boudny, V., and Kovarik, J., *Neoplasms*. 49:349-355, 2002). Активация передачи сигнала STAT, а также других нижележащих от JAK сигнальных путей (например, Akt) была скоррелирована с неблагоприятным прогнозом при многих типах раковых заболеваний (Bowman, T., et al. *Oncogene* 19:2474-2488, 2000). Повышенные уровни циркулирующих цитокинов, которые передают сигнал посредством JAK/STAT, играют причинную роль при кахексии и/или хронической усталости. В связи с этим, ингибирование JAK может быть полезным для больных раком по причинам, которые выходят за рамки потенциальной противоопухолевой активности.

Тирозинкиназа JAK2 может быть полезной для пациентов с миелопролиферативными нарушениями, например, истинной полицитемией (ИП), эссенциальной тромбоцитемией (ЭТ), миелоидной метаплазией с миелофиброзом (МММ) (Levin, et al., *Cancer Cell*, vol. 7, 2005: 387-397). Ингибирование киназы JAK2V617F уменьшает пролиферацию кроветворных клеток, что дает основание предлагать JAK2 в качестве потенциальной мишени для фармакологического ингибирования у пациентов с ИП, ЭТ и МММ.

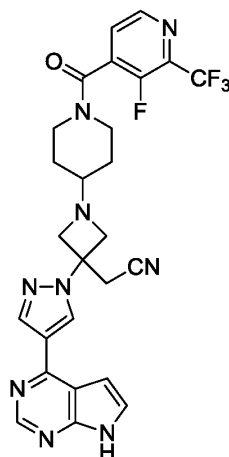
Ингибирование JAK может быть полезным для пациентов, страдающих от кожных проявлений расстройств иммунной системы, таких как псориаз и сенсibilизация кожи. Терапия псориаза, как полагают, зависит от ряда воспалительных цитокинов в дополнение к различным хемокинам и факторам роста (JCI, 113:1664-1675), многие из которых передают сигнал посредством JAK (*Adv Pharmacol.* 2000;47:113-74).

Ввиду практической значимости соединений, ингибирующих JAK при направленном усилении или подавлении иммунных и воспалительных сигнальных путей (таких как иммуносупрессоры для пересадки органов), а также при лечении аутоиммунных заболеваний, заболеваний, при которых задействована ги-

перактивная воспалительная реакция (например, экземы), аллергий, рака (например, рака предстательной железы, лейкоза, множественной миеломы) и некоторых иммунных реакций (например, кожной сыпи, или контактного дерматита, или диареи), вызванных другими лекарственными средствами, существует потребность в улучшенных составах для введения киназ JAK. Лекарственные формы, описанные в настоящем документе, а также описанные выше дозы и способы направлены на удовлетворение этой потребности и решение других задач.

Краткое описание изобретения

Ингибиторы JAK описаны в заявке на патент США № 13/043986 (US 2011/0224190), поданной 9 марта 2011 г., полное содержание которой включено в настоящее описание посредством ссылки, включая {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил, который изображен ниже в виде формулы I.



I

В настоящем изобретении предложены, среди прочего, лекарственные формы с замедленным высвобождением, содержащие от примерно 25 мг до примерно 600 мг (например, 25 мг, 100 мг, 200 мг, 300 мг или 600 мг) {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила или его фармацевтически приемлемой соли из расчета на свободное основание.

Согласно настоящему изобретению также предложены одна или более лекарственных форм с замедленным высвобождением, каждая из которых содержит {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил или его фармацевтически приемлемую соль; при этом указанные одна или более лекарственных форм с замедленным высвобождением совместно обеспечивают пациента однократной суточной пероральной дозой {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила или его фармацевтически приемлемой соли, составляющей от примерно 400 мг до примерно 600 мг из расчета на свободное основание.

Согласно настоящему изобретению также предложена доза, включающая одну или более лекарственных форм с замедленным высвобождением, каждая из которых содержит {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил или его фармацевтически приемлемую соль; при этом указанная доза обеспечивает пациента однократной суточной пероральной дозой {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила или его фармацевтически приемлемой соли, составляющей от примерно 400 мг до примерно 600 мг из расчета на свободное основание.

В настоящем изобретении также предложена одна или более лекарственных форм с замедленным высвобождением, описанных в настоящем документе, которые совместно обеспечивают пациента однократной суточной пероральной дозой {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила или его фармацевтически приемлемой соли, составляющей примерно 600 мг из расчета на свободное основание.

В настоящем изобретении также предложена доза, включающая одну или более лекарственных форм с замедленным высвобождением, описанных в настоящем документе, которые совместно обеспечивают пациента однократной суточной пероральной дозой {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила или его фармацевтически приемлемой соли, составляющей примерно 600 мг из расчета на свободное основание.

В настоящем изобретении также предложены способы лечения аутоиммунного заболевания, рака,

миелопролиферативного нарушения, воспалительного заболевания, заболевания, связанного с резорбцией костной ткани, или отторжения трансплантата органа у нуждающегося в этом пациента, включающие пероральное введение указанному пациенту одной или более лекарственных форм с замедленным высвобождением, описанных в настоящем документе.

В настоящем изобретении также предложены способы лечения аутоиммунного заболевания, рака, миелопролиферативного нарушения, воспалительного заболевания, заболевания, связанного с резорбцией костной ткани, или отторжения трансплантата органа у нуждающегося в этом пациента, включающие пероральное введение указанному пациенту однократной суточной дозы {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила или его фармацевтически приемлемой соли, составляющей от примерно 400 мг до примерно 600 мг из расчета на свободное основание, при этом указанная доза включает одну или более лекарственных форм с замедленным высвобождением, каждая из которых содержит {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил или его фармацевтически приемлемую соль.

В настоящем изобретении также предложены способы лечения аутоиммунного заболевания, рака, миелопролиферативного нарушения, воспалительного заболевания, заболевания, связанного с резорбцией костной ткани, или отторжения трансплантата органа у нуждающегося в этом пациента, включающие пероральное введение указанному пациенту одной или более лекарственных форм с замедленным высвобождением, описанных в настоящем документе.

В настоящем изобретении также предложены способы лечения аутоиммунного заболевания, рака, миелопролиферативного нарушения, воспалительного заболевания, заболевания, связанного с резорбцией костной ткани, или отторжения трансплантата органа у нуждающегося в этом пациента, при этом указанные способы включают пероральное введение указанному пациенту одной или более лекарственных форм с замедленным высвобождением в виде однократной суточной дозы {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила или его фармацевтически приемлемой соли, составляющей примерно 600 мг из расчета на свободное основание.

Описание чертежей

На фиг. 1А-С представлены концентрации в плазме для соединения формулы I (среднее значение \pm CO) у здоровых субъектов, получавших однократные дозы в виде капсул с немедленным высвобождением (IR; англ.: immediate release), содержащих 300 мг (1А: когорты 1-4, введение натощак), и таблеток с замедленным высвобождением (SR; англ.: sustained release) SR1, SR2, SR3, SR4 (1В: когорты 1-4, введение натощак; и 1С: когорты 1-4, введение после приема пищи с высоким содержанием жира).

На фиг. 2А, В представлены фармакокинетические (ФК) профили для SR3, содержащей однократную дозу 300 мг (среднее значение \pm CO) (2А: когорты 3, SR3, введение натощак по сравнению с введением после приема пищи с высоким содержанием жира; и 2В: когорты 5, SR3, введение натощак по сравнению с введением после приема пищи со средним содержанием жира).

На фиг. 3 представлено сравнение ФК профилей (среднее значение \pm CO) между таблетками SR3, содержащими 25 мг и 100 мг (сравнение схем лечения А и С), и влияние пищи с высоким содержанием жира на эффект таблетки SR3, содержащей 25 мг (сравнение схем лечения В и А).

На фиг. 4 представлено процентное изменение уровня гемоглобина относительно исходных значений для нескольких режимов дозирования для таблеток с замедленным высвобождением по сравнению с плацебо.

Фиг. 5(а) иллюстрирует процент пациентов, у которых наблюдалось снижение на $> 50\%$ по общему баллу симптомов (TSS; англ.: total symptom score) на 12 неделе в опытных когортах (100 мг два раза в сутки (BID), 200 мг BID и 600 мг один раз в сутки (QD)).

Фиг. 5(б) иллюстрирует процентное изменение по общему баллу симптомов (TSS) относительно исходных значений на 12 неделе в опытных когортах (100 мг BID, 200 мг BID и 600 мг QD).

На фиг. 6(а) представлены средние уровни гемоглобина в динамике в опытных когортах (100 мг BID, 200 мг BID и 600 мг QD).

На фиг. 6(б) представлены средние уровни гемоглобина (г/дл) в динамике в опытных когортах (100 мг BID, 200 мг BID и 600 мг QD) в течение 48 недель.

На фиг. 6(с) представлены средние уровни гемоглобина (г/дл) в динамике в опытных когортах в течение 48 недель в виде среднего значения для трех опытных когорт по сравнению с индивидуумами, получавшими плацебо или руксолитиниб.

Подробное описание изобретения

В настоящем изобретении предложены лекарственные формы с замедленным высвобождением, содержащие {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах реализации В настоящем изобретении предложена лекарственная форма с замедленным высвобождением, содержащая от примерно 25 мг до примерно 600 мг {1-{1-[3-фтор-2-

(трифторметил)изоникотиноил}пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила или его фармацевтически приемлемой соли из расчета на свободное основание.

В некоторых вариантах реализации лекарственная форма с замедленным высвобождением содержит примерно 300 мг {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил}пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила или его фармацевтически приемлемой соли из расчета на свободное основание.

В некоторых вариантах реализации лекарственная форма с замедленным высвобождением содержит примерно 200 мг {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил}пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила или его фармацевтически приемлемой соли из расчета на свободное основание.

В некоторых вариантах реализации лекарственная форма с замедленным высвобождением содержит примерно 100 мг {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил}пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила или его фармацевтически приемлемой соли из расчета на свободное основание.

В некоторых вариантах реализации лекарственная форма с замедленным высвобождением содержит примерно 300 мг из расчета на свободное основание соли {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил}пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила с адипиновой кислотой.

В некоторых вариантах реализации лекарственная форма с замедленным высвобождением содержит примерно 200 мг из расчета на свободное основание соли {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил}пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила с адипиновой кислотой.

В некоторых вариантах реализации лекарственная форма с замедленным высвобождением содержит примерно 100 мг из расчета на свободное основание соли {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил}пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила с адипиновой кислотой.

В некоторых вариантах реализации лекарственной формы с замедленным высвобождением, содержащей примерно 100 мг, пероральное введение индивидууму в состоянии натощак трех указанных лекарственных форм обеспечивает среднюю пиковую концентрацию в плазме (C_{max}) {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил}пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила, составляющую от примерно 100 нМ до примерно 1000 нМ. В этом контексте пероральное введение означает, что индивидууму вводят однократную дозу (в данном случае, 3×100 мг), и ФК параметр рассчитывают на основании измерений концентрации в плазме в течение времени. В этом контексте ФК параметр (в данном случае, C_{max}) используют для характеристики единичной лекарственной формы с замедленным высвобождением (т.е. заявленные свойства относятся к единичной лекарственной форме, а не к трем лекарственным формам).

В некоторых вариантах реализации лекарственной формы с замедленным высвобождением, содержащей примерно 100 мг, пероральное введение индивидууму в состоянии натощак трех указанных лекарственных форм обеспечивает среднюю пиковую концентрацию в плазме (C_{max}) {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил}пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила, составляющую от примерно 400 нМ до примерно 700 нМ.

В некоторых вариантах реализации лекарственной формы с замедленным высвобождением, содержащей примерно 100 мг, пероральное введение индивидууму в состоянии натощак трех указанных лекарственных форм обеспечивает среднее время достижения пиковой концентрации в плазме (T_{max}) {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил}пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила, составляющее от примерно 0,5 ч до примерно 3 ч.

В некоторых вариантах реализации лекарственной формы с замедленным высвобождением, содержащей примерно 100 мг, пероральное введение индивидууму в состоянии натощак трех указанных лекарственных форм обеспечивает среднее время достижения пиковой концентрации в плазме (T_{max}) {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил}пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила, составляющее по меньшей мере 0,5 ч.

В некоторых вариантах реализации лекарственной формы с замедленным высвобождением, содержащей примерно 100 мг, пероральное введение индивидууму в состоянии натощак трех указанных лекарственных форм обеспечивает отношение средней пиковой концентрации в плазме (C_{max}) к средней концентрации в плазме в момент времени 12 ч (C_{12h}) {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил}пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила, составляющее от примерно 5 до примерно 50.

В некоторых вариантах реализации лекарственной формы с замедленным высвобождением, содержащей примерно 100 мг, пероральное введение индивидууму в состоянии натощак трех указанных лекарственных форм обеспечивает отношение средней пиковой концентрации в плазме (C_{max}) к средней концентрации в плазме в момент времени 12 ч (C_{12h}) {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникоти-

ственной формы с замедленным высвобождением, вводимой перорально индивидууму в состоянии после приема пищи с высоким содержанием жира, по отношению к лекарственной форме с замедленным высвобождением, вводимой перорально индивидууму в состоянии натощак, составляет от примерно 150% до примерно 250%.

В некоторых вариантах реализации процент среднего геометрического отношения для $AUC_{0-\infty}$ лекарственной формы с замедленным высвобождением, вводимой перорально индивидууму в состоянии после приема пищи с высоким содержанием жира, по отношению к лекарственной форме с замедленным высвобождением, вводимой перорально индивидууму в состоянии натощак, составляет от примерно 125% до примерно 170%.

В некоторых вариантах реализации лекарственные формы с замедленным высвобождением согласно настоящему изобретению могут включать матрицеобразующее вещество для замедленного высвобождения. Примеры матрицеобразующего вещества для замедленного высвобождения включают простые эфиры целлюлозы, такие как гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ, гипромеллоза), которая представляет собой полимер с высокой вязкостью, и метилцеллюлозы. Примеры гидроксипропилметилцеллюлоз включают Methocel™ K15M, Methocel™ K4M, Methocel™ K100LV, Methocel™ E3, Methocel™ E5, Methocel™ E6, Methocel™ E15, Methocel™ E50, Methocel™ E10M, Methocel™ E4M и Methocel™ E10M. В некоторых вариантах реализации лекарственная форма с замедленным высвобождением содержит одну или более гипромеллоз. В некоторых вариантах реализации лекарственная форма с замедленным высвобождением содержит первую гипромеллозу, характеризующуюся значением кажущейся вязкости при концентрации 2% в воде, составляющим от примерно 80 сПз до примерно 120 сПз, и вторую гипромеллозу, характеризующуюся значением кажущейся вязкости при концентрации 2% в воде, составляющим от примерно 3000 сПз до примерно 5600 сПз. В некоторых вариантах реализации лекарственная форма с замедленным высвобождением содержит от примерно 8% до примерно 20% по массе одной или более гипромеллоз. В некоторых вариантах реализации лекарственная форма с замедленным высвобождением содержит от примерно 10% до примерно 15% по массе одной или более гипромеллоз.

В некоторых вариантах реализации лекарственные формы с замедленным высвобождением согласно настоящему изобретению могут дополнительно содержать один или более наполнителей, агентов, способствующих скольжению, разрыхлителей, связующих веществ или смазывающих веществ в качестве неактивных ингредиентов. В некоторых вариантах реализации наполнитель содержит микрокристаллическую целлюлозу, моногидрат лактозы или и то, и другое. В некоторых вариантах реализации лекарственная форма с замедленным высвобождением содержит от примерно 16% до примерно 22% по массе микрокристаллической целлюлозы. В некоторых вариантах реализации лекарственная форма с замедленным высвобождением содержит от примерно 45% до примерно 55% по массе моногидрата лактозы.

В некоторых вариантах реализации смазывающие вещества могут присутствовать в лекарственных формах согласно настоящему изобретению в количестве от 0 до примерно 5% по массе. Неограничивающие примеры смазывающих веществ включают стеарат магния, стеариновую кислоту (стеарин), гидрогенизированное масло, полиэтиленгликоль, стеарилфумарат натрия и глицерилбегенат. В некоторых вариантах реализации составы включают стеарат магния, стеариновую кислоту или и то, и другое. В некоторых вариантах реализации лекарственная форма с замедленным высвобождением содержит от примерно 0,3% до примерно 0,7% по массе стеарата магния.

В некоторых вариантах реализации в лекарственных формах могут присутствовать агенты, способствующие скольжению. В некоторых вариантах реализации агенты, способствующие скольжению, могут присутствовать в лекарственных формах согласно настоящему изобретению в количестве от 0 до примерно 5% по массе. Неограничивающие примеры агентов, способствующих скольжению, включают тальк, коллоидный диоксид кремния и кукурузный крахмал. В некоторых вариантах реализации агент, способствующий скольжению, представляет собой коллоидный диоксид кремния.

В некоторых вариантах реализации пленкообразующие агенты могут присутствовать в количестве от 0 до примерно 5% по массе. Неограничивающие иллюстративные примеры пленкообразующих агентов включают покрытия на основе гипромеллозы или поливинилового спирта с диоксидом титана, тальком и, необязательно, красителями, доступные в нескольких коммерчески доступных полных системах покрытий.

В некоторых вариантах реализации лекарственная форма с замедленным высвобождением содержит прежелатинизированный крахмал.

В некоторых вариантах реализации лекарственная форма с замедленным высвобождением представляет собой таблетку.

В некоторых вариантах реализации лекарственная форма с замедленным высвобождением получена способом, включающим влажное гранулирование.

В некоторых вариантах реализации лекарственная форма с замедленным высвобождением содержит одно или более вспомогательных веществ, независимо выбранных из гипромеллоз и микрокристаллических целлюлоз.

В некоторых вариантах реализации лекарственная форма с замедленным высвобождением содержит

бодное основание. В некоторых вариантах реализации указанный набор дополнительно содержит инструкцию по введению одной или более лекарственных форм с замедленным высвобождением в виде однократной суточной дозы, составляющей примерно 600 мг {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила или его фармацевтически приемлемой соли из расчета на свободное основание.

В некоторых вариантах реализации набор содержит шесть лекарственных форм, содержащих примерно 100 мг {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила или его фармацевтически приемлемой соли из расчета на свободное основание. В некоторых вариантах реализации набор содержит три лекарственных формы, содержащие примерно 200 мг {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила или его фармацевтически приемлемой соли из расчета на свободное основание. В некоторых вариантах реализации набор содержит две лекарственных формы, содержащие примерно 300 мг {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила или его фармацевтически приемлемой соли из расчета на свободное основание. В некоторых вариантах реализации набор содержит одну лекарственную форму, содержащую примерно 600 мг {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила или его фармацевтически приемлемой соли из расчета на свободное основание.

В настоящем описании термин "с замедленным высвобождением" применяется так, как его обычно понимают в данной области техники, и относится к составу, разработанному для медленного высвобождения активного ингредиента в организме пациента после перорального введения.

В настоящем описании термин "доза" относится к общему количеству соединения формулы I, вводимого перорально индивидууму или пациенту. Доза может находиться в единичной лекарственной форме или в нескольких лекарственных формах (например, доза 600 мг может представлять собой одну лекарственную форму, содержащую 600 мг, две лекарственных формы по 300 мг, три лекарственных формы по 200 мг, шесть лекарственных форм по 100 мг и т.д.). Следовательно, доза может относиться к нескольким пилюлям, принимаемым пациентом почти одновременно.

В настоящем описании термин "индивидуум в состоянии натошак" означает индивидуума, который не принимал пищу в течение по меньшей мере 10 часов перед введением дозы.

В настоящем описании термин "средний", когда предшествует фармакокинетической величине (например, средняя C_{max}), представляет собой среднее арифметическое значение фармакокинетической величины, полученное от совокупности пациентов, если не указано иное.

В настоящем описании " C_{max} " означает максимальную наблюдаемую концентрацию в плазме.

В настоящем описании " C_{12h} " относится к концентрации в плазме, измеренной через 12 ч после введения.

В настоящем описании " T_{max} " относится к моменту времени, в который наблюдается максимальная концентрация в плазме крови.

В настоящем описании " $T_{1/2}$ " относится к моменту времени, в который концентрация в плазме составляет половину наблюдаемой максимальной концентрации.

В настоящем описании "AUC" относится к площади под кривой зависимости концентрации в плазме от времени, которая является мерой общей биодоступности. В настоящем описании "AUC_{0-∞}" относится к площади под кривой зависимости концентрации в плазме от времени, экстраполированной на бесконечность.

В настоящем описании "AUC_{0-t}" относится к площади под кривой зависимости концентрации в плазме от времени от момента времени 0 до последней временной точки, в которой концентрация в плазме может быть количественно измерена, обычно примерно в 12-36 часов.

В настоящем описании "AUC_{0-τ}" относится к площади под кривой зависимости концентрации в плазме от времени от момента времени 0 до момента введения следующей дозы.

В настоящем описании "Cl/F" относится к клиренсу при пероральном введении.

Настоящее изобретение также включает фармацевтически приемлемые соли соединений, описанных в настоящем документе. В настоящем описании термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к производным раскрытых соединений, где исходное соединение модифицируют путем превращения существующего фрагмента кислоты или основания в форму его соли. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваются перечисленными, соли минеральных или органических кислот основных остатков, таких как амины; соли щелочных металлов или органические соли кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты, и т.п. Фармацевтически приемлемые соли согласно настоящему изобретению включают нетоксичные соли исходного соединения, образованные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Фармацевтически приемлемые соли согласно настоящему изобретению могут быть получены стандартными химическими способами из исходного

соединения, которое содержит основной или кислотный фрагмент. Как правило, такие соли могут быть получены путем проведения реакции свободных кислотных или основных форм этих соединений со стехиометрическим количеством подходящего основания или кислоты в воде или в органическом растворителе или в их смесях; как правило, предпочтительными являются неводные среды, такие как эфир, этилацетат, спирты (например, метанол, этанол, изопропанол или бутанол) или ацетонитрил (ACN). Списки подходящих солей можно найти в публикациях Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 и Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977), полное содержание каждой из которых включено в настоящее описание посредством ссылки. В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, включают формы N-оксидов.

Способы

В настоящем изобретении также предложены способы лечения аутоиммунного заболевания, рака, миелопролиферативного нарушения, воспалительного заболевания, заболевания, связанного с резорбцией костной ткани, или отторжения трансплантата органа у нуждающегося в этом пациента, включающие пероральное введение указанному пациенту одной или более лекарственных форм с замедленным высвобождением, описанных в настоящем документе.

В настоящем изобретении также предложен способ лечения аутоиммунного заболевания, рака, миелопролиферативного нарушения, воспалительного заболевания, заболевания, связанного с резорбцией костной ткани, или отторжения трансплантата органа у нуждающегося в этом пациента, включающий пероральное введение указанному пациенту однократной суточной дозы, содержащей от примерно 400 мг до примерно 600 мг {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила или его фармацевтически приемлемой соли из расчета на свободное основание, при этом указанная доза включает одну или более лекарственных форм с замедленным высвобождением, каждая из которых содержит {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил или его фармацевтически приемлемую соль. В настоящем изобретении также предложен способ лечения аутоиммунного заболевания, рака, миелопролиферативного нарушения, воспалительного заболевания, заболевания, связанного с резорбцией костной ткани, или отторжения трансплантата органа у нуждающегося в этом пациента, включающий пероральное введение указанному пациенту одной или более лекарственных форм с замедленным высвобождением, описанных в настоящем документе.

В настоящем изобретении также предложен способ лечения аутоиммунного заболевания, рака, миелопролиферативного нарушения, воспалительного заболевания, заболевания, связанного с резорбцией костной ткани, или отторжения трансплантата органа у нуждающегося в этом пациента, где указанный способ включает пероральное введение указанному пациенту одной или более лекарственных форм с замедленным высвобождением в виде однократной суточной дозы, содержащей примерно 600 мг {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила или его фармацевтически приемлемой соли из расчета на свободное основание.

В настоящем изобретении также предложен способ лечения аутоиммунного заболевания, рака, миелопролиферативного нарушения, воспалительного заболевания, заболевания, связанного с резорбцией костной ткани, или отторжения трансплантата органа у нуждающегося в этом пациента, где указанный способ включает пероральное введение указанному пациенту одной или более лекарственных форм с замедленным высвобождением в виде однократной суточной дозы, содержащей примерно 500 мг {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила или его фармацевтически приемлемой соли из расчета на свободное основание.

В настоящем изобретении также предложен способ лечения аутоиммунного заболевания, рака, миелопролиферативного нарушения, воспалительного заболевания, заболевания, связанного с резорбцией костной ткани, или отторжения трансплантата органа у нуждающегося в этом пациента, где указанный способ включает пероральное введение указанному пациенту одной или более лекарственных форм с замедленным высвобождением в виде однократной суточной дозы, содержащей примерно 400 мг {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила или его фармацевтически приемлемой соли из расчета на свободное основание.

В некоторых вариантах реализации способов, описанных в трех предыдущих абзацах, предложены одна или более лекарственных форм с замедленным высвобождением, которые представляют собой шесть лекарственных форм, содержащих примерно 100 мг {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила или его фармацевтически приемлемой соли из расчета на свободное основание. В некоторых вариантах реализации способов, описанных в трех предыдущих абзацах, предложены одна или более лекарственных форм с замедленным высвобождением, которые представляют собой три лекарственных формы, содержащие примерно 200 мг {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}-

[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила, составляющее от примерно 15 до примерно 50.

В некоторых вариантах реализации пероральное введение индивидууму в состоянии после приема пищи с высоким содержанием жира одной или более лекарственных форм с замедленным высвобождением обеспечивает отношение средней пиковой концентрации в плазме (C_{max}) к средней концентрации в плазме в момент времени 12 ч (C_{12h}) {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила, составляющее от примерно 25 до примерно 45.

В некоторых вариантах реализации пероральное введение индивидууму в состоянии после приема пищи с высоким содержанием жира одной или более лекарственных форм с замедленным высвобождением обеспечивает средний период полувыведения ($t_{1/2}$) {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила, составляющий от примерно 1 ч до примерно 7 ч.

В некоторых вариантах реализации пероральное введение индивидууму в состоянии после приема пищи с высоким содержанием жира одной или более лекарственных форм с замедленным высвобождением обеспечивает средний период полувыведения ($t_{1/2}$) {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила, составляющий от примерно 2 ч до примерно 5 ч.

В некоторых вариантах реализации каждая из одной или более лекарственных форм с замедленным высвобождением представляет собой таблетку. В некоторых вариантах реализации одну или более лекарственных форм с замедленным высвобождением получают способом, включающим этап влажного гранулирования.

В некоторых вариантах реализации каждая из одной или более лекарственных форм с замедленным высвобождением содержит одну или более гипромеллоз. В некоторых вариантах реализации каждая из одной или более лекарственных форм с замедленным высвобождением содержит одно или более вспомогательных веществ, независимо выбранных из гипромеллоз и микрокристаллических целлюлоз. В некоторых вариантах реализации каждая из одной или более лекарственных форм с замедленным высвобождением содержит одно или более вспомогательных веществ, независимо выбранных из гипромеллоз, микрокристаллических целлюлоз, стеарата магния, лактозы и моногидрата лактозы. В некоторых вариантах реализации каждая из одной или более лекарственных форм с замедленным высвобождением содержит первую гипромеллозу, характеризующуюся значением кажущейся вязкости при концентрации 2% в воде, составляющим от примерно 80 сПз до примерно 120 сПз, и вторую гипромеллозу, характеризующуюся значением кажущейся вязкости при концентрации 2% в воде, составляющим от примерно 3000 сПз до примерно 5600 сПз.

В некоторых вариантах реализации каждая из одной или более лекарственных форм с замедленным высвобождением содержит от примерно 10% до примерно 15% по массе одной или более гипромеллоз. В некоторых вариантах реализации каждая из одной или более лекарственных форм с замедленным высвобождением содержит от примерно 16% до примерно 22% по массе микрокристаллической целлюлозы. В некоторых вариантах реализации каждая из одной или более лекарственных форм с замедленным высвобождением содержит от примерно 45% до примерно 55% по массе моногидрата лактозы. В некоторых вариантах реализации каждая из одной или более лекарственных форм с замедленным высвобождением содержит от примерно 0,3% до примерно 0,7% по массе стеарата магния.

В некоторых вариантах реализации настоящей заявки предложен способ лечения миелофиброза у пациента, включающий пероральное введение указанному пациенту однократной суточной дозы, составляющей от примерно 400 мг до примерно 600 мг {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила или его фармацевтически приемлемой соли из расчета на свободное основание, при этом указанная доза включает одну или более лекарственных форм с замедленным высвобождением, каждая из которых содержит {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил или его фармацевтически приемлемую соль; при этом указанный способ приводит к снижению общего балла симптомов (TSS) указанного пациента по сравнению с исходным уровнем. В некоторых вариантах реализации настоящей заявки предложен способ лечения миелофиброза у пациента, включающий пероральное введение указанному пациенту одной или более лекарственных форм с замедленным высвобождением в виде однократной суточной дозы, содержащей примерно 600 мг {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила или его фармацевтически приемлемой соли из расчета на свободное основание; при этом указанный способ приводит к снижению общего балла симптомов (TSS) указанного пациента по сравнению с его исходным уровнем.

В некоторых вариантах реализации настоящей заявки предложен способ лечения миелофиброза у пациента, включающий пероральное введение указанному пациенту одной или более лекарственных форм с замедленным высвобождением в виде однократной суточной дозы, содержащей примерно 500 мг

{1- $\{1-[3\text{-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил}]\text{пиперидин-4-ил}\}$ -3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила или его фармацевтически приемлемой соли из расчета на свободное основание; при этом указанный способ приводит к снижению общего балла симптомов (TSS) указанного пациента по сравнению его с исходным уровнем.

В некоторых вариантах реализации настоящей заявки предложен способ лечения миелофиброза у пациента, включающий пероральное введение указанному пациенту одной или более лекарственных форм с замедленным высвобождением в виде однократной суточной дозы, содержащей примерно 400 мг {1- $\{1-[3\text{-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил}]\text{пиперидин-4-ил}\}$ -3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила или его фармацевтически приемлемой соли из расчета на свободное основание; при этом указанный способ приводит к снижению общего балла симптомов (TSS) указанного пациента по сравнению с его исходным уровнем.

В некоторых вариантах реализации способов, описанных в трех предыдущих абзацах, предложены одна или более лекарственных форм с замедленным высвобождением, которые представляют собой шесть лекарственных форм, содержащих примерно 100 мг {1- $\{1-[3\text{-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил}]\text{пиперидин-4-ил}\}$ -3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила или его фармацевтически приемлемой соли из расчета на свободное основание. В некоторых вариантах реализации способов, описанных в трех предыдущих абзацах, предложены одна или более лекарственных форм с замедленным высвобождением, которые представляют собой три лекарственных формы, содержащие примерно 200 мг {1- $\{1-[3\text{-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил}]\text{пиперидин-4-ил}\}$ -3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила или его фармацевтически приемлемой соли из расчета на свободное основание. В некоторых вариантах реализации способов, описанных в трех предыдущих абзацах, предложены одна или более лекарственных форм с замедленным высвобождением, которые представляют собой две лекарственных формы, содержащие примерно 300 мг {1- $\{1-[3\text{-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил}]\text{пиперидин-4-ил}\}$ -3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила или его фармацевтически приемлемой соли из расчета на свободное основание. В некоторых вариантах реализации способов, описанных в трех предыдущих абзацах, предложена одна или более лекарственных форм с замедленным высвобождением, которая представляет собой одну лекарственную форму, содержащую примерно 600 мг {1- $\{1-[3\text{-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил}]\text{пиперидин-4-ил}\}$ -3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила или его фармацевтически приемлемой соли из расчета на свободное основание.

В некоторых вариантах реализации "общий балл симптомов (TSS)" относится к TSS, полученному из модифицированной электронной формы-дневника оценки симптомов миелофиброза (MFSAF; англ.: modified myelofibrosis symptom assessment form) (например, версия 3.0) по сравнению с исходным состоянием (исходное состояние представляет собой исходный TSS пациента до лечения). В некоторых вариантах реализации миелофиброз представляет собой первичный миелофиброз (ПМФ), миелофиброз, вызванный истинной полицитемией, или миелофиброз, вызванный эссенциальной тромбоцитемией.

В настоящем изобретении также предложен способ лечения аутоиммунного заболевания, рака, миелопролиферативного нарушения, воспалительного заболевания, заболевания, связанного с резорбцией костной ткани, или отторжения трансплантата органа у нуждающегося в этом пациента, включающий пероральное введение указанному пациенту однократной суточной дозы, содержащей от примерно 400 мг до примерно 600 мг {1- $\{1-[3\text{-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил}]\text{пиперидин-4-ил}\}$ -3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила или его фармацевтически приемлемой соли из расчета на свободное основание, при этом указанная доза включает одну или более лекарственных форм с замедленным высвобождением, каждая из которых содержит {1- $\{1-[3\text{-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил}]\text{пиперидин-4-ил}\}$ -3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил или его фармацевтически приемлемую соль; при этом указанный способ приводит к уменьшению анемии.

В настоящем изобретении также предложен способ лечения аутоиммунного заболевания, рака, миелопролиферативного нарушения, воспалительного заболевания, заболевания, связанного с резорбцией костной ткани, или отторжения трансплантата органа у нуждающегося в этом пациента, где указанный способ включает пероральное введение указанному пациенту одной или более лекарственных форм с замедленным высвобождением в виде однократной суточной дозы, содержащей примерно 600 мг {1- $\{1-[3\text{-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил}]\text{пиперидин-4-ил}\}$ -3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила или его фармацевтически приемлемой соли из расчета на свободное основание; при этом указанный способ приводит к уменьшению анемии.

В настоящем изобретении также предложен способ лечения аутоиммунного заболевания, рака, миелопролиферативного нарушения, воспалительного заболевания, заболевания, связанного с резорбцией костной ткани, или отторжения трансплантата органа у нуждающегося в этом пациента, где указанный способ включает пероральное введение указанному пациенту одной или более лекарственных форм с замедленным высвобождением в виде однократной суточной дозы, содержащей примерно 500 мг {1- $\{1-[3\text{-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил}]\text{пиперидин-4-ил}\}$ -3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-

пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила или его фармацевтически приемлемой соли из расчета на свободное основание; при этом указанный способ приводит к уменьшению анемии.

В настоящем изобретении также предложен способ лечения аутоиммунного заболевания, рака, миелопролиферативного нарушения, воспалительного заболевания, заболевания, связанного с резорбцией костной ткани, или отторжения трансплантата органа у нуждающегося в этом пациента, где указанный способ включает пероральное введение указанному пациенту одной или более лекарственных форм с замедленным высвобождением в однократной суточной дозе, содержащей примерно 400 мг {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила или его фармацевтически приемлемой соли из расчета на свободное основание; при этом указанный способ приводит к уменьшению анемии. В некоторых вариантах реализации предложены одна или более лекарственных форм с замедленным высвобождением, которые представляют собой шесть лекарственных форм, содержащих примерно 100 мг {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила или его фармацевтически приемлемой соли из расчета на свободное основание. В некоторых вариантах реализации предложены одна или более лекарственных форм с замедленным высвобождением, которые представляют собой три лекарственных формы, содержащие примерно 200 мг {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила или его фармацевтически приемлемой соли из расчета на свободное основание. В некоторых вариантах реализации предложены одна или более лекарственных форм с замедленным высвобождением, которые представляют собой две лекарственных формы, содержащие примерно 300 мг {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила или его фармацевтически приемлемой соли из расчета на свободное основание. В некоторых вариантах реализации предложена одна или более лекарственных форм с замедленным высвобождением, которая представляет собой одну лекарственную форму, содержащую примерно 600 мг {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила или его фармацевтически приемлемой соли из расчета на свободное основание.

Уменьшение анемии относится к уменьшению, наблюдаемому для вводимой два раза в сутки дозы, содержащей 200 мг {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила или его фармацевтически приемлемой соли из расчета на свободное основание, при этом указанная доза включает одну или более лекарственных форм с замедленным высвобождением, каждая из которых содержит {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил или его фармацевтически приемлемую соль.

Соединение формулы I представляет собой ингибитор JAK. Селективный ингибитор JAK1 представляет собой соединение, которое ингибирует активность JAK1 преимущественно перед другими Янус-киназами. JAK1 играет центральную роль в ряде сигнальных путей цитокинов и факторов роста, которые, при дисрегуляции, могут приводить к болезненным состояниям или способствовать им. Например, уровни ИЛ-6 повышены при ревматоидном артрите, заболевании, при котором, как полагают, он имеет неблагоприятные эффекты (Fonesca, J.E. et al., *Autoimmunity Reviews*, 8:538-42, 2009). Поскольку ИЛ-6 передает сигнал, по меньшей мере отчасти, посредством JAK1, антагонистическое воздействие на ИЛ-6, прямо или косвенно путем ингибирования JAK1, как ожидается, обеспечит клинический результат (Guschin, D., N., et al *Embo J* 14:1421, 1995; Smolen, J. S., et al. *Lancet* 371:987, 2008). Кроме того, при некоторых видах рака JAK1 является мутантной, что приводит к конститутивному нежелательному росту и выживанию опухолевых клеток (Mullighan CG, *Proc Natl Acad Sci U S A.* 106:9414-8, 2009; Flex E., et al. *J Exp Med.* 205:751-8, 2008). При других аутоиммунных заболеваниях и раковых заболеваниях повышенные системные уровни воспалительных цитокинов, которые активируют JAK1, также могут способствовать заболеванию и/или ассоциированным симптомам. Таким образом, пациенты с указанными заболеваниями могут получить положительный эффект вследствие ингибирования JAK1. Селективные ингибиторы JAK1 могут быть эффективными и одновременно позволяют избегать необязательных и потенциально нежелательных эффектов ингибирования других JAK-киназ.

Селективные ингибиторы JAK1, по сравнению с другими JAK-киназами, могут иметь несколько терапевтических преимуществ перед менее селективными ингибиторами. Что касается селективности в отношении JAK2, ряд важных цитокинов и факторов роста передают сигнал посредством JAK2, например, эритропоэтин (Эпо) и тромбопоэтин (Тпо) (Parganas E, et al. *Cell.* 93:385-95, 1998). Эпо представляет собой ключевой фактор роста для выработки красных кровяных клеток; следовательно, недостаточность Эпо-зависимой передачи сигнала может приводить к сокращению числа красных кровяных клеток и анемии (Kaushansky K, *NEJM* 354:2034-45, 2006). Тпо, другой пример JAK2-зависимого фактора роста, играет центральную роль в контроле пролиферации и созревания мегакариоцитов - клеток, из которых вырабатываются тромбоциты (Kaushansky K, *NEJM* 354:2034-45, 2006). Таким образом, уменьшение передачи сигнала Тпо приведет к уменьшению числа мегакариоцитов (мегакариоцитопения) и снижению

числа циркулирующих тромбоцитов (тромбоцитопения). Это может приводить к нежелательным и/или неконтролируемым кровотечениям. Уменьшение ингибирования других JAK, таких как JAK3 и Tyk2, также может быть целесообразным, поскольку люди, испытывающие недостаток в функциональном варианте указанных киназ, как было показано, страдают от многочисленных болезней, таких как тяжелый комбинированный иммунодефицит или синдром гипериммуноглобулинемии E (Minegishi, Y, et al. *Immunity* 25:745-55, 2006; Macchi P, et al. *Nature*. 377:65-8, 1995). В силу указанных фактов, ингибитор JAK1 с пониженным сродством к другим JAK будет иметь значительные преимущества перед менее селективным ингибитором в отношении снижения побочных эффектов, включая подавление иммунитета, анемию и тромбоцитопению.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способам лечения JAK-ассоциированного заболевания или расстройства у индивидуума (например, пациента) путем введения индивидууму, нуждающемуся в таком лечении, лекарственной формы с замедленным высвобождением согласно настоящему изобретению. JAK-ассоциированное заболевание может включать любое заболевание, расстройство или состояние, которое прямо или косвенно связано с экспрессией или активностью JAK, включая гиперэкспрессию и/или аномальные уровни активности. JAK-ассоциированное заболевание также может включать любое заболевание, расстройство или состояние, которое может быть предотвращено, облегчено или вылечено путем модулирования активности JAK.

Примеры JAK-ассоциированных заболеваний включают заболевания, затрагивающие иммунную систему, включая, например, отторжение трансплантата органа (например, отторжение аллотрансплантата и реакцию "трансплантат против хозяина").

Дальнейшие примеры JAK-ассоциированных заболеваний включают аутоиммунные заболевания, такие как рассеянный склероз, ревматоидный артрит, ювенильный артрит, псориаз, псориатический артрит, диабет I типа, волчанка, псориаз, воспалительное заболевание кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, миастения гравис, иммуноглобулиновые нефропатии, миокардит, аутоиммунные заболевания щитовидной железы, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и т.п. В некоторых вариантах реализации аутоиммунное заболевание представляет собой аутоиммунное буллезное поражение кожи, такое как обыкновенная пузырчатка (PV) или буллезный пемфигоид (BP).

Дальнейшие примеры JAK-ассоциированных заболеваний включают аллергические состояния, такие как астма, пищевая аллергия, экзематозный дерматит, контактный дерматит, атопический дерматит (атопическая экзема) и ринит. Дальнейшие примеры JAK-ассоциированных заболеваний включают заболевания, вызываемые вирусами, такими как вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ), гепатит В, гепатит С, ВИЧ, Т-лимфотропный вирус человека 1 типа (HTLV 1), вирус ветряной оспы (ВВО) и вирус папилломы человека (ВПЧ).

Дальнейшие примеры JAK-ассоциированного заболевания включают заболевания, ассоциированные с обновлением хряща, например, подагрический артрит, септический или инфекционный артрит, реактивный артрит, рефлекторную симпатическую дистрофию, альгодистрофию, синдром Титце, артропатию реберных костей, эндемичный деформирующий остеоартрит, болезнь Мселени (Mseleni disease), болезнь Хандигоду (Handigodu disease), дистрофию на фоне фибромиалгии, системную красную волчанку, склеродермию или анкилозирующий спондилит.

Дальнейшие примеры JAK-ассоциированного заболевания включают врожденные дефекты хрящевой ткани, включая наследственный хондролит, хондродисплазии и псевдохондродисплазии (например, микроотию, анотию и метафизарную хондродисплазию).

Дальнейшие примеры JAK-ассоциированных заболеваний или состояний включают кожные заболевания, такие как псориаз (например, обыкновенный псориаз), атопический дерматит, кожную сыпь, раздражение кожи, сенсibilизацию кожи (например, контактный дерматит или аллергический контактный дерматит). Например, некоторые вещества, включая некоторые фармацевтические препараты при местном применении, могут вызвать сенсibilизацию кожи. В некоторых вариантах реализации совместное введение или последовательное введение по меньшей мере одного ингибитора JAK согласно настоящему изобретению вместе с агентом, вызывающим нежелательную сенсibilизацию, может оказать благоприятный эффект при лечении такой нежелательной сенсibilизации или дерматита. В некоторых вариантах реализации заболевание кожи лечат с помощью местного введения по меньшей мере одного ингибитора JAK согласно настоящему изобретению.

В других вариантах реализации JAK-ассоциированное заболевание представляет собой рак, включая виды рака, характеризующиеся как твердые опухоли (например, рак предстательной железы, рак почки, рак печени, рак поджелудочной железы, рак желудка, рак молочной железы, рак легкого, раковые заболевания головы и шеи, рак щитовидной железы, глиобластома, саркома Капоши, болезнь Кастлемана, лейомиосаркома матки, меланома и т.д.), гематологические раковые заболевания (например, лимфома, лейкоз, такой как острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), острый миелогенный лейкоз (ОМЛ) или множественная миелома) и рак кожи, такой как кожная Т-клеточная лимфома (КТКЛ) и кожная В-клеточная лимфома. Примеры КТКЛ включают синдром Сезари и грибвидный микоз.

В некоторых вариантах реализации лекарственные формы, описанные в настоящем документе, или в комбинации с другими ингибиторами JAK, такими как описанные в заявке на патент США №

11/637545, полное содержание которой включено в настоящее описание посредством ссылки, могут применяться для лечения раковых заболеваний, ассоциированных с воспалением. В некоторых вариантах реализации рак ассоциирован с воспалительным заболеванием кишечника. В некоторых вариантах реализации воспалительное заболевание кишечника представляет собой язвенный колит. В некоторых вариантах реализации воспалительное заболевание кишечника представляет собой болезнь Крона. В некоторых вариантах реализации рак, ассоциированный с воспалением, представляет собой рак, ассоциированный с колитом. В некоторых вариантах реализации рак, ассоциированный с воспалением, представляет собой рак толстой кишки или рак толстой и прямой кишки. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой рак желудка, карциноидную опухоль желудочно-кишечного тракта, стромальную опухоль желудочно-кишечного тракта (GIST), аденокарциному, рак тонкой кишки или рак прямой кишки.

ЯК-ассоциированные заболевания могут дополнительно включать заболевания, характеризующиеся экспрессией мутантных ЯК2, таких как те, которые имеют по меньшей мере одну мутацию в псевдокиназном домене (например, ЯК2V617F); мутантных ЯК2, имеющих по меньшей мере одну мутацию вне псевдокиназного домена; мутантных ЯК1; мутантных ЯК3; мутантных рецепторов эритропоэтина (EPOR); или нарушенной экспрессией CRLF2.

ЯК-ассоциированные заболевания могут дополнительно включать миелопролиферативные нарушения (МПН), такие как истинная полицитемия (ИП), эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ), миелофиброз на фоне миелоидной метаплазии (МММ), первичный миелофиброз (ПМФ), хронический миелогенный лейкоз (ХМЛ), хроническая миеломоноцитарная лейкемия (ХММЛ), гиперэозинофильный синдром (ГЭС), системный мастоцитоз (СМ) и т.п. В некоторых вариантах реализации миелопролиферативное нарушение представляет собой миелофиброз (например, первичный миелофиброз (ПМФ) или миелофиброз, вызванный истинной полицитемией/эссенциальной тромбоцитемией (пост-ИП/ЭТ МФ)). В некоторых вариантах реализации миелопролиферативное нарушение представляет собой миелофиброз, вызванный эссенциальной тромбоцитемией (пост-ЭТ). В некоторых вариантах реализации миелопролиферативное нарушение представляет собой миелофиброз, вызванный истинной полицитемией (пост-ИП МФ).

В некоторых вариантах реализации лекарственные формы, описанные в настоящем документе, могут применяться для лечения легочной артериальной гипертензии.

Настоящее изобретение дополнительно относится к способу лечения дерматологических побочных эффектов, вызванных другими фармацевтическими препаратами, путем введения лекарственных форм согласно настоящему изобретению. Например, многочисленные фармацевтические агенты приводят к нежелательным аллергическим реакциям, которые могут проявляться в виде угревидной сыпи или ассоциированного дерматита. Примеры фармацевтических агентов, которые имеют такие нежелательные побочные эффекты, включают противораковые лекарственные средства, такие как гефитиниб, цетуксимаб, эрлотиниб и т.п. Лекарственные формы согласно настоящему изобретению могут быть введены системно в комбинации с (например, одновременно или последовательно) фармацевтическим агентом, имеющим нежелательный дерматологический побочный эффект.

Дополнительно ЯК-ассоциированные заболевания включают воспаление и воспалительные заболевания. Примеры воспалительных заболеваний включают саркоидоз, воспалительные заболевания глаз (например, ирит, увеит, склерит, конъюнктивит или ассоциированные заболевания), воспалительные заболевания дыхательных путей (например, верхних дыхательных путей, включая нос и носовые пазухи, такие как ринит или синусит, или нижних дыхательных путей, включая бронхит, хроническую обструктивную болезнь легких и т.п.), воспалительную миопатию, такую как миокардит, и другие воспалительные заболевания. В некоторых вариантах реализации воспалительное заболевание глаз представляет собой блефарит.

Лекарственные формы, описанные в настоящем документе, также могут применяться для лечения ишемически-реперфузионных повреждений или заболевания или состояния, связанного с воспалительным ишемическим событием, таким как инсульт или остановка сердца. Лекарственные формы, описанные в настоящем документе, также могут применяться для лечения болезненного состояния, обусловленного эндотоксином (например, осложнений после операции шунтирования или хронического эндотоксикоза, способствующего хронической сердечной недостаточности). Лекарственные формы, описанные в настоящем документе, также могут применяться для лечения анорексии, кахексии или утомления, такого как обусловленное или ассоциированное с раком. Лекарственные формы, описанные в настоящем документе, также могут применяться для лечения рестеноза, склеродермита или фиброза. Лекарственные формы, описанные в настоящем документе, также могут применяться для лечения состояний, ассоциированных с гипоксией или астроглиозом, таких как, например, диабетическая ретинопатия, рак или нейродегенерация. См., например, Dudley, A.C. et al. *Biochem. J.* 2005, 390(Pt 2):427-36 и Sriram, K. et al. *J. Biol. Chem.* 2004, 279(19): 19936-47. Epub 2004 Mar 2, полное содержание которых включено в настоящее описание посредством ссылки. Ингибиторы ЯК, описанные в настоящем документе, могут применяться для лечения болезни Альцгеймера.

Лекарственные формы, описанные в настоящем документе, также могут применяться для лечения других воспалительных заболеваний, таких как синдром системной воспалительной реакции (ССВР) и септический шок.

Лекарственные формы, описанные в настоящем документе, также могут применяться для лечения подагры и увеличенного размера предстательной железы, вызванного, например, доброкачественной гипертрофией предстательной железы или доброкачественной гиперплазией предстательной железы.

Дополнительно JAK-ассоциированные заболевания включают заболевания, связанные с резорбцией костной ткани, такие как остеопороз, остеоартрит. Резорбция костной ткани также может быть ассоциирована с другими состояниями, такими как гормональный дисбаланс и/или гормональная терапия, аутоиммунное заболевание (например, костный саркоидоз) или рак (например, миелома). Уменьшение резорбции костной ткани за счет соединения формулы I, может составлять примерно 10%, примерно 20%, примерно 30%, примерно 40%, примерно 50%, примерно 60%, примерно 70%, примерно 80% или примерно 90%.

В некоторых вариантах реализации лекарственные формы, описанные в настоящем документе, также могут применяться для лечения синдрома сухого глаза (dry eye disorder). В настоящем описании "синдром сухого глаза" охватывает болезненные состояния, резюмированные в недавнем официальном докладе о работе семинара, посвященного синдрому сухого глаза (DEWS; англ.: dry eye workshop), который определил синдром сухого глаза как "многофакторное заболевание слез и глазной поверхности, которое приводит к симптомам дискомфорта, нарушения зрения и нестабильности слезной пленки с возможным повреждением глазной поверхности. Указанное заболевание сопровождается повышенной осмолярностью слезной пленки и воспалением глазной поверхности". Lemp, "The Definition and Classification of Dry Eye Disease: Report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye Workshop", *The Ocular Surface*, 5(2), 75-92 April 2007, полное содержание которого включено в настоящее описание посредством ссылки. В некоторых вариантах реализации синдром сухого глаза выбран из синдрома сухого глаза с водным дефицитом слезной жидкости (ADDE; англ.: aqueous-deficient dry eye), или синдрома испаряющегося сухого глаза, или их соответствующих комбинаций. В некоторых вариантах реализации синдром сухого глаза представляет собой синдром сухого глаза Шегрена (SSDE). В некоторых вариантах реализации синдром сухого глаза не является синдромом сухого глаза Шегрена (NSSDE).

В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ лечения конъюнктивита, увеита (включая хронический увеит), хориоидита, ретинита, циклита, склеритита, эписклерита или ирита; лечения воспаления или боли, связанных с пересадкой роговицы, LASIK (лазерной кератопластикой in situ), фоторефрактивной кератэктомией или LASEK (лазерной субэпителиальной кератопластикой); замедления потери остроты зрения, связанной с пересадкой роговицы, LASIK, фоторефрактивной кератэктомией или LASEK; или ингибирования отторжения трансплантата у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту лекарственной формы согласно настоящему изобретению.

Более того, лекарственные формы согласно настоящему изобретению или в комбинации с другими ингибиторами JAK, такими как описанные в заявке на патент США № 11/637545, полное содержание которой включено в настоящее описание посредством ссылки, могут применяться для лечения респираторной дисфункции или недостаточности, ассоциированной с вирусной инфекцией, такой как грипп и тяжелый острый респираторный синдром (ТОРС).

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложена лекарственная форма, описанная в любом из вариантов реализации настоящего документа, для применения в способе лечения любого из заболеваний или расстройств, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено применение лекарственной формы, описанной в любом из вариантов реализации настоящего документа, для получения лекарственного средства для применения в способе лечения любого из заболеваний или расстройств, описанных в настоящем документе.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложена лекарственная форма, описанная в настоящем документе, или ее фармацевтически приемлемая соль, для применения в способе модулирования JAK1. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения также предложено применение лекарственной формы, описанной в настоящем документе, или ее фармацевтически приемлемой соли, для получения лекарственного средства для применения в способе модулирования JAK1.

В настоящем описании термин "индивидуум" представляет собой человека. В некоторых вариантах реализации человек представляет собой взрослого субъекта.

В настоящем описании термин "лечение" или "способ лечения" относится к одному или более (1) сдерживанию заболевания; например, сдерживанию заболевания, состояния или расстройства у индивидуума, который испытывает или демонстрирует патологию или симптоматику заболевания, состояния или расстройства (т.е. прекращению дальнейшего развития патологии и/или симптоматики); и (2) облегчению заболевания; например, облегчению заболевания, состояния или расстройства у индивидуума, который испытывает или демонстрирует патологию или симптоматику заболевания, состояния или расстройства (т.е. способствованию регрессии патологии и/или симптоматики), такому как уменьшение тяжести заболевания.

Комбинированная терапия

Один или более дополнительных фармацевтических агентов, таких как, например, химиотерапевтические, противовоспалительные агенты, стероиды, иммуносупрессоры, а также ингибиторы киназ Vcr-Abl, Flt-3, RAF и FAK, такие как, например, описанные в WO 2006/056399, полное содержание которого

включено в настоящее описание посредством ссылки, или другие агенты могут применяться в комбинации с лекарственными формами, описанными в настоящем документе, для лечения JAK-ассоциированных заболеваний, расстройств или состояний. Один или более дополнительных фармацевтических агентов могут быть введены пациенту одновременно или последовательно.

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

Примеры стероидов включают кортикостероиды, такие как дексаметазон или преднизон.

Примеры ингибиторов Bcr-Abl включают соединения и их фармацевтически приемлемые соли родов и видов, описанных в патенте США № 5521184, WO 04/005281 и заявке на патент США № 60/578491, полное содержание каждого из которых включено в настоящее описание посредством ссылки.

Примеры подходящих ингибиторов Flt-3 включают соединения и их фармацевтически приемлемые соли, описанные в WO 03/037347, WO 03/099771 и WO 04/046120, полное содержание каждого из которых включено в настоящее описание посредством ссылки.

Примеры подходящих ингибиторов RAF включают соединения и их фармацевтически приемлемые соли, описанные в WO 00/09495 и WO 05/028444, полное содержание каждого из которых включено в настоящее описание посредством ссылки.

Примеры подходящих ингибиторов FAK включают соединения и их фармацевтически приемлемые соли, описанные в документах WO 04/080980, WO 04/056786, WO 03/024967, WO 01/064655, WO 00/053595 и WO 01/014402, полное содержание каждого из которых включено в настоящее описание посредством ссылки.

В некоторых вариантах реализации одна или более лекарственных форм согласно настоящему изобретению могут применяться в комбинации с одним или более другими ингибиторами киназ, включая иматиниб, в частности, для лечения пациентов, резистентных к иматинибу или другим ингибиторам киназ.

В некоторых вариантах реализации одна или более лекарственных форм согласно настоящему изобретению могут применяться в комбинации с химиотерапевтическими средствами при лечении рака, такого как множественная миелома, и могут улучшить ответ на терапию по сравнению с ответом на химиотерапевтический агент сам по себе без обострения токсических эффектов последнего. Примеры дополнительных фармацевтических агентов, применяемых при лечении множественной миеломы, например, могут включать, но не ограничиваются перечисленными, мелфалан, мелфалан и преднизон [МП], доксорубин, дексаметазон и Велкейд (бортезомиб). Другие дополнительные агенты, применяемые при лечении множественной миеломы, включают ингибиторы киназ Bcr-Abl, Flt-3, RAF и FAK. Дополнительные или синергические эффекты являются желательными результатами комбинирования лекарственной формы согласно настоящему изобретению с дополнительным агентом. Более того, устойчивость клеток множественной миеломы к таким агентам, как дексаметазон, может быть обратимой при лечении с применением лекарственной формы согласно настоящему изобретению. Указанные агенты можно комбинировать с соединениями согласно настоящему изобретению в лекарственной форме с однократным или непрерывным высвобождением, или указанные агенты можно вводить одновременно или последовательно в виде отдельных лекарственных форм.

В некоторых вариантах реализации кортикостероид, такой как дексаметазон, вводят пациенту в комбинации с лекарственной формой согласно настоящему изобретению, при этом дексаметазон вводят периодически в противоположность непрерывному введению.

В некоторых других вариантах реализации комбинации одного или более ингибиторов JAK согласно настоящему изобретению с другими терапевтическими агентами могут быть введены пациенту до, во время и/или после трансплантации костного мозга или трансплантации стволовых клеток.

В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент представляет собой ацетонид флуоцинолона (Retisert®) или римексолон (AL-2178, Vexol, Alcon).

В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент представляет собой циклоспорин (Restasis®).

В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент представляет собой кортикостероид. В некоторых вариантах реализации кортикостероид представляет собой триамцинолон, дексаметазон, флуоцинолон, кортизон, преднизолон или флуметолон (flumetholone).

В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент выбран из дегидрекса (Dehydrex™, Holies Labs), цивамида (Civamide, Opko), гиалуроната натрия (Vismed, Lantibio/TRB Chemedia), циклоспорина (ST-603, Sirion Therapeutics), ARG101(T) (тестостерона, Argentis), AGR1012(P) (Argentis), экабета натрия (Senju-Ista), гефарната (Santen), 15-(s)-гидроксиэйкозатетраеновой кислоты (15(S)-HETE), цевилемина (cevimine), доксициклина (ALTY-0501, Alacrity), миноциклина, идестрина (iDestrin™, NP50301, Nascent Pharmaceuticals), циклоспорина А (Nova22007, Novagali), окситетрациклина (дурамицина, MOLI1901, Lantibio), CF101 (2S,3S,4R,5R)-3,4-дигидрокси-5-[6-[(3-йодфенил)метиламино]пурин-9-ил]-N-метилоксолан-2-карбамила, Can-Fite Biopharma), воклоспорина (LX212 или LX214, Lux Biosciences), ARG103 (Argentis), RX-10045 (synthetic resolvin analog, Resolvix), DYN15 (Dyanmis Therapeutics), ривог-

литазона (DE011, Daiichi Sanko), TB4 (RegeneRx), OPH-01 (Ophthalmis Monaco), PCS101 (Pericor Science), REV1-31 (Evolutec), лакритина (Lacritin, Senju), ребамипида (Otsuka-Novartis), OT-551 (Othera), PAI-2 (University of Pennsylvania и Temple University), пилокарпина, такролимуса, пимекролимуса (AMS981, Novartis), лотепреднола этабоната, ритуксимаба, тетранатрия диквафозола (INS365, Inspire), KLS-0611 (Kissei Pharmaceuticals), дегидроэпиандростерона, анакинры, эфализумаба, микофенолята натрия, этанерцепта (Embrel®), гидроксихлорохина, NGX267 (TorreyPines Therapeutics), актемры, гемцитабина, оксалиплатина, L-аспарагиназы или талидомида.

В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор ангиогенеза, агонист холинэргического рецептора, модулятор рецептора TRP-1, блокатор кальциевых каналов, стимулятор секреции муцина, стимулятор MUC1, ингибитор кальциневрина, кортикостероид, агонист рецептора P2Y2, агонист мускаринового рецептора, ингибитор mTOR, альтернативный ингибитор JAK, ингибитор киназы Vcr-Abl, ингибитор киназы Flt-3, ингибитор киназы RAF и ингибитор киназы FAK, такие как, например, описанные в публикации WO 2006/056399, полное содержание которой включено в настоящее описание посредством ссылки. В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент представляет собой производное тетрациклина (например, миноциклин или доксициклин). В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент связывается с FKBP12.

В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент представляет собой алкилирующий агент или ДНК-сшивающий агент; антиметаболит/деметилирующий агент (например, 5-фторурацил, капецитабин или азацитидин); препарат антигормональной терапии (например, антагонист рецептора гормона, селективный модулятор рецепторов эстрогена (SERM) или ингибитор ароматазы); ингибитор митоза (например, винкристин или паклитаксел); ингибитор топоизомеразы (I или II) (например, митоксантрон и иринотекан); индукторы апоптоза (например, АВТ-737); терапевтические нуклеиновые кислоты (например, антисмысловые или интерферирующие РНК); лиганды ядерного рецептора (например, агонисты и/или антагонисты: полностью транс-ретиноевая кислота или бексаротен); эпигенетические специфические агенты, такие как: ингибиторы гистондеацетилазы (например, вориностат), гипометилирующие агенты (например, децитабин); регуляторы стабильности белков, такие как ингибиторы Hsp90, убиквитин и/или убиквитинподобные конъюгированные или деконъюгированные молекулы; или ингибиторы EGFR (эрлотиниб).

В некоторых вариантах реализации дополнительный(е) терапевтический(е) агент(ы) представляет(ют) собой глазные капли, уменьшающие раздражение (также известные как "искусственные слезы"), которые включают, но не ограничиваются перечисленными, композиции, содержащие поливиниловый спирт, гидроксипропилметилцеллюлозу, глицерин, полиэтиленгликоль (например, ПЭГ 400) или карбоксиметилцеллюлозу. Искусственные слезы могут помочь в лечении синдрома сухого глаза за счет компенсации пониженного увлажнения и смазывающей способности слезной пленки. В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент представляет собой муколитическое средство, такое как N-ацетил-цистеин, который может взаимодействовать с мукопротеинами и, следовательно, уменьшать вязкость слезной пленки.

В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент включает антибиотик, противовирусное средство, противогрибковое средство, анестетик, противовоспалительные агенты, включая стероидные и нестероидные противовоспалительные средства, и противоаллергические агенты. Примеры подходящих лекарственных средств включают аминогликозиды, такие как амикацин, гентамицин, тобрамицин, стрептомицин, нетилмицин и канамицин; фторхинолоны, такие как цiproфлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин, тровафлоксацин, ломефлоксацин, левофлоксацин и эноксацин; нафтиридины; сульфонамиды; полимиксин; хлорамфеникол; неомицин; парамомидин; колистиметат; бацитрацин; ванкомицин; тетрациклины; рифампицин и его производные "рифампины"; циклосерин; бета-лактамы; цефалоспорины; амфотерицины; флуконазол; флуцитозин; натамицин; миконазол; кетоконазол; кортикостероиды; диклофенак; флурбипрофен; кеторолак; супрофен; хромолин; лодоксамид; левокабастин; нафазолин; антазолин; фенирамин или азалидные антибиотики.

Также необходимо принять во внимание, что некоторые признаки настоящего изобретения, которые для наглядности описаны в контексте отдельных вариантов реализации, также могут быть обеспечены в комбинации в едином варианте реализации (как если бы описание вариантов реализации настоящего изобретения было записано в виде множества зависимых пунктов формулы изобретения).

Пример 1. Получение составов с замедленным высвобождением.

Таблетки с замедленным высвобождением были получены со вспомогательными веществами, взятыми в количествах, представленных ниже в таблице. Протокол А использовали для таблеток SR1, Протокол В использовали для таблеток SR2, Протокол С использовали для таблеток SR3 и таблеток SR, содержащих 25 мг, и протокол D использовали для таблеток SR4.

Протокол А.

Этап 1. По отдельности просеивают соль соединения формулы I с адипиновой кислотой, микрокристаллическую целлюлозу, гипромеллозу (Methocel K100 LV и Methocel K4M) и моногидрат лактозы.

Этап 2. Материал, просеянный этапе 1, переносят в подходящий смеситель и перемешивают.

Этап 3. Смесь, полученную на этапе 2, переносят в подходящий гранулятор и перемешивают.

Этап 4. Добавляют очищенную воду при перемешивании.

Этап 5. Переносят гранулы, полученные на этапе 4, в подходящую сушилку и высушивают до тех пор, пока потери при сушке не станут менее чем 3%.

Этап 6. Просеивают гранулы, полученные на этапе 5.

Этап 7. Смешивают просеянный стеарат магния с гранулами, полученными на этапе 6, в подходящем смесителе.

Этап 8. Прессуют конечную смесь, полученную на этапе 7, на подходящем роторном таблеточном прессе.

Протокол В.

Этап 1. По отдельности просеивают соль соединения формулы I с адипиновой кислотой, микрокристаллическую целлюлозу, гипромеллозу и прежелатинизированный крахмал.

Этап 2. Переносят просеянный на этапе 1 материал в подходящий смеситель и перемешивают.

Этап 3. Переносят смесь, полученную на этапе 2, в подходящий гранулятор и перемешивают.

Этап 4. Добавляют очищенную воду при перемешивании.

Этап 5. Переносят гранулы, полученные на этапе 4, в подходящую сушилку и высушивают до тех пор, пока потери при сушке не станут менее чем 3%.

Этап 6. Просеивают гранулы, полученные на этапе 5.

Этап 7. По отдельности просеивают оксид полиэтилена, бутилгидрокситолуол и коллоидный диоксид кремния.

Этап 8. Переносят гранулы, полученные на этапе 6, и материал, полученный на этапе 7, в подходящий смеситель и перемешивают.

Этап 9. Добавляют просеянный стеарат магния к материалу, полученному на этапе 8, и продолжают перемешивание.

Этап 10. Прессуют конечную смесь, полученную на этапе 9, на подходящем роторном таблеточном прессе.

Протокол С.

Этап 1. По отдельности просеивают моногидрат лактозы, соль соединения формулы I с адипиновой кислотой, микрокристаллическую целлюлозу и гипромеллозу через подходящее сито.

Этап 2. Переносят просеянный материал, полученный на этапе 1, в подходящий смеситель и перемешивают.

Этап 3. Переносят смесь, полученную на этапе 2, в подходящий гранулятор и перемешивают.

Этап 4. Добавляют очищенную воду при перемешивании. Этап 5. Просеивают влажные гранулы через подходящее сито.

Этап 6. Переносят гранулы, полученные на этапе 5, в подходящую сушилку и высушивают до тех пор, пока потери при сушке не станут менее чем 3%.

Этап 7. Измельчают гранулы, полученные на этапе 6.

Этап 8. Смешивают просеянный стеарат магния с гранулами, полученными на этапе 7, в подходящем смесителе.

Этап 9. Прессуют конечную смесь, полученную на этапе 8, на подходящем роторном таблеточном прессе.

Протокол D.

Этап 1. По отдельности просеивают прежелатинизированный крахмал, соль соединения формулы I с адипиновой кислотой, гипромеллозу и часть необходимого количества микрокристаллической целлюлозы через подходящее сито.

Этап 2. Переносят просеянный на этапе 1 материал в подходящий смеситель и перемешивают.

Этап 3. Переносят смесь, полученную на этапе 2, в подходящий гранулятор и перемешивают.

Этап 4. Добавляют очищенную воду при перемешивании.

Этап 5. Просеивают влажные гранулы через подходящее сито.

Этап 6. Переносят гранулы, полученные на этапе 5, в подходящую сушилку и высушивают до тех пор, пока потери при сушке не станут менее чем 3%.

Этап 7. Измельчают гранулы, полученные на этапе 6.

Этап 8. Просеивают оставшуюся часть микрокристаллической целлюлозы и половину количества бикарбоната натрия.

Этап 9. Переносят гранулы, измельченные на этапе 7, и материалы, просеянные на этапе 8, в подходящий смеситель и перемешивают.

Этап 10. Просеивают оставшуюся часть бикарбоната натрия и перемешивают со смесью, полученной на этапе 9.

Этап 11. Просеивают стеарат магния и перемешивают со смесью, полученной на этапе 10.

Этап 12. Прессуют конечную смесь, полученную на этапе 11, на подходящем роторном таблеточном прессе.

SR1: состав таблеток с замедленным высвобождением, содержащих 100 мг

Компонент	Назначение	Масса (мг/таблетка)	Состав (масс. %)
Соль соединения формулы I с адипиновой кислотой ^a	Активное вещество	126,42 ^a	21,1
Микрокристаллическая целлюлоза	Наполнитель	60,0	10,0
Гипромеллоза (Methocel K100LV)	Контроль высвобождения	60,0	10,0
Гипромеллоза (Methocel K4M)	Контроль высвобождения	60,0	10,0
Моногидрат лактозы	Наполнитель	290,58	48,4
Стеарат магния ^b	Смазывающее вещество	3,0	0,5
Очищенная вода ^c	Гранулирующая жидкость	в достаточном количестве	--
Итого		600,0	100,0

a Коэффициент пересчета для соли адипиновой кислоты на свободное основание составляет 0,7911

b Добавляют после гранулирования

c Удаляют во время обработки

SR2: состав таблеток с замедленным высвобождением, содержащих 100 мг

Компонент	Назначение	Масса (мг/таблетка)	Состав (масс. %)
Соль соединения формулы I с адипиновой кислотой ^a	Активное вещество	126,4 ^a	21,1
Микрокристаллическая целлюлоза	Наполнитель	180,0	30,0
Гипромеллоза (Methocel K100LV)	Связующее вещество	6,0	1,0
Оксид полиэтилена (Polyox WRS 1105) ^b	Контроль высвобождения	180,0	30,0
Прежелатинизированный крахмал	Наполнитель	101,6	16,9
Коллоидный диоксид кремния ^b	Агент, способствующий скольжению	3,0	0,5
Бутилированный гидрокситолуол ^b	Антиоксидант	0,012	0,002
Стеарат магния ^b	Смазывающее вещество	3,0	0,5
Очищенная вода ^c	Гранулирующая жидкость	в достаточном количестве	--
Итого		600,0	100,0

a Коэффициент пересчета для соли адипиновой кислоты на свободное основание составляет 0,7911

b Добавляют после гранулирования

c Удаляют во время обработки

SR3 (100 мг): состав таблеток с замедленным высвобождением, содержащих 100 мг

Компонент	Назначение	Масса (мг/таблетка)	Состав (масс. %)
Соль соединения формулы I с адипиновой кислотой ^a	Активное вещество	126,4 ^a	21,1
Микрокристаллическая целлюлоза	Наполнитель	108,0	18,0
Гипромеллоза (Methocel K100LV)	Контроль высвобождения	42,0	7,0
Гипромеллоза (Methocel K4M)	Контроль высвобождения	30,0	5,0
Моногидрат лактозы	Наполнитель	290,6	48,4
Стеарат магния ^b	Смазывающее вещество	3,0	0,5
Очищенная вода ^c	Гранулирующая жидкость	в достаточном количестве	--
Итого		600,0	100,0

a Коэффициент пересчета для соли адипиновой кислоты на свободное основание составляет 0,7911

b Добавляют после гранулирования

c Удаляют во время обработки

SR4: состав таблеток с замедленным высвобождением, содержащих 100 мг

Вспомогательное вещество	Назначение	Масса (мг/таблетка)	Состав (масс. %)
Соль соединения формулы I с адипиновой кислотой ^a	Активное вещество	126,4 ^a	21,1
Микрокристаллическая целлюлоза ^d	Наполнитель	104,6	17,4
Гипромеллоза (Methocel K100LV)	Контроль высвобождения	210,0	35,0
Прежелатинизированный крахмал	Наполнитель	60,0	10,0
Бикарбонат натрия ^b	Агент, способствующий прохождению через желудок	96,0	16,0
Стеарат магния ^b	Смазывающее вещество	3,0	0,5
Очищенная вода ^c	Гранулирующая жидкость	в достаточном количестве	--
Итого		600,0	100,0

a Коэффициент пересчета для соли адипиновой кислоты на свободное основание составляет 0,7911

b Добавляют после гранулирования

c Удаляют во время обработки

d Часть добавляют до и часть - после гранулирования

25 мг SR: состав таблеток с замедленным высвобождением, содержащих 25 мг

Компонент	Назначение	Масса (мг/таблетка)	Состав (масс. %)
Соль соединения формулы I с адипиновой кислотой ^a	Активное вещество	31,6 ^a	12,6
Микрокристаллическая целлюлоза	Наполнитель	105,0	42,0
Гипромеллоза (Methocel K100LV)	Контроль высвобождения	25,0	10,0
Гипромеллоза (Methocel K4M)	Контроль высвобождения	25,0	10,0

Моногидрат лактозы	Наполнитель	62,15	24,9
Стеарат магния ^b	Смазывающее вещество	1,25	0,5
Очищенная вода ^c	Гранулирующая жидкость	в достаточном количестве	--
Итого		250,0	100,0

a Коэффициент пересчета для соли адипиновой кислоты на свободное основание составляет 0,7911

b Добавляют после гранулирования

c Удаляют во время обработки

Пример 2. Получение состава IR соединения формулы I.

Состав IR, применяемый в исследованиях согласно примеру 3, получали в виде капсул, содержащих 50 мг, с составом, указанным ниже в таблице, в соответствии с протоколом E, приведенным ниже.

Протокол E.

Этап 1. Предварительно смешивают необходимое количество соли соединения формулы I с адипиновой кислотой и приблизительно равное количество силикатированной микрокристаллической целлюлозы (СМКЦ).

Этап 2. Пропускают смесь, полученную на этапе 1, через подходящее сито (например, 40 меш).

Этап 3. Просеивают оставшееся количество СМКЦ через то же самое сито, используемое на этапе 2.

Этап 4. Перемешивают СМКЦ, просеянную на этапе 3, со смесью, полученной на этапе 2, в подходящем смесителе (например, смесителе Turbula) в течение приблизительно 5 мин.

Этап 5. Заполняют капсулы смесью до достижения необходимой массы содержимого.

ИНГРЕДИЕНТ	МАССОВЫЙ СОСТАВ (%)	КОЛИЧЕСТВО НА ЕДИНИЦУ (мг)
Соль соединения формулы I с адипиновой кислотой	35,11	63,20*
Силикатированная микрокристаллическая целлюлоза, NF (Prosolv SMCC HD 90)	64,89	116,80
ИТОГО	100,00 %	180,00
Капсулы №2, твердый желатин, белые непрозрачные	Нет данных	1 единица

* Соль соединения формулы I с адипиновой кислотой с коэффициентом пересчета для соли 0,7911

Пример 3. Исследование относительной биодоступности лекарственных форм с замедленным высвобождением.

В общей сложности в исследованиях участвовало 72 здоровых взрослых испытуемых в 6 когортах (по 12 человек в когорте) и случайном образом распределенных в когорты, отличающиеся схемой лечения, в соответствии с инструкцией по случайному распределению. Все схемы лечения подразумевали однократное введение соединения формулы I. Период выведения препарата из организма между периодами лечения составлял 7 дней.

Лекарственные формы SR1, SR2, SR3 и SR4 оценивали в когорте 1, когорте 2, когорте 3 и когорте 4, соответственно (см пример 1, в исследовании используют таблетки SR1, SR2, SR3, SR4 и 25 мг SR). Пациенты получали лечение препаратами IR в соответствии перекрестным планированием исследования по трем схемам лечения:

Схема лечения А: 300 мг (6 капсул по 50 капсул) лекарственной формы IR (с немедленным высвобождением), включающей соединение, формулы I, вводили перорально утром натощак по меньшей мере 10 ч.

Схема лечения В: 300 мг (3 таблетки по 100 мг) лекарственной формы SR (с замедленным высвобождением), формулы I, вводили перорально утром натощак по меньшей мере 10 ч.

Схема лечения С: 300 мг (3 таблетки по 100 мг) лекарственной формы SR, включающей соединение, формулы I, вводили перорально после приема пищи с высоким содержанием жира.

Пациенты в когорте 5 получали следующее лечение с перекрестным планированием исследования по двум схемам лечения.

Схема лечения А: 300 мг (3 таблетки по 100 мг соединения формулы I) SR3 вводили перорально утром натощак, по меньшей мере 10 ч.

Схема лечения В: 300 мг (3 таблетки по 100 мг соединения формулы I) SR3 вводили перорально после приема пищи со средним содержанием жира.

Пациенты когорты 6 получили следующее лечение с перекрестным планированием исследования по трем схемам лечения.

Схема лечения А: 50 мг (2 таблетки по 25 мг соединения формулы I (25 мг SR таблетки, указанные

в примере 1)) вводили перорально утром натощак, по меньшей мере 10 ч.

Схема лечения В: 50 мг (2 таблетки по 25 мг соединения формулы I (25 мг SR таблетки, указанные в примере 1)) вводили перорально после приема пищи с высоким содержанием жира.

Схема лечения С: 100 мг (1 таблетка по 100 мг) SR3 вводили перорально утром натощак, по меньшей мере 10 ч.

Образцы крови для определения концентрации в плазме соединения формулы I, отбирали в пробирки Vacutainer® с сиреневой крышкой (K2EDTA) на 0, 0,25, 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 36 и 48 часов после введения лекарства.

Образцы плазмы анализировали с помощью метода валидированного GLP, LC/MS/MS с линейным диапазоном от 5,0 до 5000 нмоль/л. Табл. 1 обобщает точность и аккуратность (CV%) образцов контроля качества анализа при исследовании образцов плазмы в настоящей работе.

Таблица 1

Точность и аккуратность образцов плазмы контроля качества анализа плазмы

Анализируемое вещество (Единица)	QC с низкой достоверностью			QC со средней достоверностью			QC с высокой достоверностью		
	Theo	Точность	CV %	Theo	Точность	CV %	Theo	Точность	CV %
Соединение, формулы I	15,0	99,0 %	4,6 %	250	101 %	4,2 %	4000	99,5 %	2,2 %

CV% = коэффициент вариации, выраженный в процентах; QC = контроль качества; Theo = теоретическая или номинальная концентрация.

Для исследования фармакокинетики использовали актуальный периодический отбор образцов. Для каждого образца с пропуском в актуальное время отбора, использовали планируемое время при условии, что не возникает отклонений в протоколе отбора указанных образцов.

Для анализа данных концентрации в плазме соединения формулы I использовали стандартные методы некомпарментной фармакокинетики с применением программы Phoenix WinNonlin версии 6,0 (Pharsight Corporation, Mountain View, CA). Таким образом, C_{max} , T_{max} получены напрямую из данных исследуемой концентрации в плазме. Константу скорости распределения завершающей фазы (λ_z) вычисляли с помощью логарифмической регрессии данных концентрации в завершающей стадии распределения, а $t^{1/2}$ вычисляли, как $\ln(2)/\lambda_z$. AUC_{0-t} вычисляли с использованием логарифмического правила трапеций для возрастающих концентраций и логарифмического правила трапеций для убывающих концентраций, а итоговую $AUC_{0-\infty}$ вычисляли как $AUC_{0-t} + C_t/\lambda_z$. Клиренс пероральной дозы (CL/F) оценивали как Доза / $AUC_{0-\infty}$, а объем завершающей фазы распределения (V_z/F) оценивали как Доза / $AUC_{0-\infty} * \lambda_z$.

Логарифмически преобразованные величины C_{max} и AUC (после нормализации дозы, когда дозы являлись различными), сравнивали между схемами лечения с введением доз до и после приема пищи, а также между схемами лечения с введением лекарственных форм с немедленным и замедленным высвобождением, и между схемами лечения с введением SR и IR с использованием перекрестного дисперсионного анализа (ANOVA) (постоянный фактор = схема лечения, последовательность и период, случайное влияние = пациент (последовательность)). Установлены скорректированные средние геометрические соотношения C_{max} и AUC между схемами лечения (образец = IR или введение SR натощак) и соответствующие 90% доверительные интервалы (CIs). Более того, изучены корреляция между наблюдаемым влиянием пищи с высоким содержанием жиров пищи на $AUC_{0-\infty}$, и относительная биодоступность лекарственных форм SR составов (по сравнению с капсулами IR) с помощью графика квантилей с использованием от всех исследуемых, которые прошли схемы лечения А, В и С в когортах с 1 по 4. Статистический анализ проводили с использованием Phoenix WinNonlin версии 6.0.

На фиг. 1 представлены концентрации соединения формулы I в плазме (среднее \pm CO) для исследуемых в когортах с 1 по 4 с последующими процедурой лечения А (300 мг введения IR натощак), схемой лечения В (300 мг введения SR натощак) и схемой лечения С (300 мг введения SR после приема пищи с высоким содержанием жира). На фиг. 2 показано сравнения влияния приема пищи с высоким содержанием жира пищи и приема пищи со средним содержанием жира относительно среднего фармакокинетического профиля при последующем однократном введении 300 мг (3 таблетки по 100 мг) таблеток SR3, содержащих соединение, формулы I. На фиг. 3 представлены концентрации соединения формулы I, в плазме (среднее \pm CO) для исследуемых когорты 6 с последующими схемой лечения А (2 таблетки SR по 25 мг введены натощак), схемой лечения В (2 SR таблетки по 25 мг таблетки после приема пищи с высоким содержанием жира) и схемой лечения С (1 таблетка SR3 100 мг введена натощак).

Табл. 2А, 2В, 3А и 3В обобщают средние фармакокинетические параметры для исследуемых в когортах с 1 по 4, относительную биодоступность (образец = IR капсулы) и влияние приема пищи (пищи с высоким содержанием жира) для таблеток SR1-SR4 с дозировкой 100 мг. Табл. 4А и 4В обобщают средние фармакокинетические параметры исследуемых когорты 5 и влияние приема пищи (пищи со средним содержанием жира) для таблеток SR3 с дозировкой 100 мг. В табл. 5А и 5В приведены средние фармако-

кинетические параметры для исследуемых когорты 6, стандартизированная по дозе относительная биодоступность (образец = 100 мг таблетка SR3) и влияние приема пищи (пищи с высоким содержанием жира) для 25 мг SR таблетки.

Таблица 2А

Когорта/Схема лечения	n	C _{max} (мкмоль/л)	T _{max} (ч)	C _{max} /C _{12h}	t _{1/2} (ч)
Когорта 1					
300 мг IR (натошак)	12	2,29 ± 0,50 2,24	1,0 (0,50-2,0)	197 ± 147 159	2,0 ± 0,27 2,0
300 мг SR1 (натошак)	12	0,341 ± 0,13 0,317	1,3 (0,50-3,0)	13,2 ± 7,8 11,6	9,2 ± 4,5 8,3
300 мг SR1 (пища с высоким содержанием жира)	12	0,610 ± 0,14 0,595	4,0 (2,0-8,0)	18,0 ± 6,4 16,8	3,2 ± 1,4 3,0
Когорта 2					
300 мг IR (натошак)	12	2,05 ± 0,67 1,92	1,0 (0,50-3,0)	130 ± 72,9 112	2,1 ± 0,34 2,1
300 мг SR2 (натошак)	12	0,191 ± 0,10 0,172	2,5 (1,0-4,0)	11,4 ± 9,9 8,60	11 ± 8,4 9,23
300 мг SR2 (пища с высоким содержанием жира)	12	0,470 ± 0,16 0,443	6,0 (1,5-6,0)	11,0 ± 4,0 10,4	3,5 ± 2,6 3,0
Когорта 3					
300 мг IR (натошак)	11	2,35 ± 0,41 2,31	1,0 (0,50-2,0)	136 ± 70,8 120	2,2 ± 0,53 2,2
300 мг SR3 (натошак)	11	0,553 ± 0,24 0,502	1,5 (0,50-3,0)	22,9 ± 13,4 19,3	9,8 ± 8,5 7,2
300 мг SR3 (пища с высоким содержанием жира)	12	1,05 ± 0,47 0,968	4,0 (1,5-8,0)	34,9 ± 15,8 30,8	3,3 ± 1,2 3,1
Когорта 4					
300 мг IR (натошак)	12	2,94 ± 0,98 2,78	1,0 (0,25-1,5)	170 ± 58,6 162	2,1 ± 0,58 2,1
300 мг SR4 (натошак)	12	0,321 ± 0,27 0,249	2,0 (1,5-8,1)	10,3 ± 6,0 8,92	7,3 ± 5,3 6,0
300 мг SR4 (пища с высоким содержанием жира)	12	0,549 ± 0,28 0,481	4,0 (2,0-16)	12,8 ± 14,8 6,06	4,9 ± 2,6 4,4

Таблица 2В

Когорта/Схема лечения	AUC _{0-t} (мкмоль/л*ч)	AUC _{0-∞} (мкмоль/л*ч)	CL/F (л/ч)
Когорта 1			
300 мг IR (натошак)	4,43 ± 1,00 4,33	4,45 ± 1,00 4,35	127 ± 27,1 124
300 мг SR1 (натошак)	1,55 ± 0,54 1,47	1,65 ± 0,54 1,57	359 ± 106 345
300 мг SR1 (пища с высоким содержанием жира)	2,88 ± 0,65 2,82	2,91 ± 0,65 2,85	194 ± 39,9 190
Когорта 2			
300 мг IR (натошак)	4,45 ± 1,36 4,24	4,47 ± 1,36 4,27	134 ± 50,1 127
300 мг SR2 (натошак)	1,00 ± 0,37 0,95	1,17 ± 0,43 1,11	510 ± 148 488
300 мг SR2 (пища с высоким содержанием жира)	2,48 ± 0,70 2,38	2,52 ± 0,72 2,42	235 ± 83,5 224
Когорта 3			
300 мг IR (натошак)	5,00 ± 1,33 4,83	5,03 ± 1,34 4,87	115 ± 32,4 111
300 мг SR3 (натошак)	2,28 ± 0,71 2,17	2,39 ± 0,70 2,29	248 ± 82,8 236
300 мг SR3 (пища с высоким содержанием жира)	3,55 ± 1,13 3,40	3,59 ± 1,13 3,44	165 ± 50,2 158
Когорта 4			
300 мг IR (натошак)	5,23 ± 2,16 4,88	5,25 ± 2,15 4,90	117 ± 39,8 111
300 мг SR4 (натошак)	1,61 ± 1,23 1,31	1,70 ± 1,25 1,40	456 ± 259 387
300 мг SR4 (пища с высоким содержанием жира)	3,00 ± 1,17 2,78	3,13 ± 1,20 2,92	200 ± 80,0 186

Таблица 3А

Когорта/Схема лечения	C _{max} (мкмоль/л)	T _{max} (ч)	C _{max} / C _{12h}	t _{1/2} (ч)
SR1 натощак по сравнению с IR	14,2 % (11,4 %-17,5 %)			
SR1 после приема пищи по сравнению с введением натощак	188 % (152 %-232 %)			
SR2 натощак по сравнению с IR	8,9 % (6,7 %-11,9 %)			
SR2 после приема пищи по сравнению с введением натощак	258 % (193 %-344 %)			
SR3 натощак по сравнению с IR	22,3 % (17,4 %-28,6 %)			
SR3 после приема пищи по сравнению с введением натощак	191 % (150 %-244 %)			
SR4 натощак по сравнению с IR	9,0 % (6,8 %-11,9 %)			
SR4 после приема пищи по сравнению с введением натощак	193 % (146 %-256 %)			

Величины фармакокинетических параметров представляют собой среднее \pm SD и среднюю геометрическую величину за исключением T_{max}, где представлена медиана (доверительный интервал 90%).

Таблица 3В

Когорта/Схема лечения	AUC _{0-t} (мкмоль/л*ч)	AUC _{0-∞} (мкмоль/л*ч)	CL/F (л/ч)
<i>Средняя геометрическая величина относительной биодоступности и 90 % доверительный интервал</i>			
SR1 натощак по сравнению с IR	34,1 % (31,3 %-37,0 %)	36,1 % (33,3 %-39,2 %)	
SR1 после приема пищи по сравнению с введением натощак	191 % (176 %-208 %)	181 % (167 %-196 %)	
SR2 натощак по сравнению с IR	22,4 % (18,3 %-27,4 %)	26,0 % (21,6 %-31,3 %)	
SR2 после приема пищи по сравнению с введением натощак	250 % (204 %-306 %)	218 % (181 %-262 %)	
SR3 натощак по сравнению с IR	45,4 % (39,6 %-52,0 %)	47,5 % (41,9 %-53,9 %)	
SR3 после приема пищи по сравнению с введением натощак	151 % (132 %-173 %)	145 % (128 %-164 %)	
SR4 натощак по сравнению с IR	26,9 % (21,6 %-33,4 %)	28,5 % (23,2 %-35,1 %)	
SR4 после приема пищи по сравнению с введением натощак	213 % (171 %-264 %)	215 % (172 %-268 %)	

Величины фармакокинетических параметров представляют собой среднее \pm SD и среднюю геометрическую величину за исключением T_{max}, где представлена медиана (доверительный интервал 90%).

Таблица 4А

Когорта/Схема лечения	n	C _{max} (мкмоль/л)	T _{max} (ч)	C _{max} /C _{12h}	t _{1/2} (ч)
Когорта 5					
300 мг SR3 (натошак)	12	0,619 ± 0,41 0,523	1,75 (0,50-4,0)	22,8 ± 16,7 17,8	7,7 ± 5,2 6,2
300 мг SR3 (пища со средним содержанием жира)	12	0,875 ± 0,47 0,764	2,5 (1,5-6,0)	40,6 ± 22,7 31,2	3,6 ± 2,0 3,3
<i>Средняя геометрическая величина относительной биодоступности и 90 % доверительный интервал</i>					
SR3 после приема пищи по сравнению с введением натошак		146 % (105 %-202 %)			

Величины фармакокинетических параметров представляют собой среднее ± SD и среднюю геометрическую величину за исключением T_{max}, где представлена медиана (доверительный интервал 90%).

Таблица 4В

Когорта/Схема лечения	AUC _{0-t} (мкмоль/л*ч)	AUC _{0-∞} (мкмоль/л*ч)	CL/F (л/ч)
Когорта 5			
300 мг SR3 (натошак)	2,46 ± 1,13 2,23	2,58 ± 1,12 2,36	251 ± 105 230
300 мг SR3 (пища со средним содержанием жира)	2,98 ± 1,34 2,72	3,02 ± 1,35 2,76	215 ± 94,2 196
<i>Средняя геометрическая величина относительной биодоступности и 90 % доверительный интервал</i>			
SR3 после приема пищи по сравнению с введением натошак	122 % (102 %-146 %)	117 % (99,9 %-137 %)	

Величины фармакокинетических параметров представляют собой среднее ± SD и среднюю геометрическую величину за исключением T_{max}, где представлена медиана (доверительный интервал 90%).

Таблица 5А

Когорта/Схема лечения	n	C _{max} (нмоль/л)	T _{max} (ч)	C _{max} /C _{12h}	t _{1/2} (ч)
Когорта 6					
2 × 25 мг SR3 (натошак)	12	55,1 ± 30,3 48,0	1,3 (0,50-4,0)	NR	4,0 ± 2,6 3,4
2 × 25 мг SR3 (пища с высоким содержанием жира)	12	80,3 ± 27,3 76,7	3,0 (1,5-6,0)	NR	2,2 ± 0,4 2,2
1 × 100 мг SR3 (натошак)	11	174 ± 69,5 161	1,8 (0,50-4,0)	NR	3,0 ± 1,3 2,7
<i>Средняя геометрическая величина относительной биодоступности и 90 % доверительный интервал</i>					
2 × 25 мг SR3 после приема пищи по сравнению с введением натошак		160 % (129 %-199 %)			
2 × 25 мг SR3 по сравнению с 1 × 100 мг SR3 (натошак)		58,7 % (46,9 %-73,5 %)			

NC = не вычисляли, по причине значительного количество не согласованного T_{last} у исследуемых между схемами лечения; NR = не представлено, потому что значительное количество величин C_{12 ч} находилось ниже предела количественного обнаружения.

Величины фармакокинетических параметров представляют собой среднее ± SD и среднюю геометрическую величину за исключением T_{max}, где представлена медиана (доверительный интервал 90%).

ⁱ⁾ Статистическое сравнение стандартизировано по дозе.

Таблица 5В

Когорта/Схема лечения	AUC _{0-t} (нмоль/л*ч)	AUC _{0-∞} (нмоль/л*ч)	CL/F (л/ч)
Когорта 6			
2 × 25 мг SR3 (натощак)	205 ± 103 183	243 ± 99,9 226	429 ± 167 400
2 × 25 мг SR3 (пища с высоким содержанием жира)	333 ± 104 319	376 ± 94,6 366	253 ± 57,7 247
1 × 100 мг SR3 (натощак)	671 ± 230 639	704 ± 230 673	280 ± 81,5 268
Средняя геометрическая величина относительной биодоступности и 90 % доверительный интервал			
2 × 25 мг SR3 после приема пищи по сравнению с приемом натощак	174 % (150 %-202 %)	158 % (138 %-182 %)	
2 × 25 мг SR3 по сравнению с 1 × 100 мг SR3 (натощак)	NC	66,1 % (57,5 %-75,9 %)	

NC = не вычисляли, по причине значительного количества не согласованного T_{last} у исследуемых между схемами лечения; NR = не представлено, потому что значительное количество величин C_{12 ч} находилось ниже предела количественного обнаружения.

Величины фармакокинетических параметров представляют собой среднее ± SD и среднюю геометрическую величину за исключением T_{max}, где представлена медиана (доверительный интервал 90%).

i) Статистическое сравнение стандартизировано по дозе.

Средние фармакокинетические профили после однократного введения натощак капсул IR в дозе 300 мг являлись сходными между исследуемыми в когортах с 1 по 4 (фиг. 1). По сравнению с лекарственной формой IR после однократного приема натощак лекарственных форм SR1-SR4 (3×100 мг таблетки), значения медианы T_{max} в исследуемой плазме умеренно продлены (на от 0,3 до 1,5 часов) со значительным уменьшением средним значением C_{max} (верхние границы 90% доверительного интервала для соотношений средних геометрических величин C_{max} составляли <30%), что свидетельствует о снижении скорости абсорбции соединения формулы I, в SR таблетках. Заметное среднее выведение t^{1/2}, имевшее место в завершающей фазе, было значительно длиннее, в диапазоне от 7,3 до 11 ч для лекарственных форм SR1-SR4, по сравнению с примерно 2 часами для капсул IR, и указывает на то, что системное устранение соединения формулы I, вероятно, ограничено скоростью его поглощения, которая продолжается в терминальной стадии выведения. В результате низкой C_{max} и продолжительным выведением t^{1/2}, соотношения C_{max}/C_{12 ч} были значительно ниже для таблеток SR по сравнению с капсулой IR у одних и тех же исследуемых пациентов. Геометрические средние отношения C_{max}/C_{12 ч} составили 11,6; 8,6; 19,3 и 8,9 соответственно для таблеток SR1, SR2, SR3, SR4 по сравнению с от 112 до 162 для капсул IR, принимаемых натощак.

При введении натощак таблетки SR4 показали уменьшение относительной биодоступности по сравнению с капсулами IR, принимаемых одними и теми же пациентами. Процентные отношения средних геометрических величин C_{max} (90% доверительный интервал) составляли 14,2% (11,4%-17,5%), 8,9% (6,7%-11,9%), 22,3% (17,4%-28,6%) и 9,0% (6,8%-11,9%) для SR1, SR2, SR3 и SR4 соответственно. Процентные соотношения средних геометрических величин AUC_{0-∞} (90% доверительный интервал) составили 36,1% (33,3%-39,2%), 26,0% (21,6%-31,3%), 47,5% (41,9%-53,9%) и 28,5% (23,2%-35,1%) для SR1, SR2, SR3 и SR4 соответственно. SR3 и SR1 продемонстрировали лучший и второй лучший результаты относительной биодоступности, соответственно, среди испытываемых лекарственных форм SR.

Дозировка в состоянии натощак, изменчивость между пациентами, измеренная процентным коэффициентом изменчивости (CV%) содержания вещества в плазме крови была значительно выше для гастроретентивной лекарственной формы SR4, но сопоставима среди 3 соответствующих SR таблеток, предназначенных для всасывания в кишечнике. Изменчивость между пациентами CV% для 100 мг SR1 таблетки составила 39% и 33% для C_{max} и AUC_{0-∞} соответственно. Изменчивость между пациентами CV% для 100 мг SR2 таблетки составила 50% и 37% для C_{max} и AUC_{0-∞} соответственно. Изменчивость между пациентами CV% для 100 мг SR3 таблетки составила 43% и 29% для C_{max} и AUC_{0-∞} соответственно. Изменчивость между пациентами CV% для 100 мг SR4 таблетки составила 83% и 73% для C_{max} и AUC_{0-∞} соответственно. При объединении всех исследуемых пациентов когорт с 1 по 5 (n=59), которым вводили

300 мг IR натошак, изменчивость между пациентами CV% составила 49% и 39% для C_{max} и $AUC_{0-\infty}$, соответственно, что сравнимо со значениями CV%, имеющих место при исследовании SR1, SR2 и SR3.

Положительное влияние приема пищи имело место всех исследуемых лекарственных форм SR в дозировке на уровне 300 мг (3×100 мг). Введение после приема пищи с высоким содержанием жира приводит к увеличению средних геометрических величин C_{max} и $AUC_{0-\infty}$ на 88% и 81%, соответственно, для SR1; на 158% и 118%, соответственно, для SR2; на 91% и 45%, соответственно; для SR3; и на 93% и 115%, соответственно, для SR4. Влияние приема пищи со средним содержанием жира было умеренным по сравнению с приемом пищи высоким содержанием жира еды, что подтверждается данными исследования SR3 в когорте 5. Для SR3, значения C_{max} и $AUC_{0-\infty}$ увеличивались соответственно на 46% и 17% при введении после приема стандартизированной пищи со средним содержанием жира. Введение вместе с пищей существенно не оказывало влияние на изменчивость между пациентами CV% содержания в плазме соединения формулы I, относительно SR1, SR2 и SR3, которые представляют собой лекарственные формы SR, предназначенные для всасывания в кишечнике. Для SR4, которая является гастроретентивной лекарственной формой SR, изменчивость между пациентами CV% содержания веществ в плазме заметно значительно снижается с сопутствующим приемом пищи с высоким содержанием жира.

В настоящей работе также исследовали стандартизированную по дозе относительную биодоступность 25 мг SR таблетки по сравнению со 100 мг SR3 таблеткой. Для исследуемых пациентов когорты 6, стандартизированные по дозе процентные соотношения средних геометрических величин C_{max} и $AUC_{0-\infty}$ при схеме лечения 2×25 мг SR3 составили 59% и 66%, соответственно, по сравнению с введением натошак 1×100 мг SR3. Тем не менее, вследствие сверхлинейной зависимости дозы от экспозиции соединения формулы I, относительная биодоступность 25 мг SR таблетки могла быть занижена. Для дозы 2×25 мг SR после приема пищи с высоким содержанием жира, C_{max} и $AUC_{0-\infty}$ соединения формулы I, увеличились на 60% и 58% соответственно.

При оценке четырех лекарственных форм SR, наблюдаемое заметное выведение $t^{1/2}$ было сопоставимо, и отношения C_{max}/C_{12h} после введения натошак однократной дозы (который используется в качестве приблизительной для отношения P/T при введении 2 раза в сутки) были сходны между SR1, SR2, SR4 и (~ в 10 раз) и относительно выше у SR3 (~ в 20 раз). В целом, все четыре лекарственные формы 4SR показали значительно более плоский фармакокинетический профиль по сравнению с капсулой IR, что является важной целью при замедленном высвобождении. Биодоступность перорально вводимых лекарственных средств может быть определена по скорости и степени абсорбции лекарственного средства в системном кровотоке. Снижение скорости абсорбции лекарственного средства ограниченной скоростью высвобождения лекарственного средства из лекарственной формы является желательным требованием к лекарственной форме с замедленным высвобождением. Таким образом, для лекарственных форм SR продолжительность всасывания соединения формулы I, измеренная с помощью площади, ограниченной кривой $AUC_{0-\infty}$ плазмы, используется в качестве первичной конечной точки для оценки относительной биодоступности. Таким образом, средние значения относительной биодоступности практически одинаковы между SR2 (26%) и SR4 (29%), будучи немного ниже, чем у SR1 (36%). Лучшая относительная биодоступность наблюдалась у SR3 (48%). Результаты соответствуют профилям растворения *in vitro*, полученным до проведения настоящего исследования.

Заметна обратная корреляция между влиянием приема пищи и относительной биодоступностью для лекарственных форм SR. В среднем при приеме лекарства после приема пищи с высоким содержанием жира, влияние приема пищи измеренное увеличением $AUC_{0-\infty}$ достигало наибольшего значения для SR2 (118%) и SR4 (115%), которое было ниже, чем у SR1 (81%). Наименьшее влияние приема пищи наблюдалось в SR3 (45%). Указанное соотношение также заметно при объединении данных, полученных от всех исследуемых пациентов. Квантильный график, построенный с использованием объединенных индивидуальных данных (разделен на 5 частей с 9 пациентами в каждой части) свидетельствует, что влияние приема пищи было более значительным (> 2-кратное увеличение AUC) для пациентов с относительной биодоступностью менее 35% независимо от лекарственной формы. Влияние приема пищи было умеренным (увеличение AUC на ~ 50% или менее) для пациентов с относительной биодоступностью более 40% независимо от лекарственной формы. SR3 обеспечивает среднюю относительную биодоступность 48%, что вероятно, связано с умеренным влиянием приема пищи. В самом деле, когда таблетки SR3 (3×100 мг) принимали после приема пищи со средним содержанием жира (которая является более типичным ежедневным рационом), наблюдаемое повышение среднего геометрического $AUC_{0-\infty}$ составило лишь 17%, что свидетельствует от том, что указанная лекарственная форма может быть введена без учета приема пищи со средним или низким содержанием жира. С позиции предотвращения существенного влияния приема пищи, SR3 превосходит другие лекарственные формы.

Пример 4. Клинические результаты стадии 2а у пациентов с активным ревматоидным артритом (RA).

В первые 28 дней части исследования осуществляли выбор перспективной дозы, обуславливающей выбор дозы для 3-месячной второй части исследования. Вторая часть исследования представляла собой рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование (раскрытое организаторам

исследования) с продолжительностью лечения в течение 84 дней. Шестьдесят исследуемых пациентов отобраны случайным образом среди той же совокупности, что и в части 1: единая когорта с пятью параллельными когортами, отличающихся схемой лечения по 12 пациентов в каждой: 100 мг SR3 таблетки BID (два раза в сутки); 300 мг (3×100 мг SR3 таблетки) QD (один раз в сутки); 200 мг (2×100 мг SR3 таблетки) BID; 600 мг (6×100 мг SR3 таблетки) QD; и плацебо. Данные по интервалу времени согласованы с ACR (Американский колледж ревматологии) 2013 (n=40 пациентов, полностью прошедших исследование к 84 дню). Показатели ACR в течение 3 месяцев вновь показаны в табл. 6. Показатели ACR для 600 мг QD представляют собой новые результаты, которые сравниваются с другими ингибиторами JAK, разрешенными для лечения ревматоидного артрита. Например, разрешенное к применению средство на основе тофацитиниба цитрата (5 мг BID) показало значительно более низкие показатели ACR через 3 месяца: 59% (ACR20), 31% (ACR50), и 15% (ACR70) (табл. 5 XELJANZ® - таблетки с обозначением тофацитиниба цитрата).

Таблица 6

	Плацебо	100 мг BID	300 мг QD	200 мг BID	600 мг QD
ACR20	38	50	44	50	100
ACR50	25	38	44	38	71
ACR70	13	25	22	13	57

Процентное изменение содержания гемоглобина относительно исходного уровня также было изучено для каждой схемы применения (фиг. 4). Как можно увидеть на фиг. 4, доза 200 мг BID показала снижение относительно исходного уровня по сравнению с другими дозами, которые имели тенденцию находится поблизости к уровню плацебо. Например, доза 600 мг QD не показала сходную отрицательную тенденцию, как показала доза BID. Тем не менее, как можно видеть в табл. 6, однократная суточная доза (600 мг QD) не оказывает негативного влияния по сравнению с BID дозами. Данный факт указывает на то, что однократная суточная доза (например, 600 мг QD) может достичь максимальной эффективности, не вызывая побочных эффектов, таких как анемия. Как показано на фиг. 4 и табл. 6, доза 600 мг QD имеет надежную эффективность с несущественным изменением уровня гемоглобина.

Считается, что указанный профиль эффективности/побочный эффект может быть обусловлен дозой QD, обеспечивающей максимальное проведение сигнала JAK1 (связанное с эффективностью) с низким ингибированием JAK2 на спаде фармакологической активности, а передача сигнала JAK2 связана с гемопозом. Указанная гипотеза подтверждается данными фармакокинетики ингибирования производных JAK1 (ИЛ-6) и JAK2 (TPO) по отношению к соединению, относящегося к формуле, при различных дозах (табл. 7). В частности, доза QD 600 мг показала аналогичный средний показатель ингибирования ИЛ-6 по сравнению с 200 мг BID и 400 мг BID дозами (61% против 64% и 69%), но оказалась ниже показателя ингибирования TPO на спаде фармакологической активности по сравнению с дозами 200 мг BID и 400 мг BID (4% против 13% и 16%). Показатель ингибирования ИЛ-6 на спаде фармакологической активности для дозы 600 мг QD также ниже показателя ингибирования ИЛ-6 на спаде фармакологической активности для доз 200 мг BID и 400 мг BID, что говорит о возможном ослаблении инфекции при дозе QD.

Таблица 7

Схема применения	Средняя величина показателя ингибирования ИЛ-6	Показатель ингибирования ИЛ-6 на спаде фармакологической активности	Средняя величина показателя ингибирования TPO	Показатель ингибирования TPO на спаде фармакологической активности
100 мг QD	30 %	7 %	7 %	<1 %
200 мг QD	39 %	11 %	11 %	<1 %
300 мг QD	47 %	16 %	18 %	1 %
600 мг QD	61 %	31 %	36 %	4 %
100 мг BID	44 %	22 %	11 %	2 %
200 мг BID	64 %	52 %	24 %	13 %
400 мг BID	69 %	56 %	33 %	16 %

Пример 5. Результаты клинических испытаний у больных бляшковидным псориазом.

Двойное слепое (раскрытое организаторам исследования), рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование было проведено приблизительно среди 48 пациентов, исследуемых в течение 28 дней. Критерии выполнения исследования включали: активный бляшковидный псориаз, наблюдаемый по меньшей мере 6 месяцев; площадь поверхности тела (BSA), пораженная бляшками псориаза \geq 5%; площадь псориаза и показатель индекса тяжести (PASI) \geq 5; показатель фиксированной общей оценки врача (sPGA) \geq 3; отсутствие адекватного ответа на местное лечение; перспективные разработки способствуют ускоренному развитию между дозами с консервативной оценкой безопасности. Исследуемые разделены на четыре когорты по 12 пациентов в каждой (9 экспериментальных и 3 плацебо), с возрастанием от 100 мг QD до 200 мг QD до 200 мг BID до 600 мг QD. Как только четвертый пациент (когорты из 3 активных и 1 плацебо) завершал 28-дневное введение без нежелательных явлений с оценкой в 3 балла или более, следующей когорте из 12 пациентов, назначали схему лечения со следующей наибольшей

дозой, в то время как первые 4 пациента из указанной когорты пройдут лечение в течение 28 дней, 1-й когорты является заполненной. Случайным образом отобрано 60 пациентов с псориазом от слабой до тяжелой степени. Исследовали пять когорт, отличающихся по схеме лечения: плацебо, 100 мг QD, 200 мг QD, 200 мг BID и 600 мг QD. Использовали метод последовательного подбора, с увеличением от самой низкой дозы до самой высокой, после окончания каждого 28 дневного исследования четырех пациентов, получавших предыдущую дозу. Результаты 28 дневного исследования показаны в табл. 8 (PASI 50 представляет собой индекс площади и тяжести псориаза). Указанный показатель PASI 50 81,8% для дозы 600 мг QD не имеет аналогов по сравнению с другими ингибиторами JAK, разрабатываемыми для лечения псориаза. Например, доза 5 мг тофацитиниба (также известного как тасоцитиниб) показала низкий показатель PASI 50 65,3% после 12 недель (опубликовано <http://press.pfizer.com> на 10/7/2010). Доза тофацитиниба 5 мг является уровнем дозы, разрешенной для лечения ревматоидного артрита в целях соблюдения мер безопасности в США.

Таблица 8

	Плацебо	100 мг BID	200 мг QD	200 мг BID	600 мг QD
% Среднее изменение sPGA	-12,5 %	-22,2 %	-29,4 %	-35,2 %	-42,4 %
% sPGA (чистое или минимальное)	0	11,1 %	22,2 %	33,3 %	45,5 %
% PASI 50	8,3 %	22,2 %	66,7 %	44,4 %	81,8 %

Пример 6. Стадия II открытого исследования у пациентов с миелофиброзом.

В указанном исследовании принимали пациентов в возрасте ≥ 18 лет, с диагнозом первичный миелофиброз (PMF) или миелофиброз на фоне истинной полицитемии MF или миелофиброз на фоне эссенциальной тромбоцитемии (JAK2V617F положительный или отрицательный статус мутации), с содержанием тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$, уровнем гемоглобина $\geq 8,0$ г/дл (разрешали переливание для достижения указанных уровней), находящихся на промежуточном 1 или более высоком уровне согласно критериями DIPSS и пальпируемой селезенкой или предшествующей спленэктомией. Оценивали три когорты, отличающиеся по дозам: (1) 100 мг таблетки SR3 BID, (2) 200 мг (2 \times 100 мг таблетки SR3) BID; и (3) 600 мг (6 \times 100 мг таблеток SR3) QD. На фиг. 5 (a), (b) показаны промежуточные результаты по отношению к доле пациентов с уменьшением $\geq 50\%$ к общему баллу симптомов (TSS) в каждой когорте согласно модифицированной электронной форме-дневнику оценки симптомов миелофиброза (MFSAF) v3,0 на 12 неделе по сравнению с исходным уровнем (модифицированная MFSAF v3,0 включает 19 вопросов, оценивающих симптомы, связанные с миелофиброзом, по шкале от 0 (отсутствует) до 10 (худшее возможное состояние)). На фиг. 5 (a) показана доля пациентов, имеющих снижение на $\geq 50\%$ по TSS на 12 неделе в когортах исследуемых доз (100 мг BID, 200 мг BID, и 600 мг QD) (пациентов, прекративших прием до 12 недели, считали не достигшими лечебного эффекта). На фиг. 5 (b) показано процентное изменение TSS на 12-й неделе относительно исходного уровня в когортах исследуемых доз (100 мг BID, 200 мг BID, и 600 мг QD) (включены только пациенты, о которых имелись данные об исходном состоянии и состоянии на 12 неделе). На фиг. 6 (a) показан средний уровень гемоглобина (г/дл) на протяжении всего времени исследования когорт исследуемых доз (100 мг BID, 200 мг BID, и 600 мг QD) (промежуточные результаты исследования для всех пациентов). На фиг. 6 (b) показан средний уровень гемоглобина (г/дл) на протяжении всего времени исследования когорт исследуемых доз (100 мг BID, 200 мг BID, и 600 мг QD) через 48 недель. На фиг. 6 (c) показан средний уровень гемоглобина (г/дл) на протяжении всего времени исследования когорты исследуемой дозы через 48 недель как среднее значение для когорт исследуемых доз по сравнению с исследуемыми, которым вводили плацебо или руксолитиниб (руксолитиниб вводили в соответствии с маркировкой Jakafi!!!). Данные показывают увеличение уровня гемоглобина для дозы 600 мг QD. В завершение, следующая табл. 9 показывает промежуточные результаты гематологической лаборатории (новые и прогрессирование заболевания) для каждой когорты исследуемой дозы. Табл. 9а показывает результаты гематологической лаборатории (новые и прогрессирование заболевания) для каждой когорты исследуемой дозы после длительного курса лечения.

Таблица 9

Событие n/N %	100 мг BID	200 мг BID	600 мг QD
Продолжительность курса лечения (диапазон)	102,5 (23,0, 376,0)	169,0 (22,0, 339,0)	16,0 (1,0, 196,0)
Анемия, степень 3	3/9 (33,3)	12/42 (28,6)	2/29 (6,9)
Тромбоцитопения степень 3 степень 4	4/9 (44,4) 0/9 (0)	12/44 (27,3) 2/45 (4,4)	1/29 (3,4) 0/29 (0)

Таблица 9а

Событие п/Н %	100 мг BID (N=10)	200 мг BID (N=45)	600 мг QD (N=32)
Продолжительность курса лечения, медиана (диапазон)	102,0 (23,519)	254,0 (22,535)	192,0 (28,343)
Анемия, степень 3	3/10 (30,0)	19/45 (42,2)	8/32 (25,0)
Тромбоцитопения степень 3 степень 4	4/10 (40,0) 0/10 (0,0)	13/45 (28,9) 3/45 (6,7)	4/32 (12,5) 1/32 (3,1)

Пример А. Исследование JAK-киназы *in vitro*.

Соединение формулы I согласно настоящему описанию испытывали на ингибирующую активность к JAK мишеням в соответствии со следующим исследованием *in vitro*, изложенным в обзоре Park et al., *Analytical Biochemistry* 1999, 269, 94-104. Каталитические области JAK1 человека (а.к. 837-1142) и JAK2 (а.к. 828-1132) с N-концевой гистидиновой меткой экспрессируются с помощью бакуловируса в клетках насекомых и очищены. Каталитическую активность JAK1 и JAK2 исследовали путем измерения фосфорилирования биотинилированного пептида. Фосфорилированный пептид детектировали методом гомогенной флуоресценции с временным разрешением (HTRF). IC₅₀ соединений определяли для каждой киназы в 40 мкл реакционной смеси, которая содержит фермент, АТФ и 500 нмоль/л пептида в 50 ммоль/л Трис (рН 7,8) буфера с 100 ммоль/л NaCl, 5 ммоль/л DTT и 0,1 мг/мл (0,01%) БСА. Для определения IC₅₀ в 1 ммоль/л, концентрация АТФ в реакционной смеси составляла 1 ммоль/л. Реакцию проводили при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем останавливали 20 мкл 45 ммоль/л ЭДТА, 300 нмоль/л SA-APC, 6 нмоль/л Eu-PY20 в аналитическом буфере (Perkin Elmer, Boston, MA, США). Связывание с меченым европием антителом проводили в течение 40 мин и измеряли сигнал HTRF на планшет-ридере Fusion (Perkin Elmer, Boston, MA, США). Соединение, формулы I, и соль адипиновой кислоты имели IC₅₀ для JAK1 ≤ 5 нмоль/л (измеренной при концентрации АТФ 1 ммоль/л) при соотношении JAK2/JAK1 > 10 (измеренной при концентрации АТФ 1 ммоль/л).

Приме В. Исследования на клетках.

Линии раковых клеток, зависимые от цитокинов и, следовательно, от передачи сигнала JAK/STAT, во время роста, высевали в концентрации 6000 клеток на лунку 96-луночного планшета и выращивали на среде RPMI 1640, содержащую 10% FBS и 1 нг/мл соответствующего цитокина. Соединения добавляли клеткам в смеси среды и демитилсульфоксида (DMSO) (конечная концентрация 0,2% DMSO) и инкубировали в течение 72 часов при 37°C, 5% CO₂. Влияние соединения на жизнеспособность клеток оценивали с помощью люминесцентного анализа жизнеспособности клеток CellTiter-Glo (Promega) с последующим количественным определением TopCount (Perkin Elmer, Boston, MA, США). Потенциальные побочные влияния соединений определяли параллельно с использованием клеточной линии, не управляемой JAK, применяя те же методы исследования. Все эксперименты, как правило, выполняли в двух повторностях.

Вышеуказанные клеточные линии также могут быть использованы для изучения влияния соединений на фосфорилирование JAK киназ или возможных нисходящих субстратов, таких как STAT белки, Akt, Shp2 или Erk. Указанные исследования могут быть выполнены после дефицита цитокинов в течение ночи, с последующей короткой предварительной инкубацией с соединением (2 ч или меньше) и стимуляторами цитокинов примерно в течение 1 ч или менее. Белки экстрагировали из клеток и исследовали с помощью методов, хорошо известных в данной области техники, включая вестерн-блоттинг или ИФА с использованием антител, способных отличить фосфорилированный белок от общего. В указанных экспериментах можно использовать обычные или раковые клетки для исследования активности соединений на биологическое выживание опухолевых клеток или на медиаторы воспалительного заболевания. Например, принимая во внимание последнее, цитокины, такие как ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-23, или IFN могут быть использованы для стимуляции активации JAK, приводящей к фосфорилированию STAT белка(ов) и, возможно, транскрипционных профилей (определяют с помощью матриц или технологии количественной ПЦР) или получения и/или секреции белков, таких как ИЛ-17. Способность соединений ингибировать указанные опосредованные влияния цитокинов может быть измерена с использованием общих методов, известных специалистам в указанной области техники.

Соединения, соответствующие настоящему описанию, могут быть также изучены на клеточных моделях, предназначенных для количественного определения их активности и активности против мутантных JAK, например, мутация JAK2V617F встречается при миелоидных пролиферативных нарушениях. В указанных исследованиях часто используются цитокин-зависимые клетки гематологической линии (например, BaF/3), в которых эктопически экспрессируются JAK киназы мутантного и немутантного типов (James, C., et al. *Nature* 434:1144-1148; Staerk, J., et al. *JBC* 280:41893-41899). Предельные значения включают влияние соединений на выживаемость клеток, пролиферацию и фосфорилированные JAK, STAT, Akt или Erk белки.

Может быть определена активность ингибирования пролиферации Т-клеток, некоторых соединений, соответствующих настоящему описанию. Такое анализ может рассматривать анализ вторичной цитокин-индуцируемой пролиферации (т.е. JAK), а также упрощенный анализ супрессии иммунитета или

ингибирования активации иммунитета. Далее приводится краткое описание возможных методов реализации указанных исследований. Мононуклеарные клетки периферической крови (PBMC) получали из образцов цельной крови человека с помощью метода разделения с использованием фиколла и гипака, а Т-клетки (фракция 2000) получали элюированием из образцов PBMC. Т-клетки, только что выделенные от человека, можно поддерживать в культуральной среде (RPMI 1640, дополненной 10% фетальной бычьей сывороткой, 100 ед/мл пенициллином, 100 мкг/мл стрептомицином) при плотности 2×10^6 клеток/мл при 37°C до 2 дней. Для проведения исследования пролиферации клеток, стимулированной ИЛ-2, Т-клетки сначала обрабатывают фитогемагглютинином (РНА) в конечной концентрации 10 мкг/мл в течение 72 ч. После однократного промывания, высевали в концентрации 6000 клеток/лунка на 96-луночные планшеты и обрабатывали соединениями в различных концентрациях в культуральной среде в присутствии 100 ЕД/мл ИЛ-2 человека (ProSpec-Tany TechnoGene; Rehovot, Израиль), Планшеты инкубировали при 37°C в течение 72 ч, а индекс пролиферации оценивали с помощью люминесцентных реагентов CellTiter-Glo в соответствии с рекомендациями, предложенными производителем (Promega; Madison, WI, США).

Пример С. Противоопухолевая эффективность *in vivo*.

Соединения, соответствующие настоящему описанию, могут быть исследованы на модели ксенотрансплантата опухоли человека у мышей с нарушенным иммунитетом. Например, может быть использован онкогенный вариант линии клеток плазмацитомы INA-6 для подкожной инокуляции мышей SCID (Burger, R., et al. *Nematol J.* 2:42-53, 2001). Животных с опухолью случайным образом распределяли по группам, относящимся к лекарственному средству или носителю, и вводили им различные дозы соединения произвольным числом обычных способов, включая пероральное, интраперитонеальное введение или непрерывную инфузию с использованием имплантируемых насосов. Рост опухоли отмечали на протяжении всего времени исследования с помощью штангенциркуля. Более того, образцы опухолей могли быть собраны в любой момент после начала лечения для исследования, описание которого представлено выше (Пример В), чтобы оценить влияние соединения на активности JAK и последующую передачу сигнала. Более того, селективность соединения(ий) могла быть оценена с помощью моделей опухолевых ксенотрансплантатов, такие как модели опухоли K562, которые зависимы от других известных киназ (например, Vcr-Abl).

Пример D. Определение ответа гиперчувствительности замедленного типа при контакте с кожей мышей.

Соединения, соответствующие настоящему описанию, также могут быть испытаны на их влияние (ингибирование мишеней JAK) на модели исследования гиперчувствительности замедленного типа мышинных зависимых Т-клеток. Ответ гиперчувствительности замедленного типа на контакт с кожей мышей считается достоверной моделью клинического контактного дерматита и других опосредованных Т-лимфоцитами иммунных заболеваний кожи, таких как псориаз (*Immunol Today.* 1998 Jan;19(1):37-44). Гиперчувствительность замедленного типа мышей имеет множество общих свойств с псориазом, включая иммунным инфильтратом, сопровождающегося увеличением воспалительных цитокинов и гиперпролиферацией кератиноцитов. Более того, многие классы препаратов, которые являются эффективными при лечении псориаза в клинике, также являются эффективными ингибиторами ответа гиперчувствительности замедленного типа у мышей (*Agents Actions.* 1993 Jan;38(1-2): 116-21).

В дни 0 и 1, мышей линии Balb/C сенсибилизировали местным нанесением антигена 2,4-динитрофторбензола (DNFB) на их выбритый живот. На пятый день измеряли толщину ушей с помощью инженерного микрометра. Указанное измерение записывали и использовали в качестве исходного состояния. Оба уха животных затем алергизировали посредством местного нанесения DNFB в общей сложности 20 мкл (10 мкл на внутреннюю сторону ушной раковины и 10 мкл на наружную сторону ушной раковины) в концентрации 0,2%. С двадцать четвертого по семьдесят второй час после алергизации снова измеряли толщину ушей. Схему лечения испытуемыми соединениями назначали в течение фаз сенсибилизации и алергизации (за сутки до алергизации и в течение 7 суток после) или до и во время фазы алергизации (обычно днем от 4 до 7 суток). Лечение испытуемыми соединениями (в различной концентрации) представляло собой либо системное введение, либо местное (местное применение при лечении ушей). Эффективность испытуемых соединений регистрировали уменьшением припухлости уха по сравнению с состоянием с отсутствием лечения. Соединения, вызывающие уменьшение на 20% или более, рассматривали как эффективные. В некоторых опытах мышей алергизировали, но не сенсибилизировали (отрицательный контроль).

Ингибирующее влияние (ингибирование активации путей JAK-STAT) испытываемых соединений может быть подтверждено иммуногистохимическим анализом. Активация пути JAK-STAT приводит к образованию и транслокации функциональных транскрипционных факторов. Более того, приток иммунных клеток и увеличение пролиферации кератиноцитов должны также обеспечить уникальный профиль выраженных изменений уха, которые могли быть исследованы и выражены количественно. Фиксированные формалином и затопленные парафином уши (собранные после фазы алергизации на модели замедленной гиперчувствительности) подвергались иммуногистохимическому исследованию с использованием антител, специфически взаимодействующими с фосфорилированными STAT3 (клон 58E12, Техноло-

гии сигнальной системы клетки). Уши мышей обрабатывали испытуемыми соединениями, базовым растворителем, или дексаметазоном (клинически эффективным при лечении псориаза) или оставляли без обработки, и сравнивали на модели гиперчувствительности замедленного типа. Испытуемые соединения и дексаметазон могут приводить к похожим транскрипционным качественным и количественным изменениям, как испытуемые соединения, так и дексаметазон способны уменьшить количество клеточного инфильтрата.

Как системное, так и местное применение испытуемых соединений может приводить к ингибирующим эффектам, т.е. снижению количества клеточного инфильтрата и ингибированию транскрипционных изменений.

Пример Е. Противовоспалительная активность в условиях *in vivo*.

Соединения, соответствующие настоящему описанию, могут быть исследованы на моделях грызунов или других животных, предназначенных для воспроизведения простых или сложных воспалительных реакций. Например, моделирование артрита на грызунах могут быть использованы для оценки лечебного потенциала соединений в профилактической или терапевтической дозировке. Указанные модели включают, но не ограничиваются перечисленными, коллаген-индуцированный артрит у мышей или крыс, артрит крыс, вызванный адьювантом и коллагеновый артрит, вызванный антителами. Аутоиммунные заболевания, включающие, но не ограничивающиеся, множественный склероз, сахарный диабет I типа, увеоретинит, тиреоидит, миастению гравис, иммуноглобулиновую нефропатию, миокардит, сенсбилизацию дыхательных путей (астма), волчанку или колит, также могут применяться для оценки возможности лечения соединениями, относящимся к настоящему описанию. Указанные модели хорошо зарекомендовали себя в научном сообществе и известны специалистам данной области техники (Current Protocols in Immunology, Vol 3., Coligan, J.E. et al., Wiley Press.; Methods in Molecular Biology: Vol. 225, Inflammation Protocols., Winyard, P.G. и Willoughby, D.A., Humana Press, 2003.).

Пример F. Модели животных для лечения сухости глаз, увеита и конъюнктивита.

Вещества могут быть исследованы на одной или нескольких доклинических моделях сухости глаз, известных специалистам в данной области техники, включая, но не ограничиваясь ими, модель слезной железы кролика с конканавалином А (ConA), мышьяная модель скополамина (подкожная или трансдермальная), модель слезной железы на ботулинических мышцах, или любая из числа моделей на грызунах самопроизвольных аутоиммунных заболеваний, которые приводят к дисфункции железы глаза (например, NOD-SCID, MRL/lpr или NZB/NZW) ((Barabino et al., Experimental Eye Research 2004, 79, 613-621 и Schrader et al., Developmental Ophthalmology, Karger 2008, 41, 298-312, каждый источник полностью включен в настоящее описание посредством ссылки). Конечные оценивающие критерии указанных моделей могут включать гистопатологию глазных желез и глаз (роговицы и т.д.) и, возможно, классический тест Ширмера или его модифицированные варианты (Barabino et al.), которые измеряют продукцию слезной жидкости. Активность может быть определена с помощью введения доз несколькими путями (например системным или местным) до или после начала появления изучаемого заболевания.

Вещества могут быть исследованы на одной или нескольких доклинических моделях увеита, известных специалистам в данной области техники. Указанные модели включают, но не ограничиваются, модели экспериментального аутоиммунного увеита (EAU) и эндотоксического увеита (EIU). Исследования EAU могут быть выполнены на кроликах, крысах или мышцах и могут включать пассивную или активную иммунизацию. Например, любой из числа антигенов сетчатки глаза может быть использован для сенсбилизации животных соответствующим иммуногеном, после чего животное может быть аллергизировано указанным антигеном через глаза. Модель EIU является более обостренной и включает местное или системное введение липополисахарида в сублетальных дозах. Конечные оценивающие критерии для обеих моделей EIU и EAC могут включать осмотр глазного дна, в частности, гистопатологический. Указанные модели рассматриваются Smith et al. (Immunology and Cell Biology 1998, 76, 497-512, источник полностью включен в настоящее описание посредством ссылки). Активность определяют с помощью введения доз несколькими путями (например, системным или местным), до или после начала появления изучаемого заболевания. Некоторые модели, перечисленные выше, могут также быть использованными в разработке методов лечения склерита/эписклерита, хориоидита, циклита или ирита и, следовательно, быть полезными при изучении возможной активности соединений при терапевтическом лечении указанных заболеваний.

Вещества могут быть исследованы на одной или нескольких доклинических моделях конъюнктивита известных специалистам в данной области техники. Указанные модели включают, но не ограничиваются перечисленными, модели грызунов с использованием морских свинок, крыс или мышей. Модели на морских свинках включают использование активной или пассивной иммунизации и/или условия иммунной аллергизации антигенами, такими как овальбумин или амброзии (рассмотрено в Groneberg, D.A., et al., Allergy 2003, 58, 1101-1113, источник полностью включен в настоящее описание посредством ссылки). Крысиные и мышьяные модели в общем плане схожи указанными моделями на морских свинках (также рассмотрено Groneberg). Активность может быть определена с помощью введения доз несколькими путями (например системным или местным) до или после начала появления изучаемого заболевания. Конечные оценивающие критерии для указанных исследований могут включать, например, гистоло-

гические, иммунологические, биохимические или молекулярные исследования глазных тканей, таких как конъюнктивы.

Пример G. Защита костной ткани в условиях *in vivo*.

Соединения могут быть исследованы на различных доклинических моделях остеопении, остеопороза или резорбции костной ткани, известных специалистам в данной области техники. Например, удаление яичников грызунов может применяться для оценки способности соединений влиять на признаки и маркеры ремоделирования костной ткани и / или ее плотности (W.S.S. Jee и W. Yao, *J Musculoskel. Nu-eron. Interact.*, 2001, 1(3), 193-207, источник полностью включен в настоящее описание посредством ссылки). Более того, плотность костной ткани и ее структура может быть исследована на контрольных или проходящих лечение соединениями грызунов при моделировании лечения (например глюкокортикоидами) индуцированной остеопении (Yao, et al. *Arthritis and Rheumatism*, 2008, 58(6), 3485-3497; и id. 58(11), 1674-1686, оба источника полностью включены в настоящее описание посредством ссылки). Более того, воздействие соединений на резорбцию костной ткани и ее плотность может быть исследована на представленных выше моделях артрита с использованием грызунов (пример E). Конечные оценивающие критерии для всех указанных моделей могут отличаться, но часто включают гистологические и радиологические исследования, а также иммуногистологию и соответствующие биохимические маркеры ремоделирования костной ткани.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Таблетка с замедленным высвобождением для ингибирования JAK1, содержащая:
 - (i) {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил или его фармацевтически приемлемую соль;
 - (ii) первую гипромеллозу, характеризующуюся значением кажущейся вязкости при концентрации 2% в воде, составляющим от 80 до 120 сП;
 - (iii) вторую гипромеллозу, характеризующуюся значением кажущейся вязкости при концентрации 2% в воде, составляющим от 3000 до 5600 сП;
 где таблетка содержит от 8 до 20% по массе первой и второй гипромеллозы;
 - (iv) от 16 до 22% по массе микрокристаллической целлюлозы; и
 - (v) от 45 до 55% по массе моногидрата лактозы.
2. Таблетка с замедленным высвобождением по п.1, отличающаяся тем, что таблетка содержит от 10 до 15% по массе первой и второй гипромеллозы.
3. Таблетка с замедленным высвобождением для ингибирования JAK1, содержащая:
 - (i) от примерно 25 мг до примерно 600 мг {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила или его фармацевтически приемлемой соли из расчета на свободное основание;
 - (ii) первую гипромеллозу, характеризующуюся значением кажущейся вязкости при концентрации 2% в воде, составляющим от 80 до 120 сП;
 - (iii) вторую гипромеллозу, характеризующуюся значением кажущейся вязкости при концентрации 2% в воде, составляющим от 3000 до 5600 сП;
 где таблетка содержит от 10 до 15% по массе первой и второй гипромеллозы;
 - (iv) от 16 до 22% по массе микрокристаллической целлюлозы; и
 - (v) от 45 до 55% по массе моногидрата лактозы.
4. Таблетка с замедленным высвобождением по пп.1-3, отличающаяся тем, что таблетка содержит примерно 25 мг {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила или его фармацевтически приемлемой соли из расчета на свободное основание.
5. Таблетка с замедленным высвобождением по пп.1-3, отличающаяся тем, что таблетка содержит примерно 100 мг {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила или его фармацевтически приемлемой соли из расчета на свободное основание.
6. Таблетка с замедленным высвобождением по пп.1-3, отличающаяся тем, что таблетка содержит примерно 200 мг {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила или его фармацевтически приемлемой соли из расчета на свободное основание.
7. Таблетка с замедленным высвобождением по пп.1-3, отличающаяся тем, что таблетка содержит примерно 300 мг {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила или его фармацевтически приемлемой соли из расчета на свободное основание.
8. Таблетка с замедленным высвобождением по пп.1-3, отличающаяся тем, что таблетка содержит примерно 400 мг {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила или его фармацевтически приемлемой соли из расчета на свободное основание.

соли из расчета на свободное основание.

9. Таблетка с замедленным высвобождением по пп.1-3, отличающаяся тем, что таблетка содержит примерно 600 мг {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила или его фармацевтически приемлемой соли из расчета на свободное основание.

10. Таблетка с замедленным высвобождением по любому из пп.1-9, дополнительно содержащая от 0,3 до 0,7% по массе стеарата магния.

11. Таблетка с замедленным высвобождением по любому из пп.1-10, отличающаяся тем, что указанная соль представляет собой соль {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила и адипиновой кислоты.

Схема лечения А: IR натощак

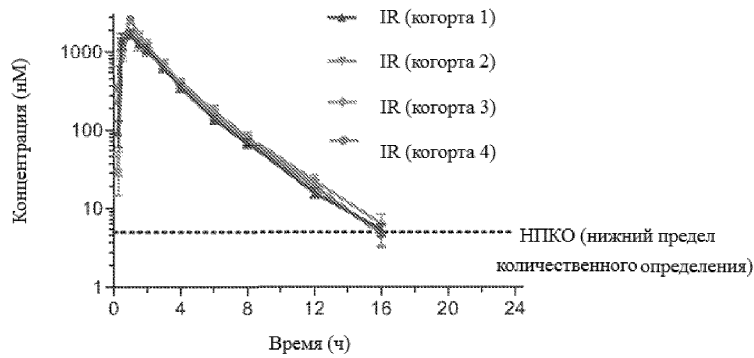


Схема лечения В: SR натощак

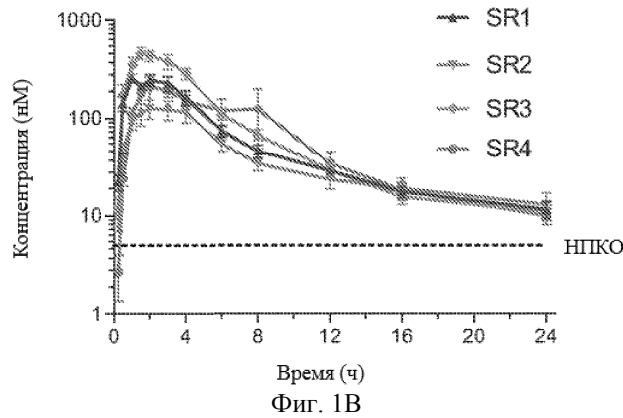
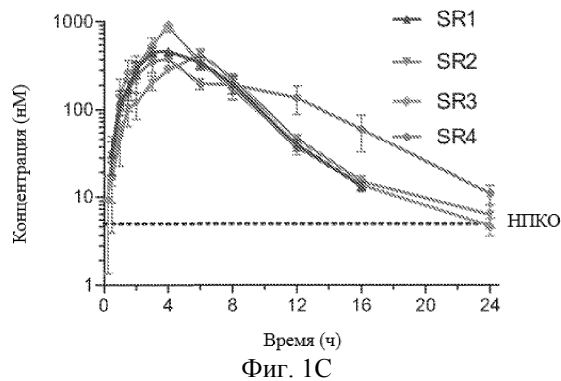
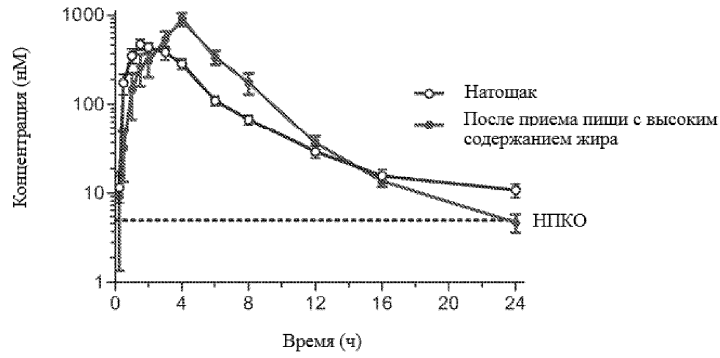


Схема лечения С: SR после приема пищи

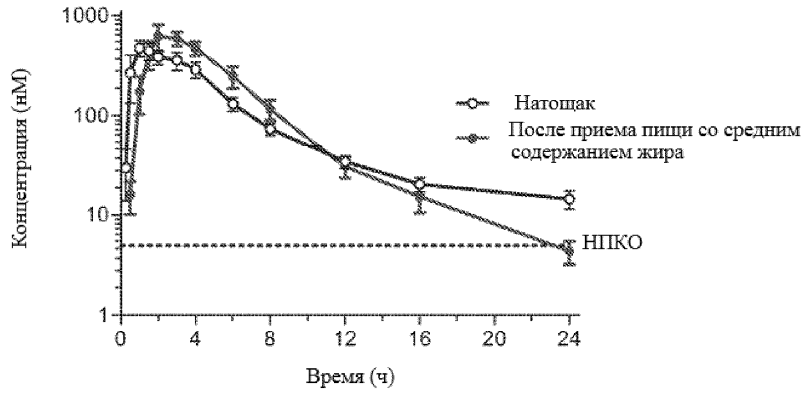


Когорта 3: Сравнение действия SR3 при введении натощак и при введении после приема пищи с высоким содержанием жира

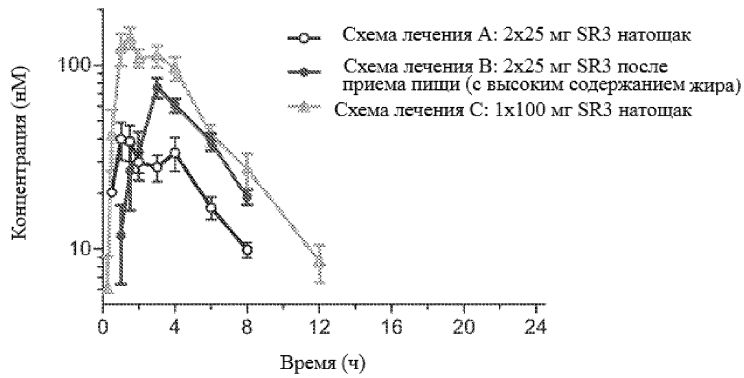


Фиг. 2А

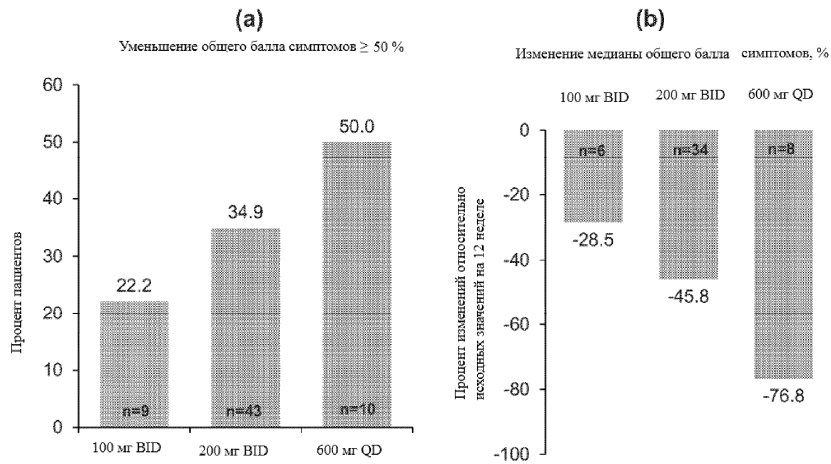
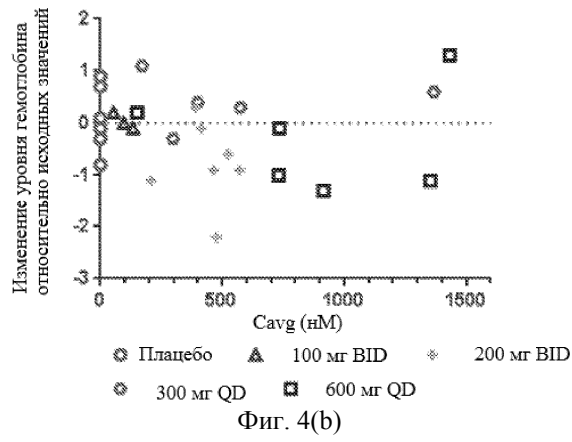
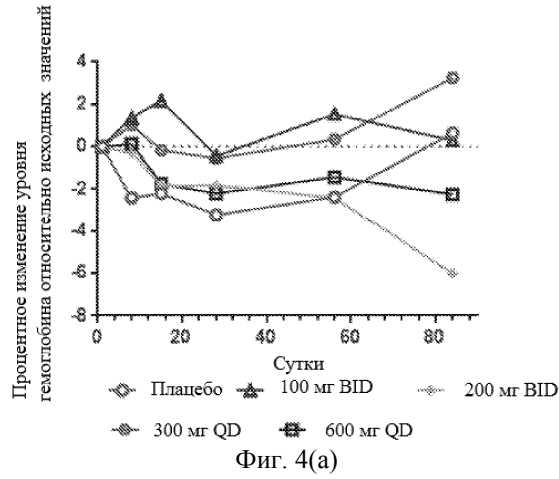
Когорта 5: Сравнение действия SR3 при введении натощак и при введении после приема пищи со средним содержанием жира

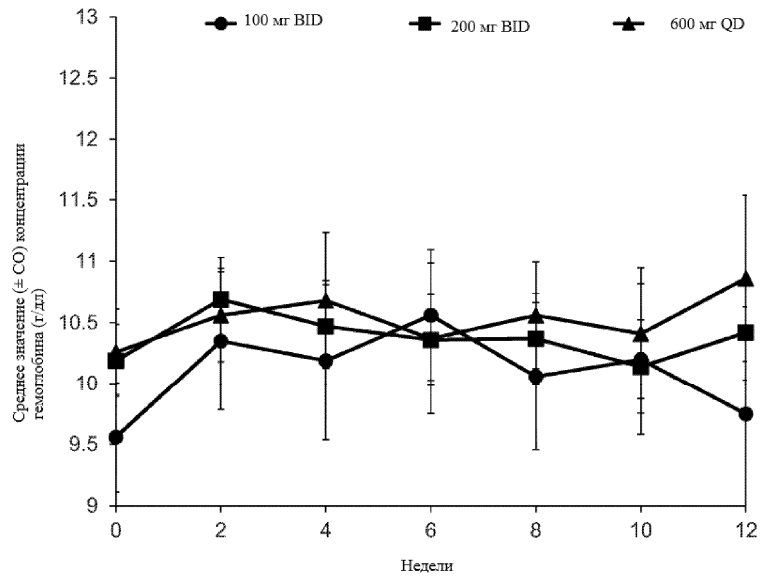


Фиг. 2В

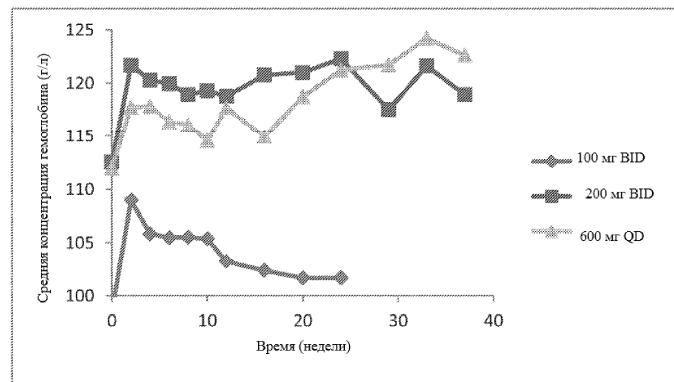


Фиг. 3

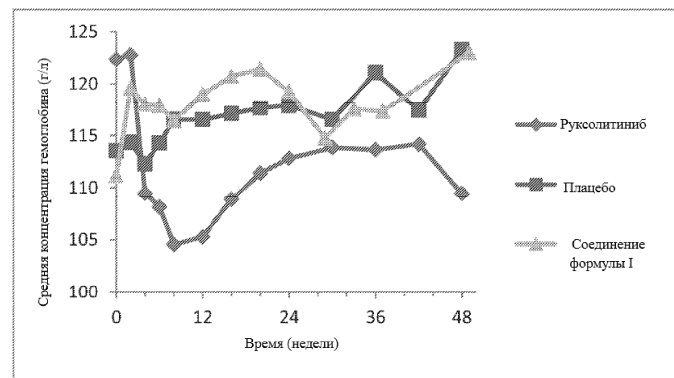




Фиг. 6(а)



Фиг. 6(б)



Фиг. 6(с)

