

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **046639**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента 2024.04.03	(51) Int. Cl. <i>A61K 9/00</i> (2006.01) <i>A61K 9/20</i> (2006.01) <i>A61K 31/4439</i> (2006.01) <i>A61P 17/10</i> (2006.01) <i>A61P 19/02</i> (2006.01) <i>A61K 31/519</i> (2006.01) <i>A61K 45/06</i> (2006.01) <i>A61K 9/28</i> (2006.01)
(21) Номер заявки 202290974	
(22) Дата подачи заявки 2020.11.11	

(54) КОМБИНАЦИИ И ПЕРОРАЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ НА ОСНОВЕ 1-(((2S,3S,4S)-3-ЭТИЛ-4-ФТОР-5-ОКСОПИРРОЛИДИН-2-ИЛ)МЕТОКСИ)-7-МЕТОКСИИЗОХИНОЛИН-6-КАРБОКСАМИДА

(31) 62/935,450; 63/024,174	(56) Pfizer: "A 12 WEEK RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, DOUBLE DUMMY, PARALLEL GROUP, ACTIVE AND PLACEBO-CONTROLLED, MULTICENTER STUDY TO ASSESS THE EFFICACY AND SAFETY PROFILE OF PF-06650833 IN SUBJECTS WITH ACTIVE RHEUMATOID ARTHRITIS WITH AN INADEQUATE RESPONSE TO METHOTREXATE", 8 August 2017 (2017-08-08), pages 1-150, XP055767751, Retrieved from the Internet: URL:https://clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/00/NCT02996500/Prot_001.pdf [retrieved on 2021-01-21], page 20, paragraph 3, the whole document US-A1-2019092750 WO-A1-2014147526
(32) 2019.11.14; 2020.05.13	
(33) US	
(43) 2022.07.26	
(86) PCT/IB2020/060627	
(87) WO 2021/094953 2021.05.20	
(71)(73) Заявитель и патентовладелец: ПФАЙЗЕР ИНК. (US)	
(72) Изобретатель: Хатчинс Аллан Джозеф, Макдональд Брюс Клинтон, Рао Викрам Рама, Тан Дэгуэй, Ю Вэйли (US)	
(74) Представитель: Поликарпов А.В., Соколова М.В., Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатъев А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В., Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)	

(57) Изобретение относится к открытию новых пероральных лекарственных форм и к способам терапии комбинациями на основе 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или его фармацевтически приемлемой соли для лечения состояний, улучшаемых посредством ингибирования ассоциированной с рецептором интерлейкина(IL)-1 киназы 4 (IRAK4).

B1

046639

046639 B1

Область изобретения

Изобретение относится к открытию новых пероральных лекарственных форм на основе 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид (PF-06650833) для лечения или предупреждения иммунных, аутоиммунных и воспалительных заболеваний у пациентов. Настоящее изобретение также относится к способам терапии комбинациями, содержащими 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид, для лечения или предупреждения иммунных, аутоиммунных и воспалительных заболеваний у пациентов.

Предшествующий уровень техники

1-(((2S,3S,4S)-3-Этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид представляет собой селективный обратимый ингибитор ассоциированной с рецептором интерлейкина(IL)-1 киназы 4 (IRAK4), который разрабатывался для лечения состояний, улучшаемых посредством ингибирования IRAK4. IRAK4 активируется рецепторами семейства IL-1 (IL-1R, IL-18R и IL-33R), а также толл-подобными рецепторами. Ингибирование IRAK4 блокирует образование воспалительных цитокинов, таких как интерфероны I типа, фактор некроза опухоли, IL-1, IL-6 и IL-12, которые являются ключевыми факторами аутоиммунных и воспалительных заболеваний. Поэтому ингибиторы IRAK4 являются привлекательными терапевтическими мишенями в случае иммунных, аутоиммунных и воспалительных заболеваний.

Композиция на основе 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид, использованная в фазе II исследования для лечения ревматоидного артрита (RA), представляла собой таблетку с модифицированным высвобождением (MR), приготовленную по технологии производства лекарственных форм с набухающей сердцевиной (SCT) (MR-ФОРМА1).

SCT таблетки состояли из двух слоев, при этом один слой содержал PF-06650833, а другой слой содержал эксципиенты, которые способствовали высвобождению/выталкиванию PF-06650833 из таблетки, на которую нанесено покрытие. Содержание стандартной дозы, достигаемое с использованием SCT, ограничивалось 20 мг и 100 мг, делая необходимым введение пациентам нескольких таблеток для достижения более высоких дозировок. Поэтому существовала потребность в изобретении композиции с более высокими содержаниями стандартной дозировки PF-06650833 с целью отказа от введения нескольких таблеток пациентам, что тем самым обеспечивает возможность улучшения соблюдения пациентом режима и схемы лечения.

Настоящее изобретение относится к новым однослойным MR таблеткам с системой экструдированной сердцевины (ECS; от англ. extrudable core system), где PF-06650833 и эксципиенты, способствующие высвобождению/выталкиванию PF-06650833 из таблетки, смешаны вместе в активной сердцевине, на которую нанесено покрытие. Однослойная структура ECS таблеток (в отличие от двухслойной SCT таблетки) позволяет производить таблетки с более высоким чем 200 мг содержанием стандартной дозировки PF-06650833 при сохранении скоростей растворения, сравнимых с таковыми для SCT таблеток MR-ФОРМА1 в более низкой дозировке. Применение ECS таблеток 200 мг может снизить количество таблеток и тем самым улучшить соблюдение пациентом режимов лечения, требующих более высоких доз PF-06650833.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим комбинациям, содержащим ингибитор IRAK4 и ингибитор янус-киназы (JAK) для лечения иммунных, аутоиммунных и воспалительных заболеваний.

Краткое описание сущности изобретения

Согласно настоящему изобретению предложена пероральная лекарственная форма, содержащая 200 мг 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом воплощении настоящего изобретения предложен способ лечения или предупреждения иммунного, аутоиммунного или воспалительного заболевания у пациента, включающий введение перорально пациенту, нуждающемуся в таком лечении, одной или более таблеток, при этом такие таблетки содержат 200 мг 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или его фармацевтически приемлемой соли и принимаются один раз в сутки, причем одновременно или последовательно принимают больше одной таблетки.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация, содержащая 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль и 1-(((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом воплощении настоящего изобретения предложен способ лечения или предупреждения иммунного, аутоиммунного или воспалительного заболевания у пациента, включающий введение перорально пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества фармацевтической комбинации, содержащей 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль и 1-(((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он или его фармацевтически приемлемую соль, при этом комбинацию вводят одновременно или последовательно один раз в сутки.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация, содержащая 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль и 1-(((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он или его фармацевтически приемлемую соль для одновременного или последовательного введения один раз в сутки, для применения в лечении или предупреждении иммунного, аутоиммунного или воспалительного заболевания.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация, содержащая 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль и 3-((3R,4R)-4-метил-3-(метил(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)пиперидин-1-ил)-3-оксопропаннитрил (тофацитиниб) или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом воплощении настоящего изобретения предложен способ лечения или предупреждения иммунного, аутоиммунного или воспалительного заболевания у пациента, включающий введение перорально пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества фармацевтической комбинации, содержащей 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль и тофацитиниб или его фармацевтически приемлемую соль, при этом комбинацию вводят одновременно или последовательно один раз в сутки.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация, содержащая 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль и тофацитиниб или его фармацевтически приемлемую соль для одновременного или последовательного перорального введения один раз в сутки, для применения в лечении или предупреждении иммунного, аутоиммунного или воспалительного заболевания.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена одна или более таблеток MR-ФОРМА3 100 мг для перорального введения один раз в сутки, причем одновременно или последовательно принимают больше одной таблетки, для применения в лечении или предупреждении иммунного, аутоиммунного или воспалительного заболевания.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена одна или более таблеток MR-ФОРМА3 200 мг для перорального введения один раз в сутки, причем одновременно или последовательно принимают больше одной таблетки, для применения в лечении или предупреждении иммунного, аутоиммунного или воспалительного заболевания.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация, содержащая 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль и 1-(((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он или его фармацевтически приемлемую соль, для одновременного или последовательного перорального введения один раз в сутки для применения в лечении или предупреждении иммунного, аутоиммунного или воспалительного заболевания.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация, содержащая 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль и тофацитиниб или его фармацевтически приемлемую соль, для одновременного или последовательного перорального введения один раз в сутки для применения в лечении или предупреждении иммунного, аутоиммунного или воспалительного заболевания.

Краткое описание графических материалов

На фиг. 1А приведен профиль растворения для таблеток MR-ФОРМА2 200 мг.

На фиг. 1В приведен профиль растворения для таблеток MR-ФОРМА1 100 мг.

На фиг. 2 приведен профиль зависимости концентрации в плазме крови от времени для 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид (PF-06650833) при совместном введении с 1-(((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-оном (PF-06651600) или без него.

На фиг. 3 приведено сравнение профилей зависимости средней концентрации в плазме крови от времени после перорального введения здоровым людям: таблетки MR-ФОРМА1 100 мг (натощак) относительно таблетки MR-ФОРМА2 100 мг (натощак); четырех таблеток MR-ФОРМА1 100 мг (натощак) относительно двух таблеток MR-ФОРМА2 200 мг (натощак); и таблетки MR-ФОРМА2 100 мг (после еды) относительно двух таблеток MR-ФОРМА2 200 мг (после еды).

На фиг. 4 приведено сравнение профилей зависимости средней концентрации в плазме крови от времени после перорального введения здоровым людям таблетки MR-ФОРМА1 100 мг (натощак) относительно таблетки MR-ФОРМА2 100 мг (натощак).

На фиг. 5 приведено сравнение профилей зависимости средней концентрации в плазме крови от времени после перорального введения здоровым людям четырех таблеток MR-ФОРМА1 100 мг (натощак) относительно двух таблеток MR-ФОРМА2 200 мг (натощак).

На фиг. 6 приведено сравнение профилей зависимости средней концентрации в плазме крови от времени после перорального введения здоровым людям таблетки MR-ФОРМА2 100 мг (натощак) отно-

сительно таблетки MR-ФОРМА2 100 мг (после еды).

На фиг. 7 приведено сравнение профилей зависимости средней концентрации в плазме крови от времени после перорального введения здоровым людям двух таблеток MR-ФОРМА2 200 мг (натошак) относительно двух таблеток MR-ФОРМА2 200 мг (после еды).

На фиг. 8-10 приведены разъяснения к терминам, изображениям и графическим представлениям данных для BioMAP анализа.

На фиг. 11 приведено описание BioMAP систем, использованных для оценки биологической активности 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид, 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она и тофацитиниба.

На фиг. 12 приведены результаты BioMAP анализа 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид в концентрациях 500, 170, 56 и 19 нМ.

На фиг. 13 приведены результаты BioMAP анализа 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она в концентрациях 5400, 1600, 600 и 200 нМ.

На фиг. 14 приведены результаты BioMAP анализа тофацитиниба в концентрациях 1000, 330, 110 и 37 нМ.

На фиг. 15 приведены результаты BioMAP анализа в системах 3C, SAg и HDF3CGF для 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид в концентрациях 500, 170, 56 и 10 нМ.

На фиг. 16 приведены результаты BioMAP анализа в системах 3C, SAg и HDF3CGF для тофацитиниба в концентрациях 1000, 330, 110 и 37 нМ.

На фиг. 17 приведены результаты сравнительного BioMAP анализа в системах 3C, SAg и HDF3CGF для: 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид (500 нМ); тофацитиниба (1000 нМ); и их комбинации.

На фиг. 18 приведены результаты сравнительного BioMAP анализа в системах 3C, SAg и HDF3CGF для: 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид (500 нМ); тофацитиниба (330 нМ); и их комбинации.

На фиг. 19 приведены результаты сравнительного BioMAP анализа в системах 3C, SAg и HDF3CGF для: 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид (500 нМ); тофацитиниба (110 нМ); и их комбинации.

На фиг. 20 приведены результаты сравнительного BioMAP анализа в системах 3C, SAg и HDF3CGF для: 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид (500 нМ); тофацитиниба (37 нМ); и их комбинации.

На фиг. 21 приведены результаты сравнительного BioMAP анализа в системах 3C, SAg и HDF3CGF для: 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид (170 нМ); тофацитиниба (1000 нМ); и их комбинации (167 нМ + 1000 нМ).

На фиг. 22 приведены результаты сравнительного BioMAP анализа в системах 3C, SAg и HDF3CGF для: 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид (170 нМ); тофацитиниба (330 нМ); и их комбинации (167 нМ + 330 нМ).

На фиг. 23 приведены результаты сравнительного BioMAP анализа в системах 3C, SAg и HDF3CGF для: 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид (170 нМ); тофацитиниба (110 нМ); и их комбинации (167 нМ + 110 нМ).

На фиг. 24 приведены результаты сравнительного BioMAP анализа в системах 3C, SAg и HDF3CGF для: 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид (170 нМ); тофацитиниба (37 нМ); и их комбинации (167 нМ + 37 нМ).

На фиг. 25 приведены результаты сравнительного BioMAP анализа в системах 3C, SAg и HDF3CGF для: 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид (56 нМ); тофацитиниба (1000 нМ); и их комбинации.

На фиг. 26 приведены результаты сравнительного BioMAP анализа в системах 3C, SAg и HDF3CGF для: 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид (56 нМ); тофацитиниба (330 нМ); и их комбинации.

На фиг. 27 приведены результаты сравнительного BioMAP анализа в системах 3C, SAg и HDF3CGF для: 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид (56 нМ); тофацитиниба (110 нМ); и их комбинации.

На фиг. 28 приведены результаты сравнительного BioMAP анализа в системах 3C, SAg и HDF3CGF для: 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид (56 нМ); тофацитиниба (37 нМ); и их комбинации.

На фиг. 29 приведены результаты сравнительного BioMAP анализа в системах 3C, SAg и HDF3CGF для: 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид (19 нМ); тофацитиниба (1000 нМ); и их комбинации.

На фиг. 30 приведены результаты сравнительного BioMAP анализа в системах 3C, SAg и HDF3CGF для: 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид

мида (19 нМ); тофацитиниба (330 нМ); и их комбинации.

На фиг. 31 приведены результаты сравнительного BioMAP анализа в системах 3C, SAg и HDF3CGF для: 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид (19 нМ); тофацитиниба (110 нМ); и их комбинации.

На фиг. 32 приведены результаты сравнительного BioMAP анализа в системах 3C, SAg и HDF3CGF для: 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид (19 нМ); тофацитиниба (37 нМ); и их комбинации.

На фиг. 33-39 приведены \log_{10} соотношения в системах 3C, SAg и HDF3CGF для: 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид в концентрациях 500 нМ, 170 нМ, 56 нМ и 19 нМ; тофацитиниба в концентрациях 1000, 330, 110 и 37 нМ; и их комбинаций.

На фиг. 40 приведены \log_{10} соотношения в границах диапазона значимости для систем 3C, SAg и HDF3CGF.

На фиг. 41 продемонстрирована нестабильность таблеток MR-ФОРМА2 100 мг при относительной влажности выше 45%.

На фиг. 42 продемонстрирована нестабильность таблеток, содержащих активный слой, идентичный активному слою таблетки MR-ФОРМА2 200 мг, с нанесенным на активный слой покрытием, содержащим 60% ацетата целлюлозы и 40% гидроксилпропилцеллюлозы, что приводит к получению непредсказуемых/противоречивых профилей растворения.

Подробное описание изобретения

В еще одном воплощении настоящего изобретения предложена пероральная лекарственная форма в виде таблетки или капсулы, содержащей 1-400 мг 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид (PF-06650833) или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент, разбавитель или носитель.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена пероральная лекарственная форма в виде таблетки или капсулы, содержащей 50-300 мг 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент, разбавитель или носитель.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена пероральная лекарственная форма в виде таблетки или капсулы, содержащей 100-200 мг 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент, разбавитель или носитель.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена пероральная лекарственная форма в виде таблетки или капсулы, содержащей 100 мг 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент, разбавитель или носитель.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена пероральная лекарственная форма в виде таблетки или капсулы, содержащей 200 мг 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент, разбавитель или носитель.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена пероральная лекарственная форма в виде таблетки или капсулы, содержащей 200 мг 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент, разбавитель или носитель.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая активную сердцевину и покрытие, нанесенное на эту активную сердцевину, при этом активная сердцевина содержит 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, один или несколько осмогенов, суспендирующий агент, скользящее вещество, добавку для таблетирования и одно или несколько смазывающих веществ, и при этом данное покрытие содержит осмотическую мембрану и пластификатор.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, один или несколько осмогенов, суспендирующий агент, скользящее вещество, добавку для таблетирования и одно или несколько смазывающих веществ в качестве активной сердцевины и покрытие, нанесенное на эту активную сердцевину, при этом

данное покрытие содержит осмотическую мембрану и пластификатор, причем PF-06650833 не измельчен.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, один или несколько осмогенов, суспендирующий агент, скользящее вещество, добавку для таблетирования и одно или несколько смазывающих веществ в качестве активной сердцевины и покрытие, нанесенное на эту активную сердцевину, при этом данное покрытие содержит осмотическую мембрану и пластификатор, причем степень растворения таблетки составляет $80\% \pm 10\%$ через восемь часов, предпочтительно $80\% \pm 5\%$ через восемь часов.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, один или несколько осмогенов, суспендирующий агент, скользящее вещество, добавку для таблетирования и одно или несколько смазывающих веществ в качестве активной сердцевины и покрытие, нанесенное на эту активную сердцевину, при этом данное покрытие содержит осмотическую мембрану и пластификатор, причем степень растворения таблетки составляет $80\% \pm 10\%$ через восемь часов, предпочтительно $80\% \pm 5\%$, в водной среде, содержащей 50 нМ моногидрат дигидрофосфата натрия и 0,25% додецилсульфата натрия, при pH 6,8 и $37^\circ\text{C} \pm 0,5^\circ\text{C}$.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, один или несколько осмогенов, суспендирующий агент, скользящее вещество, добавку для таблетирования и одно или несколько смазывающих веществ в качестве активной сердцевины и покрытие, нанесенное на эту активную сердцевину, при этом данное покрытие содержит осмотическую мембрану и пластификатор, причем общее содержание продуктов разложения в таблетке составляет не более чем (NMT) 0,05% через 13 месяцев в условиях 25°C /относительной влажности (RH) 60%.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, один или несколько осмогенов, суспендирующий агент, скользящее вещество, добавку для таблетирования и одно или несколько смазывающих веществ в качестве активной сердцевины и покрытие, нанесенное на эту активную сердцевину, при этом данное покрытие содержит осмотическую мембрану и пластификатор, причем общее содержание продуктов разложения в таблетке составляет не более 0,05% через 13 месяцев в условиях 25°C /RH 60% по данным сверхэффективной жидкостной хроматографии (UPLC) с использованием колонки ACE Excel 2 C4, $2,1 \times 150$ мм, 2 мкм, подвижной фазы в виде 0,1%-ной перхлорной кислоты в ацетонитриле, времени хроматографирования 46 мин и детектора поглощения в ультрафиолетовом (УФ) диапазоне при 210 нм.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, один или несколько осмогенов, суспендирующий агент, скользящее вещество, добавку для таблетирования и одно или несколько смазывающих веществ в качестве активной сердцевины и покрытие, нанесенное на эту активную сердцевину, при этом данное покрытие содержит осмотическую мембрану и пластификатор, причем общее содержание продуктов разложения в таблетке составляет не более 0,05% через 6 месяцев в условиях 40°C /RH 75%.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, один или несколько осмогенов, суспендирующий агент, скользящее вещество, добавку для таблетирования и одно или несколько смазывающих веществ в качестве активной сердцевины и покрытие, нанесенное на эту активную сердцевину, при этом данное покрытие содержит осмотическую мембрану и пластификатор, причем общее содержание продуктов разложения в таблетке составляет не более 0,05% через 6 месяцев в условиях 40°C /RH 75% по данным UPLC с использованием колонки ACE Excel 2 C4, $2,1 \times 150$ мм, 2 мкм, подвижной фазы в виде 0,1%-ной перхлорной кислоты в ацетонитриле, времени хроматографирования 46 минут и детектора поглощения в УФ диапазоне при 210 нм.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопир-

ролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, один или несколько осмогенов, суспендирующий агент, скользящее вещество, добавку для таблетирования и одно или несколько смазывающих веществ в качестве активной сердцевины и покрытие, нанесенное на эту активную сердцевину, при этом данное покрытие содержит осмотическую мембрану и пластификатор, причем PF-06650833 не измельчен, при этом степень растворения таблетки составляет $80\% \pm 10\%$, предпочтительно $80\% \pm 5\%$, через восемь часов в водной среде, содержащей 50 нМ моногидрат дигидрофосфата натрия и 0,25% додецилсульфата натрия, при pH 6,8 и $37^\circ\text{C} \pm 0,5^\circ\text{C}$, и причем общее содержание продуктов разложения в таблетке составляет не более 0,05% через 6 месяцев в условиях $40^\circ\text{C}/\text{RH} 75\%$ по данным UPLC с использованием колонки ACE Excel 2 C4, 2,1×150 мм, 2 мкм, подвижной фазы в виде 0,1%-ной перхлорной кислоты в ацетонитриле, времени хроматографирования 46 мин и детектора поглощения в УФ диапазоне при 210 нм.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая активную сердцевину и покрытие, нанесенное на эту активную сердцевину, при этом активная сердцевина содержит 1-400 мг 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, один или несколько осмогенов, суспендирующий агент, скользящее вещество, добавку для таблетирования и одно или несколько смазывающих веществ, и при этом данное покрытие содержит осмотическую мембрану и пластификатор.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 1-400 мг 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, один или несколько осмогенов, суспендирующий агент, скользящее вещество, добавку для таблетирования и одно или несколько смазывающих веществ в качестве активной сердцевины и покрытие, нанесенное на эту активную сердцевину, при этом данное покрытие содержит осмотическую мембрану и пластификатор, причем PF-06650833 не измельчен.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 1-400 мг 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, один или несколько осмогенов, суспендирующий агент, скользящее вещество, добавку для таблетирования и одно или несколько смазывающих веществ в качестве активной сердцевины и покрытие, нанесенное на эту активную сердцевину, при этом данное покрытие содержит осмотическую мембрану и пластификатор, причем степень растворения таблетки составляет $80\% \pm 10\%$ через восемь часов, предпочтительно $80\% \pm 5\%$ через восемь часов.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 1-400 мг 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, один или несколько осмогенов, суспендирующий агент, скользящее вещество, добавку для таблетирования и одно или несколько смазывающих веществ в качестве активной сердцевины и покрытие, нанесенное на эту активную сердцевину, при этом данное покрытие содержит осмотическую мембрану и пластификатор, причем степень растворения таблетки составляет $80\% \pm 10\%$ через восемь часов, предпочтительно $80\% \pm 5\%$, в водной среде, содержащей 50 нМ моногидрат дигидрофосфата натрия и 0,25% додецилсульфата натрия, при pH 6,8 и $37^\circ\text{C} \pm 0,5^\circ\text{C}$.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 1-400 мг 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, один или несколько осмогенов, суспендирующий агент, скользящее вещество, добавку для таблетирования и одно или несколько смазывающих веществ в качестве активной сердцевины и покрытие, нанесенное на эту активную сердцевину, при этом данное покрытие содержит осмотическую мембрану и пластификатор, причем общее содержание продуктов разложения в таблетке составляет не более 0,05% через 13 месяцев в условиях $25^\circ\text{C}/\text{RH} 60\%$.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 1-400 мг 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, один или несколько осмогенов, суспендирующий агент, скользящее вещество, добавку для таблетирования и одно или несколько смазывающих веществ в качестве активной сердцевины и покрытие, нанесенное на эту активную сердцевину, при этом данное покрытие содержит осмотическую мембрану и пластификатор, причем общее содержание продуктов разложения в таблетке составляет не более 0,05% через 13 месяцев в условиях $25^\circ\text{C}/\text{RH} 60\%$ по

данным UPLC с использованием колонки ACE Excel 2 C4, 2,1×150 мм, 2 мкм, подвижной фазы в виде 0,1%-ной перхлорной кислоты в ацетонитриле, времени хроматографирования 46 мин и детектора поглощения в УФ диапазоне при 210 нм.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 1-400 мг 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, один или несколько осмогенов, суспендирующий агент, скользящее вещество, добавку для таблетирования и одно или несколько смазывающих веществ в качестве активной сердцевины и покрытие, нанесенное на эту активную сердцевину, при этом данное покрытие содержит осмотическую мембрану и пластификатор, причем общее содержание продуктов разложения в таблетке составляет не более 0,05% через 6 месяцев в условиях 40°C/RH 75%.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 1-400 мг 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, один или несколько осмогенов, суспендирующий агент, скользящее вещество, добавку для таблетирования и одно или несколько смазывающих веществ в качестве активной сердцевины и покрытие, нанесенное на эту активную сердцевину, при этом данное покрытие содержит осмотическую мембрану и пластификатор, причем общее содержание продуктов разложения в таблетке составляет не более 0,05% через 6 месяцев в условиях 40°C/RH 75% по данным UPLC с использованием колонки ACE Excel 2 C4, 2,1×150 мм, 2 мкм, подвижной фазы в виде 0,1%-ной перхлорной кислоты в ацетонитриле, времени хроматографирования 46 мин и детектора поглощения в УФ диапазоне при 210 нм.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 1-400 мг 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, один или несколько осмогенов, суспендирующий агент, скользящее вещество, добавку для таблетирования и одно или несколько смазывающих веществ в качестве активной сердцевины и покрытие, нанесенное на эту активную сердцевину, при этом данное покрытие содержит осмотическую мембрану и пластификатор, причем PF-06650833 не измельчен, при этом степень растворения таблетки составляет $80\% \pm 10\%$, предпочтительно $80\% \pm 5\%$, через восемь часов в водной среде, содержащей 50 нМ моногидрат дигидрофосфата натрия и 0,25% додецилсульфата натрия, при pH 6,8 и $37^\circ\text{C} \pm 0,5^\circ\text{C}$, и причем общее содержание продуктов разложения в таблетке составляет не более 0,05% через 6 месяцев в условиях 40°C/RH 75% по данным UPLC с использованием колонки ACE Excel 2 C4, 2,1×150 мм, 2 мкм, подвижной фазы в виде 0,1%-ной перхлорной кислоты в ацетонитриле, времени хроматографирования 46 мин и детектора поглощения в УФ диапазоне при 210 нм.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая активную сердцевину и покрытие, нанесенное на эту активную сердцевину, при этом активная сердцевина содержит 50-300 мг 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, декстраты, хлорид натрия, гидроксиэтилцеллюлозу, коллоидный диоксид кремния, коповидон, стеарат магния и стеарилфумарат натрия, и при этом данное покрытие содержит ацетат целлюлозы и полиэтиленгликоль.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 50-300 мг 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, декстраты, хлорид натрия, гидроксиэтилцеллюлозу, коллоидный диоксид кремния, коповидон, стеарат магния и стеарилфумарат натрия в качестве активной сердцевины и покрытие, нанесенное на эту активную сердцевину, при этом данное покрытие содержит ацетат целлюлозы и полиэтиленгликоль, причем PF-06650833 не измельчен.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 50-300 мг 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, декстраты, хлорид натрия, гидроксиэтилцеллюлозу, коллоидный диоксид кремния, коповидон, стеарат магния и стеарилфумарат натрия в качестве активной сердцевины и покрытие, нанесенное на эту активную сердцевину, при этом данное покрытие содержит ацетат целлюлозы и полиэтиленгликоль, причем степень растворения таблетки составляет $80\% \pm 10\%$ через восемь часов, предпочтительно $80\% \pm 5\%$ через восемь часов.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 50-300 мг 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или эквивалентное количество PF-

06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, декстраты, хлорид натрия, гидроксиэтилцеллюлозу, коллоидный диоксид кремния, коповидон, стеарат магния и стеарилфумарат натрия в качестве активной сердцевинки и покрытие, нанесенное на эту активную сердцевинку, при этом данное покрытие содержит ацетат целлюлозы и полиэтиленгликоль, причем степень растворения таблетки составляет $80\% \pm 5\%$ через восемь часов, предпочтительно $80\% \pm 5\%$ через восемь часов, в водной среде, содержащей 50 нМ моногидрат дигидрофосфата натрия и 0,25% додецилсульфата натрия, при pH 6,8 и $37^\circ\text{C} \pm 0,5^\circ\text{C}$.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 50-300 мг 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, декстраты, хлорид натрия, гидроксиэтилцеллюлозу, коллоидный диоксид кремния, коповидон, стеарат магния и стеарилфумарат натрия в качестве активной сердцевинки и покрытие, нанесенное на эту активную сердцевинку, при этом данное покрытие содержит ацетат целлюлозы и полиэтиленгликоль, причем общее содержание продуктов разложения в таблетке составляет не более 0,05% через 13 месяцев в условиях $25^\circ\text{C}/\text{RH} 60\%$.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 50-300 мг 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, декстраты, хлорид натрия, гидроксиэтилцеллюлозу, коллоидный диоксид кремния, коповидон, стеарат магния и стеарилфумарат натрия в качестве активной сердцевинки и покрытие, нанесенное на эту активную сердцевинку, при этом данное покрытие содержит ацетат целлюлозы и полиэтиленгликоль, причем общее содержание продуктов разложения в таблетке составляет не более 0,05% через 13 месяцев в условиях $25^\circ\text{C}/\text{RH} 60\%$ по данным UPLC с использованием колонки ACE Excel 2 C4, $2,1 \times 150$ мм, 2 мкм, подвижной фазы в виде 0,1%-ной перхлорной кислоты в ацетонитриле, времени хроматографирования 46 мин и детектора поглощения в УФ диапазоне при 210 нм.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 50-300 мг 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, декстраты, хлорид натрия, гидроксиэтилцеллюлозу, коллоидный диоксид кремния, коповидон, стеарат магния и стеарилфумарат натрия в качестве активной сердцевинки и покрытие, нанесенное на эту активную сердцевинку, при этом данное покрытие содержит ацетат целлюлозы и полиэтиленгликоль, причем степень растворения таблетки составляет $80\% \pm 10\%$ через восемь часов, предпочтительно $80\% \pm 5\%$ через восемь часов, в водной среде, содержащей 50 нМ моногидрат дигидрофосфата натрия и 0,25% додецилсульфата натрия, при pH 6,8 и $37^\circ\text{C} \pm 0,5^\circ\text{C}$, и при этом общее содержание продуктов разложения в таблетке составляет не более 0,05% через 13 месяцев в условиях $25^\circ\text{C}/\text{RH} 60\%$ по данным UPLC с использованием колонки ACE Excel 2 C4, $2,1 \times 150$ мм, 2 мкм, подвижной фазы в виде 0,1%-ной перхлорной кислоты в ацетонитриле, времени хроматографирования 46 мин и детектора поглощения в УФ диапазоне при 210 нм.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 50-300 мг 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, декстраты, хлорид натрия, гидроксиэтилцеллюлозу, коллоидный диоксид кремния, коповидон, стеарат магния и стеарилфумарат натрия в качестве активной сердцевинки и покрытие, нанесенное на эту активную сердцевинку, при этом данное покрытие содержит ацетат целлюлозы и полиэтиленгликоль, причем общее содержание продуктов разложения в таблетке составляет не более 0,05% через 6 месяцев в условиях $40^\circ\text{C}/\text{RH} 75\%$.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 50-300 мг 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, декстраты, хлорид натрия, гидроксиэтилцеллюлозу, коллоидный диоксид кремния, коповидон, стеарат магния и стеарилфумарат натрия в качестве активной сердцевинки и покрытие, нанесенное на эту активную сердцевинку, при этом данное покрытие содержит ацетат целлюлозы и полиэтиленгликоль, причем общее содержание продуктов разложения в таблетке составляет не более 0,05% через 6 месяцев в условиях $40^\circ\text{C}/\text{RH} 75\%$ по данным UPLC с использованием колонки ACE Excel 2 C4, $2,1 \times 150$ мм, 2 мкм, подвижной фазы в виде 0,1%-ной перхлорной кислоты в ацетонитриле, времени хроматографирования 46 мин и детектора поглощения в УФ диапазоне при 210 нм.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 50-300 мг 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, декстраты, хлорид натрия, гидроксиэтилцел-

люлозу, коллоидный диоксид кремния, коповидон, стеарат магния и стеарилфумарат натрия в качестве активной сердцевинки и покрытие, нанесенное на эту активную сердцевинку, при этом данное покрытие содержит ацетат целлюлозы и полиэтиленгликоль, причем PF-06650833 не измельчен, при этом степень растворения таблетки составляет $80\% \pm 10\%$ через восемь часов, предпочтительно $80\% \pm 5\%$ через восемь часов, в водной среде, содержащей 50 нМ моногидрат дигидрофосфата натрия и 0,25% додецилсульфата натрия, при pH 6,8 и $37^\circ\text{C} \pm 0,5^\circ\text{C}$, и причем общее содержание продуктов разложения в таблетке составляет не более 0,05% через 6 месяцев в условиях $40^\circ\text{C}/\text{RH} 75\%$ по данным UPLC с использованием колонки ACE Excel 2 C4, 2,1×150 мм, 2 мкм, подвижной фазы в виде 0,1%-ной перхлорной кислоты в ацетонитриле, времени хроматографирования 46 мин и детектора поглощения в УФ диапазоне при 210 нм.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 100-200 мг 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, 275-385 мг декстратов, 150-250 мг хлорида натрия, 45-100 мг гидроксиэтилцеллюлозы, 1-5 мг коллоидного диоксида кремния, 60-120 мг коповидона, 1-10 мг стеарата магния и 1-10 мг стеарилфумарата натрия в качестве активной сердцевинки и покрытие, нанесенное на эту активную сердцевинку, при этом данное покрытие содержит 10-45 мг ацетата целлюлозы и 1-20 мг полиэтиленгликоля.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 100-200 мг 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, 275-385 мг декстратов, 150-250 мг хлорида натрия, 45-100 мг гидроксиэтилцеллюлозы, 1-5 мг коллоидного диоксида кремния, 60-120 мг коповидона, 1-10 мг стеарата магния и 1-10 мг стеарилфумарата натрия в качестве активной сердцевинки и покрытие, нанесенное на эту активную сердцевинку, при этом данное покрытие содержит 10-45 мг ацетата целлюлозы и 1-20 мг полиэтиленгликоля, причем PF-06650833 не измельчен.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 100-200 мг 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, 275-385 мг декстратов, 150-250 мг хлорида натрия, 45-100 мг гидроксиэтилцеллюлозы, 1-5 мг коллоидного диоксида кремния, 60-120 мг коповидона, 1-10 мг стеарата магния и 1-10 мг стеарилфумарата натрия в качестве активной сердцевинки и покрытие, нанесенное на эту активную сердцевинку, при этом данное покрытие содержит 10-45 мг ацетата целлюлозы и 1-20 мг полиэтиленгликоля, причем степень растворения таблетки составляет $80\% \pm 10\%$ через восемь часов, предпочтительно $80\% \pm 5\%$ через восемь часов.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 100-200 мг 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, 275-385 мг декстратов, 150-250 мг хлорида натрия, 45-100 мг гидроксиэтилцеллюлозы, 1-5 мг коллоидного диоксида кремния, 60-120 мг коповидона, 1-10 мг стеарата магния и 1-10 мг стеарилфумарата натрия в качестве активной сердцевинки и покрытие, нанесенное на эту активную сердцевинку, при этом данное покрытие содержит 10-45 мг ацетата целлюлозы и 1-20 мг полиэтиленгликоля, причем степень растворения таблетки составляет $80\% \pm 10\%$ через восемь часов, предпочтительно $80\% \pm 5\%$ через восемь часов, в водной среде, содержащей 50 нМ моногидрат дигидрофосфата натрия и 0,25% додецилсульфата натрия, при pH 6,8 и $37^\circ\text{C} \pm 0,5^\circ\text{C}$.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 100-200 мг 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, 275-385 мг декстратов, 150-250 мг хлорида натрия, 45-100 мг гидроксиэтилцеллюлозы, 1-5 мг коллоидного диоксида кремния, 60-120 мг коповидона, 1-10 мг стеарата магния и 1-10 мг стеарилфумарата натрия в качестве активной сердцевинки и покрытие, нанесенное на эту активную сердцевинку, при этом данное покрытие содержит 10-45 мг ацетата целлюлозы и 1-20 мг полиэтиленгликоля, причем общее содержание продуктов разложения в таблетке составляет не более 0,05% через 13 месяцев в условиях $25^\circ\text{C}/\text{RH} 60\%$.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 100-200 мг 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, 275-385 мг декстратов, 150-250 мг хлорида натрия, 45-100 мг гидроксиэтилцеллюлозы, 1-5 мг коллоидного диоксида кремния, 60-120 мг коповидона, 1-10 мг стеарата магния и 1-10 мг стеарилфумарата натрия в качестве активной сердцевинки и покрытие, нанесенное на эту активную сердцевинку, при этом данное покрытие содержит 10-45 мг ацетата цел-

люлозы и 1-20 мг полиэтиленгликоля, причем общее содержание продуктов разложения в таблетке составляет не более 0,05% через 13 месяцев в условиях 25°C/RH 60% по данным UPLC с использованием колонки ACE Excel 2 C4, 2,1×150 мм, 2 мкм, подвижной фазы в виде 0,1%-ной перхлорной кислоты в ацетонитриле, времени хроматографирования 46 мин и детектора поглощения в УФ диапазоне при 210 нм.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 100-200 мг 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, 275-385 мг декстратов, 150-250 мг хлорида натрия, 45-100 мг гидроксиэтилцеллюлозы, 1-5 мг коллоидного диоксида кремния, 60-120 мг коповидона, 1-10 мг стеарата магния и 1-10 мг стеарилфумарата натрия в качестве активной сердцевины и покрытие, нанесенное на эту активную сердцевину, при этом данное покрытие содержит 10-45 мг ацетата целлюлозы и 1-20 мг полиэтиленгликоля, причем степень растворения таблетки составляет 80% ± 10% через восемь часов, предпочтительно 80% ± 5% через восемь часов, в водной среде, содержащей 50 нМ моногидрат дигидрофосфата натрия и 0,25% додецилсульфата натрия, при pH 6,8 и 37°C ± 0,5°C, и при этом общее содержание продуктов разложения в таблетке составляет не более 0,05% через 13 месяцев в условиях 25°C/RH 60% по данным UPLC с использованием колонки ACE Excel 2 C4, 2,1×150 мм, 2 мкм, подвижной фазы в виде 0,1%-ной перхлорной кислоты в ацетонитриле, времени хроматографирования 46 мин и детектора поглощения в УФ диапазоне при 210 нм.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 100-200 мг 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, 275-385 мг декстратов, 150-250 мг хлорида натрия, 45-100 мг гидроксиэтилцеллюлозы, 1-5 мг коллоидного диоксида кремния, 60-120 мг коповидона, 1-10 мг стеарата магния и 1-10 мг стеарилфумарата натрия в качестве активной сердцевины и покрытие, нанесенное на эту активную сердцевину, при этом данное покрытие содержит 10-45 мг ацетата целлюлозы и 1-20 мг полиэтиленгликоля, причем общее содержание продуктов разложения в таблетке составляет не более 0,05% через 6 месяцев в условиях 40°C/RH 75%.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 100-200 мг 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, 275-385 мг декстратов, 150-250 мг хлорида натрия, 45-100 мг гидроксиэтилцеллюлозы, 1-5 мг коллоидного диоксида кремния, 60-120 мг коповидона, 1-10 мг стеарата магния и 1-10 мг стеарилфумарата натрия в качестве активной сердцевины и покрытие, нанесенное на эту активную сердцевину, при этом данное покрытие содержит 10-45 мг ацетата целлюлозы и 1-20 мг полиэтиленгликоля, причем общее содержание продуктов разложения в таблетке составляет не более 0,05% через 6 месяцев в условиях 40°C/RH 75% по данным UPLC с использованием колонки ACE Excel 2 C4, 2,1×150 мм, 2 мкм, подвижной фазы в виде 0,1%-ной перхлорной кислоты в ацетонитриле, времени хроматографирования 46 мин и детектора поглощения в УФ диапазоне при 210 нм.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 100-200 мг 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, 275-385 мг декстратов, 150-250 мг хлорида натрия, 45-100 мг гидроксиэтилцеллюлозы, 1-5 мг коллоидного диоксида кремния, 60-120 мг коповидона, 1-10 мг стеарата магния и 1-10 мг стеарилфумарата натрия в качестве активной сердцевины и покрытие, нанесенное на эту активную сердцевину, при этом данное покрытие содержит 10-45 мг ацетата целлюлозы и 1-20 мг полиэтиленгликоля, причем PF-06650833 не измельчен, при этом степень растворения таблетки составляет 80% ± 10% через восемь часов, предпочтительно 80% ± 5% через восемь часов, в водной среде, содержащей 50 нМ моногидрат дигидрофосфата натрия и 0,25% додецилсульфата натрия, при pH 6,8 и 37°C ± 0,5°C, и причем общее содержание продуктов разложения в таблетке составляет не более 0,05% через 6 месяцев в условиях 40°C/RH 75% по данным UPLC с использованием колонки ACE Excel 2 C4, 2,1×150 мм, 2 мкм, подвижной фазы в виде 0,1%-ной перхлорной кислоты в ацетонитриле, времени хроматографирования 46 мин и детектора поглощения в УФ диапазоне при 210 нм.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 100 мг 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, один или несколько осмогенов, суспендирующий агент, скользящее вещество, добавку для таблетирования и одно или несколько смазывающих веществ в качестве активной сердцевины и покрытие, нанесенное на эту активную сердцевину, при этом данное покрытие содержит осмотическую мембрану и пластификатор.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка или капсула с модифицированным высвобождением, содержащая 100 мг 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамида или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, декстраты, хлорид натрия, гидроксиэтилцеллюлозу, коллоидный диоксид кремния, коповидон, стеарат магния и стеарилфумарат натрия в качестве активной сердцевины и покрытие, нанесенное на эту активную сердцевину, при этом данное покрытие содержит ацетат целлюлозы и полиэтиленгликоль.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 100 мг 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамида или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, 275-385 мг декстратов, 150-250 мг хлорида натрия, 45-100 мг гидроксиэтилцеллюлозы, 1-5 мг коллоидного диоксида кремния, 60-120 мг коповидона, 1-10 мг стеарата магния и 1-10 мг стеарилфумарата натрия в качестве активной сердцевины и покрытие, нанесенное на эту активную сердцевину, при этом данное покрытие содержит 10-45 мг ацетата целлюлозы и 1-20 мг полиэтиленгликоля.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 100 мг 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамида или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, 275-385 мг декстратов, 150-250 мг хлорида натрия, 45-100 мг гидроксиэтилцеллюлозы, 1-5 мг коллоидного диоксида кремния, 60-120 мг коповидона, 1-10 мг стеарата магния и 1-10 мг стеарилфумарата натрия в качестве активной сердцевины и покрытие, нанесенное на эту активную сердцевину, при этом данное покрытие содержит 10-45 мг ацетата целлюлозы и 1-20 мг полиэтиленгликоля, причем PF-06650833 не измельчен.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 100 мг 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамида или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, 275-385 мг декстратов, 150-250 мг хлорида натрия, 45-100 мг гидроксиэтилцеллюлозы, 1-5 мг коллоидного диоксида кремния, 60-120 мг коповидона, 1-10 мг стеарата магния и 1-10 мг стеарилфумарата натрия в качестве активной сердцевины и покрытие, нанесенное на эту активную сердцевину, при этом данное покрытие содержит 10-45 мг ацетата целлюлозы и 1-20 мг полиэтиленгликоля, причем степень растворения таблетки составляет $80\% \pm 10\%$ через восемь часов, предпочтительно $80\% \pm 5\%$ через восемь часов.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 100 мг 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамида или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, 275-385 мг декстратов, 150-250 мг хлорида натрия, 45-100 мг гидроксиэтилцеллюлозы, 1-5 мг коллоидного диоксида кремния, 60-120 мг коповидона, 1-10 мг стеарата магния и 1-10 мг стеарилфумарата натрия в качестве активной сердцевины и покрытие, нанесенное на эту активную сердцевину, при этом данное покрытие содержит 10-45 мг ацетата целлюлозы и 1-20 мг полиэтиленгликоля, причем степень растворения таблетки составляет $80\% \pm 10\%$ через восемь часов, предпочтительно $80\% \pm 5\%$ через восемь часов, в водной среде, содержащей 50 нМ моногидрат дигидрофосфата натрия и 0,25% додецилсульфата натрия, при pH 6,8 и $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 100 мг 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамида или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, 275-385 мг декстратов, 150-250 мг хлорида натрия, 45-100 мг гидроксиэтилцеллюлозы, 1-5 мг коллоидного диоксида кремния, 60-120 мг коповидона, 1-10 мг стеарата магния и 1-10 мг стеарилфумарата натрия в качестве активной сердцевины и покрытие, нанесенное на эту активную сердцевину, при этом данное покрытие содержит 10-45 мг ацетата целлюлозы и 1-20 мг полиэтиленгликоля, причем общее содержание продуктов разложения в таблетке составляет не более 0,05% через 13 месяцев в условиях $25^{\circ}\text{C}/\text{RH } 60\%$.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 100 мг 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамида или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, 275-385 мг декстратов, 150-250 мг хлорида натрия, 45-100 мг гидроксиэтилцеллюлозы, 1-5 мг коллоидного диоксида кремния, 60-120 мг коповидона, 1-10 мг стеарата магния и 1-10 мг стеарилфумарата натрия в качестве активной сердцевины и покрытие, нанесенное на эту активную сердцевину, при этом данное покрытие содержит 10-45 мг ацетата целлюлозы и 1-20 мг полиэтиленгликоля, причем общее содержание продуктов разложения в таблетке составляет не более 0,05% через 13 месяцев в условиях $25^{\circ}\text{C}/\text{RH } 60\%$ по данным UPLC с использованием колонки ACE Excel 2 C4, $2,1 \times 150$ мм, 2 мкм, подвижной фазы в виде 0,1%-ной перхлорной кислоты в

ацетонитриле, времени хроматографирования 46 мин и детектора поглощения в УФ диапазоне при 210 нм.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 100 мг 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, 275-385 мг декстратов, 150-250 мг хлорида натрия, 45-100 мг гидроксиэтилцеллюлозы, 1-5 мг коллоидного диоксида кремния, 60-120 мг коповидона, 1-10 мг стеарата магния и 1-10 мг стеарилфумарата натрия в качестве активной сердцевинки и покрытие, нанесенное на эту активную сердцевинку, при этом данное покрытие содержит 10-45 мг ацетата целлюлозы и 1-20 мг полиэтиленгликоля, причем степень растворения таблетки составляет $80\% \pm 10\%$ через восемь часов, предпочтительно $80\% \pm 5\%$ через восемь часов, в водной среде, содержащей 50 нМ моногидрат дигидрофосфата натрия и 0,25% додецилсульфата натрия, при pH 6,8 и $37^\circ\text{C} \pm 0,5^\circ\text{C}$, и при этом общее содержание продуктов разложения в таблетке составляет не более 0,05% через 13 месяцев в условиях $25^\circ\text{C}/\text{RH} 60\%$ по данным UPLC с использованием колонки ACE Excel 2 C4, $2,1 \times 150$ мм, 2 мкм, подвижной фазы в виде 0,1%-ной перхлорной кислоты в ацетонитриле, времени хроматографирования 46 мин и детектора поглощения в УФ диапазоне при 210 нм.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 100 мг 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, 275-385 мг декстратов, 150-250 мг хлорида натрия, 45-100 мг гидроксиэтилцеллюлозы, 1-5 мг коллоидного диоксида кремния, 60-120 мг коповидона, 1-10 мг стеарата магния и 1-10 мг стеарилфумарата натрия в качестве активной сердцевинки и покрытие, нанесенное на эту активную сердцевинку, при этом данное покрытие содержит 10-45 мг ацетата целлюлозы и 1-20 мг полиэтиленгликоля, причем общее содержание продуктов разложения в таблетке составляет не более 0,05% через 6 месяцев в условиях $40^\circ\text{C}/\text{RH} 75\%$.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 100 мг 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, 275-385 мг декстратов, 150-250 мг хлорида натрия, 45-100 мг гидроксиэтилцеллюлозы, 1-5 мг коллоидного диоксида кремния, 60-120 мг коповидона, 1-10 мг стеарата магния и 1-10 мг стеарилфумарата натрия в качестве активной сердцевинки и покрытие, нанесенное на эту активную сердцевинку, при этом данное покрытие содержит 10-45 мг ацетата целлюлозы и 1-20 мг полиэтиленгликоля, причем общее содержание продуктов разложения в таблетке составляет не более 0,05% через 6 месяцев в условиях $40^\circ\text{C}/\text{RH} 75\%$ по данным UPLC с использованием колонки ACE Excel 2 C4, $2,1 \times 150$ мм, 2 мкм, подвижной фазы в виде 0,1%-ной перхлорной кислоты в ацетонитриле, времени хроматографирования 46 мин и детектора поглощения в УФ диапазоне при 210 нм.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 100 мг 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, 275-385 мг декстратов, 150-250 мг хлорида натрия, 45-100 мг гидроксиэтилцеллюлозы, 1-5 мг коллоидного диоксида кремния, 60-120 мг коповидона, 1-10 мг стеарата магния и 1-10 мг стеарилфумарата натрия в качестве активной сердцевинки и покрытие, нанесенное на эту активную сердцевинку, при этом данное покрытие содержит 10-45 мг ацетата целлюлозы и 1-20 мг полиэтиленгликоля, причем PF-06650833 не изменен, причем степень растворения таблетки составляет $80\% \pm 10\%$ через восемь часов, предпочтительно $80\% \pm 5\%$ через восемь часов, в водной среде, содержащей 50 нМ моногидрат дигидрофосфата натрия и 0,25% додецилсульфата натрия, при pH 6,8 и $37^\circ\text{C} \pm 0,5^\circ\text{C}$, и при этом общее содержание продуктов разложения в таблетке составляет не более 0,05% через 6 месяцев в условиях $40^\circ\text{C}/\text{RH} 75\%$ по данным UPLC с использованием колонки ACE Excel 2 C4, $2,1 \times 150$ мм, 2 мкм, подвижной фазы в виде 0,1%-ной перхлорной кислоты в ацетонитриле, времени хроматографирования 46 мин и детектора поглощения в УФ диапазоне при 210 нм.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 7-15% 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, 35-50% декстратов, 22-32% хлорида натрия, 4-12% гидроксиэтилцеллюлозы, 0,10-0,40% мг коллоидного диоксида кремния, 5-13% коповидона, 0,25-0,75% стеарата магния и 0,25-0,75% стеарилфумарата натрия в качестве активной сердцевинки и покрытие, нанесенное на эту активную сердцевинку, при этом данное покрытие содержит 73-83% ацетата целлюлозы и 17-27% полиэтиленгликоля.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 7-15% 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-

оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамида или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, 35-50% декстратов, 22-32% хлорида натрия, 4-12% гидроксиэтилцеллюлозы, 0,10-0,40% мг коллоидного диоксида кремния, 5-13% коповидона, 0,25-0,75% стеарата магния и 0,25-0,75% стеарилфумарата натрия в качестве активной сердцевинки и покрытие, нанесенное на эту активную сердцевинку, при этом данное покрытие содержит 73-83% ацетата целлюлозы и 17-27% полиэтиленгликоля, причем PF-06650833 не измельчен.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 7-15% 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамида или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, 35-50% декстратов, 22-32% хлорида натрия, 4-12% гидроксиэтилцеллюлозы, 0,10-0,40% мг коллоидного диоксида кремния, 5-13% коповидона, 0,25-0,75% стеарата магния и 0,25-0,75% стеарилфумарата натрия в качестве активной сердцевинки и покрытие, нанесенное на эту активную сердцевинку, при этом данное покрытие содержит 73-83% ацетата целлюлозы и 17-27% полиэтиленгликоля, причем степень растворения таблетки составляет $80\% \pm 10\%$ через восемь часов, предпочтительно $80\% \pm 5\%$ через восемь часов.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 7-15% 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамида или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, 35-50% декстратов, 22-32% хлорида натрия, 4-12% гидроксиэтилцеллюлозы, 0,10-0,40% мг коллоидного диоксида кремния, 5-13% коповидона, 0,25-0,75% стеарата магния и 0,25-0,75% стеарилфумарата натрия в качестве активной сердцевинки и покрытие, нанесенное на эту активную сердцевинку, при этом данное покрытие содержит 73-83% ацетата целлюлозы и 17-27% полиэтиленгликоля, причем степень растворения таблетки составляет $80\% \pm 10\%$ через восемь часов, предпочтительно $80\% \pm 5\%$ через восемь часов, в водной среде, содержащей 50 нМ моногидрат дигидрофосфата натрия и 0,25% додецилсульфата натрия, при pH 6,8 и $37^\circ\text{C} \pm 0,5^\circ\text{C}$.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 7-15% 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамида или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, 35-50% декстратов, 22-32% хлорида натрия, 4-12% гидроксиэтилцеллюлозы, 0,10-0,40% мг коллоидного диоксида кремния, 5-13% коповидона, 0,25-0,75% стеарата магния и 0,25-0,75% стеарилфумарата натрия в качестве активной сердцевинки и покрытие, нанесенное на эту активную сердцевинку, при этом данное покрытие содержит 73-83% ацетата целлюлозы и 17-27% полиэтиленгликоля, причем общее содержание продуктов разложения в таблетке составляет не более 0,05% через 13 месяцев в условиях $25^\circ\text{C}/\text{RH} 60\%$.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 7-15% 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамида или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, 35-50% декстратов, 22-32% хлорида натрия, 4-12% гидроксиэтилцеллюлозы, 0,10-0,40% мг коллоидного диоксида кремния, 5-13% коповидона, 0,25-0,75% стеарата магния и 0,25-0,75% стеарилфумарата натрия в качестве активной сердцевинки и покрытие, нанесенное на эту активную сердцевинку, при этом данное покрытие содержит 73-83% ацетата целлюлозы и 17-27% полиэтиленгликоля, причем общее содержание продуктов разложения в таблетке составляет не более 0,05% через 13 месяцев в условиях $25^\circ\text{C}/\text{RH} 60\%$ по данным UPLC с использованием колонки ACE Excel 2 C4, $2,1 \times 150$ мм, 2 мкм, подвижной фазы в виде 0,1%-ной перхлорной кислоты в ацетонитриле, времени хроматографирования 46 мин и детектора поглощения в УФ диапазоне при 210 нм.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 7-15% 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамида или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, 35-50% декстратов, 22-32% хлорида натрия, 4-12% гидроксиэтилцеллюлозы, 0,10-0,40% мг коллоидного диоксида кремния, 5-13% коповидона, 0,25-0,75% стеарата магния и 0,25-0,75% стеарилфумарата натрия в качестве активной сердцевинки и покрытие, нанесенное на эту активную сердцевинку, при этом данное покрытие содержит 73-83% ацетата целлюлозы и 17-27% полиэтиленгликоля, причем степень растворения таблетки составляет $80\% \pm 10\%$ через восемь часов, предпочтительно $80\% \pm 5\%$ через восемь часов, в водной среде, содержащей 50 нМ моногидрат дигидрофосфата натрия и 0,25% додецилсульфата натрия, при pH 6,8 и $37^\circ\text{C} \pm 0,5^\circ\text{C}$, и при этом общее содержание продуктов разложения в таблетке составляет не более 0,05% через 13 месяцев в условиях $25^\circ\text{C}/\text{RH} 60\%$ по данным UPLC с использованием колонки ACE Excel 2 C4, $2,1 \times 150$ мм, 2 мкм, подвижной фазы в виде 0,1%-ной перхлорной кислоты в ацетонитриле, времени хроматографирования 46 мин и детектора поглощения в УФ диапазоне при 210 нм.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS

таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 7-15% 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, 35-50% декстратов, 22-32% хлорида натрия, 4-12% гидроксиэтилцеллюлозы, 0,10-0,40% мг коллоидного диоксида кремния, 5-13% коповидона, 0,25-0,75% стеарата магния и 0,25-0,75% стеарилфумарата натрия в качестве активной сердцевинки и покрытие, нанесенное на эту активную сердцевинку, при этом данное покрытие содержит 73-83% ацетата целлюлозы и 17-27% полиэтиленгликоля, причем общее содержание продуктов разложения в таблетке составляет не более 0,05% через 6 месяцев в условиях 40°C/RH 75%.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 7-15% 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, 35-50% декстратов, 22-32% хлорида натрия, 4-12% гидроксиэтилцеллюлозы, 0,10-0,40% мг коллоидного диоксида кремния, 5-13% коповидона, 0,25-0,75% стеарата магния и 0,25-0,75% стеарилфумарата натрия в качестве активной сердцевинки и покрытие, нанесенное на эту активную сердцевинку, при этом данное покрытие содержит 73-83% ацетата целлюлозы и 17-27% полиэтиленгликоля, причем общее содержание продуктов разложения в таблетке составляет не более 0,05% через 6 месяцев в условиях 40°C/RH 75% по данным UPLC с использованием колонки ACE Excel 2 C4, 2,1×150 мм, 2 мкм, подвижной фазы в виде 0,1%-ной перхлорной кислоты в ацетонитриле, времени хроматографирования 46 мин и детектора поглощения в УФ диапазоне при 210 нм.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 7-15% 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, 35-50% декстратов, 22-32% хлорида натрия, 4-12% гидроксиэтилцеллюлозы, 0,10-0,40% мг коллоидного диоксида кремния, 5-13% коповидона, 0,25-0,75% стеарата магния и 0,25-0,75% стеарилфумарата натрия в качестве активной сердцевинки и покрытие, нанесенное на эту активную сердцевинку, при этом данное покрытие содержит 73-83% ацетата целлюлозы и 17-27% полиэтиленгликоля, причем PF-06650833 не измельчен, при этом степень растворения таблетки составляет 80% ± 10% через восемь часов, предпочтительно 80% ± 5% через восемь часов, в водной среде, содержащей 50 нМ моногидрат дигидрофосфата натрия и 0,25% додецилсульфата натрия, при pH 6,8 и 37°C ± 0,5°C, и причем общее содержание продуктов разложения в таблетке составляет не более 0,05% через 6 месяцев в условиях 40°C/RH 75% по данным UPLC с использованием колонки ACE Excel 2 C4, 2,1×150 мм, 2 мкм, подвижной фазы в виде 0,1%-ной перхлорной кислоты в ацетонитриле, времени хроматографирования 46 мин и детектора поглощения в УФ диапазоне при 210 нм.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 9-13% 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, 40-47% декстратов, 25-30% хлорида натрия, 6-10% гидроксиэтилцеллюлозы, 0,20-0,30% мг коллоидного диоксида кремния, 7-11% коповидона, 0,35-0,65% стеарата магния и 0,35-0,65% стеарилфумарата натрия в качестве активной сердцевинки и покрытие, нанесенное на эту активную сердцевинку, при этом данное покрытие содержит 76-80% ацетата целлюлозы и 20-24% полиэтиленгликоля.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 9-13% 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, 40-47% декстратов, 25-30% хлорида натрия, 6-10% гидроксиэтилцеллюлозы, 0,20-0,30% мг коллоидного диоксида кремния, 7-11% коповидона, 0,35-0,65% стеарата магния и 0,35-0,65% стеарилфумарата натрия в качестве активной сердцевинки и покрытие, нанесенное на эту активную сердцевинку, при этом данное покрытие содержит 76-80% ацетата целлюлозы и 20-24% полиэтиленгликоля, причем PF-06650833 не измельчен.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 9-13% 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, 40-47% декстратов, 25-30% хлорида натрия, 6-10% гидроксиэтилцеллюлозы, 0,20-0,30% мг коллоидного диоксида кремния, 7-11% коповидона, 0,35-0,65% стеарата магния и 0,35-0,65% стеарилфумарата натрия в качестве активной сердцевинки и покрытие, нанесенное на эту активную сердцевинку, при этом данное покрытие содержит 76-80% ацетата целлюлозы и 20-24% полиэтиленгликоля, причем степень растворения таблетки составляет 80% ± 10% через восемь часов, предпочтительно 80% ± 5% через восемь часов.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 9-13% 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-

оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамида или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, 40-47% декстратов, 25-30% хлорида натрия, 6-10% гидроксиэтилцеллюлозы, 0,20-0,30% мг коллоидного диоксида кремния, 7-11% коповидона, 0,35-0,65% стеарата магния и 0,35-0,65% стеарилфумарата натрия в качестве активной сердцевинки и покрытие, нанесенное на эту активную сердцевинку, при этом данное покрытие содержит 76-80% ацетата целлюлозы и 20-24% полиэтиленгликоля, причем степень растворения таблетки составляет $80\% \pm 10\%$ через восемь часов, предпочтительно $80\% \pm 5\%$ через восемь часов, в водной среде, содержащей 50 нМ моногидрат дигидрофосфата натрия и 0,25% додецилсульфата натрия, при pH 6,8 и $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 9-13% 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамида или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, 40-47% декстратов, 25-30% хлорида натрия, 6-10% гидроксиэтилцеллюлозы, 0,20-0,30% мг коллоидного диоксида кремния, 7-11% коповидона, 0,35-0,65% стеарата магния и 0,35-0,65% стеарилфумарата натрия в качестве активной сердцевинки и покрытие, нанесенное на эту активную сердцевинку, при этом данное покрытие содержит 76-80% ацетата целлюлозы и 20-24% полиэтиленгликоля, причем общее содержание продуктов разложения в таблетке составляет не более 0,05% через 13 месяцев в условиях $25^{\circ}\text{C}/\text{RH} 60\%$.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 9-13% 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамида или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, 40-47% декстратов, 25-30% хлорида натрия, 6-10% гидроксиэтилцеллюлозы, 0,20-0,30% мг коллоидного диоксида кремния, 7-11% коповидона, 0,35-0,65% стеарата магния и 0,35-0,65% стеарилфумарата натрия в качестве активной сердцевинки и покрытие, нанесенное на эту активную сердцевинку, при этом данное покрытие содержит 76-80% ацетата целлюлозы и 20-24% полиэтиленгликоля, причем общее содержание продуктов разложения в таблетке составляет не более 0,05% через 13 месяцев в условиях $25^{\circ}\text{C}/\text{RH} 60\%$ по данным UPLC с использованием колонки ACE Excel 2 C4, $2,1 \times 150$ мм, 2 мкм, подвижной фазы в виде 0,1%-ной перхлорной кислоты в ацетонитриле, времени хроматографирования 46 мин и детектора поглощения в УФ диапазоне при 210 нм.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 9-13% 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамида или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, 40-47% декстратов, 25-30% хлорида натрия, 6-10% гидроксиэтилцеллюлозы, 0,20-0,30% мг коллоидного диоксида кремния, 7-11% коповидона, 0,35-0,65% стеарата магния и 0,35-0,65% стеарилфумарата натрия в качестве активной сердцевинки и покрытие, нанесенное на эту активную сердцевинку, при этом данное покрытие содержит 76-80% ацетата целлюлозы и 20-24% полиэтиленгликоля, причем степень растворения таблетки составляет $80\% \pm 10\%$ через восемь часов, предпочтительно $80\% \pm 5\%$ через восемь часов, в водной среде, содержащей 50 нМ моногидрат дигидрофосфата натрия и 0,25% додецилсульфата натрия, при pH 6,8 и $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, и при этом общее содержание продуктов разложения в таблетке составляет не более 0,05% через 13 месяцев в условиях $25^{\circ}\text{C}/\text{RH} 60\%$ по данным UPLC с использованием колонки ACE Excel 2 C4, $2,1 \times 150$ мм, 2 мкм, подвижной фазы в виде 0,1%-ной перхлорной кислоты в ацетонитриле, времени хроматографирования 46 мин и детектора поглощения в УФ диапазоне при 210 нм.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 9-13% 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамида или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, 40-47% декстратов, 25-30% хлорида натрия, 6-10% гидроксиэтилцеллюлозы, 0,20-0,30% мг коллоидного диоксида кремния, 7-11% коповидона, 0,35-0,65% стеарата магния и 0,35-0,65% стеарилфумарата натрия в качестве активной сердцевинки и покрытие, нанесенное на эту активную сердцевинку, при этом данное покрытие содержит 76-80% ацетата целлюлозы и 20-24% полиэтиленгликоля, причем общее содержание продуктов разложения в таблетке составляет не более 0,05% через 6 месяцев в условиях $40^{\circ}\text{C}/\text{RH} 75\%$.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 9-13% 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамида или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, 40-47% декстратов, 25-30% хлорида натрия, 6-10% гидроксиэтилцеллюлозы, 0,20-0,30% мг коллоидного диоксида кремния, 7-11% коповидона, 0,35-0,65% стеарата магния и 0,35-0,65% стеарилфумарата натрия в качестве активной сердцевинки и покрытие, нанесенное на эту активную сердцевинку, при этом данное покрытие содержит 76-80% ацетата целлюлозы и 20-24% полиэтиленгликоля, причем общее содержание продуктов разложения в таблетке составляет не более 0,05% через 6 месяцев в условиях $40^{\circ}\text{C}/\text{RH} 75\%$ по данным UPLC с использованием

колонки ACE Excel 2 C4, 2,1×150 мм, 2 мкм, подвижной фазы в виде 0,1%-ной перхлорной кислоты в ацетонитриле, времени хроматографирования 46 мин и детектора поглощения в УФ диапазоне при 210 нм.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 9-13% 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, 40-47% декстратов, 25-30% хлорида натрия, 6-10% гидроксипропилцеллюлозы, 0,20-0,30% мг коллоидного диоксида кремния, 7-11% коповидона, 0,35-0,65% стеарата магния и 0,35-0,65% стеарилфумарата натрия в качестве активной сердцевинки и покрытие, нанесенное на эту активную сердцевинку, при этом данное покрытие содержит 76-80% ацетата целлюлозы и 20-24% полиэтиленгликоля, причем PF-06650833 не измельчен, при этом степень растворения таблетки составляет $80\% \pm 10\%$ через восемь часов, предпочтительно $80\% \pm 5\%$ через восемь часов, в водной среде, содержащей 50 нМ моногидрат дигидрофосфата натрия и 0,25% додецилсульфата натрия, при pH 6,8 и $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, и причем общее содержание продуктов разложения в таблетке составляет не более 0,05% через 6 месяцев в условиях $40^{\circ}\text{C}/\text{RH} 75\%$ по данным UPLC с использованием колонки ACE Excel 2 C4, 2,1×150 мм, 2 мкм, подвижной фазы в виде 0,1%-ной перхлорной кислоты в ацетонитриле, времени хроматографирования 46 мин и детектора поглощения в УФ диапазоне при 210 нм.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 11,11% 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, 43,61% декстратов, 27,03% хлорида натрия, 8,00% гидроксипропилцеллюлозы, 0,25% мг коллоидного диоксида кремния, 9,00% коповидона, 0,50% стеарата магния и 0,50% стеарилфумарата натрия в качестве активной сердцевинки и покрытие, нанесенное на эту активную сердцевинку, при этом данное покрытие содержит 78,00% ацетата целлюлозы и 22,00% полиэтиленгликоля.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 11,11% 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, 43,61% декстратов, 27,03% хлорида натрия, 8,00% гидроксипропилцеллюлозы, 0,25% мг коллоидного диоксида кремния, 9,00% коповидона, 0,50% стеарата магния и 0,50% стеарилфумарата натрия в качестве активной сердцевинки и покрытие, нанесенное на эту активную сердцевинку, при этом данное покрытие содержит 78,00% ацетата целлюлозы и 22,00% полиэтиленгликоля, причем PF-06650833 не измельчен.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 11,11% 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, 43,61% декстратов, 27,03% хлорида натрия, 8,00% гидроксипропилцеллюлозы, 0,25% мг коллоидного диоксида кремния, 9,00% коповидона, 0,50% стеарата магния и 0,50% стеарилфумарата натрия в качестве активной сердцевинки и покрытие, нанесенное на эту активную сердцевинку, при этом данное покрытие содержит 78,00% ацетата целлюлозы и 22,00% полиэтиленгликоля, причем степень растворения таблетки составляет $80\% \pm 10\%$ через восемь часов, предпочтительно $80\% \pm 5\%$ через восемь часов.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 11,11% 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, 43,61% декстратов, 27,03% хлорида натрия, 8,00% гидроксипропилцеллюлозы, 0,25% мг коллоидного диоксида кремния, 9,00% коповидона, 0,50% стеарата магния и 0,50% стеарилфумарата натрия в качестве активной сердцевинки и покрытие, нанесенное на эту активную сердцевинку, при этом данное покрытие содержит 78,00% ацетата целлюлозы и 22,00% полиэтиленгликоля, причем степень растворения таблетки составляет $80\% \pm 10\%$ через восемь часов, предпочтительно $80\% \pm 5\%$ через восемь часов, в водной среде, содержащей 50 нМ моногидрат дигидрофосфата натрия и 0,25% додецилсульфата натрия, при pH 6,8 и $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 11,11% 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, 43,61% декстратов, 27,03% хлорида натрия, 8,00% гидроксипропилцеллюлозы, 0,25% мг коллоидного диоксида кремния, 9,00% коповидона, 0,50% стеарата магния и 0,50% стеарилфумарата натрия в качестве активной сердцевинки и покрытие, нанесенное на эту активную сердцевинку, при этом данное покрытие содержит 78,00% ацетата целлюлозы и 22,00% полиэтиленгликоля, причем общее содержание продуктов разложения в таблетке составляет не более 0,05% через 13 месяцев в условиях $25^{\circ}\text{C}/\text{RH} 60\%$.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 11,11% 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамида или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, 43,61% декстратов, 27,03% хлорида натрия, 8,00% гидроксипропилцеллюлозы, 0,25% мг коллоидного диоксида кремния, 9,00% коповидона, 0,50% стеарата магния и 0,50% стеарилфумарата натрия в качестве активной сердцевинки и покрытие, нанесенное на эту активную сердцевинку, при этом данное покрытие содержит 78,00% ацетата целлюлозы и 22,00% полиэтиленгликоля, причем общее содержание продуктов разложения в таблетке составляет не более 0,05% через 13 месяцев в условиях 25°C/RH 60% по данным UPLC с использованием колонки ACE Excel 2 C4, 2,1×150 мм, 2 мкм, подвижной фазы в виде 0,1%-ной перхлорной кислоты в ацетонитриле, времени хроматографирования 46 мин и детектора поглощения в УФ диапазоне при 210 нм.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 11,11% 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамида или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, 43,61% декстратов, 27,03% хлорида натрия, 8,00% гидроксипропилцеллюлозы, 0,25% мг коллоидного диоксида кремния, 9,00% коповидона, 0,50% стеарата магния и 0,50% стеарилфумарата натрия в качестве активной сердцевинки и покрытие, нанесенное на эту активную сердцевинку, при этом данное покрытие содержит 78,00% ацетата целлюлозы и 22,00% полиэтиленгликоля, причем степень растворения таблетки составляет 80% ± 10% через восемь часов, предпочтительно 80% ± 5% через восемь часов, в водной среде, содержащей 50 нМ моногидрат дигидрофосфата натрия и 0,25% додецилсульфата натрия, при pH 6,8 и 37°C ± 0,5°C, и при этом общее содержание продуктов разложения в таблетке составляет не более 0,05% через 13 месяцев в условиях 25°C/RH 60% по данным UPLC с использованием колонки ACE Excel 2 C4, 2,1×150 мм, 2 мкм, подвижной фазы в виде 0,1%-ной перхлорной кислоты в ацетонитриле, времени хроматографирования 46 мин и детектора поглощения в УФ диапазоне при 210 нм.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 11,11% 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамида или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, 43,61% декстратов, 27,03% хлорида натрия, 8,00% гидроксипропилцеллюлозы, 0,25% мг коллоидного диоксида кремния, 9,00% коповидона, 0,50% стеарата магния и 0,50% стеарилфумарата натрия в качестве активной сердцевинки и покрытие, нанесенное на эту активную сердцевинку, при этом данное покрытие содержит 78,00% ацетата целлюлозы и 22,00% полиэтиленгликоля, причем общее содержание продуктов разложения в таблетке составляет не более 0,05% через 6 месяцев в условиях 40°C/RH 75%.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 11,11% 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамида или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, 43,61% декстратов, 27,03% хлорида натрия, 8,00% гидроксипропилцеллюлозы, 0,25% мг коллоидного диоксида кремния, 9,00% коповидона, 0,50% стеарата магния и 0,50% стеарилфумарата натрия в качестве активной сердцевинки и покрытие, нанесенное на эту активную сердцевинку, при этом данное покрытие содержит 78,00% ацетата целлюлозы и 22,00% полиэтиленгликоля, причем общее содержание продуктов разложения в таблетке составляет не более 0,05% через 6 месяцев в условиях 40°C/RH 75% по данным UPLC с использованием колонки ACE Excel 2 C4, 2,1×150 мм, 2 мкм, подвижной фазы в виде 0,1%-ной перхлорной кислоты в ацетонитриле, времени хроматографирования 46 мин и детектора поглощения в УФ диапазоне при 210 нм.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 11,11% 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамида или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, 43,61% декстратов, 27,03% хлорида натрия, 8,00% гидроксипропилцеллюлозы, 0,25% мг коллоидного диоксида кремния, 9,00% коповидона, 0,50% стеарата магния и 0,50% стеарилфумарата натрия в качестве активной сердцевинки и покрытие, нанесенное на эту активную сердцевинку, при этом данное покрытие содержит 78,00% ацетата целлюлозы и 22,00% полиэтиленгликоля, причем PF-06650833 не измельчен, при этом степень растворения таблетки составляет 80% ± 10% через восемь часов, предпочтительно 80% ± 5% через восемь часов, в водной среде, содержащей 50 нМ моногидрат дигидрофосфата натрия и 0,25% додецилсульфата натрия, при pH 6,8 и 37°C ± 0,5°C, и причем общее содержание продуктов разложения в таблетке составляет не более 0,05% через 6 месяцев в условиях 40°C/RH 75% по данным UPLC с использованием колонки ACE Excel 2 C4, 2,1×150 мм, 2 мкм, подвижной фазы в виде 0,1%-ной перхлорной кислоты в ацетонитриле, времени хроматографирования 46 мин и детектора поглощения в УФ диапазоне при 210 нм.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 175-225 мг 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-

оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, 310-350 мг декстратов, 185-225 мг хлорида натрия, 66-80 мг гидроксиэтилцеллюлозы, 1-4 мг коллоидного диоксида кремния, 74-88 мг коповидона, 2-7,5 мг стеарата магния и 2-7,5 мг стеарилфумарата натрия в качестве активной сердцевинки, покрытие, нанесенное на эту активную сердцевинку, при этом данное покрытие содержит 21-35 мг ацетата целлюлозы и 5-14 мг полиэтиленгликоля.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 175-225 мг 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, 310-350 мг декстратов, 185-225 мг хлорида натрия, 66-80 мг гидроксиэтилцеллюлозы, 1-4 мг коллоидного диоксида кремния, 74-88 мг коповидона, 2-7,5 мг стеарата магния и 2-7,5 мг стеарилфумарата натрия в качестве активной сердцевинки, покрытие, нанесенное на эту активную сердцевинку, при этом данное покрытие содержит 21-35 мг ацетата целлюлозы и 5-14 мг полиэтиленгликоля, причем PF-06650833 не измельчен.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 175-225 мг 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, 310-350 мг декстратов, 185-225 мг хлорида натрия, 66-80 мг гидроксиэтилцеллюлозы, 1-4 мг коллоидного диоксида кремния, 74-88 мг коповидона, 2-7,5 мг стеарата магния и 2-7,5 мг стеарилфумарата натрия в качестве активной сердцевинки, покрытие, нанесенное на эту активную сердцевинку, при этом данное покрытие содержит 21-35 мг ацетата целлюлозы и 5-14 мг полиэтиленгликоля, причем степень растворения таблетки составляет $80\% \pm 10\%$ через восемь часов, предпочтительно $80\% \pm 5\%$ через восемь часов.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 175-225 мг 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, 310-350 мг декстратов, 185-225 мг хлорида натрия, 66-80 мг гидроксиэтилцеллюлозы, 1-4 мг коллоидного диоксида кремния, 74-88 мг коповидона, 2-7,5 мг стеарата магния и 2-7,5 мг стеарилфумарата натрия в качестве активной сердцевинки, покрытие, нанесенное на эту активную сердцевинку, при этом данное покрытие содержит 21-35 мг ацетата целлюлозы и 5-14 мг полиэтиленгликоля, причем степень растворения таблетки составляет $80\% \pm 10\%$ через восемь часов, предпочтительно $80\% \pm 5\%$ через восемь часов, в водной среде, содержащей 50 нМ моногидрат дигидрофосфата натрия и 0,25% додецилсульфата натрия, при pH 6,8 и $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 175-225 мг 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, 310-350 мг декстратов, 185-225 мг хлорида натрия, 66-80 мг гидроксиэтилцеллюлозы, 1-4 мг коллоидного диоксида кремния, 74-88 мг коповидона, 2-7,5 мг стеарата магния и 2-7,5 мг стеарилфумарата натрия в качестве активной сердцевинки, покрытие, нанесенное на эту активную сердцевинку, при этом данное покрытие содержит 21-35 мг ацетата целлюлозы и 5-14 мг полиэтиленгликоля, причем общее содержание продуктов разложения в таблетке составляет не более 0,05% через 13 месяцев в условиях $25^{\circ}\text{C}/\text{RH} 60\%$.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 175-225 мг 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, 310-350 мг декстратов, 185-225 мг хлорида натрия, 66-80 мг гидроксиэтилцеллюлозы, 1-4 мг коллоидного диоксида кремния, 74-88 мг коповидона, 2-7,5 мг стеарата магния и 2-7,5 мг стеарилфумарата натрия в качестве активной сердцевинки, покрытие, нанесенное на эту активную сердцевинку, при этом данное покрытие содержит 21-35 мг ацетата целлюлозы и 5-14 мг полиэтиленгликоля, причем общее содержание продуктов разложения в таблетке составляет не более 0,05% через 13 месяцев в условиях $25^{\circ}\text{C}/\text{RH} 60\%$ по данным UPLC с использованием колонки ACE Excel 2 C4, $2,1 \times 150$ мм, 2 мкм, подвижной фазы в виде 0,1%-ной перхлорной кислоты в ацетонитриле, времени хроматографирования 46 мин и детектора поглощения в УФ диапазоне при 210 нм.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 175-225 мг 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, 310-350 мг декстратов, 185-225 мг хлорида натрия, 66-80 мг гидроксиэтилцеллюлозы, 1-4 мг коллоидного диоксида кремния, 74-88 мг коповидона, 2-7,5 мг стеарата магния и 2-7,5 мг стеарилфумарата натрия в качестве активной сердцевинки, покрытие, нанесенное на эту активную сердцевинку, при этом данное покрытие содержит 21-35 мг ацетата целлюлозы и 5-14 мг полиэтиленгликоля, причем степень растворения таблетки составляет $80\% \pm 10\%$ через во-

семь часов, предпочтительно $80\% \pm 5\%$ через восемь часов, в водной среде, содержащей 50 нМ моногидрат дигидрофосфата натрия и 0,25% додецилсульфата натрия, при pH 6,8 и $37^\circ\text{C} \pm 0,5^\circ\text{C}$, и при этом общее содержание продуктов разложения в таблетке составляет не более 0,05% через 13 месяцев в условиях $25^\circ\text{C}/\text{RH } 60\%$ по данным UPLC с использованием колонки ACE Excel 2 C4, 2,1×150 мм, 2 мкм, подвижной фазы в виде 0,1%-ной перхлорной кислоты в ацетонитриле, времени хроматографирования 46 мин и детектора поглощения в УФ диапазоне при 210 нм.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 175-225 мг 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамида или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, 310-350 мг декстратов, 185-225 мг хлорида натрия, 66-80 мг гидроксиэтилцеллюлозы, 1-4 мг коллоидного диоксида кремния, 74-88 мг коповидона, 2-7,5 мг стеарата магния и 2-7,5 мг стеарилфумарата натрия в качестве активной сердцевинки, покрытие, нанесенное на эту активную сердцевинку, при этом данное покрытие содержит 21-35 мг ацетата целлюлозы и 5-14 мг полиэтиленгликоля, причем общее содержание продуктов разложения в таблетке составляет не более 0,05% через 6 месяцев в условиях $40^\circ\text{C}/\text{RH } 75\%$.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 175-225 мг 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамида или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, 310-350 мг декстратов, 185-225 мг хлорида натрия, 66-80 мг гидроксиэтилцеллюлозы, 1-4 мг коллоидного диоксида кремния, 74-88 мг коповидона, 2-7,5 мг стеарата магния и 2-7,5 мг стеарилфумарата натрия в качестве активной сердцевинки, покрытие, нанесенное на эту активную сердцевинку, при этом данное покрытие содержит 21-35 мг ацетата целлюлозы и 5-14 мг полиэтиленгликоля, причем общее содержание продуктов разложения в таблетке составляет не более 0,05% через 6 месяцев в условиях $40^\circ\text{C}/\text{RH } 75\%$ по данным UPLC с использованием колонки ACE Excel 2 C4, 2,1×150 мм, 2 мкм, подвижной фазы в виде 0,1%-ной перхлорной кислоты в ацетонитриле, времени хроматографирования 46 мин и детектора поглощения в УФ диапазоне при 210 нм.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 175-225 мг 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамида или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, 310-350 мг декстратов, 185-225 мг хлорида натрия, 66-80 мг гидроксиэтилцеллюлозы, 1-4 мг коллоидного диоксида кремния, 74-88 мг коповидона, 2-7,5 мг стеарата магния и 2-7,5 мг стеарилфумарата натрия в качестве активной сердцевинки, покрытие, нанесенное на эту активную сердцевинку, при этом данное покрытие содержит 21-35 мг ацетата целлюлозы и 5-14 мг полиэтиленгликоля, причем PF-06650833 не измельчен, при этом степень растворения таблетки составляет $80\% \pm 10\%$ через восемь часов, предпочтительно $80\% \pm 5\%$ через восемь часов, в водной среде, содержащей 50 нМ моногидрат дигидрофосфата натрия и 0,25% додецилсульфата натрия, при pH 6,8 и $37^\circ\text{C} \pm 0,5^\circ\text{C}$, и причем общее содержание продуктов разложения в таблетке составляет не более 0,05% через 6 месяцев в условиях $40^\circ\text{C}/\text{RH } 75\%$ по данным UPLC с использованием колонки ACE Excel 2 C4, 2,1×150 мм, 2 мкм, подвижной фазы в виде 0,1%-ной перхлорной кислоты в ацетонитриле, времени хроматографирования 46 мин и детектора поглощения в УФ диапазоне при 210 нм.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 190-210 мг 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамида или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, 320-340 мг декстратов, 195-215 мг хлорида натрия, 70-74 мг гидроксиэтилцеллюлозы, 2-2,5 мг коллоидного диоксида кремния, 79-83 мг коповидона, 4-5 мг стеарата магния и 4-5 мг стеарилфумарата натрия в качестве активной сердцевинки, покрытие, нанесенное на эту активную сердцевинку, при этом данное покрытие содержит 26-30 мг ацетата целлюлозы и 7-9 мг полиэтиленгликоля.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 190-210 мг 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамида или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, 320-340 мг декстратов, 195-215 мг хлорида натрия, 70-74 мг гидроксиэтилцеллюлозы, 2-2,5 мг коллоидного диоксида кремния, 79-83 мг коповидона, 4-5 мг стеарата магния и 4-5 мг стеарилфумарата натрия в качестве активной сердцевинки, покрытие, нанесенное на эту активную сердцевинку, при этом данное покрытие содержит 26-30 мг ацетата целлюлозы и 7-9 мг полиэтиленгликоля, причем PF-06650833 не измельчен.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 190-210 мг 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамида или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, 320-340 мг декстратов, 195-215 мг хлорида натрия, 70-74 мг гидроксиэтилцеллюлозы, 2-2,5 мг коллоидного диоксида кремния, 79-83 мг коповидона,

4-5 мг стеарата магния и 4-5 мг стеарилфумарата натрия в качестве активной сердцевины, покрытие, нанесенное на эту активную сердцевину, при этом данное покрытие содержит 26-30 мг ацетата целлюлозы и 7-9 мг полиэтиленгликоля, причем степень растворения таблетки составляет $80\% \pm 10\%$ через восемь часов, предпочтительно $80\% \pm 5\%$ через восемь часов.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 190-210 мг 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, 320-340 мг декстратов, 195-215 мг хлорида натрия, 70-74 мг гидроксиэтилцеллюлозы, 2-2,5 мг коллоидного диоксида кремния, 79-83 мг коповидона, 4-5 мг стеарата магния и 4-5 мг стеарилфумарата натрия в качестве активной сердцевины, покрытие, нанесенное на эту активную сердцевину, при этом данное покрытие содержит 26-30 мг ацетата целлюлозы и 7-9 мг полиэтиленгликоля, причем степень растворения таблетки составляет $80\% \pm 10\%$ через восемь часов, предпочтительно $80\% \pm 5\%$ через восемь часов, в водной среде, содержащей 50 нМ моногидрат дигидрофосфата натрия и 0,25% додецилсульфата натрия, при pH 6,8 и $37^\circ\text{C} \pm 0,5^\circ\text{C}$.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 190-210 мг 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, 320-340 мг декстратов, 195-215 мг хлорида натрия, 70-74 мг гидроксиэтилцеллюлозы, 2-2,5 мг коллоидного диоксида кремния, 79-83 мг коповидона, 4-5 мг стеарата магния и 4-5 мг стеарилфумарата натрия в качестве активной сердцевины, покрытие, нанесенное на эту активную сердцевину, при этом данное покрытие содержит 26-30 мг ацетата целлюлозы и 7-9 мг полиэтиленгликоля, причем общее содержание продуктов разложения в таблетке составляет не более 0,05% через 13 месяцев в условиях $25^\circ\text{C}/\text{RH} 60\%$.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 190-210 мг 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, 320-340 мг декстратов, 195-215 мг хлорида натрия, 70-74 мг гидроксиэтилцеллюлозы, 2-2,5 мг коллоидного диоксида кремния, 79-83 мг коповидона, 4-5 мг стеарата магния и 4-5 мг стеарилфумарата натрия в качестве активной сердцевины, покрытие, нанесенное на эту активную сердцевину, при этом данное покрытие содержит 26-30 мг ацетата целлюлозы и 7-9 мг полиэтиленгликоля, причем общее содержание продуктов разложения в таблетке составляет не более 0,05% через 13 месяцев в условиях $25^\circ\text{C}/\text{RH} 60\%$ по данным UPLC с использованием колонки ACE Excel 2 C4, $2,1 \times 150$ мм, 2 мкм, подвижной фазы в виде 0,1%-ной перхлорной кислоты в ацетонитриле, времени хроматографирования 46 мин и детектора поглощения в УФ диапазоне при 210 нм.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 190-210 мг 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, 320-340 мг декстратов, 195-215 мг хлорида натрия, 70-74 мг гидроксиэтилцеллюлозы, 2-2,5 мг коллоидного диоксида кремния, 79-83 мг коповидона, 4-5 мг стеарата магния и 4-5 мг стеарилфумарата натрия в качестве активной сердцевины, покрытие, нанесенное на эту активную сердцевину, при этом данное покрытие содержит 26-30 мг ацетата целлюлозы и 7-9 мг полиэтиленгликоля, причем степень растворения таблетки составляет $80\% \pm 10\%$ через восемь часов, предпочтительно $80\% \pm 5\%$ через восемь часов, в водной среде, содержащей 50 нМ моногидрат дигидрофосфата натрия и 0,25% додецилсульфата натрия, при pH 6,8 и $37^\circ\text{C} \pm 0,5^\circ\text{C}$, и при этом общее содержание продуктов разложения в таблетке составляет не более 0,05% через 13 месяцев в условиях $25^\circ\text{C}/\text{RH} 60\%$ по данным UPLC с использованием колонки ACE Excel 2 C4, $2,1 \times 150$ мм, 2 мкм, подвижной фазы в виде 0,1%-ной перхлорной кислоты в ацетонитриле, времени хроматографирования 46 мин и детектора поглощения в УФ диапазоне при 210 нм.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 190-210 мг 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, 320-340 мг декстратов, 195-215 мг хлорида натрия, 70-74 мг гидроксиэтилцеллюлозы, 2-2,5 мг коллоидного диоксида кремния, 79-83 мг коповидона, 4-5 мг стеарата магния и 4-5 мг стеарилфумарата натрия в качестве активной сердцевины, покрытие, нанесенное на эту активную сердцевину, при этом данное покрытие содержит 26-30 мг ацетата целлюлозы и 7-9 мг полиэтиленгликоля, причем общее содержание продуктов разложения в таблетке составляет не более 0,05% через 6 месяцев в условиях $40^\circ\text{C}/\text{RH} 75\%$.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 190-210 мг 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, 320-340 мг декстратов, 195-215 мг хлорида

натрия, 70-74 мг гидроксиэтилцеллюлозы, 2-2,5 мг коллоидного диоксида кремния, 79-83 мг коповидона, 4-5 мг стеарата магния и 4-5 мг стеарилфумарата натрия в качестве активной сердцевинки, покрытие, нанесенное на эту активную сердцевинку, при этом данное покрытие содержит 26-30 мг ацетата целлюлозы и 7-9 мг полиэтиленгликоля, причем общее содержание продуктов разложения в таблетке составляет не более 0,05% через 6 месяцев в условиях 40°C/RH 75% по данным UPLC с использованием колонки ACE Excel 2 C4, 2,1×150 мм, 2 мкм, подвижной фазы в виде 0,1%-ной перхлорной кислоты в ацетонитриле, времени хроматографирования 46 мин и детектора поглощения в УФ диапазоне при 210 нм.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 190-210 мг 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, 320-340 мг декстратов, 195-215 мг хлорида натрия, 70-74 мг гидроксиэтилцеллюлозы, 2-2,5 мг коллоидного диоксида кремния, 79-83 мг коповидона, 4-5 мг стеарата магния и 4-5 мг стеарилфумарата натрия в качестве активной сердцевинки, покрытие, нанесенное на эту активную сердцевинку, при этом данное покрытие содержит 26-30 мг ацетата целлюлозы и 7-9 мг полиэтиленгликоля, причем PF-06650833 не измельчен, при этом степень растворения таблетки составляет 80% ± 10% через восемь часов, предпочтительно 80% ± 5% через восемь часов, в водной среде, содержащей 50 нМ моногидрат дигидрофосфата натрия и 0,25% додецилсульфата натрия, при pH 6,8 и 37°C ± 0,5°C, и причем общее содержание продуктов разложения в таблетке составляет не более 0,05% через 6 месяцев в условиях 40°C/RH 75% по данным UPLC с использованием колонки ACE Excel 2 C4, 2,1×150 мм, 2 мкм, подвижной фазы в виде 0,1%-ной перхлорной кислоты в ацетонитриле, времени хроматографирования 46 мин и детектора поглощения в УФ диапазоне при 210 нм.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 200 мг 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, 330,75 мг декстратов, 205 мг хлорида натрия, 72 мг гидроксиэтилцеллюлозы, 2,25 мг коллоидного диоксида кремния, 81 мг коповидона, 4,5 мг стеарата магния и 4,5 мг стеарилфумарата натрия в качестве активной сердцевинки, покрытие, нанесенное на эту активную сердцевинку, при этом данное покрытие содержит 28,86 мг ацетата целлюлозы и 8,14 мг полиэтиленгликоля, и общая масса таблетки составляет 937,00 мг.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 200 мг 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, 330,75 мг декстратов, 205 мг хлорида натрия, 72 мг гидроксиэтилцеллюлозы, 2,25 мг коллоидного диоксида кремния, 81 мг коповидона, 4,5 мг стеарата магния и 4,5 мг стеарилфумарата натрия в качестве активной сердцевинки, покрытие, нанесенное на эту активную сердцевинку, при этом данное покрытие содержит 28,86 мг ацетата целлюлозы и 8,14 мг полиэтиленгликоля, и общая масса таблетки составляет 937,00 мг, причем PF-06650833 не измельчен.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 200 мг 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, 330,75 мг декстратов, 205 мг хлорида натрия, 72 мг гидроксиэтилцеллюлозы, 2,25 мг коллоидного диоксида кремния, 81 мг коповидона, 4,5 мг стеарата магния и 4,5 мг стеарилфумарата натрия в качестве активной сердцевинки, покрытие, нанесенное на эту активную сердцевинку, при этом данное покрытие содержит 28,86 мг ацетата целлюлозы и 8,14 мг полиэтиленгликоля, и общая масса таблетки составляет 937,00 мг, причем степень растворения таблетки составляет 80% ± 10% через восемь часов, предпочтительно 80% ± 5% через восемь часов.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 200 мг 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, 330,75 мг декстратов, 205 мг хлорида натрия, 72 мг гидроксиэтилцеллюлозы, 2,25 мг коллоидного диоксида кремния, 81 мг коповидона, 4,5 мг стеарата магния и 4,5 мг стеарилфумарата натрия в качестве активной сердцевинки, покрытие, нанесенное на эту активную сердцевинку, при этом данное покрытие содержит 28,86 мг ацетата целлюлозы и 8,14 мг полиэтиленгликоля, и общая масса таблетки составляет 937,00 мг, причем степень растворения таблетки составляет 80% ± 10% через восемь часов, предпочтительно 80% ± 5% через восемь часов, в водной среде, содержащей 50 нМ моногидрат дигидрофосфата натрия и 0,25% додецилсульфата натрия, при pH 6,8 и 37°C ± 0,5°C.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 200 мг 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, 330,75 мг декстратов, 205 мг хлорида натрия,

72 мг гидроксиэтилцеллюлозы, 2,25 мг коллоидного диоксида кремния, 81 мг коповидона, 4,5 мг стеарата магния и 4,5 мг стеарилфумарата натрия в качестве активной сердцевинки, покрытие, нанесенное на эту активную сердцевинку, при этом данное покрытие содержит 28,86 мг ацетата целлюлозы и 8,14 мг полиэтиленгликоля, и общая масса таблетки составляет 937,00 мг, причем общее содержание продуктов разложения в таблетке составляет не более 0,05% через 13 месяцев в условиях 25°C/RH 60%.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 200 мг 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, 330,75 мг декстратов, 205 мг хлорида натрия, 72 мг гидроксиэтилцеллюлозы, 2,25 мг коллоидного диоксида кремния, 81 мг коповидона, 4,5 мг стеарата магния и 4,5 мг стеарилфумарата натрия в качестве активной сердцевинки, покрытие, нанесенное на эту активную сердцевинку, при этом данное покрытие содержит 28,86 мг ацетата целлюлозы и 8,14 мг полиэтиленгликоля, и общая масса таблетки составляет 937,00 мг, причем общее содержание продуктов разложения в таблетке составляет не более 0,05% через 13 месяцев в условиях 25°C/RH 60% по данным UPLC с использованием колонки ACE Excel 2 C4, 2,1×150 мм, 2 мкм, подвижной фазы в виде 0,1%-ной перхлорной кислоты в ацетонитриле, времени хроматографирования 46 мин и детектора поглощения в УФ диапазоне при 210 нм.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 200 мг 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, 330,75 мг декстратов, 205 мг хлорида натрия, 72 мг гидроксиэтилцеллюлозы, 2,25 мг коллоидного диоксида кремния, 81 мг коповидона, 4,5 мг стеарата магния и 4,5 мг стеарилфумарата натрия в качестве активной сердцевинки, покрытие, нанесенное на эту активную сердцевинку, при этом данное покрытие содержит 28,86 мг ацетата целлюлозы и 8,14 мг полиэтиленгликоля, и общая масса таблетки составляет 937,00 мг, причем степень растворения таблетки составляет 80% ± 10% через восемь часов, предпочтительно 80% ± 5% через восемь часов, в водной среде, содержащей 50 нМ моногидрат дигидрофосфата натрия и 0,25% додецилсульфата натрия, при pH 6,8 и 37°C ± 0,5°C, и при этом общее содержание продуктов разложения в таблетке составляет не более 0,05% через 13 месяцев в условиях 25°C/RH 60% по данным UPLC с использованием колонки ACE Excel 2 C4, 2,1×150 мм, 2 мкм, подвижной фазы в виде 0,1%-ной перхлорной кислоты в ацетонитриле, времени хроматографирования 46 мин и детектора поглощения в УФ диапазоне при 210 нм.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 200 мг 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, 330,75 мг декстратов, 205 мг хлорида натрия, 72 мг гидроксиэтилцеллюлозы, 2,25 мг коллоидного диоксида кремния, 81 мг коповидона, 4,5 мг стеарата магния и 4,5 мг стеарилфумарата натрия в качестве активной сердцевинки, покрытие, нанесенное на эту активную сердцевинку, при этом данное покрытие содержит 28,86 мг ацетата целлюлозы и 8,14 мг полиэтиленгликоля, и общая масса таблетки составляет 937,00 мг, причем общее содержание продуктов разложения в таблетке составляет не более 0,05% через 6 месяцев в условиях 40°C/RH 75%.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 200 мг 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, 330,75 мг декстратов, 205 мг хлорида натрия, 72 мг гидроксиэтилцеллюлозы, 2,25 мг коллоидного диоксида кремния, 81 мг коповидона, 4,5 мг стеарата магния и 4,5 мг стеарилфумарата натрия в качестве активной сердцевинки, покрытие, нанесенное на эту активную сердцевинку, при этом данное покрытие содержит 28,86 мг ацетата целлюлозы и 8,14 мг полиэтиленгликоля, и общая масса таблетки составляет 937,00 мг, причем общее содержание продуктов разложения в таблетке составляет не более 0,05% через 6 месяцев в условиях 40°C/RH 75% по данным UPLC с использованием колонки ACE Excel 2 C4, 2,1×150 мм, 2 мкм, подвижной фазы в виде 0,1%-ной перхлорной кислоты в ацетонитриле, времени хроматографирования 46 мин и детектора поглощения в УФ диапазоне при 210 нм.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 200 мг 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, 330,75 мг декстратов, 205 мг хлорида натрия, 72 мг гидроксиэтилцеллюлозы, 2,25 мг коллоидного диоксида кремния, 81 мг коповидона, 4,5 мг стеарата магния и 4,5 мг стеарилфумарата натрия в качестве активной сердцевинки, покрытие, нанесенное на эту активную сердцевинку, при этом данное покрытие содержит 28,86 мг ацетата целлюлозы и 8,14 мг полиэтиленгликоля, и общая масса таблетки составляет 937,00 мг, причем PF-06650833 не измельчен, при этом степень растворения таблетки составляет 80% ± 10% через восемь часов, предпочтительно 80%

$\pm 5\%$ через восемь часов, в водной среде, содержащей 50 нМ моногидрат дигидрофосфата натрия и 0,25% додецилсульфата натрия, при pH 6,8 и $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, и причем общее содержание продуктов разложения в таблетке составляет не более 0,05% через 6 месяцев в условиях $40^{\circ}\text{C}/\text{RH} 75\%$ по данным UPLC с использованием колонки ACE Excel 2 C4, $2,1 \times 150$ мм, 2 мкм, подвижной фазы в виде 0,1%-ной перхлорной кислоты в ацетонитриле, времени хроматографирования 46 мин и детектора поглощения в УФ диапазоне при 210 нм.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 17-28% 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, 31-42% декстратов, 17-28% хлорида натрия, 5-11% гидроксиэтилцеллюлозы, 0,10-0,40% мг коллоидного диоксида кремния, 5-13% коповидона, 0,25-0,75% стеарата магния и 0,25-0,75% стеарилфумарата натрия в качестве активной сердцевины и покрытие, нанесенное на эту активную сердцевину, при этом данное покрытие содержит 73-83% ацетата целлюлозы и 17-27% полиэтиленгликоля.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 17-28% 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, 31-42% декстратов, 17-28% хлорида натрия, 5-11% гидроксиэтилцеллюлозы, 0,10-0,40% мг коллоидного диоксида кремния, 5-13% коповидона, 0,25-0,75% стеарата магния и 0,25-0,75% стеарилфумарата натрия в качестве активной сердцевины и покрытие, нанесенное на эту активную сердцевину, при этом данное покрытие содержит 73-83% ацетата целлюлозы и 17-27% полиэтиленгликоля, причем PF-06650833 не измельчен.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 17-28% 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, 31-42% декстратов, 17-28% хлорида натрия, 5-11% гидроксиэтилцеллюлозы, 0,10-0,40% мг коллоидного диоксида кремния, 5-13% коповидона, 0,25-0,75% стеарата магния и 0,25-0,75% стеарилфумарата натрия в качестве активной сердцевины и покрытие, нанесенное на эту активную сердцевину, при этом данное покрытие содержит 73-83% ацетата целлюлозы и 17-27% полиэтиленгликоля, причем степень растворения таблетки составляет $80\% \pm 10\%$ через восемь часов, предпочтительно $80\% \pm 5\%$ через восемь часов.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 17-28% 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, 31-42% декстратов, 17-28% хлорида натрия, 5-11% гидроксиэтилцеллюлозы, 0,10-0,40% мг коллоидного диоксида кремния, 5-13% коповидона, 0,25-0,75% стеарата магния и 0,25-0,75% стеарилфумарата натрия в качестве активной сердцевины и покрытие, нанесенное на эту активную сердцевину, при этом данное покрытие содержит 73-83% ацетата целлюлозы и 17-27% полиэтиленгликоля, причем степень растворения таблетки составляет $80\% \pm 10\%$ через восемь часов, предпочтительно $80\% \pm 5\%$ через восемь часов, в водной среде, содержащей 50 нМ моногидрат дигидрофосфата натрия и 0,25% додецилсульфата натрия, при pH 6,8 и $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 17-28% 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, 31-42% декстратов, 17-28% хлорида натрия, 5-11% гидроксиэтилцеллюлозы, 0,10-0,40% мг коллоидного диоксида кремния, 5-13% коповидона, 0,25-0,75% стеарата магния и 0,25-0,75% стеарилфумарата натрия в качестве активной сердцевины и покрытие, нанесенное на эту активную сердцевину, при этом данное покрытие содержит 73-83% ацетата целлюлозы и 17-27% полиэтиленгликоля, причем общее содержание продуктов разложения в таблетке составляет не более 0,05% через 13 месяцев в условиях $25^{\circ}\text{C}/\text{RH} 60\%$.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 17-28% 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, 31-42% декстратов, 17-28% хлорида натрия, 5-11% гидроксиэтилцеллюлозы, 0,10-0,40% мг коллоидного диоксида кремния, 5-13% коповидона, 0,25-0,75% стеарата магния и 0,25-0,75% стеарилфумарата натрия в качестве активной сердцевины и покрытие, нанесенное на эту активную сердцевину, при этом данное покрытие содержит 73-83% ацетата целлюлозы и 17-27% полиэтиленгликоля, причем общее содержание продуктов разложения в таблетке составляет не более 0,05% через 13 месяцев в условиях $25^{\circ}\text{C}/\text{RH} 60\%$ по данным UPLC с использованием колонки ACE Excel 2 C4, $2,1 \times 150$ мм, 2 мкм, подвижной фазы в виде 0,1%-ной перхлорной кислоты в ацетонитриле, времени хроматографирования 46 мин и детектора поглощения в УФ диапазоне при 210

нм.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 17-28% 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамида или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, 31-42% декстратов, 17-28% хлорида натрия, 5-11% гидроксиэтилцеллюлозы, 0,10-0,40% мг коллоидного диоксида кремния, 5-13% коповидона, 0,25-0,75% стеарата магния и 0,25-0,75% стеарилфумарата натрия в качестве активной сердцевины и покрытие, нанесенное на эту активную сердцевину, при этом данное покрытие содержит 73-83% ацетата целлюлозы и 17-27% полиэтиленгликоля, причем степень растворения таблетки составляет $80\% \pm 10\%$ через восемь часов, предпочтительно $80\% \pm 5\%$ через восемь часов, в водной среде, содержащей 50 нМ моногидрат дигидрофосфата натрия и 0,25% додецилсульфата натрия, при pH 6,8 и $37^\circ\text{C} \pm 0,5^\circ\text{C}$, и при этом общее содержание продуктов разложения в таблетке составляет не более 0,05% через 13 месяцев в условиях $25^\circ\text{C}/\text{RH} 60\%$ по данным UPLC с использованием колонки ACE Excel 2 C4, $2,1 \times 150$ мм, 2 мкм, подвижной фазы в виде 0,1%-ной перхлорной кислоты в ацетонитриле, времени хроматографирования 46 мин и детектора поглощения в УФ диапазоне при 210 нм.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 17-28% 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамида или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, 31-42% декстратов, 17-28% хлорида натрия, 5-11% гидроксиэтилцеллюлозы, 0,10-0,40% мг коллоидного диоксида кремния, 5-13% коповидона, 0,25-0,75% стеарата магния и 0,25-0,75% стеарилфумарата натрия в качестве активной сердцевины и покрытие, нанесенное на эту активную сердцевину, при этом данное покрытие содержит 73-83% ацетата целлюлозы и 17-27% полиэтиленгликоля, причем общее содержание продуктов разложения в таблетке составляет не более 0,05% через 6 месяцев в условиях $40^\circ\text{C}/\text{RH} 75\%$.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 17-28% 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамида или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, 31-42% декстратов, 17-28% хлорида натрия, 5-11% гидроксиэтилцеллюлозы, 0,10-0,40% мг коллоидного диоксида кремния, 5-13% коповидона, 0,25-0,75% стеарата магния и 0,25-0,75% стеарилфумарата натрия в качестве активной сердцевины и покрытие, нанесенное на эту активную сердцевину, при этом данное покрытие содержит 73-83% ацетата целлюлозы и 17-27% полиэтиленгликоля, причем общее содержание продуктов разложения в таблетке составляет не более 0,05% через 6 месяцев в условиях $40^\circ\text{C}/\text{RH} 75\%$ по данным UPLC с использованием колонки ACE Excel 2 C4, $2,1 \times 150$ мм, 2 мкм, подвижной фазы в виде 0,1%-ной перхлорной кислоты в ацетонитриле, времени хроматографирования 46 мин и детектора поглощения в УФ диапазоне при 210 нм.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 17-28% 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамида или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, 31-42% декстратов, 17-28% хлорида натрия, 5-11% гидроксиэтилцеллюлозы, 0,10-0,40% мг коллоидного диоксида кремния, 5-13% коповидона, 0,25-0,75% стеарата магния и 0,25-0,75% стеарилфумарата натрия в качестве активной сердцевины и покрытие, нанесенное на эту активную сердцевину, при этом данное покрытие содержит 73-83% ацетата целлюлозы и 17-27% полиэтиленгликоля, причем PF-06650833 не измельчен, при этом степень растворения таблетки составляет $80\% \pm 10\%$ через восемь часов, предпочтительно $80\% \pm 5\%$ через восемь часов, в водной среде, содержащей 50 нМ моногидрат дигидрофосфата натрия и 0,25% додецилсульфата натрия, при pH 6,8 и $37^\circ\text{C} \pm 0,5^\circ\text{C}$, и причем общее содержание продуктов разложения в таблетке составляет не более 0,05% через 6 месяцев в условиях $40^\circ\text{C}/\text{RH} 75\%$ по данным UPLC с использованием колонки ACE Excel 2 C4, $2,1 \times 150$ мм, 2 мкм, подвижной фазы в виде 0,1%-ной перхлорной кислоты в ацетонитриле, времени хроматографирования 46 мин и детектора поглощения в УФ диапазоне при 210 нм.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 20-24% 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамида или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, 34-39% декстратов, 20-24% хлорида натрия, 7-9% гидроксиэтилцеллюлозы, 0,20-0,30% мг коллоидного диоксида кремния, 7-11% коповидона, 0,40-0,60% стеарата магния и 0,40-0,60% стеарилфумарата натрия в качестве активной сердцевины и покрытие, нанесенное на эту активную сердцевину, при этом данное покрытие содержит 75-81% ацетата целлюлозы и 20-24% полиэтиленгликоля.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 20-24% 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамида или эквивалентное количество PF-

06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, 34-39% декстратов, 20-24% хлорида натрия, 7-9% гидроксипропилцеллюлозы, 0,20-0,30% мг коллоидного диоксида кремния, 7-11% коповидона, 0,40-0,60% стеарата магния и 0,40-0,60% стеарилфумарата натрия в качестве активной сердцевинки и покрытие, нанесенное на эту активную сердцевинку, при этом данное покрытие содержит 75-81% ацетата целлюлозы и 20-24% полиэтиленгликоля, причем PF-06650833 не измельчен.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 20-24% 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, 34-39% декстратов, 20-24% хлорида натрия, 7-9% гидроксипропилцеллюлозы, 0,20-0,30% мг коллоидного диоксида кремния, 7-11% коповидона, 0,40-0,60% стеарата магния и 0,40-0,60% стеарилфумарата натрия в качестве активной сердцевинки и покрытие, нанесенное на эту активную сердцевинку, при этом данное покрытие содержит 75-81% ацетата целлюлозы и 20-24% полиэтиленгликоля, причем степень растворения таблетки составляет $80\% \pm 10\%$ через восемь часов, предпочтительно $80\% \pm 5\%$ через восемь часов.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 20-24% 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, 34-39% декстратов, 20-24% хлорида натрия, 7-9% гидроксипропилцеллюлозы, 0,20-0,30% мг коллоидного диоксида кремния, 7-11% коповидона, 0,40-0,60% стеарата магния и 0,40-0,60% стеарилфумарата натрия в качестве активной сердцевинки и покрытие, нанесенное на эту активную сердцевинку, при этом данное покрытие содержит 75-81% ацетата целлюлозы и 20-24% полиэтиленгликоля, причем степень растворения таблетки составляет $80\% \pm 10\%$ через восемь часов, предпочтительно $80\% \pm 5\%$ через восемь часов, в водной среде, содержащей 50 нМ моногидрат дигидрофосфата натрия и 0,25% додецилсульфата натрия, при pH 6,8 и $37^\circ\text{C} \pm 0,5^\circ\text{C}$.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 20-24% 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, 34-39% декстратов, 20-24% хлорида натрия, 7-9% гидроксипропилцеллюлозы, 0,20-0,30% мг коллоидного диоксида кремния, 7-11% коповидона, 0,40-0,60% стеарата магния и 0,40-0,60% стеарилфумарата натрия в качестве активной сердцевинки и покрытие, нанесенное на эту активную сердцевинку, при этом данное покрытие содержит 75-81% ацетата целлюлозы и 20-24% полиэтиленгликоля, причем общее содержание продуктов разложения в таблетке составляет не более 0,05% через 13 месяцев в условиях $25^\circ\text{C}/\text{RH} 60\%$.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 20-24% 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, 34-39% декстратов, 20-24% хлорида натрия, 7-9% гидроксипропилцеллюлозы, 0,20-0,30% мг коллоидного диоксида кремния, 7-11% коповидона, 0,40-0,60% стеарата магния и 0,40-0,60% стеарилфумарата натрия в качестве активной сердцевинки и покрытие, нанесенное на эту активную сердцевинку, при этом данное покрытие содержит 75-81% ацетата целлюлозы и 20-24% полиэтиленгликоля, причем общее содержание продуктов разложения в таблетке составляет не более 0,05% через 13 месяцев в условиях $25^\circ\text{C}/\text{RH} 60\%$ по данным UPLC с использованием колонки ACE Excel 2 C4, $2,1 \times 150$ мм, 2 мкм, подвижной фазы в виде 0,1%-ной перхлорной кислоты в ацетонитриле, времени хроматографирования 46 мин и детектора поглощения в УФ диапазоне при 210 нм.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 20-24% 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, 34-39% декстратов, 20-24% хлорида натрия, 7-9% гидроксипропилцеллюлозы, 0,20-0,30% мг коллоидного диоксида кремния, 7-11% коповидона, 0,40-0,60% стеарата магния и 0,40-0,60% стеарилфумарата натрия в качестве активной сердцевинки и покрытие, нанесенное на эту активную сердцевинку, при этом данное покрытие содержит 75-81% ацетата целлюлозы и 20-24% полиэтиленгликоля, причем степень растворения таблетки составляет $80\% \pm 10\%$ через восемь часов, предпочтительно $80\% \pm 5\%$ через восемь часов, в водной среде, содержащей 50 нМ моногидрат дигидрофосфата натрия и 0,25% додецилсульфата натрия, при pH 6,8 и $37^\circ\text{C} \pm 0,5^\circ\text{C}$, и при этом общее содержание продуктов разложения в таблетке составляет не более 0,05% через 13 месяцев в условиях $25^\circ\text{C}/\text{RH} 60\%$ по данным UPLC с использованием колонки ACE Excel 2 C4, $2,1 \times 150$ мм, 2 мкм, подвижной фазы в виде 0,1%-ной перхлорной кислоты в ацетонитриле, времени хроматографирования 46 мин и детектора поглощения в УФ диапазоне при 210 нм.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 20-24% 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-

оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, 34-39% декстратов, 20-24% хлорида натрия, 7-9% гидроксипропилцеллюлозы, 0,20-0,30% мг коллоидного диоксида кремния, 7-11% коповидона, 0,40-0,60% стеарата магния и 0,40-0,60% стеарилфумарата натрия в качестве активной сердцевинки и покрытие, нанесенное на эту активную сердцевинку, при этом данное покрытие содержит 75-81% ацетата целлюлозы и 20-24% полиэтиленгликоля, причем общее содержание продуктов разложения в таблетке составляет не более 0,05% через 6 месяцев в условиях 40°C/RH 75%.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 20-24% 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, 34-39% декстратов, 20-24% хлорида натрия, 7-9% гидроксипропилцеллюлозы, 0,20-0,30% мг коллоидного диоксида кремния, 7-11% коповидона, 0,40-0,60% стеарата магния и 0,40-0,60% стеарилфумарата натрия в качестве активной сердцевинки и покрытие, нанесенное на эту активную сердцевинку, при этом данное покрытие содержит 75-81% ацетата целлюлозы и 20-24% полиэтиленгликоля, причем общее содержание продуктов разложения в таблетке составляет не более 0,05% через 6 месяцев в условиях 40°C/RH 75% по данным UPLC с использованием колонки ACE Excel 2 C4, 2,1×150 мм, 2 мкм, подвижной фазы в виде 0,1%-ной перхлорной кислоты в ацетонитриле, времени хроматографирования 46 мин и детектора поглощения в УФ диапазоне при 210 нм.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 20-24% 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, 34-39% декстратов, 20-24% хлорида натрия, 7-9% гидроксипропилцеллюлозы, 0,20-0,30% мг коллоидного диоксида кремния, 7-11% коповидона, 0,40-0,60% стеарата магния и 0,40-0,60% стеарилфумарата натрия в качестве активной сердцевинки и покрытие, нанесенное на эту активную сердцевинку, при этом данное покрытие содержит 75-81% ацетата целлюлозы и 20-24% полиэтиленгликоля, причем PF-06650833 не измельчен, при этом степень растворения таблетки составляет 80% ± 10% через восемь часов, предпочтительно 80% ± 5% через восемь часов, в водной среде, содержащей 50 нМ моногидрат дигидрофосфата натрия и 0,25% додецилсульфата натрия, при pH 6,8 и 37°C ± 0,5°C, и причем общее содержание продуктов разложения в таблетке составляет не более 0,05% через 6 месяцев в условиях 40°C/RH 75% по данным UPLC с использованием колонки ACE Excel 2 C4, 2,1×150 мм, 2 мкм, подвижной фазы в виде 0,1%-ной перхлорной кислоты в ацетонитриле, времени хроматографирования 46 мин и детектора поглощения в УФ диапазоне при 210 нм.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 22,22% 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, 36,75% декстратов, 22,78% хлорида натрия, 8,00% гидроксипропилцеллюлозы, 0,25% мг коллоидного диоксида кремния, 9,00% коповидона, 0,50% стеарата магния и 0,50% стеарилфумарата натрия в качестве активной сердцевинки и покрытие, нанесенное на эту активную сердцевинку, при этом данное покрытие содержит 78,00% ацетата целлюлозы и 22,00% полиэтиленгликоля.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 22,22% 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, 36,75% декстратов, 22,78% хлорида натрия, 8,00% гидроксипропилцеллюлозы, 0,25% мг коллоидного диоксида кремния, 9,00% коповидона, 0,50% стеарата магния и 0,50% стеарилфумарата натрия в качестве активной сердцевинки и покрытие, нанесенное на эту активную сердцевинку, при этом данное покрытие содержит 78,00% ацетата целлюлозы и 22,00% полиэтиленгликоля, причем PF-06650833 не измельчен.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 22,22% 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, 36,75% декстратов, 22,78% хлорида натрия, 8,00% гидроксипропилцеллюлозы, 0,25% мг коллоидного диоксида кремния, 9,00% коповидона, 0,50% стеарата магния и 0,50% стеарилфумарата натрия в качестве активной сердцевинки и покрытие, нанесенное на эту активную сердцевинку, при этом данное покрытие содержит 78,00% ацетата целлюлозы и 22,00% полиэтиленгликоля, причем степень растворения таблетки составляет 80% ± 10% через восемь часов, предпочтительно 80% ± 5% через восемь часов.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 22,22% 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или эквивалентное количество PF-

06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, 36,75% декстратов, 22,78% хлорида натрия, 8,00% гидроксипропилцеллюлозы, 0,25% мг коллоидного диоксида кремния, 9,00% коповидона, 0,50% стеарата магния и 0,50% стеарилфумарата натрия в качестве активной сердцевинки и покрытие, нанесенное на эту активную сердцевинку, при этом данное покрытие содержит 78,00% ацетата целлюлозы и 22,00% полиэтиленгликоля, причем степень растворения таблетки составляет $80\% \pm 10\%$ через восемь часов, предпочтительно $80\% \pm 5\%$ через восемь часов, в водной среде, содержащей 50 нМ моногидрат дигидрофосфата натрия и 0,25% додецилсульфата натрия, при pH 6,8 и $37^\circ\text{C} \pm 0,5^\circ\text{C}$.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 22,22% 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, 36,75% декстратов, 22,78% хлорида натрия, 8,00% гидроксипропилцеллюлозы, 0,25% мг коллоидного диоксида кремния, 9,00% коповидона, 0,50% стеарата магния и 0,50% стеарилфумарата натрия в качестве активной сердцевинки и покрытие, нанесенное на эту активную сердцевинку, при этом данное покрытие содержит 78,00% ацетата целлюлозы и 22,00% полиэтиленгликоля, причем общее содержание продуктов разложения в таблетке составляет не более 0,05% через 13 месяцев в условиях $25^\circ\text{C}/\text{RH} 60\%$.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 22,22% 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, 36,75% декстратов, 22,78% хлорида натрия, 8,00% гидроксипропилцеллюлозы, 0,25% мг коллоидного диоксида кремния, 9,00% коповидона, 0,50% стеарата магния и 0,50% стеарилфумарата натрия в качестве активной сердцевинки и покрытие, нанесенное на эту активную сердцевинку, при этом данное покрытие содержит 78,00% ацетата целлюлозы и 22,00% полиэтиленгликоля, причем общее содержание продуктов разложения в таблетке составляет не более 0,05% через 13 месяцев в условиях $25^\circ\text{C}/\text{RH} 60\%$ по данным UPLC с использованием колонки ACE Excel 2 C4, $2,1 \times 150$ мм, 2 мкм, подвижной фазы в виде 0,1%-ной перхлорной кислоты в ацетонитриле, времени хроматографирования 46 мин и детектора поглощения в УФ диапазоне при 210 нм.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 22,22% 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, 36,75% декстратов, 22,78% хлорида натрия, 8,00% гидроксипропилцеллюлозы, 0,25% мг коллоидного диоксида кремния, 9,00% коповидона, 0,50% стеарата магния и 0,50% стеарилфумарата натрия в качестве активной сердцевинки и покрытие, нанесенное на эту активную сердцевинку, при этом данное покрытие содержит 78,00% ацетата целлюлозы и 22,00% полиэтиленгликоля, причем степень растворения таблетки составляет $80\% \pm 10\%$ через восемь часов, предпочтительно $80\% \pm 5\%$ через восемь часов, в водной среде, содержащей 50 нМ моногидрат дигидрофосфата натрия и 0,25% додецилсульфата натрия, при pH 6,8 и $37^\circ\text{C} \pm 0,5^\circ\text{C}$, и при этом общее содержание продуктов разложения в таблетке составляет не более 0,05% через 13 месяцев в условиях $25^\circ\text{C}/\text{RH} 60\%$ по данным UPLC с использованием колонки ACE Excel 2 C4, $2,1 \times 150$ мм, 2 мкм, подвижной фазы в виде 0,1%-ной перхлорной кислоты в ацетонитриле, времени хроматографирования 46 мин и детектора поглощения в УФ диапазоне при 210 нм.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 22,22% 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, 36,75% декстратов, 22,78% хлорида натрия, 8,00% гидроксипропилцеллюлозы, 0,25% мг коллоидного диоксида кремния, 9,00% коповидона, 0,50% стеарата магния и 0,50% стеарилфумарата натрия в качестве активной сердцевинки и покрытие, нанесенное на эту активную сердцевинку, при этом данное покрытие содержит 78,00% ацетата целлюлозы и 22,00% полиэтиленгликоля, причем общее содержание продуктов разложения в таблетке составляет не более 0,05% через 6 месяцев в условиях $40^\circ\text{C}/\text{RH} 75\%$.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 22,22% 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, 36,75% декстратов, 22,78% хлорида натрия, 8,00% гидроксипропилцеллюлозы, 0,25% мг коллоидного диоксида кремния, 9,00% коповидона, 0,50% стеарата магния и 0,50% стеарилфумарата натрия в качестве активной сердцевинки и покрытие, нанесенное на эту активную сердцевинку, при этом данное покрытие содержит 78,00% ацетата целлюлозы и 22,00% полиэтиленгликоля, причем общее содержание продуктов разложения в таблетке составляет не более 0,05% через 6 месяцев в условиях $40^\circ\text{C}/\text{RH} 75\%$ по данным UPLC с использованием колонки ACE Excel 2 C4, $2,1 \times 150$ мм, 2 мкм, подвижной фазы в виде 0,1%-ной перхлорной кислоты в ацетонитриле, времени хроматографирования 46 мин и детектора поглощения в УФ диапазоне при 210 нм.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена вводимая перорально однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 22,22% 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксиамида или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, 36,75% декстратов, 22,78% хлорида натрия, 8,00% гидроксипропилцеллюлозы, 0,25% мг коллоидного диоксида кремния, 9,00% коповидона, 0,50% стеарата магния и 0,50% стеарилфумарата натрия в качестве активной сердцевинки и покрытие, нанесенное на эту активную сердцевинку, при этом данное покрытие содержит 78,00% ацетата целлюлозы и 22,00% полиэтиленгликоля, причем PF-06650833 не измельчен, при этом степень растворения таблетки составляет $80\% \pm 10\%$ через восемь часов, предпочтительно $80\% \pm 5\%$ через восемь часов, в водной среде, содержащей 50 нМ моногидрат дигидрофосфата натрия и 0,25% додецилсульфата натрия, при pH 6,8 и $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, и причем общее содержание продуктов разложения в таблетке составляет не более 0,05% через 6 месяцев в условиях $40^{\circ}\text{C}/\text{RH} 75\%$ по данным UPLC с использованием колонки ACE Excel 2 C4, $2,1 \times 150$ мм, 2 мкм, подвижной фазы в виде 0,1%-ной перхлорной кислоты в ацетонитриле, времени хроматографирования 46 мин и детектора поглощения в УФ диапазоне при 210 нм.

В другом воплощении настоящего изобретения предложен способ лечения гнойного гидраденита у пациента, включающий введение перорально пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксиамида или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом воплощении настоящего изобретения предложен способ лечения или предупреждения гнойного гидраденита у пациента, включающий введение перорально пациенту, нуждающемуся в таком лечении, одной таблетки MR-ФОРМА2 100 мг один раз в сутки.

В другом воплощении настоящего изобретения предложен способ лечения или предупреждения гнойного гидраденита у пациента, включающий введение перорально пациенту, нуждающемуся в таком лечении, одной таблетки MR-ФОРМА2 200 мг один раз в сутки.

В другом воплощении настоящего изобретения предложен способ лечения или предупреждения гнойного гидраденита у пациента, включающий введение перорально пациенту, нуждающемуся в таком лечении, одной таблетки MR-ФОРМА2 100 мг и одной таблетки MR-ФОРМА2 200 мг одновременно или последовательно один раз в сутки.

В другом воплощении настоящего изобретения предложен способ лечения или предупреждения гнойного гидраденита у пациента, включающий введение перорально пациенту, нуждающемуся в таком лечении, двух таблеток MR-ФОРМА2 200 мг одновременно или последовательно один раз в сутки.

В другом воплощении настоящего изобретения предложен способ лечения или предупреждения гнойного гидраденита у пациента, включающий введение перорально пациенту, нуждающемуся в таком лечении, или более чем одной таблетки MR-ФОРМА1 20 мг и одной таблетки MR-ФОРМА2 100 мг одновременно или последовательно один раз в сутки.

В другом воплощении настоящего изобретения предложен способ лечения или предупреждения гнойного гидраденита у пациента, включающий введение перорально пациенту, нуждающемуся в таком лечении, или более чем одной таблетки MR-ФОРМА1 20 мг и одной таблетки MR-ФОРМА2 200 мг одновременно или последовательно один раз в сутки.

В другом воплощении настоящего изобретения предложен способ лечения или предупреждения гнойного гидраденита у пациента, включающий введение перорально пациенту, нуждающемуся в таком лечении, или более чем одной таблетки MR-ФОРМА1 20 мг, одной таблетки MR-ФОРМА2 100 мг и одной таблетки MR-ФОРМА2 200 мг одновременно или последовательно один раз в сутки.

В другом воплощении настоящего изобретения предложен способ лечения или предупреждения гнойного гидраденита у пациента, включающий введение перорально пациенту, нуждающемуся в таком лечении, или более чем одной таблетки MR-ФОРМА1 20 мг и двух таблеток MR-ФОРМА2 200 мг одновременно или последовательно один раз в сутки.

В другом воплощении настоящего изобретения предложен способ лечения или предупреждения гнойного гидраденита у пациента, включающий введение перорально пациенту, нуждающемуся в таком лечении, одной таблетки MR-ФОРМА3 100 мг один раз в сутки.

В другом воплощении настоящего изобретения предложен способ лечения или предупреждения гнойного гидраденита у пациента, включающий введение перорально пациенту, нуждающемуся в таком лечении, одной таблетки MR-ФОРМА3 200 мг один раз в сутки.

В другом воплощении настоящего изобретения предложен способ лечения или предупреждения гнойного гидраденита у пациента, включающий введение перорально пациенту, нуждающемуся в таком лечении, одной таблетки MR-ФОРМА3 100 мг и одной таблетки MR-ФОРМА3 200 мг одновременно или последовательно один раз в сутки.

В другом воплощении настоящего изобретения предложен способ лечения или предупреждения гнойного гидраденита у пациента, включающий введение перорально пациенту, нуждающемуся в таком лечении, двух таблеток MR-ФОРМА3 200 мг одновременно или последовательно один раз в сутки.

В другом воплощении настоящего изобретения предложен способ лечения или предупреждения

гнойного гидраденита у пациента, включающий введение перорально пациенту, нуждающемуся в таком лечении, одной или более чем одной таблетки MR-ФОРМА1 20 мг и одной таблетки MR-ФОРМА3 100 мг одновременно или последовательно один раз в сутки.

В другом воплощении настоящего изобретения предложен способ лечения или предупреждения гнояного гидраденита у пациента, включающий введение перорально пациенту, нуждающемуся в таком лечении, одной или более чем одной таблетки MR-ФОРМА1 20 мг и одной таблетки MR-ФОРМА3 200 мг одновременно или последовательно один раз в сутки.

В другом воплощении настоящего изобретения предложен способ лечения или предупреждения гнояного гидраденита у пациента, включающий введение перорально пациенту, нуждающемуся в таком лечении, одной или более чем одной таблетки MR-ФОРМА1 20 мг, одной таблетки MR-ФОРМА3 100 мг и одной таблетки MR-ФОРМА3 200 мг одновременно или последовательно один раз в сутки.

В другом воплощении настоящего изобретения предложен способ лечения или предупреждения гнояного гидраденита у пациента, включающий введение перорально пациенту, нуждающемуся в таком лечении, одной или более чем одной таблетки MR-ФОРМА1 20 мг и двух таблеток MR-ФОРМА3 200 мг одновременно или последовательно один раз в сутки.

Настоящее изобретение также относится к лечению иммунного, аутоиммунного и воспалительного заболевания, такого как воспалительное заболевание кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, неалкогольный стеатогепатит (NASH), фиброз печени, неалкогольная жировая болезнь печени (NAFLD), идиопатический легочный фиброз (IPF), ревматоидный артрит (RA), атопический дерматит, псориаз, псориазический артрит, застойный дерматит, волчанка, анкилозирующий спондилит, алопеция, витилиго и гнойный гидраденит (HS). Комбинации по настоящему изобретению для лечения таких заболеваний включают в себя: 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль и 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он или его фармацевтически приемлемую соль; и 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль и тофацитиниб или его фармацевтически приемлемую соль. В частности, ревматоидный артрит можно лечить с применением комбинированных терапий по настоящему изобретению.

Ревматоидный артрит характеризуется нарушением регуляции врожденной и адаптивной иммунных систем с общим клиническим фенотипом, обусловленным наличием разнообразных путей у индивидуальных пациентов. Предваряющая RA фаза длится от нескольких месяцев до нескольких лет и характеризуется наличием циркулирующих аутоантител, повышенной концентрацией и расширенным диапазоном воспалительных цитокинов и хемокинов, а также изменениями в метаболизме. В конечном итоге у пациентов с RA развивается синовит, характеризующийся выраженным воспалением, изменениями стромального компартмента и модификацией тканей, что приводит к поражению суставов.

Недавно полученные данные свидетельствуют о том, что аутоантитела, образующие адаптивной иммунной системой против посттрансляционно модифицированных белков, обычно обнаруживаемых у пациентов в предваряющей RA фазе, в конечном счете расширяют свои возможности по распознаванию остеокластов. Одним из последствий взаимодействия аутоантител с остеокластами является вызывание боли и высвобождение IL-8, что обеспечивает последующий рекрутмент лейкоцитов и воспаление суставов. Рекрутмент новых клеток врожденного и адаптивного иммунитета стимулирует активацию стромальных клеток, что приводит к образованию дополнительных цитокинов и хемокинов, создавая петлю положительной обратной связи и самоподдерживающийся процесс с неадекватными негативными регуляторами, необходимыми для завершения. В настоящее время не существует никакого способа излечения от RA (Firestein and McInnes, Immunity, 2017, Feb 21, 46(2), 183-196).

В другом воплощении настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация, содержащая одну таблетку или капсулу 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид 1-400 мг или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли и одну таблетку или капсулу 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она (PF-06651600) 1-200 мг или эквивалентное количество PF-06651600 в форме его фармацевтически приемлемой соли.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация, содержащая одну таблетку или капсулу 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид 100-300 мг или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли и одну таблетку или капсулу 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она 50-150 мг или эквивалентное количество PF-06651600 в форме его фармацевтически приемлемой соли.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация, содержащая одну таблетку MR-ФОРМА2 200 мг и одну таблетку или капсулу 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она 100 мг или эквивалентное количество PF-06651600 в форме его фармацевтически приемлемой соли.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация, содер-

жащая две таблетки MR-ФОРМА2 200 мг и одну таблетку или капсулу 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она 100 мг или эквивалентное количество PF-06651600 в форме его фармацевтически приемлемой соли.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация, содержащая одну таблетку MR-ФОРМА3 200 мг и одну таблетку или капсулу 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она 100 мг или эквивалентное количество PF-06651600 в форме его фармацевтически приемлемой соли.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация, содержащая две таблетки MR-ФОРМА3 200 мг и одну таблетку или капсулу 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она 100 мг или эквивалентное количество PF-06651600 в форме его фармацевтически приемлемой соли.

В другом воплощении настоящего изобретения предложен способ лечения или предупреждения иммунного, аутоиммунного или воспалительного заболевания у пациента, включающий введение перорально пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества фармацевтической комбинации, содержащей 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль и 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он или его фармацевтически приемлемую соль, одновременно или последовательно один раз в сутки.

В другом воплощении настоящего изобретения предложен способ лечения или предупреждения воспалительного заболевания кишечника, язвенного колита, болезни

Крона, неалкогольного стеатогепатита (NASH), фиброза печени, неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), идиопатического легочного фиброза (IPF), ревматоидного артрита (RA), атопического дерматита, псориаза, псориазического артрита, застойного дерматита, волчанки, анкилозирующего спондилита, алопеции, витилиго и гнойного гидраденита (HS) у пациента, включающий введение перорально пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества фармацевтической комбинации, содержащей 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль и 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он или его фармацевтически приемлемую соль, одновременно или последовательно один раз в сутки.

В другом воплощении настоящего изобретения предложен способ лечения или предупреждения ревматоидного артрита у пациента, включающий введение перорально пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества фармацевтической комбинации, содержащей 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль и 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он или его фармацевтически приемлемую соль, одновременно или последовательно один раз в сутки.

В другом воплощении настоящего изобретения предложен способ лечения или предупреждения ревматоидного артрита у пациента, включающий введение перорально пациенту, нуждающемуся в таком лечении, фармацевтической комбинации, содержащей одну таблетку MR-ФОРМА2 100 мг и одну таблетку или капсулу 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она 0,5-200 мг или эквивалентное количество PF-06651600 в форме его фармацевтически приемлемой соли, одновременно или последовательно один раз в сутки.

В другом воплощении настоящего изобретения предложен способ лечения или предупреждения ревматоидного артрита у пациента, включающий введение перорально пациенту, нуждающемуся в таком лечении, фармацевтической комбинации, содержащей одну таблетку MR-ФОРМА2 200 мг и одну таблетку или капсулу 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она 0,5-200 мг или эквивалентное количество PF-06651600 в форме его фармацевтически приемлемой соли, одновременно или последовательно один раз в сутки.

В другом воплощении настоящего изобретения предложен способ лечения или предупреждения ревматоидного артрита у пациента, включающий введение перорально пациенту, нуждающемуся в таком лечении, фармацевтической комбинации, содержащей две таблетки MR-ФОРМА2 200 мг и одну таблетку или капсулу 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она 0,5-200 мг или эквивалентное количество PF-06651600 в форме его фармацевтически приемлемой соли, одновременно или последовательно один раз в сутки.

В другом воплощении настоящего изобретения предложен способ лечения или предупреждения ревматоидного артрита у пациента, включающий введение перорально пациенту, нуждающемуся в таком лечении, фармацевтической комбинации, содержащей одну таблетку MR-ФОРМА2 100 мг и одну таблетку или капсулу 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она 50-150 мг или эквивалентное количество PF-06651600 в форме его фармацевтически приемлемой соли, одновременно или последовательно один раз в сутки.

В другом воплощении настоящего изобретения предложен способ лечения или предупреждения ревматоидного артрита у пациента, включающий введение перорально пациенту, нуждающемуся в таком

соли, одновременно или последовательно один раз в сутки, при этом уровни IL-8, IL-17A, IL-17F, IL-6, PAI-I, MCP-1, VCAM-1, CD40, E-селектина, CD69, IL-1 α , PGE₂ и TNF α в месте воспаления понижены.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация, содержащая одну таблетку или капсулу 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид 1-400 мг или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли и одну таблетку или капсулу тофацитиниба 1-20 мг или эквивалентное количество тофацитиниба в форме его фармацевтически приемлемой соли.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация, содержащая одну таблетку или капсулу 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид 100-300 мг или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли и одну таблетку или капсулу тофацитиниба 5-11 мг или эквивалентное количество тофацитиниба в форме его фармацевтически приемлемой соли.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация, содержащая одну таблетку MR-ФОРМА2 200 мг и одну таблетку или капсулу тофацитиниба 11 мг или эквивалентное количество тофацитиниба в форме его фармацевтически приемлемой соли.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация, содержащая две таблетки MR-ФОРМА2 200 мг и одну таблетку или капсулу тофацитиниба 11 мг или эквивалентное количество тофацитиниба в форме его фармацевтически приемлемой соли.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация, содержащая две таблетки MR-ФОРМА2 200 мг и одну таблетку тофацитиниба 11 мг.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация, содержащая две таблетки MR-ФОРМА2 200 мг и одну таблетку тофацитиниба с пролонгированным высвобождением 11 мг, при этом тофацитиниб представляет собой соль лимонной кислоты.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация, содержащая одну таблетку MR-ФОРМА3 200 мг и одну таблетку или капсулу тофацитиниба 11 мг или эквивалентное количество тофацитиниба в форме его фармацевтически приемлемой соли.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация, содержащая две таблетки MR-ФОРМА3 200 мг и одну таблетку или капсулу тофацитиниба 11 мг или эквивалентное количество тофацитиниба в форме его фармацевтически приемлемой соли.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация, содержащая две таблетки MR-ФОРМА3 200 мг и одну таблетку тофацитиниба 11 мг.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация, содержащая две таблетки MR-ФОРМА3 200 мг и одну таблетку тофацитиниба с пролонгированным высвобождением 11 мг, при этом тофацитиниб представляет собой соль лимонной кислоты.

В другом воплощении настоящего изобретения предложен способ лечения или предупреждения иммунного, аутоиммунного или воспалительного заболевания у пациента, включающий введение перорально пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества фармацевтической комбинации, содержащей 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли и тофацитиниб или эквивалентное количество тофацитиниба в форме его фармацевтически приемлемой соли, одновременно или последовательно один раз в сутки.

В другом воплощении настоящего изобретения предложен способ лечения или предупреждения воспалительного заболевания кишечника, язвенного колита, болезни Крона, неалкогольного стеатогепатита (NASH), фиброза печени, неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), идиопатического легочного фиброза (IPF), ревматоидного артрита (RA), атопического дерматита, псориаза, псориазического артрита, застойного дерматита, волчанки, анкилозирующего спондилита, алопеции, витилиго или гнойного гидраденита (HS) у пациента, включающий введение перорально пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества фармацевтической комбинации, содержащей 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли и тофацитиниб или эквивалентное количество тофацитиниба в форме его фармацевтически приемлемой соли, одновременно или последовательно один раз в сутки.

В другом воплощении настоящего изобретения предложен способ лечения или предупреждения ревматоидного артрита у пациента, включающий введение перорально пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества фармацевтической комбинации, содержащей 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли и тофацитиниб или эквивалентное количество тофацитиниба в форме его фармацевтически приемлемой соли, одновременно или последовательно один раз в сутки.

В другом воплощении настоящего изобретения предложен способ лечения или предупреждения ревматоидного артрита у пациента, включающий введение перорально пациенту, нуждающемуся в таком лечении, фармацевтической комбинации, содержащей одну таблетку MR-ФОРМА2 100 мг и одну таб-

TNF α , Eot3, P-селектина, CD38, IL-2, MIG, ITAC, моноцитов, эозинофилов, базофилов, В-клеток и Т-клеток в месте воспаления понижены.

Протеинкиназы представляют собой семейства ферментов, которые катализируют фосфорилирование специфических остатков в белках, и широко классифицируются как тирозиновые и серин/треониновые киназы. Считается, что неадекватная активность, возникающая вследствие нарушения регуляции определенных киназ в результате действия различных механизмов, лежит в основе причин многих заболеваний, включая, но не ограничиваясь этим, рак, сердечно-сосудистые заболевания, аллергии, астму, респираторные заболевания, аутоиммунные заболевания, воспалительные заболевания, заболевания костей, метаболические заболевания и неврологические и нейродегенеративные заболевания. Таким образом, в качестве потенциальных средств лечения различных заболеваний у человека необходимы мощные и селективные ингибиторы киназ.

Существует значительный интерес к направленному воздействию на врожденную иммунную систему при лечении иммунных, аутоиммунных и воспалительных заболеваний. Рецепторы врожденной иммунной системы обеспечивают первую линию защиты от бактериальных и вирусных поражений. Эти рецепторы распознают бактериальные и вирусные продукты, а также провоспалительные цитокины и посредством этого инициируют каскад передачи сигнала, что в конечном итоге приводит к активации воспалительных цитокинов, таких как TNF α , IL6 и интерфероны. Не так давно стало очевидным, что самогенерируемые лиганды, такие как нуклеиновые кислоты и продукты воспаления, как например, белок В1 группы высокой подвижности (HMGB1) и конечные продукты с глубоким гликированием (AGE), представляют собой лиганды для толл-подобных рецепторов (TLR), которые являются главными рецепторами врожденной иммунной системы (O'Neill, 2003; Kanzler и др., 2007; Wagner, 2006). Это демонстрирует роль TLR в инициировании и сохранении воспаления по причине аутоиммунной реакции.

Ассоциированная с рецептором интерлейкина-1 киназа 4 (IRAK4) является повсеместно экспрессируемой серин/треониновой киназой, участвующей в регуляции врожденного иммунитета (Suzuki & Saito, 2006). IRAK4 отвечает за инициацию передачи сигналов от TLR и членов семейства рецепторов IL-1/18. Сообщалось, что неактивные по киназе нокины и целевые делеции гена IRAK4 у мышей вызывают снижение образования провоспалительных цитокинов, индуцируемых под действием TLR и IL-1 (Kawagoe и др., 2007; Fraczek и др., 2008; Kim и др., 2007). Также было показано, что нокин-мыши с подавленной киназой IRAK4 устойчивы к индуцированному воспалению суставов в моделях антиген-индуцированного артрита (AIA) и артрита, индуцированного переносом сыворотки (K/BxN) (Koziczak-Holbro, 2009). Аналогичным образом, люди с дефицитом IRAK4, по-видимому, также демонстрируют неспособность отвечать на стимул в виде лигандов толл-рецепторов и IL-1 (Hernandez & Bastian, 2006). Однако иммунодефицитный фенотип индивидов с молчащим геном IRAK4 узко ограничен стимулом в виде грамположительных бактерий, но не грамотрицательных бактерий, вирусов или грибов. Эта грамположительная чувствительность также снижается с возрастом, что указывает на дублирующие или компенсирующие механизмы врожденного иммунитета в отсутствие IRAK4 (Lavine и др., 2007).

Эти данные указывают на то, что ингибиторы активности киназы IRAK4 могут иметь терапевтическое значение в лечении запускаемых цитокинами иммунных, аутоиммунных и воспалительных заболеваний при одновременном оказании минимальных иммуносупрессивных побочных эффектов. Недавние дополнительные исследования свидетельствуют, что направленное воздействие на IRAK4 может быть полезно при других воспалительных патологиях, таких как атеросклероз и диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (Rekhter и др., 2008; Ngo и др., 2011). Таким образом, ингибиторы активности киназы IRAK4 являются возможными терапевтическими средствами для целого ряда заболеваний, включая, но не ограничиваясь этим, аутоиммунную реакцию, воспаление, сердечно-сосудистые заболевания, раковые и метаболические заболевания. Для дополнительной информации см. приведенные далее ссылки: N. Suzuki and T. Saito, *Trends in Immunology*, 2006, 27, 566. T. Kawagoe, S. Sato, A. Jung, M. Yamamoto, K. Matsui, H. Kato, S. Uematsu, O. Takeuchi and S. Akira, *Journal of Experimental Medicine*, 2007, 204, 1013. J. Fraczek, T.W. Kim, H. Xiao, J. Yao, Q. Wen, Y. Li, J.-L. Casanova, J. Pryjma and X. Li, *Journal of Biological Chemistry*, 2008, 283, 31697. T.W. Kim, K. Staschke, K. Bulek, J. Yao, K. Peters, K.-H. Oh, Y. Vandenburg, H. Xiao, W. Qian, T. Hamilton, B. Min, G. Sen, R. Gilmour and X. Li, *Journal of Experimental Medicine*, 2007, 204, 1025. M. Koziczak-Holbro, A. Littlewood-Evans, B. Pollinger, J. Kovarik, J. Dawson, G. Zenke, C. Burkhart, M. Muller and H. Gram, *Arthritis & Rheumatism*, 2009, 60, 1661. M. Hernandez and J.F. Bastian, *Current Allergy and Asthma Reports*, 2006, 6, 468. E. Lavine, R. Somech, J.Y. Zhang, A. Puel, X. Bossuyt, C. Picard, J.L. Casanova and C.M. Roifman, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2007, 120, 948. M. Rekhter, K. Staschke, T. Estridge, P. Rutherford, N. Jackson, D. Gifford-Moore, P. Foxworthy, C. Reidy, X.-d. Huang, M. Kalbfleisch, K. Hui, M.-S. Kuo, R. Gilmour and C.J. Vlahos, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2008, 367, 642. O'Neill, L. A. (2003). "Therapeutic targeting of Toll-like receptors for inflammatory and infectious diseases". *Curr. Opin. Pharmacol.*, 3(4): 396. Kanzler, H. et al. (2007) "Therapeutic targeting of innate immunity with toll-like receptor agonists and antagonists". *Nature Medicine*, 13: 552. Wagner, H. (2006) "Endogenous TLR ligands and autoimmunity". *Advances in Immunol.*, 91: 159. Ngo, V. N. et al. (2011) "Oncogenically active MyD88 mutations in human lymphoma". *Nature*. 470: 115.

В другом воплощении настоящего изобретения предложен способ лечения или предупреждения нейродегенеративного или нейровоспалительного заболевания, такого как рассеянный склероз, амиотрофический боковой склероз, болезнь Гийена-Барре, аутоиммунный энцефаломиелит, болезнь Альцгеймера, большое депрессивное заболевание, травматическое повреждение головного мозга, эпилепсия, болезнь Паркинсона или биполярное заболевание, у пациента, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества фармацевтической комбинации, содержащей 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-окспирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль и 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он или его фармацевтически приемлемую соль, одновременно или последовательно.

В другом воплощении настоящего изобретения предложен способ лечения или предупреждения нейродегенеративного или нейровоспалительного заболевания, такого как рассеянный склероз, амиотрофический боковой склероз, болезнь Гийена-Барре, аутоиммунный энцефаломиелит, болезнь Альцгеймера, большое депрессивное заболевание, травматическое повреждение головного мозга, эпилепсия, болезнь Паркинсона или биполярное заболевание у пациента, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества фармацевтической комбинации, содержащей 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-окспирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль и тофацитиниб или его фармацевтически приемлемую соль, одновременно или последовательно.

В другом воплощении настоящего изобретения предложен способ лечения или предупреждения ювенильного артрита, ювенильного ревматоидного артрита, ревматоидного артрита с системным началом, олигоартикулярного ревматоидного артрита, олигоартикулярного ювенильного ревматоидного артрита, ревматоидного полиартрита, энтеропатического артрита, ювенильного синдрома Рейтера, ювенильного анкилозирующего спондилита, синдрома серонегативной энтезопатии и артропатии (SEA), реактивного артрита (реактивной артропатии), псориазической артропатии, ювенильного энтеропатического артрита, ревматической полимиалгии, энтеропатического спондилита, ювенильного идиопатического артрита (JIA), ювенильного псориазического артрита, гигантоклеточного артериита или вторичного по отношению к воспалительным заболеваниям остеоартрита, у пациента, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества фармацевтической комбинации, содержащей 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-окспирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль и 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он или его фармацевтически приемлемую соль, одновременно или последовательно.

В другом воплощении настоящего изобретения предложен способ лечения или предупреждения ювенильного артрита, ювенильного ревматоидного артрита, ревматоидного артрита с системным началом, олигоартикулярного ревматоидного артрита, олигоартикулярного ювенильного ревматоидного артрита, ревматоидного полиартрита, энтеропатического артрита, ювенильного синдрома Рейтера, ювенильного анкилозирующего спондилита, синдрома SEA, реактивного артрита (реактивной артропатии), псориазической артропатии, ювенильного энтеропатического артрита, ревматической полимиалгии, энтеропатического спондилита, ювенильного идиопатического артрита (JIA), ювенильного псориазического артрита, гигантоклеточного артериита или вторичного по отношению к воспалительным заболеваниям остеоартрита, у пациента, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества фармацевтической комбинации, содержащей 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-окспирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль и тофацитиниб или его фармацевтически приемлемую соль, одновременно или последовательно.

В другом воплощении настоящего изобретения предложен способ лечения или предупреждения системной красной волчанки, ювенильной системной красной волчанкой, волчаночного нефрита, синдрома Шегрена, склеродермии (системного склероза), феномена Рейно, ювенильной склеродермии, полимиозита, дерматомиозита, полимиозита-дерматомиозита, смешанного заболевания соединительной ткани, саркоидоза, фибромиалгии, васкулитоподобного микроскопического полиангиита, васкулита, эозинофильного гранулематоза с полиангиитом (ранее известного как синдром Черджа-Стросса), гранулематоза с полиангиитом (ранее известного как гранулематоз Вегенера), нодозного полиартериита, пурпуры Шенлейна-Геноха, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, ювенильного васкулита, узелкового полиартериита (также известного как узелковый панартериит, узелковый периартериит, болезнь Куссмауля, болезнь Куссмауля-Мейера или PAN), сывороточной болезни, тяжелой миастении, артериита Такаюсу, синдрома Бехчета, болезни Кавасаки (слизисто-кожного лимфонодулярного синдрома), болезни Бюргера (облитерирующего тромбангиита), синдрома Фогта-Коянаги-Харада, болезни Аддисона, тиреоидита Хашимото, склерозирующего холангита, мембранозной гломерулопатии, полимиозита, миозита, атеросклероза, аутоиммунной гемолитической анемии, аутоиммунного орхита или болезни Гудпасчера, у пациента, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества фармацевтической комбинации, содержащей 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-

оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль и 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он или его фармацевтически приемлемую соль, одновременно или последовательно.

В другом воплощении настоящего изобретения предложен способ лечения или предупреждения системной красной волчанки, ювенильной системной красной волчанкой, волчаночного нефрита, синдрома Шегрена, склеродермии (системного склероза), феномена Рейно, ювенильной склеродермии, полимиозита, дерматомиозита, полимиозит-дерматомиозита, смешанного заболевания соединительной ткани, саркоидоза, фибромиалгии, васкулитоподобного микроскопического полиангиита, васкулита, эозинофильного гранулематоза с полиангиитом (ранее известного как синдром Черджа-Стросса), гранулематоза с полиангиитом (ранее известного как гранулематоз Вегенера), нодозного полиартериита, пурпуры Шенлейна-Геноха, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, ювенильного васкулита, узелкового полиартериита (также известного как узелковый панартериит, узелковый периартериит, болезнь Куссмауля, болезнь Куссмауля-Мейера или PAN), сывороточной болезни, тяжелой миастении, артериита Такаясу, синдрома Бехчета, болезни Кавасаки (слизисто-кожного лимфонулярного синдрома), болезни Бюргера (облитерирующего тромбангиита), синдрома Фогга-Коянаги-Харада, болезни Аддисона, тиреоидита Хашимото, склерозирующего холангита, мембранозной гломерулопатии, полимиозита, миозита, атеросклероза, аутоиммунной гемолитической анемии, аутоиммунного орхита или болезни Гудпасчера, у пациента, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества фармацевтической комбинации, содержащей 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль и тофацитиниб или его фармацевтически приемлемую соль, одновременно или последовательно.

В другом воплощении настоящего изобретения предложен способ лечения или предупреждения целиакии-спру, глютеновых болезней, проктита, эозинофильного гастроэнтерита, аутоиммунного атрофического гастрита или пернициозной анемии либо мастоцитоза, у пациента, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества фармацевтической комбинации, содержащей 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль и 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он или его фармацевтически приемлемую соль, одновременно или последовательно.

В другом воплощении настоящего изобретения предложен способ лечения или предупреждения целиакии-спру, глютеновых болезней, проктита, эозинофильного гастроэнтерита, аутоиммунного атрофического гастрита пернициозной анемии либо мастоцитоза, у пациента, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества фармацевтической комбинации, содержащей 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль и тофацитиниб или его фармацевтически приемлемую соль, одновременно или последовательно.

В другом воплощении настоящего изобретения предложен способ лечения или предупреждения бляшковидного псориаза, каплевидного псориаза, псориатической эпидермальной гиперплазии, инверсного псориаза, пустулезного псориаза, псориатической эритродермии, atopического дерматита, экзематозного дерматита, дерматита, зуда, аутоиммунной алопеции, эпидермальной гиперплазии, ювенильного дерматомиозита или дерматомиозита, у пациента, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества фармацевтической комбинации, содержащей 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль и 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он или его фармацевтически приемлемую соль, одновременно или последовательно.

В другом воплощении настоящего изобретения предложен способ лечения или предупреждения бляшковидного псориаза, каплевидного псориаза, псориатической эпидермальной гиперплазии, инверсного псориаза, пустулезного псориаза, псориатической эритродермии, atopического дерматита, экзематозного дерматита, дерматита, зуда, аутоиммунной алопеции, эпидермальной гиперплазии, ювенильного дерматомиозита или дерматомиозита, у пациента, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества фармацевтической комбинации, содержащей 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль и тофацитиниб или его фармацевтически приемлемую соль, одновременно или последовательно.

В другом воплощении настоящего изобретения предложен способ лечения или предупреждения аутоиммунного гепатита, хронического агрессивного гепатита или первичного склероза желчных путей, у пациента, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества фармацевтической комбинации, содержащей 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль и 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-

ен-1-он или его фармацевтически приемлемую соль, одновременно или последовательно.

В другом воплощении настоящего изобретения предложен способ лечения или предупреждения аутоиммунного гепатита, хронического агрессивного гепатита или первичного склероза желчных путей, у пациента, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества фармацевтической комбинации, содержащей 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль и тофацитиниб или его фармацевтически приемлемую соль, одновременно или последовательно.

В другом воплощении настоящего изобретения предложен способ лечения или предупреждения болезни Грейвса, неинфекционного увеита, синдрома сухого глаза, метастатической офтальмии, синдрома Когана, кератоконъюнктивита, весеннего конъюнктивита, увеита, в том числе увеита, ассоциированного с болезнью Бехчета, и хрусталико-индуцированного увеита, кератита, герпетического кератита, "конического" кератита, дистрофии эпителия роговицы, кератолейкомы, глазного пемфигоида, язвы Муруна, склерита, сухого кератоконъюнктивита (синдрома сухого глаза), фликтены, иридоциклита, саркоидоза, эндокринной офтальмопатии, симпатического офтальмита, аллергического конъюнктивита, неоваскуляризации глаз или пролиферативной диабетической ретинопатии у пациента, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества фармацевтической комбинации, содержащей 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль и 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он или его фармацевтически приемлемую соль, одновременно или последовательно.

В другом воплощении настоящего изобретения предложен способ лечения или предупреждения болезни Грейвса, неинфекционного увеита, синдрома сухого глаза, метастатической офтальмии, синдрома Когана, кератоконъюнктивита, весеннего конъюнктивита, увеита, в том числе увеита, ассоциированного с болезнью Бехчета, и хрусталико-индуцированного увеита, кератита, герпетического кератита, "конического" кератита, дистрофии эпителия роговицы, кератолейкомы, глазного пемфигоида, язвы Муруна, склерита, сухого кератоконъюнктивита (синдрома сухого глаза), фликтены, иридоциклита, саркоидоза, эндокринной офтальмопатии, симпатического офтальмита, аллергического конъюнктивита, неоваскуляризации глаз или пролиферативной диабетической ретинопатии у пациента, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества фармацевтической комбинации, содержащей 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль и тофацитиниб или его фармацевтически приемлемую соль, одновременно или последовательно.

В другом воплощении настоящего изобретения предложен способ лечения или предупреждения астмы, аллергии, хронической обструктивной болезни легких или острого респираторного заболевания у пациента, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества фармацевтической комбинации, содержащей 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль и 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он или его фармацевтически приемлемую соль, одновременно или последовательно.

В другом воплощении настоящего изобретения предложен способ лечения или предупреждения астмы, аллергии, хронической обструктивной болезни легких или острого респираторного заболевания у пациента, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества фармацевтической комбинации, содержащей 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль и тофацитиниб или его фармацевтически приемлемую соль, одновременно или последовательно.

В другом воплощении настоящего изобретения предложен способ лечения или предупреждения связанного с пищеварительной системой рака/рака желудочно-кишечного тракта, рака толстой кишки, рака печени, рака кожи, в том числе мастоцитомы и плоскоклеточной карциномы, рака молочной железы и рака груди, рака яичников, рака предстательной железы, лейкоза, острого миелоидного лейкоза, Т-клеточного острого лимфобластного лейкоза или Т-клеточного лейкоза взрослых, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы, кожной Т-клеточной лимфомы, неходжкинской лимфомы, рака почки, рака легкого, рака мышцы, рака кости, рака мочевого пузыря, рака головного мозга, меланомы, в том числе меланомы ротовой полости и метастатической меланомы, саркомы Капоши, множественной миеломы, миелопролиферативных расстройств, глиобластомы, олигодендроглиомы, рака поджелудочной железы, опухолей головного мозга или глиом, в том числе астроцитомы, у пациента, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества фармацевтической комбинации, содержащей 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль и 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он или его фармацевтически приемлемую соль, одновременно или последовательно.

В другом воплощении настоящего изобретения предложен способ лечения или предупреждения

связанного с пищеварительной системой рака/рака желудочно-кишечного тракта, рака толстой кишки, рака печени, рака кожи, в том числе мастоцитомы и плоскоклеточной карциномы, рака молочной железы и рака груди, рака яичников, рака предстательной железы, лейкоза, острого миелоидного лейкоза, Т-клеточного острого лимфобластного лейкоза или Т-клеточного лейкоза взрослых, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы, кожной Т-клеточной лимфомы, неходжкинской лимфомы, рака почки, рака легкого, рака мышцы, рака кости, рака мочевого пузыря, рака головного мозга, меланомы, в том числе меланомы ротовой полости и метастатической меланомы, саркомы Капоши, множественной миеломы, миелолифоидных расстройств, глиобластомы, олигодендроглиомы, рака поджелудочной железы, опухолей головного мозга или глиом, в том числе астроцитомы, у пациента, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества фармацевтической комбинации, содержащей 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль и тофацитиниб или его фармацевтически приемлемую соль, одновременно или последовательно.

В другом воплощении настоящего изобретения предложен способ лечения или предупреждения сахарного диабета I типа, сахарного диабета II типа или начала ювенильного диабета у пациента, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества фармацевтической комбинации, содержащей 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль и 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он или его фармацевтически приемлемую соль, одновременно или последовательно.

В другом воплощении настоящего изобретения предложен способ лечения или предупреждения сахарного диабета I типа, сахарного диабета II типа или начала ювенильного диабета у пациента, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества фармацевтической комбинации, содержащей 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль и тофацитиниб или его фармацевтически приемлемую соль, одновременно или последовательно.

Определения.

Термин "средняя степень растворения таблетки", использованный в данном описании, означает среднее процентное содержание растворенной таблетки или профиль растворения таблетки, по меньшей мере для 20 таблеток, в определенных условиях, таких как температура, pH и продолжительность.

Термин "модифицированное высвобождение" или "регулируемое высвобождение", использованный в данном описании, означает, что профиль растворения таблетки аналогичен представленному на фиг. 1А, согласно которому степень растворения составляет $80\% \pm 10\%$ через восемь (8) часов, предпочтительно $80\% \pm 5\%$ через восемь (8) часов. Следует понимать, что в процессе приготовления таблеток могут быть получены отдельные таблетки с индивидуальными профилями растворения от 70 до 90% через восемь (8) часов, предпочтительно от 75 до 85% через восемь (8) часов.

Термин "NMT" означает "не более чем".

Термин "20 мг MR-ФОРМА1", использованный в данном описании, означает двухслойную SCT таблетку с модифицированным высвобождением, содержащую в качестве активного слоя 20 мг 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамида, полиэтиленоксид (с молекулярной массой 200000) и стеарат магния. Полиэтиленоксид (с молекулярной массой 5000000), хлорид натрия, микрокристаллическая целлюлоза, стеарат магния и краситель FD&C (для применения в пищевых продуктах, лекарственных и косметических средствах) голубой алюминиевый лак № 2 составляют набухающий слой. В качестве покрытия использовали ацетат целлюлозы и полиэтиленгликоль, при этом в процессе обработки в качестве растворителей использовали ацетон и очищенную воду.

Термин "100 мг MR-ФОРМА1", использованный в данном описании, означает двухслойную SCT таблетку с модифицированным высвобождением, содержащую активный слой, набухающий слой и покрытие, нанесенное на этот двойной слой (т.е. активный слой и набухающий слой). Активный слой содержит 100,00 мг 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамида, 395,00 мг полиэтиленоксида (с молекулярной массой 200000) и 5,00 мг стеарата магния, в результате чего масса активного слоя в общей сложности составляет 500,00 мг. Набухающий слой содержит 138,21 мг полиэтиленоксида (с молекулярной массой 5000000), 76,50 мг хлорида натрия, 38,25 мг микрокристаллической целлюлозы, 1,275 мг стеарата магния и 0,765 мг красителя FD&C голубого алюминиевого лака № 2, в результате чего масса набухающего слоя в общей сложности составляет 255,00 мг. Покрытие, окружающее двойной слой (т.е. активный слой и набухающий слой), содержит 39,00 мг ацетата целлюлозы и 11,00 мг полиэтиленгликоля, в результате чего масса покрытия в общей сложности составляет 50,00 мг, а общая масса таблетки составляет 805,00 мг. Следует понимать, что это покрытие охватывает почти 100% двойного слоя за исключением сформированного лазерным лучом отверстия для доставки в таблетке, наличие которого позволяет 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамиду выходить из таблетки в соответствующих физиоло-

гических условиях.

Термин "100 мг MR-ФОРМА2", использованный в данном описании, означает однослойную ECS таблетку с модифицированным высвобождением, содержащую активную сердцевину и покрытие, нанесенное на эту активную сердцевину, при этом активная сердцевина содержит 100,000 мг 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид, 316,000 мг сорбита, 240,000 мг хлорида натрия, 64,000 мг гидроксиэтилцеллюлозы, 72,000 мг коповидона, 4,000 мг стеарата магния и 4,000 мг стеарилфумарата натрия, в результате чего общая масса активной сердцевины составляет 800,000 мг. Покрытие, нанесенное на эту активную сердцевину, содержит 44,100 мг ацетата целлюлозы и 18,900 мг полиэтиленгликоля, в результате чего общая масса покрытия составляет 63,000 мг, и общая масса таблетки составляет 863,000 мг. Таблетка MR-ФОРМА2 100 мг может содержать 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид в любой фармацевтически приемлемой кристаллической или аморфной форме, включая гидраты, сольваты, сокристаллы, соли и их комбинации, при этом общее количество 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид составляет 100 мг. Следует понимать, что это покрытие охватывает почти 100% активной сердцевины за исключением сформированного лазерным лучом отверстия для доставки в таблетке, наличие которого позволяет 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамиду выходить из таблетки в соответствующих физиологических условиях.

Термин "200 мг MR-ФОРМА2", использованный в данном описании, означает однослойную ECS таблетку с модифицированным высвобождением, содержащую активную сердцевину и покрытие, нанесенное на эту активную сердцевину, при этом активная сердцевина содержит 200,000 мг 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид, 216,000 мг сорбита, 240,000 мг хлорида натрия, 64,000 мг гидроксиэтилцеллюлозы, 72,000 мг коповидона, 4,000 мг стеарата магния и 4,000 мг стеарилфумарата натрия, в результате чего общая масса активной сердцевины составляет 800,000 мг. Покрытие, нанесенное на эту активную сердцевину, содержит 44,100 мг ацетата целлюлозы и 18,900 мг полиэтиленгликоля, в результате чего общая масса покрытия составляет 63,000 мг, и общая масса таблетки составляет 863,000 мг. Таблетка 200 мг MR-ФОРМА2 может содержать 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид в любой фармацевтически приемлемой кристаллической или аморфной форме, включая гидраты, сольваты, сокристаллы, соли и их комбинации, при этом общее количество 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид составляет 200,000 мг. Следует понимать, что это покрытие охватывает почти 100% активной сердцевины за исключением сформированного лазерным лучом отверстия для доставки в таблетке, наличие которого позволяет 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамиду выходить из таблетки в соответствующих физиологических условиях.

Термин "100 мг MR-ФОРМА3", использованный в данном описании, означает однослойную ECS таблетку с модифицированным высвобождением, содержащую активную сердцевину и покрытие, нанесенное на эту активную сердцевину, при этом активная сердцевина содержит 100,000 мг 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид и дополнительно содержит 392,480 мг декстратов, 243,270 мг хлорида натрия, 72,00 мг гидроксиэтилцеллюлозы, 2,250 мг коллоидного диоксида кремния, 81,00 мг коповидона, 4,50 мг стеарата магния и 4,50 мг стеарилфумарата натрия, в результате чего общая масса активной сердцевины составляет 900,00 мг. Покрытие, нанесенное на эту активную сердцевину, содержит 28,860 мг ацетата целлюлозы и 8,140 мг полиэтиленгликоля. Таблетка MR-ФОРМА3 100 мг может содержать 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид в любой фармацевтически приемлемой кристаллической или аморфной форме, включая гидраты, сольваты, сокристаллы, соли и их комбинации, при этом общее количество 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид составляет 100 мг. Следует понимать, что это покрытие охватывает почти 100% активной сердцевины за исключением сформированного лазерным лучом отверстия для доставки в таблетке, наличие которого позволяет 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамиду выходить из таблетки в соответствующих физиологических условиях.

Термин "200 мг MR-ФОРМА3", использованный в данном описании, означает однослойная ECS таблетку с модифицированным высвобождением, содержащую активную сердцевину и покрытие, нанесенное на эту активную сердцевину, при этом активная сердцевина содержит 200,000 мг 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид, 330,750 мг декстратов, 205,000 мг хлорида натрия, 72,000 мг гидроксиэтилцеллюлозы, 2,250 мг коллоидного диоксида кремния, 81,000 мг коповидона, 4,500 мг стеарата магния и 4,500 мг стеарилфумарата натрия, в результате чего общая масса активной сердцевины составляет 900,000 мг. Покрытие, нанесенное на эту активную сердцевину, содержит 28,860 мг ацетата целлюлозы и 8,140 мг полиэтиленгликоля, в результате чего общая масса покрытия составляет 37,000 мг, а общая масса таблетки составляет 937,000 мг. Таблетка MR-ФОРМА3 200 мг может содержать 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид в любой фармацевтически приемлемой кристаллической или аморф-

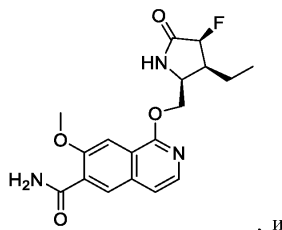
ной форме, включая гидраты, сольваты, сокристаллы, соли и их комбинации, при этом общее количество 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид составляет 200,000 мг. Следует понимать, что это покрытие охватывает почти 100% активной сердцевины за исключением сформированного лазерным лучом отверстия для доставки в таблетке, наличие которого позволяет 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамиду выходить из таблетки в соответствующих физиологических условиях.

Термин "таблетка тофацитиниба 11 мг или таблетка тофацитиниба с пролонгированным высвобождением 11 мг", использованный в данном описании, означает композиции, описанные в US 9937181, и включает эквивалентное количество тофацитиниба в виде цитратной соли.

Термин "в месте воспаления", использованный в данном описании, означает одно или несколько мест воспаления.

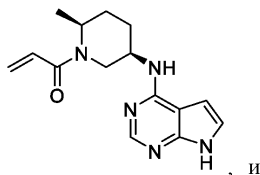
Термин "пациент" или "субъект", использованный в данном описании, означает человека, нуждающегося в способах лечения или терапии, описанных в данной заявке.

Термины "PF-06650833-00, PF-06650833, '833 и 833", использованные в данном описании, означают 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид, имеющий структуру

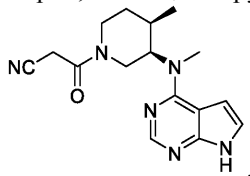


включают любую фармацевтически приемлемую кристаллическую или аморфную форму, в том числе гидраты, сольваты, сокристаллы, соли и их комбинации. Некоторые формы 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид могут быть получены согласно экспериментальным методикам, описанным в WO 2015/150995, Org. Process Res. Dev., 2018, 22, 1835-1845 и IP.COM Disclosure под №: IPCOM000256080D (2018-NOV-02), все эти три документа включены в данное описание посредством ссылки во всей своей полноте.

Термины "PF-06651600-00, PF-06651600, '600 и 600", использованные в данном описании, означают 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он, имеющий структуру



включают любую фармацевтически приемлемую кристаллическую или аморфную форму, в том числе гидраты, сольваты, сокристаллы, соли и их комбинации. Некоторые формы 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она могут быть получены согласно экспериментальным методикам, описанным в WO 2015/083028 и Thorarensen et al., J. Med. Chem., 2017, 60, 1971-1993, оба эти документа включены в данное описание посредством ссылки во всей своей полноте. Термины "PF-04524477-00, PF-04524477, 477, '477, тофацитиниб или tofa", использованные в данном описании, означают 3-((3R,4R)-4-метил-3-(метил(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)пиперидин-1-ил)-3-оксопропаннитрил, имеющий структуру



и включают любую фармацевтически приемлемую кристаллическую или аморфную форму, в том числе гидраты, сольваты, сокристаллы, соли и их комбинации. Предпочтительной солью является цитратная соль, одобренная к применению в США под брендом XELJANZ™ и XELJANZ XR™. Некоторые формы тофацитиниба могут быть получены согласно экспериментальным методикам, описанным в WO 01/042246, WO 02/096909 и WO 03/048162, все эти три документа включены в данное описание посредством ссылки во всей своей полноте.

Термин "однослойная", использованный в данном описании, относится к активной сердцевине таблеток MR-ФОРМА3, содержащей 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль и эксципиенты, смешанные друг с другом с образованием гомогенной смеси, при этом предпочтительные эксципиенты включа-

ют один или несколько осмогенов, суспендирующий агент, скользящее вещество, добавку для таблетирования и одно или несколько смазывающих веществ. Декстраты и хлорид натрия представляют собой предпочтительные осмогены, гидроксипропилцеллюлоза представляет собой предпочтительный суспендирующий агент, коллоидный диоксид кремния представляет собой предпочтительное скользящее вещество, коповидон представляет собой предпочтительный агент для таблетирования, а стеарат магния и стеарилфумарат натрия представляют собой предпочтительные смазывающие вещества.

Термин "покрытие, нанесенное на активную сердцевину", использованный в данном описании, означает, что активная сердцевина таблеток MR-ФОРМАЗ заключена в покрытие или окружена им за исключением отверстия для доставки, при этом данное покрытие содержит осмотическую мембрану и пластификатор. Предпочтительной осмотической мембраной является ацетат целлюлозы, а предпочтительным пластификатором является полиэтиленгликоль. Покрытие может быть нанесено на активную сердцевину методами, известными в данной области техники.

Термин "отверстие для доставки", использованный в данном описании, означает сформированное лазерным лучом отверстие сквозь покрытие, наличие которого предусматривает доставку содержимого активной сердцевины за пределы таблетки.

В другом воплощении 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид инкорпорирован в таблетку с разрушаемой или неразрушаемой полимерной матрицей. Под "разрушаемой матрицей" понимают разрушаемую в водной среде, или набухающую в воде, или растворимую в водной среде матрицу в том смысле, что она либо разрушается, либо набухает, либо растворяется в чистой воде, или что для ионизации этой полимерной матрицы необходимо присутствие кислоты или основания в достаточном количестве, чтобы вызвать ее разрушение или растворение. При контакте с применяемой водной средой разрушаемая полимерная матрица впитывает воду и образует набухший(ую) в воде гель или "матрицу", который(ая) захватывает 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид. Матрица, набухшая в воде, постепенно разрушается, набухает, распадается, диспергирует или растворяется в применяемой среде, тем самым регулируя высвобождение 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид в применяемую среду. Примеры таких лекарственных форм хорошо известны в данной области техники. См., например, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20⁰⁰ издание, 2000.

Ключевым ингредиентом набухшей в воде матрицы является набухающий, разрушаемый или растворимый в воде полимер, который в общем случае может быть описан как осмополимер, гидрогель или набухающий в воде полимер. Такие полимеры могут быть линейными, разветвленными или перекрестно сшитыми. Они могут представлять собой гомополимеры или сополимеры. Типичные полимеры включают природные полисахариды, такие как хитин, хитозан, декстран и пуллулан; гуммиагар, аравийскую камедь, камедь карайи, камедь бобов рожкового дерева, трагакантовую камедь, каррагинаны, камедь гхатти, гуаровую камедь, ксантановую камедь и склероглюкан; крахмалы, такие как декстрин и мальтодекстрин; гидрофильные коллоиды, такие как пектин; альгинаты, такие как альгинат аммония, альгинат натрия, калия или кальция, альгинат пропиленгликоля; желатин; коллаген и целлюлозные полимеры. Под "целлюлозными полимерами" понимают целлюлозный полимер, который модифицирован в результате взаимодействия с соединением по меньшей мере части гидроксильных групп на повторяющихся сахаридных звеньях с образованием заместителя, связанного сложноэфирной или простой эфирной связью. Например, целлюлозный полимер этилцеллюлоза имеет этиловый заместитель, связанный простой эфирной связью, присоединенной к повторяющемуся сахаридному звену, в то время как ацетат целлюлозы имеет ацетатный заместитель, связанный сложноэфирной связью.

Целлюлозные полимеры для разрушаемой матрицы включают растворимые в воде и разрушаемые в воде целлюлозные полимеры, такие как этилцеллюлоза (ЕС), метилэтилцеллюлоза (МЕС), карбоксиметилцеллюлоза (СМС), карбоксиметил-этилцеллюлоза (СМЕС), гидроксипропилцеллюлоза (НЕС), гидроксипропилцеллюлоза (НЕС), фталат ацетата целлюлозы (САР), тримеллитат ацетата целлюлозы (САТ), гидроксипропилметилцеллюлоза (НРМС), фталат гидроксипропилметилцеллюлозы (НРМСР), сукцинат ацетата гидроксипропилметилцеллюлозы (НРМСАС), тримеллитат ацетата гидроксипропилметилцеллюлозы (НРМСАТ) и этилгидроксипропилцеллюлоза (ЕНЕС).

Особо предпочтительный класс таких целлюлозных полимеров включает различные сорта НРМС с низкой вязкостью (с молекулярной массой (MW) меньше или равной 50000 дальтон) и высокой вязкостью (с MW больше 50000 дальтон). Имеющиеся в продаже НРМС полимеры с низкой вязкостью включают полимеры E3, E5, E15LV, E50LV и K100LV серии Dow METHOCEL™, в то время как НРМС полимеры с высокой вязкостью включают E4MCR, E10MCR, K4M, K15M и K100M; особенно предпочтительными в этой группе являются полимеры серии METHOCEL™ К. НРМС других имеющихся в продаже типов включают серии Shin Etsu METOLOSE™ 90SH. В одном из воплощений НРМС имеет низкую вязкость, и это означает, что вязкость 2%-ного (мас./об.) раствора НРМС в воде составляет меньше примерно 120 сантипуаз (сП). Предпочтительной НРМС является таковая, в случае которой вязкость 2%-ного (мас./об.) раствора НРМС в воде находится в диапазоне от 80 до 120 сП (такая как METHOCEL™

К100LV).

Другие вещества, полезные в качестве вещества для разрушаемой матрицы включают, но не ограничиваются этим, пуллулан, поливинилпирролидон, поливиниловый спирт, поливинилацетат, сложные эфиры глицерина и жирных кислот, полиакриламид, полиакриловую кислоту, сополимеры на основе акриловой кислоты или метакриловой кислоты (EUDRAGIT®, Rohm America, Inc., Piscataway, New Jersey) и другие производные акриловых кислот, такие как гомополимеры и сополимеры на основе бутилметакрилата, метилметакрилата, этилметакрилата, этилакрилата, (2-диметиламиноэтил)метакрилата и (триметиламиноэтил)метакрилата хлорида.

Разрушаемый матричный полимер также может содержать вспомогательные вещества и эксципиенты, известные в фармацевтических областях, в том числе осмополимеры, осмогены, улучшающие или замедляющие растворимость агенты и эксципиенты, которые способствуют стабильности или обработке лекарственной формы.

В случае системы с неразрушаемой матрицей 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид распределен в инертной матрице. Лекарственное средство высвобождается посредством диффузии через эту инертную матрицу. Примеры веществ, подходящих для инертной матрицы, включают нерастворимые полимерные материалы, такие как сополимеры этилена и винилацетата, сополимеры метилакрилата и метилметакрилата, поливинилхлорид и полиэтилен; гидрофильные полимеры, такие как этилцеллюлоза, ацетат целлюлозы и перекрестно сшитый поливинилпирролидон (также известный как кросповидон); и алифатические соединения, такие как карнаубский воск, микрокристаллический воск и триглицериды. Такие лекарственные формы описаны дополнительно в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th издание (2000).

В другом воплощении многокомпонентная матрица содержит множество 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамидсодержащих частиц, при этом каждая частица содержит смесь 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид с одним или несколькими эксципиентами, выбранными с возможностью образования матрицы, способной ограничивать скорость растворения 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид в водной среде. Веществами для матрицы, полезными для этого воплощения, как правило являются нерастворимые в воде вещества, такие как воски, целлюлоза или другие нерастворимые в воде полимеры. При необходимости, вещества для матрицы возможно могут быть приготовлены вместе с растворимыми в воде веществами, которые можно использовать в качестве связующих веществ или в качестве модифицирующих проницаемость агентов. Вещества для матрицы, полезные для приготовления этих лекарственных форм, включают микрокристаллическую целлюлозу, такую как авицел (зарегистрированная торговая марка от FMC Corp., Philadelphia, Pa.), в том числе сорта микрокристаллической целлюлозы, к которым были добавлены связующие вещества, такие как гидроксипропилметилцеллюлоза, воски, такие как парафин, модифицированные растительные масла, карнаубский воск, гидрогенизированное касторовое масло, пчелиный воск и т.п., а также синтетические полимеры, такие как поли(винилхлорид), поли(винилацетат), сополимеры винилацетата и этилена, полистирол и тому подобное. Растворимые в воде связующие вещества или модифицирующие высвобождение агенты, которые могут быть введены в состав такой матрицы, включают растворимые в воде полимеры, такие как гидроксипропилцеллюлоза (НРС), гидроксипропилметилцеллюлоза (НРМС), метилцеллюлоза, поли(N-винил-2-пирролидинон) (PVP), поли(этиленоксид) (PEO), поли(виниловый спирт) (PVA), ксантановая камедь, каррагинан и другие подобные природные и синтетические вещества. Помимо этого, вещества, действующие как модифицирующие высвобождение агенты, включают такие растворимые в воде вещества, как сахара или соли. Предпочтительные растворимые в воде вещества включают лактозу, сахарозу, глюкозу и маннит, а также НРС, НРМС и PVP.

Способом приготовления многокомпонентных матриц является способ экструзии/сферонизации. Для этого способа 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид подвергают влажному гранулированию вместе со связующим веществом, экструдуют через перфорированную пластину или матрицу и помещают на вращающийся диск. В идеале экструдат распадается на кусочки, которые на вращающейся пластине округляются до сфер, сфероидов или закругленных стержней. Другой процесс и состав компонентов для этого способа предполагают использование воды для проведения влажного гранулирования смеси.

Другим способом производства многокомпонентных матриц является приготовление восковых гранул. В этом способе желаемое количество 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид перемешивают с жидким воском с образованием гомогенной смеси, охлаждают и затем пропускают через сито с образованием гранул. Предпочтительными веществами для матрицы являются воскообразные вещества. Некоторые предпочтительные воскообразные вещества представляют собой гидрогенизированное касторовое масло, карнаубский воск и стеариловый спирт.

Еще один способ приготовления многокомпонентных матриц заключается в применении органического растворителя для облегчения смешивания 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид с веществом для матрицы. Этот метод может быть

использован, когда желательнее использовать вещество для матрицы с неподходяще высокой точкой плавления, при которой, если бы это вещество использовалось в расплавленном состоянии, произошло бы разложение лекарственного средства или вещества для матрицы либо была бы достигнута неприемлемая вязкость расплава, тем самым предотвращалось бы смешивание 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид с веществом для матрицы. 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид и вещество для матрицы можно объединить с небольшим количеством растворителя для образования пасты и далее пропустить через сито с образованием гранул, из которых затем удаляют растворитель. Альтернативно, 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид и вещество для матрицы можно объединить с растворителем в количестве, достаточном для полного растворения вещества для матрицы, и полученный раствор (который может содержать твердые частицы лекарственного средства) высушить распылением с образованием лекарственной формы в виде частиц. Этот метод предпочтителен, когда вещество для матрицы представляет собой высокомолекулярный синтетический полимер, такой как простой эфир целлюлозы или сложный эфир целлюлозы. Растворители, обычно используемые для такого способа, включают ацетон, этанол, изопропанол, этилацетат и смеси двух или более из них.

В другом воплощении многокомпонентные матрицы образуются методом отвердевания распыленного расплава. Сердцевина, образованная путем отвердевания расплава, содержит вещество для матрицы. Вещество для матрицы выполняет две функции. Во-первых, вещество для матрицы способствует образованию относительно гладких сферических сердцевин, на которые может быть нанесено покрытие. Во-вторых, вещество для матрицы связывается с возможными эксципиентами и/или лекарственными средствами, которые могут быть инкорпорированы в сердцевину. Вещество для матрицы обладает следующими физическими свойствами: достаточно низкой вязкостью в расплавленном состоянии для образования многокомпонентных частиц, как подробно описано ниже; и быстро отвердевает до твердого состояния при охлаждении ниже его точки плавления. В случае таких многокомпонентных частиц, содержащих лекарственное средство в сердцевине, матрица предпочтительно имеет точку плавления ниже точки плавления или точки разложения лекарственного средства, и в ней лекарственное средство по существу не растворяется.

Сердцевины, образованные путем отвердевания расплава, состоят по существу из непрерывной фазы вещества для матрицы и возможно других эксципиентов, возможно с частицами лекарственного средства и возможно с частицами способствующего набуханию агента, инкапсулированными внутри нее. Вследствие этого, для образования гладких сердцевин, достаточно крупных по размеру, чтобы наносить покрытие, необходимо присутствие вещества для матрицы в достаточном количестве. В случае сердцевин, содержащих твердые частицы, такие как лекарственное средство или способствующий набуханию агент, сердцевина должна содержать достаточное количество вещества для матрицы, чтобы инкапсулировать лекарственное средство и способствующий набуханию агент с образованием относительно гладких и сферических сердцевин, на которые легче нанести покрытие традиционными методами нанесения покрытий распылением, чем на сердцевины неправильной формы.

Для того чтобы образовались мелкие гладкие сферические сердцевины, вещество для матрицы должно обладать способностью к расплавлению и последующему распылению. Вещество или смесь веществ матрицы является твердым(ой) при 25°C. Однако вещество для матрицы расплавляется или способно расплавляться при добавлении возможной технологической добавки при температуре меньше 200°C, чтобы быть пригодным для обработки методом отвердевания расплава, описанным ниже. Предпочтительно, вещество для матрицы имеет точку плавления от 50 до 150°C. Хотя термин "расплав" обычно относится к переходу кристаллического вещества из своего кристаллического в свое жидкое состояние, который происходит в его точке плавления, а термин "расплавленный" обычно относится к такому кристаллическому веществу в его жидком состоянии, использованные в данном описании термины применяют в более широком смысле. В случае "расплава" термин используют для обозначения нагревания любого вещества или смеси веществ, достаточного для превращения его (ее) в жидкость в том смысле, чтобы его (ее) можно было перекачивать или распылять аналогично кристаллическому веществу в жидком состоянии. Аналогичным образом термин "расплавленный" относится к любому веществу или смеси веществ, которое(ая) находится в таком жидком состоянии.

Вещество для матрицы выбрано из группы, состоящей из восков, длинноцепочечных спиртов (C₁₂ или больше), сложных эфиров жирных кислот, гликолизированных сложных эфиров жирных кислот, фосфоглицеридов, простых алкиловых эфиров полиоксиэтилена, длинно-цепочечных карбоновых кислот (C₁₁ или больше), сахарных спиртов и их смесей. Типичные вещества для матрицы включают высокоочищенные формы восков, такие как карнаубский воск, белый и желтый пчелиный воск, церезиновый воск, микрокристаллический воск и парафиновый воск; длинноцепочечные спирты, такие как стеариловый спирт, цетиловый спирт и полиэтиленгликоль; сложные эфиры жирных кислот (также известные как жиры или глицериды), такие как изопропилпальмитат, изопропилмиристит, глицерилмоноолеат, глицерилмоностеарат, глицерилпальмитостеарат, смеси моно-, ди- и триалкилглицеридов, в том числе смеси глицерил-моно-, -ди- и -трибегената, глицерил-тристеарат, глицерил-трипальмитат и гидрогенизирован-

ные растительные масла, в том числе гидрогенизированное хлопковое масло; гликолизированные сложные эфиры жирных кислот, такие как стеарат полиэтиленгликоля и дистеарат полиэтиленгликоля; простые алкиловые эфиры полиоксиэтилена; полиэтоксифирированные производные касторового масла; длинноцепочечные карбоновые кислоты, такие как стеариновая кислота; и сахарные спирты, такие как маннит и эритрит. Вещество для матрицы может содержать смеси веществ, например, смеси любых веществ из приведенных выше.

Сердцевина также может содержать ряд других эксципиентов. Одним из предпочтительных эксципиентов является усилитель растворения, который можно использовать для увеличения скорости поглощения воды сердцевинной и последующего расширения способствующего набуханию агента. Усилитель растворения представляет собой вещество, отличающееся от вещества для матрицы. Усилитель растворения может находиться в отдельной фазе или в одной и той же фазе с веществом для матрицы. Предпочтительно, чтобы по меньшей мере часть усилителя растворения находилась в фазе отдельно от вещества для матрицы. По мере поступления воды в сердцевину усилитель растворения растворяется, покидая каналы, что позволяет воде быстрее проникать в сердцевину. Обычно усилители растворения представляют собой амфифильные соединения и, как правило, являются более гидрофильными, чем вещества для матрицы. Примеры усилителей растворения включают: такие поверхностно-активные вещества, как полоксамеры, докузатные соли, полиоксиэтиленовые производные касторового масла, полисорбаты, лаурилсульфат натрия и моноэфиры сорбитана; сахара, такие как глюкоза, ксилит, сорбит и мальтит; соли, такие как хлорид натрия, хлорид калия, хлорид лития, хлорид кальция, хлорид магния, сульфат натрия, сульфат калия, карбонат натрия, сульфат магния и фосфат калия; и аминокислоты, такие как аланин и глицин; и их смеси. Одним из усилителей растворения типа поверхностно-активных веществ является полоксамер (имеющийся в продаже в виде серии LUTROL или Pluronic от BASF Corp.).

Сердцевина также может содержать другие возможные эксципиенты, такие как агенты, которые подавляют или задерживают высвобождение лекарственного средства из многокомпонентных частиц. Обычно такие подавляющие растворение агенты являются гидрофобными веществами и включают диалкилфталаты, такие как дибутилфталат, и углеводородные воски, такие как микрокристаллический воск и парафиновый воск. Другой полезный класс эксципиентов включает вещества, которые можно использовать, чтобы корректировать вязкость расплавленного загрузочного материала, используемого для образования сердцевин. Такие корректирующие вязкость эксципиенты обычно будут составлять 0-25 мас.% от сердцевин. Вязкость расплавленного загрузочного материала является ключевой переменной при приготовлении сердцевин с узким распределением частиц по размерам. Например, в случае применения распылителя с вращающимся диском предпочтительно, чтобы вязкость расплавленной смеси составляла по меньшей мере примерно 1 сП и меньше примерно 10000 сП, предпочтительно по меньшей мере 50 сП и меньше примерно 1000 сП. Если такая расплавленная смесь имеет вязкость выходит за пределы этих диапазонов, то можно добавлять корректирующий вязкость агент, чтобы приготовить расплавленную смесь в пределах диапазона вязкости. Примеры снижающих вязкость эксципиентов включают стеариловый спирт, цетиловый спирт, низкомолекулярный полиэтиленгликоль (т.е. меньше примерно 1000 дальтон), изопропиловый спирт и воду. Примеры повышающих вязкость эксципиентов включают микрокристаллический воск, парафиновый воск, синтетический воск, высокомолекулярные полиэтиленгликоли (т.е. больше примерно 5000 дальтон), этилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, метилцеллюлозу, диоксид кремния, микрокристаллическую целлюлозу, силикат магния, сахара и соли.

В случае тех воплощений, которые содержат лекарственное средство в сердцевине, для корректировки характеристик, обуславливающих высвобождение лекарственного средства из сердцевин, можно добавлять другие эксципиенты. Например, чтобы изменять скорость, с которой происходит высвобождение лекарственного средства в применяемой водной среде, в состав композиции могут быть включены кислота или основание. Примеры кислот или оснований, которые можно включать в состав композиции, включают лимонную кислоту, адипиновую кислоту, яблочную кислоту, фумаровую кислоту, янтарную кислоту, винную кислоту, двух- и трехосновный фосфат натрия, двух- и трехосновный фосфат кальция, моно-, ди- и триэтаноламин, бикарбонат натрия и дигидрат цитрата натрия.

Для улучшения процесса обработки могут быть добавлены дополнительно другие эксципиенты, как например, эксципиенты, используемые для уменьшения статического заряда на сердцевинах или для снижения температуры плавления вещества для матрицы. Примеры таких антистатических средств включают тальк и диоксид кремния. Также могут быть добавлены корригенты, красители и другие эксципиенты в их обычных количествах с обычной для них целью.

Для приготовления многокомпонентных частиц используют метод отвердевания расплава, включающий стадии: (а) образования расплавленной смеси, содержащей лекарственное средство, глицерид (или другие воски) и какие-либо модифицирующие высвобождение агенты; (б) доставки расплавленной смеси со стадии (а) в распыляющее средство для образования из расплавленной смеси капелек; и (в) отвердевания капелек со стадии (б) с образованием многокомпонентных частиц.

Условия обработки выбирают с возможностью поддержания у лекарственного средства состояния кристалличности. Температуру расплавленной смеси поддерживают ниже точки плавления лекарствен-

ного средства. Предпочтительно, чтобы по меньшей мере 70 мас.% лекарственного средства внутри расплавленного загрузочного материала оставалось в кристаллическом состоянии, более предпочтительно, по меньшей мере 80 мас.% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 90 мас.%.

Термин "расплавленная смесь", использованный в данном описании, относится к смеси лекарственного средства, глицерида (или других восков) и любых модифицирующих высвобождение агентов, которую необходимо нагреть в достаточной степени для перевода этой смеси в жидкое состояние, достаточное, чтобы образовывать из этой смеси капельки или чтобы осуществлять ее распыление. Распыление расплавленной смеси может быть выполнено с использованием описанных ниже методов распыления. Как правило, смесь считается расплавленной в том смысле, что она будет течь под воздействием одной или нескольких сил, таких как сила сжатия, сила сдвига и центробежная сила, как например, сила, создаваемая центробежным распылителем или распылителем с вращающимся диском. Таким образом, смесь лекарственного средства/глицерид/модифицирующий высвобождение агент может считаться "расплавленной", когда любая часть смеси лекарственного средства/глицерид/модифицирующий высвобождение агент становится достаточно жидкой, чтобы можно было осуществить распыление этой смеси как единого целого. Как правило, смесь считается достаточно жидкой для распыления, если вязкость расплавленной смеси составляет менее чем примерно 20000 сП. Часто смесь становится расплавленной, если эту смесь нагревают выше точки плавления смеси глицерид/модифицирующий высвобождение агент, в случаях, когда смесь глицерид/модифицирующий высвобождение агент является достаточно кристаллической и имеющей относительно высокую точку плавления; или, если смесь глицерид/модифицирующий высвобождение агент является аморфной, то выше точки размягчения смеси глицерид/модифицирующий высвобождение агент. Поэтому расплавленная смесь зачастую представляет собой суспензию твердых частиц в жидкой матрице. В одном из предпочтительных воплощений расплавленная смесь содержит смесь по существу кристаллических частиц лекарственного средства, суспендированных в смеси глицерид/модифицирующий высвобождение агент, которая по существу является жидкой. В таких случаях часть лекарственного средства может быть растворена в смеси глицерид/модифицирующий высвобождение агент, а часть смеси глицерид/модифицирующий высвобождение агент может оставаться в твердом состоянии.

Практически, для образования расплавленной смеси можно использовать любой способ. Один из способов включает нагревание смеси глицерид/модифицирующий высвобождение агент в реакторе до тех пор, пока она не становится жидкой, и затем добавление лекарственного средства к этой расплавленной смеси глицерид/модифицирующий высвобождение агент. Обычно смесь глицерид/модифицирующий высвобождение агент нагревают до температуры, примерно на 10°C или больше превышающей температуру, при которой она становится жидкой. Если один или несколько компонентов смеси глицерид/модифицирующий высвобождение агент являются кристаллическими, то, как правило, она примерно на 10°C или больше превышает точку плавления вещества с самой низкой точкой плавления в этой смеси. Способ осуществляют таким образом, чтобы по меньшей мере часть загрузочного материала оставалась жидкой до распыления. После того как смесь глицерид/модифицирующий высвобождение агент становится жидкой, лекарственное средство может быть добавлено к жидкому носителю или "расплаву". Хотя термин "расплав" обычно относится конкретно к переходу кристаллического вещества из его кристаллического в его жидкое состояние, который имеет место в его точке плавления, а термин "расплавленный" обычно относится к такому кристаллическому веществу в его жидком состоянии, использованные в данном описании термины применяют в более широком смысле с отнесением в случае "расплава" к нагреванию любого вещества или смеси веществ, достаточному для превращения его (ее) в жидкость в том смысле, чтобы его (ее) можно было перекачивать или распылять аналогично кристаллическому веществу в жидком состоянии. Аналогичным образом термин "расплавленный" относится к любому веществу или смеси веществ, которое (ая) находится в таком жидком состоянии. Альтернативно, лекарственное средство, глицерид (или другой воск) и модифицирующий высвобождение агент можно добавить в реактор и эту смесь нагревать до тех пор, пока смесь не станет жидкой.

После того как смесь глицерид/модифицирующий высвобождение агент стала жидкой и добавлено лекарственное средство, эту расплавленную смесь перемешивают, чтобы обеспечить равномерное распределение в ней лекарственного средства. Перемешивание обычно выполняют с использованием механических средств, таких как вертикальные смесители, смесители с магнитным приводом и стержнями для перемешивания, планетарные смесители и гомогенизаторы. Возможно, что содержимое реактора потребуется откачать из реактора и пропустить через встроенный статический смеситель или экструдер и затем вернуть в реактор. Величина сдвига, используемого для перемешивания расплавленного загрузочного материала, должна быть достаточно большой, чтобы обеспечить равномерное распределение лекарственного средства в расплавленном носителе. С другой стороны, величину сдвига поддерживают достаточно низкой, чтобы форма лекарственного средства не изменялась, т.е. для того, чтобы добиться увеличения количества аморфного лекарственного средства или изменения кристаллической формы лекарственного средства. Также предпочтительно, чтобы сдвиг не был настолько высоким, чтобы происходило уменьшение размера кристаллов лекарственного средства. Расплавленную смесь можно перемешивать в течение от нескольких минут до нескольких часов, при этом продолжительность перемешивания

зависит от вязкости загрузочного материала и растворимости лекарственного средства и любых возможных эксципиентов в носителе.

Альтернативный способ приготовления расплавленной смеси заключается в использовании двух реакторов с расплавлением либо глицерида (или других восков), либо модифицирующего высвобождающего агента в одном реакторе, а другого компонента в другом реакторе. В один из этих реакторов добавляют лекарственное средство и осуществляют перемешивание так, как описано выше. Затем эти два расплава закачивают через встроенный статический смеситель или экструдер для получения единой расплавленной смеси, которую направляют для осуществления процесса распыления, описанного ниже.

Другой способ, который можно использовать для приготовления расплавленной смеси, заключается в применении системы реакторов с постоянным перемешиванием. В этой системе лекарственное средство, глицерид (или другие воски) и модифицирующий высвобождающий агент постоянно добавляют в реактор с приспособлением для подогрева, оборудованный средством для постоянного перемешивания, при этом одновременно расплавленный загрузочный материал постоянно удаляют из реактора. Содержимое реактора нагревают таким образом, чтобы температура содержимого примерно на 10°C или больше превышала точку плавления носителя. Лекарственное средство, глицерид (или другие воски) и модифицирующий высвобождающий агент добавляют в таких пропорциях, чтобы расплавленная смесь, удаляемая из реактора, имела желаемый состав. Лекарственное средство обычно добавляют в твердой форме, и перед добавлением в реактор можно выполнить предварительное нагревание. Глицерид (или другие воски) и модифицирующий высвобождающий агент также можно предварительно нагреть или даже предварительно расплавить перед добавлением в систему реакторов с постоянным перемешиванием.

В другом способе образования расплавленной смеси используется экструдер. Под "экструдером" понимают устройство или совокупность устройств, с помощью которых создается расплавленный экструдат посредством нагревания и/или сил сдвига и/или образуется равномерно перемешанный экструдат из твердого и/или жидкого (например, расплавленного) загрузочного материала. Такие устройства включают, но не ограничиваются этим, одношнековые экструдеры; двухшнековые экструдеры, в том числе экструдеры с однонаправленным вращением шнеков, экструдеры с вращением шнеков в противоположных направлениях, экструдеры с зацепляющимися шнеками и экструдеры с незацепляющимися шнеками; многошнековые экструдеры; плунжерные экструдеры, состоящие из нагревательного цилиндра и поршня, для выдавливания расплавленного загрузочного материала; экструдеры с шестеренчатым насосом, состоящие из шестеренчатого насоса с возможностью подогревания, обычно со встречным вращением, который одновременно нагревает и перекачивает расплавленный загрузочный материал; и конвейерные экструдеры. Конвейерные экструдеры содержат конвейерное приспособление для транспортировки твердых и/или порошкообразных расплавленных загрузочных материалов, такое как шнековый конвейер или пневматический конвейер, и насос.

Для приготовления расплавленной смеси по меньшей мере часть данного конвейерного приспособления нагревают до достаточно высокой температуры. Эта расплавленная смесь возможно может быть направлена в накопительный реактор, после чего направлена в насос, посредством которого эту расплавленную смесь направляют в распылитель. Возможно, что перед насосом и после него может быть использован встроенный смеситель для обеспечения приготовления по существу однородной расплавленной смеси. В каждом из этих экструдеров расплавленную смесь перемешивают с образованием равномерно перемешанного экструдата. Такое смешивание может быть выполнено с использованием различных механических и технологических средств, включая смесительные элементы, месильные элементы и перемешивание с помощью сдвига обратным потоком. Таким образом, в таких устройствах композицию подают в экструдер, где происходит образование расплавленной смеси, которая может быть направлена в распылитель.

В другом воплощении композицию подают в экструдер в форме твердого порошка. Порошкообразный загрузочный материал можно получить с использованием методов, хорошо известных в данной области техники для приготовления порошкообразных смесей с высокой однородностью состава. Обычно желательно, чтобы размеры частиц лекарственного средства, глицерида (или других восков) и модифицирующего высвобождающего агента были одинаковыми для образования по существу однородной смеси. Однако для успешной практической реализации данного изобретения это не является существенным.

Пример способа приготовления по существу однородной смеси заключается в следующем. Сначала глицерид (или другие воски) и модифицирующий высвобождающий агент измельчают таким образом, чтобы размеры их частиц были примерно такими же, как и у лекарственного средства; далее лекарственное средство, глицерид (или другие воски) и модифицирующий высвобождающий агент перемешивают в V-образном блендере в течение 20 мин; затем полученную смесь протирают для удаления крупных частиц; в конце полученную смесь перемешивают в течение еще 4 мин. В некоторых случаях измельчение глицерида (или других восков) и модифицирующего высвобождающего агента до желаемого размера частиц вызывает затруднение, поскольку многие из этих веществ чаще всего представляют собой воскообразные вещества, и тепло, выделяемое в процессе измельчения, может засорить фрезерного оборудования для измельчения. В таких случаях образование мелких частиц глицерида (или других восков) и модифицирующего высвобождающего агента может быть осуществлено с использованием процесса отвердевания

расплава или при распылении, который описан ниже. Полученные в результате отвердевшие частицы глицерида (или других восков) и модифицирующего высвобождение агента затем можно смешать с лекарственным средством с получением загрузочного материала для экструдера.

Другой способ приготовления загрузочного материала для загрузки в экструдер заключается в расплавлении глицерида (или других восков) и модифицирующего высвобождение агента в реакторе, смешивании с лекарственным средством, как описано выше для системы реакторов, и затем охлаждении расплавленной смеси с получением отвердевшей смеси лекарственного средства и носителя. Затем эта отвердевшая смесь может быть измельчена до получения частиц одинакового размера и подана в экструдер.

Для приготовления расплавленной смеси также может быть использована система экструдера с двумя каналами подачи загрузочного материала. В этой системе лекарственное средство, глицерид (или другие воски) и модифицирующий высвобождение агент, все в порошкообразной форме, подают в экструдер через одни и те же или через разные отверстия для подачи загрузочного материала. Таким образом устраняется необходимость смешивания компонентов.

Альтернативно, глицерид (или другие воски) и модифицирующий высвобождение агент в порошковой форме можно подавать в экструдер одновременно, что позволяет осуществлять в экструдере расплавление глицерида (или других восков) и модифицирующего высвобождение агента. Затем к расплавленному глицериду (или другим воскам) и модифицирующему высвобождению агенту добавляют лекарственное средство через второе отверстие для доставки загрузочного материала, расположенное на расстоянии части хода экструдера, сводя таким образом к минимуму продолжительность контактирования лекарственного средства с расплавленными глицеридом (или другими восками) и модифицирующим высвобождением агентом. Чем ближе второе отверстие для доставки загрузочного материала располагается к выходу из экструдера, тем меньше время пребывания лекарственного средства в экструдере. Экструдеры с несколькими каналами подачи загрузочного материала можно использовать, когда в многокомпонентную частицу включены возможные эксципиенты.

В другом способе при подаче в экструдер композиция находится в форме крупных твердых частиц или твердой массы, а не порошка. Например, можно приготовить отвердевшую смесь, как описано выше, затем придать нужную форму, чтобы поместить в цилиндр плунжерного экструдера, и использовать непосредственно без измельчения.

Согласно другому способу, глицерид (или другие воски) и модифицирующий высвобождение агент сначала можно расплавить, например, в реакторе, и подать в экструдер в расплавленном виде. Затем лекарственное средство, обычно в порошкообразной форме, может быть внесено в экструдер через это же или другое отверстие для доставки, используемое для загрузки глицерида (или других восков) и модифицирующего высвобождение агента в экструдер. Преимущество этой системы состоит в том, что она отделяет стадию плавления глицерида (или других восков) и модифицирующего высвобождение агента от стадии смешивания, что сводит к минимуму контактирование лекарственного средства с расплавленными глицеридом (или другими восками) и модифицирующим высвобождением агентом.

В каждом из указанных выше способов экструдер должен быть сконструирован с возможностью получения расплавленной смеси с кристаллами лекарственного средства, равномерно распределенными в смеси глицерид/модифицирующий высвобождение агент. Как правило, температура экструдата должна примерно на 10°C или больше превышать температуру, при которой смесь лекарственного средства и носителя становится жидкой. Чтобы достичь желаемой температуры экструдата, а также желаемой степени перемешивания или сдвига, различные зоны в экструдере следует нагревать до соответствующих температур, используя методики, хорошо известные в данной области техники. Как было рассмотрено выше в отношении механического смешивания, для приготовления однородной расплавленной смеси следует применять минимальное усилие сдвига, чтобы кристаллическая форма лекарственного средства оставалась без изменений и чтобы растворение или образование аморфного лекарственного средства было сведено к минимуму.

Предпочтительно, чтобы перед отвердеванием загрузочный материал был в расплавленном состоянии в течение по меньшей мере 5 с, более предпочтительно по меньшей мере 10 с и наиболее предпочтительно по меньшей мере 15 с, чтобы обеспечить достаточную однородность расплава смеси лекарственное средство/глицерид/модифицирующий высвобождение агент. Также предпочтительно, чтобы расплавленная смесь оставалась расплавленной в течение не больше примерно 20 мин, чтобы ограничить воздействие расплавленной смеси на лекарственное средство. Как описано выше, в зависимости от реакционной способности выбранной смеси глицерид/модифицирующий высвобождение агент может оказаться предпочтительным дополнительно сократить время расплавления смеси до намного меньше 20 мин, чтобы ограничить процесс разложения лекарственного средства до приемлемого уровня. В этих случаях такие смеси можно поддерживать в расплавленном состоянии в течение меньше 15 мин, а в некоторых случаях даже меньше 10 мин. Когда для приготовления расплавленного загрузочного материала используют экструдер, указанные выше значения для времени относятся к среднему значению промежутка времени от момента, когда вещество вводят в экструдер до момента, когда расплавленная смесь отвердевает. Такие средние значения по времени можно определить, используя методики, хорошо из-

вестные в данной области техники. Согласно одному из типичных методов в грузочный материал добавляют небольшое количество красителя или другого подобного соединения, при этом экструдер работает в номинальных условиях. Затем отвердевшие многокомпонентные частицы собирают через некоторый промежуток времени и анализируют на содержание красителя, на основании чего определяют среднее значение по времени.

После того, как произошло образование расплавленной смеси, ее доставляют в распылитель, в котором происходит разбиение этого расплавленного грузочного материала на мелкие капельки. Практически, для доставки расплавленной смеси в распылитель можно использовать любой способ, в том числе применение насосов и пневматических устройств различных типов (например, сосудов под давлением, резервуаров, оснащенных поршнем). Когда для образования расплавленной смеси используют экструдер, сам экструдер может быть применен для доставки расплавленной смеси в распылитель. Обычно, во время доставки смеси в распылитель расплавленную смесь поддерживают при повышенной температуре, чтобы предотвратить отвердевание смеси и сохранить текучесть расплавленной смеси.

Как правило, процесс распыления осуществляется одним из нескольких способов, в том числе (1) с использованием форсунок "для распыления под давлением" или одножидкостных форсунок; (2) с использованием двухжидкостных форсунок; (3) с использованием центробежных распылителей или распылителей с вращающимся диском; (4) с использованием ультразвуковых форсунок; и (5) с использованием механической пульсационной форсунки. Подробные описания способов распыления можно найти в Lefebvre, *Atomization and Sprays* (1989) или в Perry's *Chemical Engineers' Handbook* (7-ое изд., 1997). Предпочтительно используют центробежный распылитель или распылитель с вращающимся диском, такой как 100-мм вращающийся распылитель FX1 производства Niro A/S (Soeborg, Denmark).

После того, как произошло распыление расплавленной смеси, капельки отвердевают, обычно в результате контактирования с газом или жидкостью при температуре ниже температуры отвердевания этих капелек. В типичном случае желательно, чтобы капельки отвердевали менее чем примерно за 60 с, предпочтительно менее чем примерно за 10 с, более предпочтительно менее чем примерно за 1 с. Зачастую застывание при температуре окружающей среды приводит к достаточно быстрому отвердеванию капелек. Тем не менее, чтобы упростить сбор многокомпонентных частиц, стадию отвердевания часто проводят в замкнутом пространстве. В таких случаях температура способствующей отвердеванию среды (либо газа, либо жидкости) со временем будет повышаться по мере того, как капельки будут вводиться в это замкнутое пространство, что возможно повлияет на образование многокомпонентных частиц или химическую стабильность лекарственного средства. Так, охлаждающий газ или охлаждающая жидкость часто циркулируют через это замкнутое пространство для поддержания постоянной температуры отвердевания. Если желательно свести к минимуму время воздействия высоких температур на лекарственное средство, например, для предотвращения разложения, то охлаждающий газ или охлаждающую жидкость можно охладить до температуры ниже температуры окружающей среды, чтобы способствовать быстрому отвердеванию, сводя тем самым к минимуму образование продуктов разложения.

После образования многокомпонентных частиц может быть желательно провести последующую обработку этих многокомпонентных частиц с целью улучшения степени кристалличности лекарственного средства и/или стабильности этой многокомпонентной частицы.

Многокомпонентные частицы также могут быть смешаны или перемешаны с одним или более чем одним фармацевтически приемлемым веществом с образованием подходящей лекарственной формы. Подходящие лекарственные формы включают таблетки, капсулы, саше, пероральные порошки для повторного разведения и тому подобные формы.

После образования многокомпонентных частиц методом отвердевания расплавленной смеси на эти многокомпонентные частицы возможно может быть нанесено дополнительное внешнее покрытие. Это внешнее покрытие может представлять собой любое традиционное покрытие, такое как защитное пленочное покрытие, покрытие, обеспечивающее задержанное или длительное высвобождение лекарственного средства, или покрытие, обеспечивающее маскировку вкуса.

В другом воплощении покрытием является энтеросолюбильное покрытие, обеспечивающее задержанное высвобождение лекарственного средства. Под "энтеросолюбильным покрытием" понимают устойчивое к кислотам покрытие, которое остается неповрежденным и не растворяется при pH меньше примерно 4. Энтеросолюбильное покрытие окружает многокомпонентную частицу, благодаря чему слой аморфной твердой дисперсии не растворяется или не разрушается в желудке. Энтеросолюбильное покрытие может включать полимер для энтеросолюбильных покрытий. Полимеры для энтеросолюбильных покрытий обычно представляют собой поликислоты с pK_a примерно 3-5. Примеры полимеров для энтеросолюбильных покрытий включают: производные целлюлозы, такие как фталат ацетата целлюлозы, тримеллитат ацетата целлюлозы, сукцинат ацетата гидроксипропилметилцеллюлозы, сукцинат ацетата целлюлозы, карбоксиметилэтилцеллюлоза, фталат метилцеллюлозы и фталат этилгидроксидцеллюлозы; виниловые полимеры, такие как фталат поливинилацетата, сополимер винилацетата и малеинового ангидрида; полиакрилаты; и полиметакрилаты, такие как сополимер метилакрилата и метакриловой кислоты, сополимер метакрилата, метакриловой кислоты и октилакрилата; и сополимер моноэфира стирола и малеинового кислоты. Их можно использовать либо по отдельности, либо в комбинации или вместе с

другими полимерами, отличными от упомянутых выше.

Один из классов материалов для энтеросолюбильных покрытий составляют фармацевтически приемлемые сополимеры метакриловой кислоты, которые представляют собой сополимеры, анионные по своей природе, на основе метакриловой кислоты и метилметакрилата. Некоторые из этих полимеров известны и продаются в качестве энтеросолюбильных полимеров, например, характеризующиеся растворимостью в водных средах при pH 5,5 и выше, как например, имеющиеся в продаже энтеросолюбильные полимеры серии EUDRAGIT, такие как Eudragit L 30, полимер, синтезированный исходя из диметиламиноэтилметакрилата и Eudragit S и Eudragit FS.

Такие внешние покрытия могут включать традиционные пластификаторы, в том числе дибutilфталат; дибutilсебакат; диэтилфталат; диметилфталат; триэтилцитрат; бензилбензоат; бутиловые и гликолевые сложные эфиры жирных кислот; минеральное масло; олеиновую кислоту; стеариновую кислоту; цетиловый спирт; стеариловый спирт; касторовое масло; кукурузное масло; кокосовое масло; и камфорное масло; и другие эксципиенты, такие как препятствующие прилипанию вещества, скользящее вещество и так далее. В качестве пластификаторов особенно предпочтительны триэтилцитрат, кокосовое масло и дибutilсебакат.

Внешние покрытия можно создавать, используя способы нанесения покрытия с применением растворителей и из горячего расплава. В способах с применением растворителей для получения покрытия сначала готовят раствор или суспензию, содержащий(ую) растворитель, материал для покрытия и возможно входящие в состав покрытия вспомогательные вещества. Материалы для покрытия могут быть полностью растворены в растворителе для нанесения покрытия или только диспергированы в растворителе в виде эмульсии или суспензии либо использоваться в виде комбинации того и другого. Латексные дисперсии представляют собой пример эмульсии или суспензии, которые могут быть полезны, например, в способе нанесения покрытия с применением растворителей. Согласно одному из аспектов растворитель при комнатной температуре представляет собой жидкость.

Нанесение покрытия может быть осуществлено общепринятыми методами, как например, с использованием дражировочных котлов, вращающихся грануляторов и устройств для нанесения покрытия в псевдооживленном слое, например, с распылением сверху, тангенциальным распылением или распылением снизу (методом Вюрстера для нанесения покрытий). Для нанесения покрытия также можно применять метод с распылением сверху. Согласно этому методу раствор для нанесения покрытия распыляют на псевдооживленные сердцевинки. Растворитель из сердцевинки с нанесенным покрытием испаряется, и сердцевинки с нанесенным покрытием подвергают повторному псевдооживлению в этом же устройстве. Процесс нанесения покрытия продолжают до тех пор, пока не будет достигнута желаемая толщина покрытия. Композиции и способы приготовления многокомпонентных частиц по этому воплощению подробно описаны в следующих заявках на патент США: US 2005-0181062, US 2005-0181062, US 2008-0199527, US 2005-0186285 A1, которые включены в данное описание в виде ссылки во всей своей полноте.

Многокомпонентные частицы по настоящему изобретению особенно подходят для регулируемого высвобождения или задержанного высвобождения либо любой комбинации этих двух профилей высвобождения при введении в применяемую среду. Используемый в данном описании термин "применяемая среда" может относиться либо к среде желудочно-кишечного (ЖК) тракта *in vivo*, либо к среде, используемой в тестах растворения *in vitro*, описанных в данной заявке. Информацию о скоростях высвобождения *in vivo* можно определить на основании фармакокинетического профиля, используя стандартную процедуру обратной свертки данных или обработку данных по методу Вагнера-Нельсона, которые должны быть хорошо известны специалистам в данной области техники.

После того, как произошло образование 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамидсодержащих многокомпонентных матриц с использованием описанных выше способов, их можно смешивать с прессуемыми эксципиентами, такими как лактоза, микрокристаллическая целлюлоза, дикальцийфосфат и тому подобное, и эту смесь можно подвергнуть прессованию для образования таблетки или капсулы. Также полезно использовать разрыхлители, такие как натрия крахмала гликолят или перекрестно сшитый поли(винилпирролидон). Таблетки или капсулы, приготовленные этим способом, распадаются при попадании в водную среду (такую как ЖК тракт), тем самым обнажается многокомпонентная матрица, из которой высвобождается 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид.

В части, обеспечивающей регулируемое высвобождение по изобретению, могут быть применены другие общепринятые эксципиенты для композиций, в том числе такие эксципиенты, которые хорошо известны в данной области техники, например, которые описаны в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20^е издание (2000). Как правило, для общепринятых целей и в типичных количествах могут быть использованы такие эксципиенты, как поверхностно-активные вещества, модификаторы pH, наполнители, вещества для матрицы, комплексообразующие агенты, солибилизаторы, пигменты, смазывающие вещества, скользящее вещество, корригенты и так далее, без неблагоприятного воздействия на свойства композиций.

Типичные вещества для матрицы, наполнители или разбавители включают лактозу, маннит, ксилит,

декстрозу, сахарозу, сорбит, прессованный сахар, микрокристаллическую целлюлозу, порошкообразную целлюлозу, крахмал, прежелатинизированный крахмал, декстраты, декстран, декстрин, декстрозу, мальтодекстрин, карбонат кальция, двухосновный фосфат кальция, трехосновный фосфат кальция, сульфат кальция, карбонат магния, оксид магния, поллоксамеры, полиэтиленоксид, гидроксипропилметилцеллюлозу и их смеси.

В другом воплощении 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид инкорпорирован в осмотические устройства доставки или "осмотические помпы", поскольку они известны в данной области техники. Осмотические помпы имеют сердцевину, содержащую осмотически эффективную композицию, окруженную полупроницаемой мембраной. Термин "полупроницаемая" в этом контексте означает, что вода может легко диффундировать через мембрану, а растворенные в воде вещества обычно не могут легко диффундировать через мембрану по сравнению со скоростью диффузии воды через мембрану. При использовании, в случае помещения в водную среду, такое устройство впитывает воду вследствие наличия осмотической активности у составляющей сердцевину композиции. Благодаря полупроницаемому принципу действия окружающей мембраны компоненты содержащего такого устройства (в том числе 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид и любые эксципиенты) не могут проходить через непористые участки мембраны и под действием осмотического давления покидают устройство через отверстие или проход, предварительно произведенные в этой лекарственной форме, или, альтернативно, образованные *in situ* ЖК тракте, как например, при разрыве намеренно организованных слабых мест в покрытии под воздействием осмотического давления. Осмотически эффективная композиция включает растворимые в воде разновидности, которые создают коллоидно-осмотическое давление, и набухающие в воде полимеры. Примеры таких лекарственных форм хорошо известны в данной области техники. См., например, книгу Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21^{ое} издание, 2006, глава 47, страницы 950-1, которая включена в данное описание в качестве ссылки.

В одном из воплощений настоящего изобретения 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид инкорпорирован в двухслойное осмотическое устройство доставки, вследствие чего такая 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамидсодержащая композиция должна включать удерживающий агент в форме набухающего в воде полимера и второй выталкивающий слой или набухающий в воде слой, который содержит набухающие в воде полимеры и/или осмотически активные агенты, но не содержит какого-либо активного агента. Двухслойная таблетка или капсула окружена полупроницаемой мембраной, содержащей одно или несколько отверстий, произведенных в данной лекарственной форме такими методами, как лазерная прошивка. Такие набухающие в воде полимеры часто называют в фармацевтических областях как "осмополимер" или "гидрогель". Удерживающий агент удерживает или захватывает лекарственное средство, чтобы способствовать доставке лекарственного средства через отверстие(ия) для доставки. Без привязки к какой-либо конкретной теории считают, что при впитывании воды в лекарственную форму удерживающий агент обладает достаточной вязкостью, позволяющей ему удерживать или захватывать лекарственное средство, в то же время оставаясь достаточно жидким, чтобы этот удерживающий агент мог проходить через отверстие(ия) для доставки вместе с лекарственным средством. Удерживающим агентом может быть одно вещество или смесь веществ. В качестве удерживающего агента можно использовать полиэтиленоксид (PEO) без перекрестного сшивания. Другие подходящие удерживающие агенты включают гидроксипропилцеллюлозу (HPC), гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC), метилцеллюлозу (MC), гидроксипропилцеллюлозу (HEC) и поливинилпирролидон (PVP), а также смеси этих полимеров с PEO.

Выбор молекулярной массы для PEO частично зависит от того, составляет ли PEO основную массу не являющейся 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамидом части в такой 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамидсодержащей композиции, или включены ли значительные количества других низкомолекулярных растворимых в воде эксципиентов; то есть выбор молекулярной массы для PEO зависит от доли PEO в такой 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамидсодержащей композиции. Если 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамидсодержащая композиция не становится жидкой быстро, то лекарственная форма может набухать и разрывать покрытие, окружающее сердцевину, что возможно приведет к разрушению лекарственной формы. При этом эксципиентами 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамидсодержащей композиции в основном являются PEO. Предпочтительными псевдоожигающими агентами являются низкомолекулярные растворимые в воде вещества, такие как нередуцирующие сахара и органические кислоты, со значениями растворимости в воде 30 мг/мл или выше. Подходящие сахара включают ксилит, маннит, сорбит и мальтит. Соли, полезные в качестве псевдоожигающего агента, включают хлорид натрия, лактат натрия и ацетат натрия. Органические кислоты, полезные в качестве псевдоожигающего агента, включают адипиновую кислоту, лимонную кислоту, яблочную кислоту, fumarовую кислоту, янтарную кислоту и винную кислоту.

1-(((2S,3S,4S)-3-Этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамидсодержащая композиция также может содержать другие набухающие в воде полимеры. Например, 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамидсодержащая композиция может содержать относительно небольшие количества набухающих в воде полимеров, которые значительно расширяются в присутствии воды. Такие набухающие в воде полимеры включают натрия крахмала гликолят, продаваемый под торговым названием EXPLOTAB, и натриевую соль кроскармелозы, продаваемую под торговым названием AC-DI-SOL.

Композиция, содержащая 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид, возможно может включать осмотически эффективные растворенные вещества, часто называемые как "осмогены" или "осмагенты". Типичными классами подходящих осмогенов являются растворимые в воде соли, сахара, органические кислоты и другие низкомолекулярные органические соединения, которые способны впитывать воду, создавая тем самым градиент осмотического давления через барьер окружающего покрытия. Типичные полезные соли включают сульфат магния, хлорид магния, хлорид кальция, хлорид натрия, хлорид лития, сульфат калия, карбонат натрия, сульфит натрия, сульфат лития, хлорид калия и сульфат натрия. Традиционно в качестве осмогенов используют хлоридные соли, такие как хлорид натрия.

Композиция, содержащая 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид, может дополнительно включать повышающие растворимость агенты или солюбилизаторы, которые способствуют растворению лекарственного средства в воде. Солюбилизаторы, используемые в случае 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид, включают органические кислоты и соли органических кислот, неполные глицериды, например, не полностью этерифицированные производные глицерина, в том числе глицериды, моноглицериды, диглицериды, производные глицеридов, сложные эфиры полиэтиленгликоля, сложные эфиры полипропиленгликоля, сложные эфиры многоатомных спиртов, простые эфиры полиоксиэтилена, сложные эфиры сорбитана, сложные эфиры полиоксиэтиленсорбитана, и карбонатные соли.

Предпочтительным классом солюбилизаторов являются органические кислоты. Имеется множество факторов, которые следует учитывать при выборе органической кислоты, подходящей для применения в качестве солюбилизатора в случае 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид в осмотической лекарственной форме. Кислота не должна взаимодействовать нежелательным образом с 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамидом, должна иметь приемлемую растворимость в воде и должна обеспечивать хорошие производственные характеристики.

Кроме того, набухающая в воде композиция возможно может содержать краситель. Задача добавления красителя заключается в облегчении идентификации стороны поверхности таблетки, содержащей лекарственное средство, с целью обеспечения отверстия для доставки, например, произведенного методом лазерной прошивки, через покрытие. Приемлемые красители включают, но не ограничиваются этим, красный лак № 40, FD C голубой 2 и FD C желтый 6.

Слой 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамидсодержащей композиции, и/или набухающий в воде слой композиции, и/или регулирующая скорость функционирования мембрана возможно могут содержать антиоксидант, такой как, но не ограничиваясь этим, ВНТ (бутилгидрокситолуол), ВНА (бутилгидроксианизол), метабисульфит натрия, пропигаллат, глицерин, витамин Е, лимонная кислота или аскорбилпальмитат. Для ознакомления с дополнительными примерами антиоксидантов см. С.-М. Andersson, A. Hallberg and T. Hoegberg. *Advances in the development of pharmaceutical antioxidants. Advances in Drug Research*, 28: 65-180, 1996.

Набухающая в воде композиция также может включать другие традиционные фармацевтически полезные эксципиенты, такие как связующее вещество, включая НРС, НРМС, НЕС, МС и PVP, добавка для таблетирования, такая как микрокристаллическая целлюлоза, и смазывающее вещество, такое как стеарат магния.

Набухающую в воде композицию готовят путем перемешивания набухающего в воде полимера и других эксципиентов с образованием однородной смеси. Для получения однородной смеси желательно, чтобы размеры частиц либо во влажном или сухом грануляте, либо в смеси сухих ингредиентов, приготовленных с использованием способов разных типов, известных специалистам в данной области техники, были одинаковыми.

Сердцевину готовят, сначала помещая смесь композиции, содержащей 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид, в таблеточный пресс, а затем ровно распределяя смесь аккуратным прессованием. Затем набухающую в воде композицию помещают поверх композиции, содержащей 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид, и подвергают прессованию для завершения образования сердцевин. Альтернативно, набухающая в воде композиция может быть помещена в таблеточный пресс первой, после чего может быть помещена композиция, содержащая 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид.

Соответствующие количества композиции, содержащей 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-

оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид, и набухающей в воде композиции выбирают с возможностью обеспечения соответствующего требованиям высвобождения 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид.

После образования сердцевинки наносят полупроницаемое покрытие. Такое покрытие должно характеризоваться высокой проницаемостью для воды и высокой прочностью, и в то же время простотой в приготовлении и нанесении. Высокая проницаемость для воды необходима для обеспечения проникновения воды в сердцевинку в достаточном объеме. Высокая прочность необходима для уверенности в том, что покрытие не разорвется при набухании сердцевинки во время впитывания воды, что приведет к неконтролируемой доставке содержимого сердцевинки. И наконец, такое покрытие должно характеризоваться высокой воспроизводимостью и высоким выходом.

Важно, чтобы покрытие имело по меньшей мере одно отверстие для доставки, сообщающееся с внутренней и внешней поверхностью покрытия, с целью доставки 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамидсодержащей композиции. Кроме того, данное покрытие не должно растворяться и разрушаться в процессе высвобождения 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамидсодержащей композиции, что обычно означает его нерастворимость в воде, благодаря чему 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид по существу полностью доставляется через отверстие(ия) для доставки в противоположность доставке путем проникновения через покрытие.

Покрытия с такими характеристиками можно получить, используя гидрофильные полимеры, такие как пластифицированные и непластифицированные сложные эфиры, простые эфиры и смеси сложных эфиров и простых эфиров целлюлозы. Особенно подходящие полимеры включают ацетат целлюлозы (CA), бутират ацетата целлюлозы (CAB) и этилцеллюлозу (EC). Одной из групп среди полимеров являются ацетаты целлюлозы с содержаниями ацетильных групп 25-42%. Одним из типичных полимеров является CA, имеющий содержание ацетильных групп 39,8%, особенно CA 398-10 (Eastman Fine Chemicals, Kingsport, Tenn.). Сообщается, что CA 398-10 имеет среднюю молекулярную массу примерно 40000 дальтон. Другим типичным CA с содержанием ацетильных групп 39,8% является высокомолекулярный CA, имеющий среднюю молекулярную массу более чем примерно 45000, и особенно CA 398-30 (Eastman Fine Chemicals), который, как сообщается, имеет среднюю молекулярную массу 50000 дальтон.

Нанесение покрытия выполняют обычным образом, сначала готовя раствор для нанесения покрытия, а затем нанося его путем погружения, путем нанесения в псевдооживленном слое или путем дражирования. Чтобы это осуществить, готовят раствор для нанесения покрытия, содержащий полимер и растворитель. Типичные растворители, полезные в случае указанных выше целлюлозных полимеров, включают ацетон, метилацетат, этилацетат, изопропилацетат, н-бутилацетат, метилизобутилкетон, метилпропилкетон, простой моноэтиловый эфир этиленгликоля, этиленгликоля моноэтилацетат, метилендихлорид, этилендихлорид, пропилендихлорид, нитроэтан, нитропропан, тетрачлорэтан, 1,4-диоксан, тетрагидрофуран, диглим и их смеси. Раствор для нанесения покрытия обычно содержит 2-15 мас.% полимера.

Раствор для нанесения покрытия также может включать порообразователи или нерастворители в любом количестве при условии, что полимер остается растворимым в условиях, используемых для образования покрытия, и при условии, что покрытие остается проницаемым для воды и имеет достаточную прочность. Порообразователи и их применение в приготовлении покрытий описаны в патентах США № 5698220 и 5612059, соответствующие описания которых включены в данную заявку посредством ссылки. Термин "порообразователь", использованный в данном описании, относится к веществу, добавляемому в раствор для нанесения покрытия, которое имеет низкую летучесть или является нелетучим по сравнению с растворителем, благодаря чему оно остается частью покрытия после осуществления процесса нанесения покрытия, но которое значительно набухает в воде или растворяется в воде, благодаря чему при нахождении в применяемой водной среде оно образует наполненный(ую) водой или набухший(ую) водой канал или "пору", способствующий(ую) прохождению воды, улучшая тем самым проницаемость покрытия для воды. Подходящие порообразователи включают, но не ограничиваются этим, гидроксипропилцеллюлозу (НРС), полиэтиленгликоль ("PEG"), PVP и PEO. Чтобы достичь сочетания высокой проницаемости для воды и высокой прочности при использовании PEG или НРС в качестве порообразователя, массовое соотношение CA:PEG или CA:НРС должно находиться в диапазоне от примерно 6:4 до примерно 9:1.

Добавление нерастворителя, такого как вода или метанол, в раствор для нанесения покрытия приводит к исключительной производительности. Под "нерастворителем" понимают любое вещество, добавляемое в раствор для нанесения покрытия, которое по существу растворяется в растворе для нанесения покрытия и снижает растворимость полимера или полимеров покрытия в данном растворителе. В целом, функция нерастворителя заключается в придании пористости полученному покрытию. Как описано ниже, пористые покрытия имеют более высокую проницаемость для воды, чем покрытие того же состава эквивалентной массы, но без пор, и эта пористость указывает на уменьшение плотности покрытия (масса/объем). Без привязки к какому-либо конкретному механизму образования пор обычно счита-

ют, что добавление нерастворителя придает пористость покрытию в процессе выпаривания растворителя, обуславливая подвергание раствора для нанесения покрытия жидкостно-жидкостному разделению фаз перед отверждением. Пригодность и количество конкретного вещества-кандидата для использования в качестве нерастворителя можно оценить путем постепенного добавления нерастворителя-кандидата в раствор для нанесения покрытия до тех пор, пока тот не становится мутным. Если этого не происходит при любом уровне добавления вплоть до количества, составляющего примерно 50 мас.% раствора для нанесения покрытия, то как правило, он не подходит для применения в качестве нерастворителя. При наблюдении помутнения, называемого "точкой помутнения", приемлемым уровнем нерастворителя для достижения максимальной пористости является количество, соответствующее значению немного ниже точки помутнения. В случае растворов в ацетоне, содержащих 7 мас.% СА и 3 мас.% PEG, точка помутнения находится на уровне примерно 23 мас.% воды. Если желательны более низкие степени пористости, то количество нерастворителя можно уменьшить до желаемого уровня.

Подходящими нерастворителями являются любые вещества, которые имеют приемлемую растворимость в данном растворителе, и эта растворимость ниже растворимости полимера покрытия в этом растворителе. Выбор предпочтительного нерастворителя зависит от растворителя и выбранного полимера покрытия. В случае использования для нанесения покрытия легкого полярного растворителя, такого как ацетон, подходящие нерастворители включают воду, глицерин, спирты, такие как метанол или этанол.

В случае использования СА 398-10 массовые соотношения в растворе для нанесения покрытия для смеси СА:PEG3350:вода составляют 2,4:1,6:5; 2,8:1,2:5; 3,2:0,8:5 и 3,6:0,4:5, при этом остальная часть раствора содержит растворитель, такой как ацетон. Так, например, в растворе с массовым соотношением для смеси СА:PEG3350:вода, равным 2,8:1,2:5, СА составляет 2,8 мас.% раствора, PEG 3350 составляет 1,2 мас.% раствора, вода составляет 5 мас.% раствора, а ацетон составляет оставшиеся 91 мас.%. Аналогичным образом массовые соотношения в растворе для нанесения покрытия для смеси СА:НПС:вода составляют 1,2:0,8:9,8; 2,4:1,6:19,6; 1,6:0,4:4,9 и 3,2:0,8:9,8, при этом остальная часть раствора содержит растворитель, такой как ацетон. Так, например, в растворе с массовым соотношением для смеси СА:НПС:вода, равным 1,2:0,8:10, СА составляет 1,2 мас.% раствора, НПС составляет 0,8 мас.% раствора, вода составляет 10 мас.% раствора, а ацетон составляет оставшиеся 88 мас.%. Кроме того, массовые соотношения в растворе для нанесения покрытия для смеси СА:НПС:метанол составляют 1,8:1,2:19,6; 2,4:1,6:19,6; 1,6:0,4:4,9 и 3,2:0,8:9,8, при этом остальная часть раствора содержит растворитель, такой как ацетон. Так, например, в растворе с массовым соотношением для смеси СА:НПС:метанол, равным 1,8:1,2:19,6, СА составляет 1,8 мас.% раствора, НПС составляет 1,2 мас.% раствора, метанол составляет 19,6 мас.% раствора, а ацетон составляет оставшиеся 77,4 мас.%.

При введении антиоксидантов в раствор для нанесения покрытия может появиться необходимость в третьем растворителе для обеспечения хорошего диспергирования антиоксиданта в этом покрытии. Например, в случае смеси СА:PEG:вода в соотношении 2,4:1,6:5, содержащей 0,05 мас.% раствора антиоксиданта, необходимо присутствие 5 мас.% метанола и 86% ацетона.

Обычно покрытия, образованные с использованием таких растворов для нанесения покрытий, являются пористыми. Под "пористым" понимают, что покрытие в сухом состоянии имеет плотность меньше плотности такого же вещества в непористой форме. Под "непористой формой" понимают вещество покрытия, образуемое посредством использования раствора для нанесения покрытия, который не содержит нерастворителя или содержит минимальное количество нерастворителя, необходимое для приготовления гомогенного раствора для нанесения покрытия. Плотность покрытия в сухом состоянии может быть рассчитана путем деления массы покрытия (определенной на основании прироста массы таблеток до и после нанесения покрытия) на объем покрытия (рассчитанный путем умножения толщины покрытия, которую определяют с использованием оптической или сканирующей электронной микроскопии, на площадь поверхности таблетки). Пористость покрытия является одним из факторов, приводящих к сочетанию высокой проницаемости для воды и высокой прочности покрытия.

Хотя пористые покрытия на основе СА, PEG или НПС и воды, описанные выше, показывают прекрасные результаты, в покрытии могут быть использованы и другие фармацевтически приемлемые вещества, при условии обеспечения нужного сочетания высокой проницаемости для воды, высокой прочности и простоты в приготовлении и нанесении. Кроме того, такие покрытия могут быть плотными, пористыми или "асимметричными", иметь один или несколько плотных слоев и один или несколько пористых слоев, как например, покрытия, описанные в патентах США № 5612059 и 5698220, соответствующие описания которых включены в данную заявку посредством ссылки.

Кроме того, покрытие должно содержать по меньшей мере одно отверстие для доставки, сообщающееся с внутренней и внешней поверхностью покрытия, чтобы способствовать высвобождению композиции, содержащей лекарственное средство, на внешней поверхности лекарственной формы. Размер отверстия для доставки может изменяться в диапазоне от примерно размера частицы лекарственного средства, и таким образом может быть в пределах 1-100 мкм в диаметре, и может называться порой, и вплоть до примерно 5000 мкм в диаметре. Такое отверстие может быть по существу круглой формы, иметь форму щели или иметь другую удобную форму для простоты приготовления и обработки. Такое(ие) отвер-

стие(ия) может/могут быть образовано(ы) с использованием механической или термической обработки после нанесения покрытия, либо с использованием пучка света (например, лазера), пучка частиц или другого источника высокой энергии, либо может/могут быть образовано(ы) *in situ* путем разрыва на небольшой части покрытия. Такой разрыв можно регулировать намеренным введением относительно небольшого "слабого" участка в покрытие. Отверстия для доставки также могут быть образованы *in situ* путем разрушения некоторой массы растворимого в воде вещества или путем разрыва более тонкого участка покрытия над впадиной в сердцевине. Отверстия для доставки могут быть образованы путем нанесения покрытия на сердцевину таким образом, чтобы один или несколько небольших участков остались без покрытия. Помимо этого, отверстие для доставки может быть представлено большим количеством отверстий или пор, которые могут быть образованы в процессе нанесения покрытия, как в случае покрытий из асимметричных мембран, описанных более подробно в данной заявке, и покрытий того типа, который описан в патентах США № 5612059 и 5698220, описания которых включены посредством ссылки. Если пути доставки представлены порами, то возможно присутствие большого количества таких пор, размер которых изменяется в диапазоне от 1 мкм до более чем 100 мкм. В процессе применения одна или несколько таких пор могут расширяться под действием гидростатического давления, создаваемого в процессе применения. По меньшей мере одно отверстие для доставки должно быть образовано на той стороне покрытия, которая расположена вплотную к 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамидсодержащей композиции, так что 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамидсодержащая композиция будет экструдирована через это отверстие для доставки вследствие набухания набухающей в воде композиции. Считается признанным тот факт, что с применением некоторых способов образования отверстий для доставки также могут образовываться отверстия или поры в покрытии, расположенном вплотную к набухающей в воде композиции.

Возможно, что покрытие может содержать отверстие, сообщающееся с набухающей в воде композицией. Обычно такое отверстие для доставки не изменяет характеристик лекарственной формы, связанных с высвобождением 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид, но может обеспечить производственные преимущества. Считается, что набухающие в воде композиции, такие как композиции, содержащие ПЕО с молекулярной массой от 3000000 до 8000000 дальтон, являются слишком вязкими для существенного выхода из такого отверстия. В тех лекарственных формах, где отверстия для доставки сформированы либо механическим путем, либо прошивкой лазером, таблетка должна быть ориентирована таким образом, чтобы в покрытии образовывалось по меньшей мере одно отверстие для доставки, расположенное вплотную к 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамидсодержащей композиции. Краситель в набухающей в воде композиции используют для ориентации сердцевины лекарственной формы при выполнении стадии высверливания при производстве. Благодаря изготовлению отверстия для доставки на обеих сторонах лекарственной формы потребность в ориентировке лекарственной формы может быть устранена, и краситель может быть удален из набухающей в воде композиции.

В еще одном воплощении 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид инкорпорирован в вариант описанного выше осмотического устройства доставки, изготавливаемого по технологии асимметричных мембран (АМТ). Эти устройства описаны в Herbig, et al., *J. Controlled Release*, 35, 1995, 127-136 и патентах США № 5612059 и 5698220 в качестве покрытий в осмотических системах доставки лекарственных средств. Такие АМТ системы обеспечивают основные преимущества осмотических устройств с регулируемым высвобождением (надежную доставку лекарственного средства независимо от расположения в желудочно-кишечном тракте), а также не требуют добавления производственной стадии высверливания отверстия в покрытие, как это необходимо для ряда других осмотических систем. При образовании таких пористых покрытий нерастворимый в воде полимер объединяют с растворимым в воде порообразующим веществом. Данную смесь наносят в качестве покрытия из комбинации воды и растворителя на сердцевину осмотической таблетки. По мере высыхания покрытия осуществляется процесс инверсии фаз, благодаря чему образуется пористая асимметричная мембрана. Применение АМТ системы для регулируемого высвобождения лекарственного средства со схожими физико-химическими свойствами описано в опубликованной заявке на патент США US 2007/0248671, включенной в данное описание в качестве ссылки.

Хотя описан ряд веществ для применения в качестве порообразователей в случае приготовления асимметричных мембран, все описанные ранее вещества приносят в эту систему проблемы с химической или физической стабильностью. В частности, многие из веществ предшествующего уровня техники представляют собой жидкости, которые потенциально могут мигрировать из покрытия в процессе хранения. Среди твердых веществ рекомендованы как полимерные материалы, так и неорганические вещества. В случае применения неорганических веществ могут встретиться трудности по ряду причин. В частности, зачастую при хранении они имеют тенденцию кристаллизоваться и/или поглощать влагу. Конкретные полимерные материалы, которые рекомендованы, включают производные поливинилпирролидона (PVP) и полиэтиленгликоля (PEG). Оба эти материала характеризуются сильной тенденцией к образованию перекисей и/или формальдегида в процессе хранения (см., например, Waterman, et al., "Impurities in

Drug Products" в Handbook of Isolation and Characterization of Impurities in Pharmaceuticals, S. Ajira and K. M. Alsante, Eds. 2003, pp. 75-85). Многие лекарственные вещества взаимодействуют с такими продуктами разложения полимеров как вследствие их внутренней реакционной способности, так и их тенденции к миграции в процессе хранения. Однако, описание таких композиций является относительно узким. В патенте США № 4519801 описан широкий перечень растворимых в воде полимерных компонентов, полезных для покрытий в осмотических системах, но не раскрыто, как правильно подобрать растворимые в воде компоненты для АМТ систем. Поэтому сохраняется потребность в новых порообразующих веществах для АМТ систем, причем данные порообразующие вещества не образуют реакционноспособных побочных продуктов, не кристаллизуются или не мигрируют из покрытия при хранении.

В другом воплощении согласно настоящему изобретению предложена лекарственная форма, которая содержит (а) сердцевину, содержащую по меньшей мере один фармацевтически активный ингредиент, и (б) по меньшей мере одно покрытие, приготовленное по технологии асимметричных мембран, при этом указанное покрытие содержит:

а) один или более чем один по существу нерастворимый в воде полимер, и

б) один или более чем один твердый растворимый в воде полимерный материал, который не содержит перекиси водорода или формальдегида в количестве, превышающем примерно 0,01% (мас.:мас.) после хранения при 40°C/RH 75% в течение 12 недель.

Согласно одному из аспектов настоящего изобретения также предложена лекарственная форма, при этом данная лекарственная форма доставляет лекарственное средство в основном посредством осмотического давления. В конкретных воплощениях настоящего изобретения предложена лекарственная форма, в которой фармацевтически активный ингредиент представляет собой 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль. Нерастворимый в воде полимер, который использован в настоящем изобретении, предпочтительно содержит производное целлюлозы, более предпочтительно, ацетат целлюлозы. Твердый растворимый в воде полимерный материал содержит полимер, имеющий средневзвешенную молекулярную массу от 2000 до 50000 дальтон. Твердый растворимый в воде полимерный материал выбран из группы, состоящей из растворимых в воде производных целлюлозы, арабийской камеди, декстрина, гуаровой камеди, мальтодекстрина, альгината натрия, крахмала, полиакрилатов, поливиниловых спиртов и зеина. Растворимые в воде производные целлюлозы включают гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу и гидроксипропилцеллюлозу. Твердый растворимый в воде полимерный материал имеет вязкость в случае 5%-ного (мас.:мас.) водного раствора ниже 400 мПа·с. Твердый растворимый в воде полимерный материал имеет вязкость в случае 5%-ного (мас.:мас.) водного раствора ниже 300 мПа·с. В других воплощениях Твердый растворимый в воде полимерный материал имеет температуру размягчения выше 55°C.

Способ по настоящему изобретению охватывает способ, согласно которому покрытие наносят из смеси ацетона и воды, используя дражирование. Способ по настоящему изобретению также охватывает способ, согласно которому асимметричная мембрана содержит ацетат целлюлозы и гидроксипропилцеллюлозу, которые наносят из смеси ацетона и воды в соотношении от примерно 9:1 до 6:4 (мас.:мас.) и более предпочтительно от примерно 7:3 до примерно 6:4 (мас.:мас.), используя дражировочный котел. В частности, способ по настоящему изобретению охватывает способ, согласно которому сердцевина содержит 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль.

В случае приготовления покрытий по технологии асимметричных мембран по настоящему изобретению нерастворимый в воде компонент покрытия по технологии асимметричных мембран предпочтительно получают на основе производных целлюлозы. В частности, эти производные включают сложные эфиры и простые эфиры целлюлозы, а именно, сложные моно-, ди- и триациловые эфиры, ацильная группа которых состоит из двух-четырёх атомов углерода, и низшие алкиловые простые эфиры целлюлозы, алкильная группа которых имеет от одного до четырёх атомов углерода. Сложные эфиры целлюлозы также могут представлять собой смешанные сложные эфиры, такие как бутират ацетата целлюлозы, или смесь сложных эфиров целлюлозы. Такие же варианты можно найти и в простых эфирах целлюлозы, и они включают смеси сложных эфиров целлюлозы и простых эфиров целлюлозы. Другие производные целлюлозы, которые можно использовать в приготовлении асимметричных мембран по настоящему изобретению, включают нитрат целлюлозы, ацетальдегид диметилцеллюлозу, этилкарбамат ацетата целлюлозы, фталат ацетата целлюлозы, метилкарбамат ацетата целлюлозы, сукцинат ацетата целлюлозы, диметиламиноацетат ацетата целлюлозы, этилкарбонат ацетата целлюлозы, диметилминоацетат ацетата целлюлозы, этилкарбонат ацетата целлюлозы, хлорацетат ацетата целлюлозы, этилоксалат ацетата целлюлозы, метилсульфонат ацетата целлюлозы, бутилсульфонат ацетата целлюлозы, пара-толуолсульфонат ацетата целлюлозы, цианоацетаты целлюлозы, тримеллитат ацетата целлюлозы, метакрилаты целлюлозы и сукцинат ацетата гидроксипропилметилцеллюлозы. Особенно предпочтительным нерастворимым в воде компонентом является ацетат целлюлозы. Особенно предпочтительные ацетаты целлюлозы включают таковые, имеющие содержание ацетильных групп примерно 40% и содержание гидроксильных групп

примерно 3,5%. Для приготовления покрытий по технологии асимметричных мембран также можно использовать другие вещества, при условии, что такие вещества по существу не растворяются в воде, образуют пленку и безвредны для применения в фармацевтике.

При приготовлении покрытий по технологии асимметричных мембран по настоящему изобретению растворимый в воде полимерный компонент по настоящему изобретению содержит твердые полимерные материалы, которые не образуют перекиси водорода или формальдегида в случае хранения в течение 12 недель при 40°C/относительной влажности 75% в количестве, превышающем примерно 0,01% (мас./мас.) (100 частей на миллион, млн⁻¹). В терминах растворимости в воде твердый растворимый в воде полимерный материал предпочтительно имеет растворимость в воде выше 0,5 мг/мл; более предпочтительно выше 2 мг/мл; и еще предпочтительнее выше 5 мг/мл.

Такой твердый растворимый в воде полимерный материал имеет температуру плавления или размягчения выше комнатной температуры. Предпочтительно, этот твердый материал имеет температуру плавления или размягчения выше 30°C; более предпочтительно выше 40°C; и наиболее предпочтительно выше 50°C. Точки плавления и размягчения можно определить визуальным способом, используя устройство для определения точек плавления, или альтернативно, можно измерить, используя дифференциальную сканирующую калориметрию (DSC), как известно в данной области техники. Полимер может представлять собой либо гомополимер, либо сополимер. Такими полимерами могут быть природные полимеры, или производные природных продуктов, или полностью синтетические полимеры. Предпочтительно, чтобы молекулярная масса таких материалов была достаточно высокой, чтобы предотвратить миграцию и способствовать образованию пленки, и при этом достаточно низкой, чтобы обеспечить нанесение покрытия (как рассмотрено ниже). Поэтому предпочтительный для настоящего изобретения диапазон молекулярных масс составляет от 2000 до 50000 дальтон (средняя масса). Предпочтительные полимеры, подходящие в качестве растворимых в воде компонентов покрытия, изготовленного по технологии асимметричных мембран по настоящему изобретению, включают замещенные растворимые в воде производные целлюлозы, арабийскую камедь, декстрин, гуаровую камедь, мальтодекстрин, альгинат натрия, крахмал, полиакрилаты, поливиниловые спирты и зеин. Особенно предпочтительные растворимые в воде полимеры включают гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу и поливиниловый спирт.

Получение покрытий по технологии асимметричных мембран вызывает затруднение, если вязкость раствора для нанесения покрытия оказывается слишком высокой, и тогда один из подходов к решению этой проблемы заключается в применении более разбавленных растворов полимера. Вследствие данного фазового поведения раствора для нанесения покрытия, содержащего как растворимые в воде, так и растворимые в органических растворителях компоненты, существует ограничение на то, насколько низкой может быть концентрация растворимого в воде полимера и при этом обеспечивать коммерциализируемый процесс. По этой причине предпочтительно, чтобы вязкость растворимых в воде полимеров не была слишком высокой. Значения вязкости могут быть определены при 25°C с использованием вискозиметра типа LVF от Brookfield (поставляемого Brookfield Engineering Corp., Middleboro, Mass.) с комбинациями шпинделя и скорости в зависимости от уровней вязкости для 5%-ных (мас.:мас.) водных растворов. Предпочтительные растворимые в воде полимеры имеют вязкость для 5%-ных (мас.:мас.) растворов ниже 400 мПа·с; более предпочтительно ниже 300 мПа·с.

С учетом указанных выше критериев особенно предпочтительные растворимые в воде полимеры включают гидроксипропилцеллюлозу и гидроксипропилцеллюлозу, имеющие вязкость для 5%-ного (мас.:мас.) раствора ниже 300 мПа·с. Примеры таких полимеров включают имеющиеся в продаже Klucel EF™ и Natrasol LR™, оба производства Aqualon Division of Hercules Corp., Hopewell, Va.

Стабильность растворимого в воде твердого полимерного материала в отношении образования перекиси водорода можно оценить путем хранения полимера в сушильном шкафу с температурой и относительной влажностью (RH) 40°C и RH 75%, соответственно. Полимер должен храниться с выдерживанием внутри сушильного шкафа в "открытых" условиях. Полимер должен храниться в течение по меньшей мере 12 недель. Уровни перекиси водорода могут быть определены так, как описано в G. M. Eisenberg, "Colorimetric determination of hydrogen peroxide" в Ind. Eng. Chem. (Anal. Ed.), 1943, 15, 327-328. В таких условиях хранения приемлемые для настоящего изобретения полимерные материалы имеют уровни перекиси водорода ниже 100 частей на миллион (млн⁻¹); более предпочтительно ниже 50 млн⁻¹; и наиболее предпочтительно ниже 10 млн⁻¹.

Аналогично, стабильность растворимого в воде полимера в отношении образования формальдегида можно оценить путем хранения полимера в сушильном шкафу при 40°C и RH 75%. Полимер должен храниться в герметично закрытом контейнере, чтобы избежать потери летучего формальдегида. Полимер должен храниться в течение по меньшей мере 12 недель. Уровни формальдегида могут быть определены так, как описано в M. Ashraf-Khorassani, et al., "Purification of pharmaceutical excipients with supercritical fluid extraction" в Pharm. Dev. Tech., 2005, 10, 1-10. В таких условиях хранения приемлемые для настоящего изобретения растворимые в воде полимерные материалы имеют уровни формальдегида ниже 100 частей на миллион (млн⁻¹); более предпочтительно ниже 50 млн⁻¹; и наиболее предпочтительно ниже 10 млн⁻¹.

Специалистам в данной области техники будет очевидно, что композиция с покрытием, изготовленным по технологии асимметричных мембран, может содержать небольшие количества других веществ без существенного изменения ее функции или изменения сущности настоящего изобретения. Такие вспомогательные вещества включают скользящие вещества (например, тальк и диоксид кремния) и пластификаторы (например, триэтилцитрат и триацетин), которые обычно добавляют, при необходимости, с содержанием меньше примерно 5% (мас.:мас.) от покрытия.

Специалистам в данной области техники будет очевидно, что активные фармацевтические ингредиенты также могут быть в форме фармацевтически приемлемых солей. В сердцевинах по настоящему изобретению также могут быть использованы солюбилизующие вспомогательные вещества. Такие вспомогательные вещества включают рН-буферизующие вспомогательные вещества для поддержания сердцевины при значении рН, при котором активный фармацевтический ингредиент имеет достаточно высокую растворимость, чтобы осуществить перекачивание из лекарственной формы в раствор.

Сердцевина может содержать осмотические агенты, которые помогают обеспечить движущую силу для доставки лекарственного средства. Такие осмотические агенты включают растворимые в воде сахара и соли. Особенно предпочтительными осмотическими агентами являются декстраты и хлорид натрия.

Сердцевина в случае приготовленной согласно АМТ системы может содержать другие вспомогательные вещества для придания таких преимуществ, как стабильность, технологичность изготовления и производительность системы. Стабилизирующие эксципиенты включают модифицирующие рН ингредиенты, антиоксиданты, хелатирующие агенты и другие такие вспомогательные вещества, известные в данной области техники. Эксципиенты, которые улучшают технологичность изготовления, включают агенты, способствующие текучести, прессованию или экструзии. Текучести могут способствовать такие вспомогательные вещества, как тальк, стеараты и диоксид кремния. Текучесть также можно улучшить посредством гранулирования лекарственного средства и эксципиентов, как известно в данной области техники. Такие методы гранулирования часто выигрывают в результате добавления связующих веществ, таких как гидроксипропилцеллюлоза, крахмал и поливинилпирролидон (повидон). Процесс прессования может быть улучшен путем добавления к композиции разбавителей. Примеры разбавителей включают лактозу, маннит, микрокристаллическую целлюлозу и тому подобное, как известно в данной области техники. В случае сердцевины, изготавливаемых посредством экструзии, могут оказаться важными характеристики плавления эксципиентов. Обычно предпочтительно, чтобы такие эксципиенты имели температуры плавления ниже примерно 100°C. Примеры соответствующих эксципиентов для способов с использованием расплавления включают этерифицированные глицерины и стеариловый спирт. В случае прессованных лекарственных форм технологичность изготовления может быть улучшена путем добавления смазывающих веществ. Предпочтительными смазывающими веществами являются стеарат магния и стearилфумарат натрия.

Сердцевины можно изготовить, используя стандартные способы прессования таблеток, как известно в данной области техники. Такие способы включают наполнение пресс-форм порошком, затем прессование с использованием соответствующих пуансонов. Сердцевины также могут быть приготовлены способами с использованием экструзии. Способы с использованием экструзии особенно хорошо подходят для приготовления мелких сердцевины (многокомпонентных частиц). Предпочтительным способом с использованием экструзии является способ отвердевания распыленного расплава, описанный в заявке WO 2005/053653 A1, включенной посредством ссылки. Сердцевины также могут быть приготовлены путем послойного нанесения лекарственного средства на зерна-сердцевины. Такие зерна-сердцевины предпочтительно готовят из сахара или микрокристаллической целлюлозы. Лекарственное средство может быть нанесено на такие сердцевины путем распыления, предпочтительно с использованием процедуры нанесения в псевдооживленном слое, как известно в данной области техники.

При практическом применении предмета по изобретению сердцевины покрывают асимметричной мембраной любым методом, который может обеспечить нанесение асимметричной мембраны в качестве покрытия по всей поверхности сердцевины. Предпочтительные методы нанесения покрытия включают дражирование и нанесение покрытия в псевдооживленном слое. В обоих способах нанесения покрытия нерастворимый в воде полимер и растворимый в воде полимер, а также любые другие вспомогательные вещества, сначала растворяют или диспергируют в соответствующем растворителе или в комбинации растворителей. Чтобы получить подходящую пористую мембрану, растворитель для нанесения покрытия должен быть оптимизирован по производительности. Обычно растворители выбирают таким образом, чтобы более летучий растворитель являлся лучшим растворителем для нерастворимого в воде полимерного компонента. В результате во время нанесения покрытия нерастворимый в воде полимерный компонент осаждается из раствора. Предпочтительные растворители и соотношения растворителей могут быть определены путем исследования характеристик растворимости многокомпонентной системы.

В другом воплощении настоящего изобретения 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид инкорпорирован в монолитное осмотическое устройство доставки, известное как система экструдированной сердцевины, вследствие чего такая 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамидсодержащая композиция может включать увеличивающие вязкость полимеры и осмотически активные агенты и возмож-

но может включать повышающие растворимость агенты и/или антиоксиданты. Монолитная таблетка или капсула окружена полупроницаемой мембраной, имеющей одно или несколько отверстий, произведенных в данной лекарственной форме такими методами, как лазерная прошивка. Увеличивающие вязкость полимеры удерживают или захватывают лекарственное средство, чтобы способствовать доставке лекарственного средства через отверстие(ия) для доставки. Без привязки с какой-либо конкретной теории считают, что при впитывании воды внутрь лекарственной формы увеличивающий вязкость полимер обладает достаточной вязкостью, позволяющей ему удерживать или захватывать лекарственное средство, в то же время оставаясь достаточно жидким, чтобы этот увеличивающий вязкость полимер мог проходить через отверстие(ия) для доставки вместе с лекарственным средством. Увеличивающим вязкость полимером может быть одно вещество или смесь веществ. В качестве увеличивающих вязкость полимеров можно использовать полиэтиленоксид (PEO) без перекрестного сшивания и гидроксипропилцеллюлозу (HPC).

Композиция, содержащая 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид, также включает мотически эффективные растворенные вещества, часто называемые как "осмогены" или "осмагенты". Типичными классами подходящих осмогенов являются растворимые в воде соли, сахара, органические кислоты и другие низкомолекулярные органические соединения, которые способны впитывать воду, создавая тем самым градиент осмотического давления через барьер окружающего покрытия. Типичные полезные соли включают сульфат магния, хлорид магния, хлорид кальция, хлорид натрия, хлорид лития, сульфат калия, карбонат натрия, сульфит натрия, сульфат лития, хлорид калия, сульфат натрия и декстраты. Предпочтительной солью является хлорид натрия. Предпочтительные органические кислоты включают аскорбиновую кислоту, 2-бензолкарбоновую кислоту, бензойную кислоту, фумаровую кислоту, лимонную кислоту, малеиновую кислоту, себациновую кислоту, сорбиновую кислоту, адипиновую кислоту, этилендиаминтетрауксусную кислоту, глутаминовую кислоту, толуолсульфоновую кислоту и винную кислоту. Предпочтительные сахара включают маннит, сахарозу, сорбит, ксилит, лактозу, декстрозу и трегалозу. Осмогены можно использовать по отдельности или в виде комбинации двух или более осмогенов.

Композиция, содержащая 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид, может дополнительно включать повышающие растворимость агенты или солюбилизаторы, которые способствуют растворению лекарственного средства в воде. Солюбилизаторы, полезные в случае 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид, включают органические кислоты и соли органических кислот, неполные глицериды, например, не полностью этерифицированные производные глицерина, в том числе глицериды, моноглицериды, диглицериды, производные глицеридов, сложные эфиры полиэтиленгликоля, сложные эфиры полипропиленгликоля, сложные эфиры многоатомных спиртов, простые эфиры полиоксиэтилена, сложные эфиры сорбитана, сложные эфиры полиоксиэтиленсорбитана и карбонатные соли.

Предпочтительным классом солюбилизаторов являются органические кислоты. Ввиду того, что 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид представляет собой основание, которое солюбилизируется посредством протонирования, считается, что добавление органической кислоты к 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамидсодержащей композиции способствует солюбилизации и, как следствие, всасыванию 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид. Органические кислоты также могут способствовать стабильности в процессе хранения до введения в применяемую среду благодаря их склонности поддерживать протонированное состояние 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид.

Имеется множество факторов, которые следует учитывать при выборе органической кислоты, подходящей для применения в качестве солюбилизатора в случае 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид в осмотической лекарственной форме. Кислота не должна взаимодействовать нежелательным образом с 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамидом, должна иметь приемлемую растворимость в воде и должна обеспечивать хорошие производственные характеристики.

Слой 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамидсодержащей композиции и/или регулирующая скорость функционирования мембрана возможно могут содержать антиоксидант, такой как, но не ограничиваясь этим, ВНТ, ВНА, метабисульфит натрия, пропилгаллат, глицерин, витамин Е, лимонная кислота или аскорбилпальмитат. Антиоксидант может присутствовать в количестве, изменяющемся в диапазоне от 0 до 10 мас.% от слоя 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамидсодержащей композиции, и/или слоя набухающей в воде композиции, и/или регулирующей скорость функционирования мембраны. Для ознакомления с дополнительными примерами антиоксидантов см. С.-М. Andersson, A. Hallberg and T. Hoegberg. *Advances in the development of pharmaceutical antioxidants. Advances in Drug Research*, 28:65-180, 1996.

Композицию, содержащую 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид, готовят путем перемешивания увеличивающего вязкость полимера и других эксципиентов с образованием однородной смеси. Для получения по существу однородной смеси же-

лательно, чтобы размеры частиц либо во влажном или сухом грануляте, либо в смеси сухих ингредиентов, приготовленных с использованием способов разных типов, известных специалистам в данной области техники, были одинаковыми.

Таблетирование.

Сердцевину готовят, сначала помещая смесь композиции, содержащей 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид, в таблеточный пресс и подвергая прессованию для завершения образования сердцевинки. Формы таблеток могут включать любую форму таблеток, известную специалистам в данной области техники. Предпочтительные формы таблеток включают SRC (стандартную круглую вогнутую), овальную, модифицированную овальную, в виде капсулы, каплет и миндальную формы. Более предпочтительные формы таблеток включают овальную, модифицированную овальную, в виде каплет и капсулы.

После образования сердцевинки наносят полупроницаемое покрытие. Такое покрытие должно характеризоваться высокой проницаемостью для воды и высокой прочностью, и в то же время простотой в приготовлении и нанесении. Высокая проницаемость для воды необходима для обеспечения проникновения воды в сердцевину в достаточном объеме. Высокая прочность необходима для уверенности в том, что покрытие не разорвется при набухании сердцевинки во время выпитывания воды, что приведет к неконтролируемой доставке содержимого сердцевинки. И наконец, такое покрытие должно характеризоваться высокой воспроизводимостью и высоким выходом.

Важно, чтобы покрытие имело по меньшей мере одно отверстие для доставки, сообщающееся с внутренней и внешней поверхностью покрытия, для доставки композиции, содержащей 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид. Кроме того, данное покрытие не должно растворяться и разрушаться в процессе высвобождения композиции, содержащей 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид, что обычно означает его нерастворимость в воде, благодаря чему 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид по существу полностью доставляется через отверстие(ия) для доставки в противоположность доставке путем проникновения через покрытие.

Покрытия с такими характеристиками можно получить, используя гидрофильные полимеры, такие как пластифицированные и непластифицированные сложные эфиры, простые эфиры и смеси сложных эфиров и простых эфиров целлюлозы. Особенно подходящие полимеры включают ацетат целлюлозы (CA), бутират ацетата целлюлозы (CAB) и этилцеллюлозу (EC). Одной из групп среди полимеров являются ацетаты целлюлозы с содержаниями ацетильных групп 25-42%. Одним из типичных полимеров является CA, имеющий содержание ацетильных групп 39,8%, особенно CA 398-10 (Eastman Fine Chemicals, Kingsport, Tenn.). Сообщается, что CA 398-10 имеет среднюю молекулярную массу примерно 40000 дальтон. Другим типичным CA с содержанием ацетильных групп 39,8% является высокомолекулярный CA, имеющий среднюю молекулярную массу более чем примерно 45000, и особенно CA 398-30 (Eastman Fine Chemicals), который, как сообщается, имеет среднюю молекулярную массу 50000 дальтон.

Нанесение покрытия выполняют обычным образом, сначала готовя раствор для нанесения покрытия, а затем нанося его путем погружения, путем нанесения в псевдооживленном слое или путем дражжирования. Чтобы это осуществить, готовят раствор для нанесения покрытия, содержащий полимер и растворитель. Типичные растворители, полезные в случае указанных выше целлюлозных полимеров, включают ацетон, метилацетат, этилацетат, изопропилацетат, н-бутилацетат, метилизобутилкетон, метилпропилкетон, простой моноэтиловый эфир этиленгликоля, этиленгликоля моноэтилацетат, метилендихлорид, этилендихлорид, пропилендихлорид, нитроэтан, нитропропан, тетрагидроэтан, 1,4-диоксан, тетрагидрофуран, диглим и их смеси. Раствор для нанесения покрытия обычно содержит 2-15 мас.% полимера.

Раствор для нанесения покрытия также может включать порообразователи или нерастворители в любом количестве при условии, что полимер остается растворимым в условиях, используемых для образования покрытия, и при условии, что покрытие остается проницаемым для воды и имеет достаточную прочность. Порообразователи и их применение в приготовлении покрытий описаны в патентах США № 5698220 и 5612059, соответствующие описания которых включены в данную заявку посредством ссылки. Термин "порообразователь", использованный в данном описании, относится к веществу, добавляемому в раствор для нанесения покрытия, которое имеет низкую летучесть или является нелетучим по сравнению с растворителем, благодаря чему оно остается частью покрытия после осуществления процесса нанесения покрытия, но которое значительно набухает в воде или растворяется в воде, благодаря чему при нахождении в применяемой водной среде он образует наполненный(ую) водой или набухший(ую) водой канал или "пору", способствующий(ую) прохождению воды, улучшая тем самым проницаемость покрытия для воды. Подходящие порообразователи включают, но не ограничиваются этим, гидроксипропилцеллюлозу (HPC), полиэтиленгликоль ("PEG"), PVP и PEO. Чтобы достичь сочетания высокой проницаемости для воды и высокой прочности при использовании PEG или HPC в качестве порообразователя, массовое соотношение CA:PEG или CA:HPC должно находиться в диапазоне от примерно 6:4 до примерно 9:1. Предпочтительной композицией для покрытия является смесь CA:HPC. Предпочтительные

массовые соотношения для смеси СА:НПС должны изменяться в диапазоне от 6:4 до 7:3. Предпочтительные массовые соотношения для смеси СА:PEG должны изменяться в диапазоне от 6:4 до 7:3.

Добавление нерастворителя, такого как вода или метанол, в раствор для нанесения покрытия приводит к исключительной производительности. Под "нерастворителем" понимают любое вещество, добавляемое в раствор для нанесения покрытия, которое по существу растворяется в растворе для нанесения покрытия и снижает растворимость полимера или полимеров покрытия в данном растворителе. В целом, функция нерастворителя заключается в придании пористости полученному покрытию. Как описано ниже, пористые покрытия имеют более высокую проницаемость для воды, чем покрытие того же состава эквивалентной массы, но без пор, и эта пористость указывает на уменьшение плотности покрытия (масса/объем). Без привязки к какому-либо конкретному механизму образования пор обычно считают, что добавление нерастворителя придает пористость покрытию в процессе выпаривания растворителя, обуславливая подвергание раствора для нанесения покрытия жидкостно-жидкостному разделению фаз перед отверждением. Пригодность и количество конкретного вещества-кандидата для использования в качестве нерастворителя можно оценить путем постепенного добавления нерастворителя-кандидата в раствор для нанесения покрытия до тех пор, пока тот не становится мутным. Если этого не происходит при любом уровне добавления вплоть до количества, составляющего примерно 50 мас.% раствора для нанесения покрытия, то как правило, он не подходит для применения в качестве нерастворителя. При наблюдении помутнения, называемого "точкой помутнения", приемлемым уровнем нерастворителя для достижения максимальной пористости является количество, соответствующее значению немного ниже точки помутнения. В случае растворов в ацетоне, содержащих 7 мас.% СА и 3 мас.% PEG, точка помутнения находится на уровне примерно 23 мас.% воды. Если желательны более низкие степени пористости, то количество нерастворителя можно уменьшить до желаемого уровня.

Подходящими нерастворителями являются любые вещества, которые имеют приемлемую растворимость в данном растворителе, и эта растворимость ниже растворимости полимера покрытия в этом растворителе. Выбор предпочтительного нерастворителя зависит от растворителя и выбранного полимера покрытия. В случае использования для нанесения покрытия летучего полярного растворителя, такого как ацетон, подходящие нерастворители включают воду, глицерин, спирты, такие как метанол или этанол.

В случае использования СА 398-10 массовые соотношения в растворе для нанесения покрытия для смеси СА:PEG3350:вода составляют 2,4:1,6:5; 2,8:1,2:5; 3,2:0,8:5 и 3,6:0,4:5, при этом остальная часть раствора содержит растворитель, такой как ацетон. Так, например, в растворе с массовым соотношением для смеси СА:PEG3350:вода, равным 2,8:1,2:5, СА составляет 2,8 мас.% раствора, PEG 3350 составляет 1,2 мас.% раствора, вода составляет 5 мас.% раствора, а ацетон составляет оставшиеся 91 мас.%. Аналогичным образом массовые соотношения в растворе для нанесения покрытия для смеси СА:НПС:вода составляют 1,2:0,8:9,8; 2,4:1,6:19,6; 1,6:0,4:4,9 и 3,2:0,8:9,8, при этом остальная часть раствора содержит растворитель, такой как ацетон. Так, например, в растворе с массовым соотношением для смеси СА:НПС:вода, равным 1,2:0,8:10, СА составляет 1,2 мас.% раствора, НПС составляет 0,8 мас.% раствора, вода составляет 10 мас.% раствора, а ацетон составляет оставшиеся 88 мас.%. Кроме того, массовые соотношения в растворе для нанесения покрытия для смеси СА:НПС:метанол составляют 1,8:1,2:19,6; 2,4:1,6:19,6; 1,6:0,4:4,9 и 3,2:0,8:9,8, при этом остальная часть раствора содержит растворитель, такой как ацетон. Так, например, в растворе с массовым соотношением для смеси СА:НПС:метанол, равным 1,8:1,2:19,6, СА составляет 1,8 мас.% раствора, НПС составляет 1,2 мас.% раствора, метанол составляет 19,6 мас.% раствора, а ацетон составляет оставшиеся 77,4 мас.%.

При введении антиоксидантов в раствор для нанесения покрытия может появиться необходимость в третьем растворителе для обеспечения хорошего диспергирования антиоксиданта в этом покрытии. Например, в случае смеси СА:PEG:вода в соотношении 2,4:1,6:5, содержащей 0,05 мас.% раствора антиоксиданта, необходимо присутствие 5 мас.% метанола и 86% ацетона.

Обычно покрытия, образованные с использованием таких растворов для нанесения покрытий, являются пористыми. Под "пористым" понимают, что покрытие в сухом состоянии имеет плотность меньше плотности такого же вещества в непористой форме. Под "непористой формой" понимают вещество покрытия, образуемое посредством использования раствора для нанесения покрытия, который не содержит нерастворителя или содержит минимальное количество нерастворителя, необходимое для приготовления гомогенного раствора для нанесения покрытия. Плотность покрытия в сухом состоянии может быть рассчитана путем деления массы покрытия (определенной на основании прироста массы таблеток до и после нанесения покрытия) на объем покрытия (рассчитанный путем умножения толщины покрытия, которую определяют с использованием оптической или сканирующей электронной микроскопии, на площадь поверхности таблетки). Пористость покрытия является одним из факторов, приводящих к сочетанию высокой проницаемости для воды и высокой прочности покрытия.

Хотя пористые покрытия на основе СА, PEG или НПС и воды или метанола, описанные выше, показывают прекрасные результаты, в покрытии могут быть использованы и другие фармацевтически приемлемые вещества, при условии обеспечения нужного сочетания высокой проницаемости для воды, высокой прочности и простоты в приготовлении и нанесении. Кроме того, такие покрытия могут быть плот-

ными, пористыми или "асимметричными", иметь один или несколько плотных слоев и один или несколько пористых слоев, как например, покрытия, описанные в патентах США № 5612059 и 5698220, соответствующие описания которых включены в данную заявку посредством ссылки.

Кроме того, покрытие должно содержать по меньшей мере одно отверстие для доставки, сообщающееся с внутренней и внешней поверхностью покрытия, чтобы способствовать высвобождению содержимого сердцевинки таблетки на внешней поверхности лекарственной формы. Размер отверстия для доставки может изменяться в диапазоне от примерно размера частиц лекарственного средства, и таким образом может быть в пределах 1-100 мкм в диаметре и может называться порой, и вплоть до примерно 5000 мкм в диаметре. Такое отверстие может быть по существу круглой формы, иметь форму щели или иметь другую удобную форму для простоты приготовления и обработки. Такое(ие) отверстие(ия) может/могут быть образовано(ы) с использованием механической или термической обработки после нанесения покрытия, либо с использованием пучка света (например, лазера), пучка частиц или другого источника высокой энергии, либо может/могут быть образовано(ы) *in situ* путем разрыва на небольшой части покрытия. Такой разрыв можно регулировать намеренным введением относительно небольшого "слабого" участка в покрытии. Отверстия для доставки также могут быть образованы *in situ* путем разрушения некоторой массы растворимого в воде вещества или путем разрыва более тонкого участка покрытия над впадиной в сердцевине. Отверстия для доставки могут быть образованы путем нанесения покрытия на сердцевину таким образом, чтобы один или несколько небольших участков оставались без покрытия. Помимо этого, отверстие для доставки может быть представлено большим количеством отверстий или пор, которые могут быть образованы в процессе нанесения покрытия, как в случае покрытий из асимметричных мембран, описанных более подробно в данной заявке, и покрытий того типа, который описан в патентах США № 5612059 и 5698220, описания которых включены посредством ссылки. Если пути доставки представлены порами, то возможно присутствие большого количества таких пор, размер которых изменяется в диапазоне от 1 мкм до более чем 100 мкм. В процессе применения одна или несколько таких пор могут расширяться под действием гидростатического давления, создаваемого в процессе применения. Расположение отверстия(ий) для доставки может быть предусмотрено в любом месте на поверхности таблетки. Предпочтительные места расположения отверстия(ий) для доставки включают поверхность таблетки и полосу на таблетке. Более предпочтительное место расположения включает приблизительно центр полосы на таблетке для круглых таблеток SRC-формы и приблизительно центр полосы на таблетке по главной оси и/или приблизительно центр полосы на таблетке по малой оси полосы на таблетке для таблеток в виде капсулы, каплет, овальной или модифицированной овальной формы. Наиболее предпочтительным местом расположения отверстия(ий) для доставки является приблизительно центр полосы на таблетке по главной оси полосы на таблетке для таблеток в виде капсулы, овальной или модифицированной овальной формы.

Другой класс лекарственных форм на основе 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид с длительным высвобождением по данному изобретению включает мембранные системы замедления или резервуарные системы. В этом классе резервуар 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид окружен ограничивающей скоростью высвобождения мембраной. 1-(((2S,3S,4S)-3-Этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид перемещается через мембрану посредством механизмов массопереноса, хорошо известных в данной области техники, включая, но не ограничиваясь этим, растворение в мембране с последующей диффузией через мембрану или диффузией через наполненные жидкостью поры внутри мембраны. Такие лекарственные формы с индивидуальной резервуарной системой могут быть крупными, как в случае таблетки, содержащей один большой резервуар, или представлять собой многокомпонентную частицу, как в случае капсулы, содержащей множество резервуарных частиц, каждая из которых отдельно покрыта мембраной. Данное покрытие может быть непористым, но все же проницаемым для 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид (например, 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид может диффундировать непосредственно через мембрану), или оно может быть пористым.

Покрытия с длительным высвобождением, которые известны в данной области техники, могут быть использованы для приготовления мембраны, особенно полимерные покрытия, такие как покрытия на основе сложного эфира или простого эфира целлюлозы, акрилового полимера или смеси полимеров. Предпочтительные вещества включают этилцеллюлозу, ацетат целлюлозы и бутират ацетата целлюлозы. Полимер может быть нанесен в виде раствора в органическом растворителе или в виде водной дисперсии или латекса. Процедура нанесения покрытия может быть проведена на стандартном оборудовании, таком как устройство для нанесения покрытия в псевдооживленном слое, установка Вюрстера или ротационная установка для нанесения покрытий.

При желании проницаемость покрытия может быть скорректирована посредством смешивания двух или более веществ. Полезный способ подгонки пористости покрытия включает добавление заранее заданного количества тонко измельченного растворимого в воде вещества, такого как сахара или соли либо растворимые в воде полимеры, к раствору или дисперсии (например, водному латексу) предполагаемого

к использованию образующего мембрану полимера. Когда лекарственная форма попадает в водную среду ЖК тракта, эти растворимые в воде вспомогательные для мембран вещества вымываются из мембраны, покидая поры, которые способствуют высвобождению лекарственного средства. Мембранное покрытие также может быть модифицировано путем добавления известных в данной области техники пластификаторов.

Полезный вариант способа нанесения мембранного покрытия включает растворение полимера покрытия в смеси растворителей, выбранных таким образом, чтобы по мере высыхания покрытия в нанесенном растворе покрытия происходил процесс инверсии фаз, в результате чего образуется мембрана с пористой структурой. Многочисленные примеры системы нанесения покрытия этого типа приведены в описании Европейского патента 0357369 В1, опубликованного 7 марта 1990 г., включенного в данное описание посредством ссылки.

Морфология мембраны не имеет критической важности при условии соблюдения характеристик проницаемости, перечисленных в данном описании. Мембрана может быть аморфной или кристаллической. Она может иметь любую категорию морфологии, обусловленную любым конкретным способом приготовления, и может представлять собой, например, полученную методом межфазной полимеризации мембрану (которая содержит тонкую ограничивающую скорость оболочку на пористой подложке), пористую гидрофильную мембрану, пористую гидрофобную мембрану, гидрогелевую мембрану, ионную мембрану и может состоять из других таких веществ, характеризующихся регулируемой проницаемостью для 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид.

Полезным воплощением резервуарной системы является капсула, имеющая оболочку, содержащую вещество ограничивающей скорость мембраны, включая любые вещества мембран, рассмотренные ранее, и заполненная лекарственной композицией на основе 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид. Особое преимущество такой конфигурации заключается в том, что капсула может быть приготовлена независимо от композиции лекарственного средства, таким образом, условия способа приготовления, которые могли бы оказать неблагоприятное воздействие на лекарственное средство, могут быть использованы для приготовления капсулы. Одним из воплощений является капсула, имеющая оболочку из пористого или проницаемого полимера, изготовленную методом термического формования. Другим воплощением является оболочка капсулы в виде асимметричной мембраны; например, мембраны, которая имеет тонкую оболочку на одной поверхности, и большая часть толщины которой состоит из высокопроницаемого пористого материала. Способ приготовления капсул по технологии асимметричных мембран включает процесс инверсии фаз с заменой растворителя, при этом в растворе полимера, нанесенного на форму в виде капсулы, индуцируется разделение фаз путем замены растворителя на несмешивающийся нерастворитель. Примеры асимметричных мембран, приемлемых для данного изобретения, раскрыты в описании вышеупомянутого Европейского патента 0357369 В1.

Другое воплощение данного класса резервуарных систем содержит многокомпонентную частицу, при этом каждая частица покрыта полимером, сконструированным для достижения длительного высвобождения 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид. Каждая из таких многокомпонентных частиц содержит 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид и один или более эксципиентов, которые необходимы для изготовления и производительности. Размер отдельных частиц, как было указано ранее, обычно составляет от примерно 50 мкм до примерно 3 мм, хотя также могут быть полезны гранулы с размером вне этого диапазона. В общем случае, эти гранулы содержат 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид и одно или несколько связующих веществ. Обычно желательно производить лекарственные формы малого размера, которые легко проглотить, предпочтительны гранулы, содержащие большую долю 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид по сравнению с эксципиентами. Связующие вещества, полезные для изготовления таких гранул, включают микрокристаллическую целлюлозу (например, Avicel.R™, FMC Corp.), гидроксипропилцеллюлозу (НРС), гидроксипропилметилцеллюлозу (НРМС) и похожие вещества или их комбинации. В общем случае, для образования многокомпонентных частиц также могут быть использованы связующие вещества, полезные для гранулирования и таблетирования, такие как крахмал, прежелатинизированный крахмал и поли (N-винил-2-пирролидинон) (PVP).

Резервуарная система с многокомпонентными частицами, содержащими 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид, может быть приготовлена с использованием методов, известных специалистам в данной области техники, включая, но не ограничиваясь этим, методы экструзии и сферонизации, влажного гранулирования, гранулирования в псевдооживленном слое и гранулирования во вращающемся слое. Помимо этого данные гранулы также могут быть приготовлены посредством формирования композиции, содержащей 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид (лекарственное средство плюс эксципиенты), поверх зерна-сердцевины (такого как зерно непарель) методом послыонного нанесения ле-

карственного средства, например, путем нанесения порошкового покрытия, или посредством нанесения 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид-содержащей композиции путем распыления раствора или дисперсии 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид в соответствующем растворе связующего вещества на зерна-сердцевины в псевдооживленном слое, как например, на установке Вюрстера для нанесения покрытий или роторном устройстве для нанесения покрытий. Примером подходящей композиции и способа является распыление дисперсии композиции на основе 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид/гидроксипропилцеллюлозы в воде.

Предпочтительно, 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид может быть загружен в водную композицию сверх предела его растворимости в воде.

Способом изготовления многокомпонентных сердцевин по этому воплощению является способ экстракции/сферонизации, который был рассмотрен ранее для многокомпонентных матриц. Другой способ и композиция для этого способа включает использование воды для получения смеси влажной массы, состоящей примерно на 5-75% из микрокристаллической целлюлозы и соответственно примерно на 95-25% из 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид.

Покрытие с длительным высвобождением, известное в данной области техники, в особенности полимерные покрытия, может быть использовано для изготовления мембраны, как рассмотрено ранее для резервуарных систем. Подходящие и предпочтительные вещества, оборудование и способы нанесения полимерных покрытий также включают те, которые были рассмотрены ранее.

Кроме того, скорость высвобождения 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид из имеющих покрытие многокомпонентных частиц можно регулировать такими факторами, как состав и содержание связующего вещества в содержащей лекарственное средство сердцевине, толщина и проницаемость покрытия и отношение площади поверхности к объему многокомпонентных частиц. Специалистам в данной области техники будет очевидно, что увеличение толщины покрытия будет снижать скорость высвобождения, в то время как увеличение проницаемости покрытия или соотношения площади поверхности к объему многокомпонентных частиц будет повышать скорость высвобождения. При желании проницаемость покрытия можно корректировать путем смешивания двух или более веществ. Полезный набор покрытий содержит смеси нерастворимых в воде и растворимых в воде полимеров, например, этилцеллюлозы и гидроксипропилметилцеллюлозы, соответственно. Полезная модификация для процесса нанесения покрытия заключается в добавлении тонко измельченного растворимого в воде вещества, такого как сахара или соли. При помещении в водную среду эти растворимые в воде вспомогательные для мембран вещества вымываются из мембраны, покидая поры, что способствует доставке лекарственного средства. Мембранное покрытие также может быть модифицировано путем добавления пластификаторов, известных специалистам в данной области техники. В другом полезном варианте мембранного покрытия применяют смесь растворителей, выбранных таким образом, чтобы по мере высыхания покрытия в нанесенном растворе покрытия происходил процесс инверсии фаз, в результате чего образуется мембрана с пористой структурой.

Другой класс лекарственных форм включает такие формы, которые предоставляют задержку перед началом регулируемого высвобождения 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид. Иллюстрацией одного из воплощений может быть таблетка, имеющая сердцевину, содержащую 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид, на которую нанесено первое покрытие из полимерного материала типа, полезного для регулируемого высвобождения 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид, и второе покрытие типа, полезного для задержанного высвобождения лекарственных средств при проглатывании лекарственной формы. Первое покрытие наносится поверх, и оно окружает таблетку. Второе покрытие наносится поверх первого покрытия, и оно окружает первое покрытие.

Таблетка может быть приготовлена методами, хорошо известными в данной области техники, и содержит терапевтически полезное количество 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид плюс такие эксципиенты, которые необходимы для образования таблетки такими методами.

Первое покрытие может представлять собой покрытие с регулируемым высвобождением, известное в данной области техники, особенно полимерные покрытия для приготовления мембраны, как было рассмотрено ранее для резервуарных систем. Подходящие вещества, оборудование и способы нанесения полимерных покрытий также включают те, которые рассмотрены ранее.

Вещества, полезные для приготовления второго покрытия на таблетке, включают полимеры, известные в данной области техники в качестве энтеросолюбивых покрытий для задержанного высвобождения фармацевтических средств. Чаще всего они представляют собой чувствительные к pH вещества, такие как фталат ацетата целлюлозы, тримеллитат ацетата целлюлозы, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, поли(винилацетата фталат) и акриловые сополимеры, такие как Eudragit L-100 (RohmPharma),

Eudragit L 30 D-55, Eudragit S 100, Eudragit FS 30D и подобные (related) вещества, более подробно описанные ниже в разделе "Задержанное высвобождение". Толщину и тип покрытия с задержанным высвобождением корректируют для придания желаемой задержки. Как правило, более толстые покрытия более устойчивы к разрушению и поэтому обеспечивают более длительную задержку, как и покрытия, сконструированные для растворения при pH выше 7. Обычно предпочтительная толщина покрытия изменяется в диапазоне от примерно 10 мкм до примерно 3 мм по толщине и более предпочтительно от 10 мкм до 500 мкм.

При проглатывании таблетка с двойным покрытием проходит через желудок, где второе покрытие предотвращает высвобождение 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамида в существующих там кислотных условиях. Когда таблетка выходит из желудка и попадает в тонкий кишечник, где pH выше, второе покрытие разрушается или растворяется в соответствии с физико-химическими свойствами выбранного вещества. При разрушении или растворении второго покрытия первое покрытие предотвращает незамедлительное или быстрое высвобождение 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамида и модулирует высвобождение таким образом, чтобы избежать высоких концентраций, сводя тем самым к минимуму побочные эффекты.

Другое воплощение содержит многокомпонентную частицу, при этом на каждую частицу нанесено двойное покрытие, как описано выше для таблеток, сначала полимером, сконструированным для достижения регулируемого высвобождения 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамида, а затем полимером, сконструированным для задержки начала высвобождения в среде ЖК тракта при проглатывании лекарственной формы. Гранулы содержат 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид и могут содержать один или более эксципиентов, которые необходимы для изготовления и производительности. Желательны многокомпонентные частицы, содержащие большую долю 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамида по сравнению со связующим веществом. Такие многокомпонентные частицы могут иметь в своем составе композицию и быть приготовлены любым из методов, описанных ранее для многокомпонентных частиц, используемых для изготовления резервуарных систем (включая экструзию и сферонизацию, влажное гранулирование, гранулирование в псевдооживленном слое и гранулирование на ротационной установке, метод формирования зерна и т.д.).

Покрытие с регулируемым высвобождением может быть таким, которое известно в данной области техники, в особенности полимерные покрытия, для изготовления мембраны, как рассмотрено ранее для резервуарных систем. Подходящие вещества, оборудование и способы нанесения полимерных покрытий также включают те, которые были рассмотрены ранее.

Скорость высвобождения 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамида из многокомпонентных частиц, имеющих покрытие с регулируемым высвобождением (например, из многокомпонентных частиц до нанесения на них покрытия с задержанным высвобождением) и способы модификации такого покрытия также регулируются факторами, рассмотренными ранее для резервуарной системы с многокомпонентными частицами, содержащими 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид.

Вторая мембрана или второе покрытие для многокомпонентных частиц с двойным покрытием представляет собой покрытие с задержанным высвобождением, которое наносят поверх первого покрытия с регулируемым высвобождением, как было описано выше для таблеток, и которое может быть образовано из тех же материалов. Следует отметить, что применение так называемых "энтеросолюбильных" материалов для осуществления на практике этого воплощения существенно отличается от их применения для приготовления традиционных энтеросолюбильных лекарственных форм. В случае традиционных энтеросолюбильных форм целью является отсрочить высвобождение лекарственного средства до тех пор, пока лекарственная форма не пройдет желудок, а затем доставить дозу вскоре после выхода из желудка. Однако высвобождение 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамида непосредственно и полностью в двенадцатиперстной кишке нежелательно вследствие локального метаболизма, что с использованием данного изобретения и стремятся свести к минимуму или избежать. Таким образом, если при практическом применении этого воплощения должны быть использованы традиционные энтеросолюбильные полимеры, то может оказаться необходимым наносить их значительно более толстым слоем, чем в случае обычной практики, чтобы обеспечить задержанное высвобождение лекарственного средства до тех пор, пока лекарственная форма не достигнет нижних отделов ЖК тракта. Однако, предпочтительно, чтобы регулируемая доставка 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамида осуществлялась после растворения или разрушения покрытия с замедленным высвобождением, поэтому преимущества этого воплощения могут быть реализованы при надлежащем сочетании характера задержанного высвобождения с характером регулируемого высвобождения, и часть с задержанным высвобождением сама по себе может или не обязательно может соответствовать критериям энтеросолюбильности по фармакопее США (USP). Толщину покрытия с задержанным высвобождением корректируют для придания желаемой

задержки. Как правило, более толстые покрытия более устойчивы к разрушению и поэтому обеспечивают более длительную задержку.

Также следует отметить, что осмотические системы с длительным высвобождением, которые определены выше, также можно отнести к текущей категории с задержкой, а затем с регулируемым высвобождением. Типичные осмотические системы с длительным высвобождением характеризуются начальной задержкой в 0,5-6 ч перед высвобождением лекарственного средства регулируемым образом. Таким образом, стандартная осмотическая монолитная или двухслойная система с длительным высвобождением воплощает определение задержки, за которой следует регулируемое высвобождение.

В другом воплощении ("осмотическом устройстве с разрывающейся сердцевинной") 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид инкорпорирован в осмотическое разрывающееся устройство, которое содержит сердцевину таблетки или сердцевину гранулы, содержащую 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид и, возможно, один или более осмогенов. Устройства этого типа описаны в целом в патенте США № 3952741 (Baker), включенном в данное описание посредством ссылки. Примерами осмогенов являются сахара, такие как глюкоза, сахароза, маннит, лактоза, декстраты и тому подобное; и соли, такие как хлорид натрия, хлорид калия, карбонат натрия и тому подобное; растворимые в воде кислоты, такие как винная кислота, фумаровая кислота и тому подобное. Сердцевину таблетки или сердцевину гранулы, содержащую 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид, покрывают полимером, образующим полупроницаемую мембрану, то есть мембрану, которая проницаема для воды, но по существу непроницаема для 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид. Примерами полимеров, обеспечивающих образование полупроницаемой мембраны, являются ацетат целлюлозы, бутират ацетата целлюлозы и этилцеллюлоза, предпочтительно ацетат целлюлозы. В качестве альтернативы, образующая покрытие полупроницаемая мембрана может состоять из воска одного или более чем одного типа, такого как воск насекомых и животных, как например, пчелиный воск, и растительный воск, такой как карнаубский воск и гидрогенизированные растительные масла. В качестве покрытия можно использовать расплавленную смесь полиэтиленгликоля, например, полиэтиленгликоля-6000, и гидрогенизированного масла, например, гидрогенизированного касторового масла, как описано для таблеток изониазида в работе Yoshino (Capsugel Symposia Series; Current Status on Targeted Drug Delivery to the Gastrointestinal Tract; 1993; pp.185-190). Некоторые предпочтительные материалы полупроницаемого покрытия представляют собой сложные эфиры целлюлозы и простые эфиры целлюлозы, производные полиакриловой кислоты, такие как полиакрилаты и сложные эфиры полиакрилата, и поливиниловые спирты и полиалкены, такие как сополимер этилена и винилового спирта. Другие материалы полупроницаемого покрытия представляют собой ацетат целлюлозы и бутират ацетата целлюлозы.

Когда имеющую покрытие таблетку или гранулу, соответствующую воплощению "с осмотически разрывающейся сердцевинной" по данному изобретению, помещают в применяемую водную среду, вода проходит через полупроницаемую мембрану внутрь сердцевины, растворяя часть 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид и осмогена или осмогенов, создавая коллоидно-осмотическое давление, что приводит к разрыву полупроницаемой мембраны и высвобождению 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид в водную среду. Посредством выбора размера и геометрии сердцевины гранулы или таблетки, конкретного(ых) осмогена или осмогенов и его(их) количества и толщины полупроницаемой мембраны может быть определена задержка по времени между моментом помещения лекарственной формы в применяемую водную среду и высвобождением заключенного в сердцевине гранулы или таблетки 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид. Специалистам в данной области техники будет очевидно, что увеличение соотношения площади поверхности к объему лекарственной формы и повышение осмотической активности осмогена или осмогенов служат для уменьшения задержки по времени, в то время как увеличение толщины покрытия будет приводить к возрастанию задержки по времени задержки по времени. Осмотические разрывающиеся устройства по данному изобретению являются такими, которые не демонстрируют по существу никакого высвобождения 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид из лекарственной формы до тех пор, пока лекарственная форма не выйдет из желудка и не будет находиться в тонком кишечнике в течение примерно 15 мин или больше.

Некоторые осмотические разрывающиеся устройства не демонстрируют по существу никакого высвобождения 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид из лекарственной формы до тех пор, пока лекарственная форма не выйдет из желудка и не будет находиться в тонком кишечнике в течение примерно 30 мин или больше. Другие осмотические разрывающиеся устройства не демонстрируют по существу никакого высвобождения 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид из лекарственной формы до тех пор, пока лекарственная форма не выйдет из желудка и не будет находиться в тонком кишечнике в течение примерно 90 мин или больше. Еще одни осмотические разрывающиеся устройства не демонстрируют по существу никакого высвобождения 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-

ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид из лекарственной формы до тех пор, пока лекарственная форма не выйдет из желудка и не будет находиться в тонком кишечнике в течение и наиболее предпочтительно 3 ч или больше, что таким образом гарантирует высвобождение в двенадцатиперстной кишке и верхних отделах тонкого кишечника минимального количества 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид.

Осмотическое устройство с разрывающейся сердцевинкой не обладает механизмом "ощущения" выхода данного устройства из желудка и поступления в двенадцатиперстную кишку. Таким образом, устройства такого типа высвобождают 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид в заранее заданный момент времени после поступления в водную среду, например, после проглатывания. В состоянии натощак неперевариваемые нераспадающиеся твердые вещества, такие как "осмотические устройства с разрывающейся сердцевинкой" по данному изобретению, выходят из желудка на протяжении фазы III межпищеварительного мигрирующего миоэлектрического комплекса (ИММС), которая происходит у человека приблизительно каждые 2 ч. В зависимости от стадии ИММС во время приема натощак "осмотическое устройство с разрывающейся сердцевинкой" может выйти из желудка почти сразу же после приема или в течение 2 ч после приема. В состоянии сытости неперевариваемые нераспадающиеся твердые вещества, диаметр которых меньше 11 мм, будут медленно выводиться из желудка вместе с содержимым пищи (Khosla and Davis, *Int. J. Pharmaceut.*, 62 (1990) R9-R11). Если диаметр неперевариваемого нераспадающегося твердого вещества превышает примерно 11 мм, например, примерный размер обычной таблетки, то оно будет оставаться в желудке на протяжении переваривания пищи и будет поступать в двенадцатиперстную кишку во время фазы III ИММС, после полного переваривания пищи и ее выхода из желудка.

В следующем воплощении, "набухающей сердцевинкой с разрывающимся покрытием", готовят таблетку или гранулу, содержащую 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид, которая также содержит 25-70% набухаемого материала, такого как набухаемый коллоид (например, желатин), описанный в патенте США № 3247066 (Milosovich), включенном в данное описание посредством ссылки. Набухающими материалами сердцевинки являются гидрогели, например, гидрофильные полимеры, которые поглощают воду и набухают, такие как полиэтиленоксиды, производные полиакриловой кислоты, такие как полиметилметакрилат, полиакриламиды, поливиниловый спирт, поли-N-винил-2-пирролидон, карбоксиметилцеллюлоза, крахмалы и тому подобное. Набухающие гидрогели для данного воплощения включают полиэтиленоксиды, карбоксиметилцеллюлозу и натриевую соль кроскармелозы. Коллоид/гидрогель-содержащую таблетку или гранулу с 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамидсодержащей сердцевинкой покрывают, по меньшей мере частично, полупроницаемой мембраной. Примерами полимеров, которые обеспечивают образование полупроницаемой мембраны являются ацетат целлюлозы, бутират ацетата целлюлозы и этилцеллюлоза. В качестве альтернативы, образующая покрытие полупроницаемая мембрана может состоять из воска одного или более чем одного типа, такого как воск насекомых и животных, как например, пчелиный воск, и растительный воск, такой как карнаубский воск и гидрогенизированные растительные масла. В качестве покрытия можно использовать расплавленную смесь полиэтиленгликоля, например, полиэтиленгликоля-6000, и гидрогенизированного масла, например, гидрогенизированного касторового масла, как описано для таблеток изониазида в работе Yoshino (*Capsugel Symposia Series; Current Status on Targeted Drug Delivery to the Gastrointestinal Tract*; 1993; pp. 185-190). Некоторые материалы полупроницаемого покрытия представляют собой сложные эфиры целлюлозы и простые эфиры целлюлозы, производные полиакриловой кислоты, такие как полиакрилаты и сложные эфиры полиакрилата, и поливиниловые спирты и полиалкены, такие как сополимер этилена и винилового спирта, ацетат целлюлозы и бутират ацетата целлюлозы.

Когда имеющую покрытие таблетку или гранулу с набухающей сердцевинкой и с разрывающимся покрытием помещают в применяемую водную среду, вода проходит через полупроницаемую мембрану в сердцевинку, вызывая набухание сердцевинки и приводя к разрыву полупроницаемой мембраны и высвобождению 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид в водную среду. Посредством выбора размера и геометрии сердцевинки гранулы или таблетки, конкретного способствующего набуханию агента и его количества и толщины полупроницаемой мембраны может быть определена задержка по времени между моментом помещения лекарственной формы в применяемую водную среду и высвобождением заключенного в сердцевинку гранулы или таблетки 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид. Предпочтительные устройства с набухающей сердцевинкой и с разрывающимся покрытием по данному изобретению являются такими, которые не демонстрируют по существу никакого высвобождения 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид из лекарственной формы до тех пор, пока лекарственная форма не выйдет из желудка и не будет находиться в тонком кишечнике в течение примерно 15 мин или больше, предпочтительно в течение примерно 30 мин или больше, что тем самым гарантирует высвобождение в двенадцатиперстной кишке минимального количества 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид.

Устройство с набухающей сердцевинкой и с разрывающимся покрытием не обладает механизмом "ощущения" выхода данного устройства из желудка и поступления в двенадцатиперстную кишку. Таким образом, устройства этого типа высвобождают содержащийся в них 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид в заранее заданный момент времени после поступления в водную среду, например, после проглатывания, как рассматривалось ранее для устройств с осмотически разрывающейся сердцевинкой, и те же самые соображения и предпочтения применимы в случае изготовления устройств с набухающей сердцевинкой и с разрывающимся покрытием. Устройства с набухающей сердцевинкой и с разрывающимся покрытием могут быть объединены с устройствами с немедленным высвобождением для создания лекарственной формы, которая будет высвобождать лекарственное средство как незамедлительно после введения, так и в один или несколько дополнительных заранее заданных моментов времени после введения.

В следующем воплощении, "устройстве с рН-запускаемым осмотическим разрывом", 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид инкорпорирован в устройство типа, описанного в выданном принадлежащем одному и тому же правообладателю одновременно заявленном патенте США № 5358502, опубликованном 25 октября 1994 г., включенном в данное описание посредством ссылки. Данное устройство содержит 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид и возможно один или более осмогенов, окруженных по меньшей мере частично полупроницаемой мембраной. Полупроницаемая мембрана проницаема для воды, но по существу непроницаема для 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид и осмогена. Подходящими осмогенами являются те же осмогены, которые описаны выше для осмотических устройств с разрывающейся сердцевинкой. Подходящими материалами для полупроницаемых мембран являются те же материалы, которые описаны выше для осмотических устройств с разрывающейся сердцевинкой. рН-запускаемое устройство присоединено к полупроницаемой мембране. Данное рН-запускаемое устройство активируется при рН выше 5,0 и запускает мгновенную доставку 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид. В этом воплощении рН-запускаемое устройство содержит мембранное или полимерное покрытие, которое окружает полупроницаемое покрытие. Данное рН-запускаемое покрытие содержит полимер, который по существу является непроницаемым и нерастворимым в диапазоне рН среды желудка, но который становится проницаемым и растворимым в условиях примерно рН среды двенадцатиперстной кишки, примерно рН 6,0.

Типичными рН-чувствительными полимерами являются полиакриламиды, фталатные производные, такие как кислые фталатные эфиры углеводов, фталат ацетата амилозы, фталат ацетата целлюлозы, другие сложные фталатные эфиры целлюлозы, сложные фталатные эфиры целлюлозы, фталат гидроксипропилцеллюлозы, фталат гидроксипропилэтилцеллюлозы, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, фталат метилцеллюлозы, фталат поливинилацетата, гидрофталат поливинилацетата, натриевая соль фталата ацетата целлюлозы, кислый фталат крахмала, сополимер дибутилфталата стирола и малеиновой кислоты, сополимер фталата поливинилацетата стирола и малеиновой кислоты, сополимеры стирола и малеиновой кислоты, производные полиакриловой кислоты, такие как сополимеры акриловой кислоты и акрилового эфира, полиметакриловая кислота и ее сложные эфиры, сополимеры акриловой и метакриловой кислот, шеллак и сополимеры винилацетата и кротоновой кислоты.

Предпочтительные рН-чувствительные полимеры включают шеллак; фталатные производные, в частности, фталат ацетата целлюлозы, фталат поливинилацетата и фталат гидроксипропилметилцеллюлозы; производные полиакриловой кислоты, в частности, полиметилметакрилат в смеси с сополимерами акриловой кислоты и сложного акрилового эфира; и сополимеры винилацетата и кротоновой кислоты. Как описано выше, фталат ацетата целлюлозы доступен в виде латекса под торговым названием Aquateric.R™ (торговая марка от FMC Corp., Philadelphia, Pa.), а акриловые сополимеры доступны под торговыми названиями Eudragit-R.R™ и Eudragit-L.R™. Для соответствующего применения по данному воплощению эти полимеры должны быть пластифицированы с использованием описанных выше пластификаторов. Покрытие, запускаемое под действием рН, также может содержать смесь полимеров, например, ацетата целлюлозы и фталата ацетата целлюлозы. Другая подходящая смесь содержит Eudragit-L.R™ и Eudragit-S.R™; причем соотношение для этих двух полимеров и толщина покрытия определяют чувствительность "запускающего средства", например, рН, при котором внешнее рН-запускаемое покрытие ослабевает или растворяется.

Устройство с рН-запускаемым осмотическим разрывом обычно действует так, как приведено ниже. После перорального приема рН-запускаемое покрытие, окружающее полупроницаемое покрытие, которое в свою очередь окружает 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамидсодержащую сердцевинку таблетки или гранулы, остается в желудке нерастворенным и интактным. В желудке вода может начать или может не начать проникать через рН-запускаемое покрытие и полупроницаемое покрытие, чтобы запустить тем самым гидратацию сердцевинки, которая содержит 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид и возможно осмоген или осмогены. После выхода устройства из желудка и попа-

дания в тонкий кишечник pH-запускаемое покрытие быстро распадается и растворяется, и вода проходит через полупроницаемое покрытие, растворяя 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид и возможно осмоген внутри сердцевин. Когда коллоидно-осмотическое давление на полупроницаемом покрытии превышает некоторое пороговое значение, это полупроницаемое покрытие разрушается и устройство разрывается, высвобождая 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид. Предпочтительно, чтобы такие разрыв и высвобождение 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид происходили примерно через 15 мин или более, предпочтительно через 30 минут или более после того, как устройство с pH-запускаемым осмотическим разрывом выходит из желудка и попадает в двенадцатиперстную кишку, что сводит к минимуму воздействие 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид на чувствительную двенадцатиперстную кишку.

В случае устройства с pH-запускаемым осмотическим разрывом лаг-период или задержка по времени регулируется выбором осмогена или осмогенов и его(их) количества в сердцевине, выбором полупроницаемого покрытия и толщиной полупроницаемого покрытия. Специалистам в данной области техники будет очевидно, например, что использование более толстого полупроницаемого покрытия будет приводить к более длительной задержке после выхода такого средства из желудка.

Предпочтительно, поскольку устройство с pH-запускаемым осмотическим разрывом обладает механизмом "ощущения" выхода данного устройства из желудка, варибельность опорожнения желудка у разных субъектов незначительна.

В следующем воплощении, в случае устройства с "набухающей сердцевинной и pH-запускаемым разрывающимся покрытием", на сердцевину таблетки или гранулы, содержащую 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид и набухающий материал, наносят полупроницаемое покрытие, на которое дополнительно наносят pH-чувствительное покрытие. Состав сердцевины, в том числе выбор набухающего материала, описан выше для воплощения с набухающей сердцевинной и с разрывающимся покрытием. Выбор материала для полупроницаемого покрытия и материала для pH-чувствительного покрытия описан выше для воплощения с "pH-запускаемой осмотической сердцевинной". Это устройство описано подробно в принадлежащей одному и тому же правообладателю одновременно заявленной заявке на патент США с серийным № 08/023227, поданной 25 февраля 1993 г., включенной в данное описание посредством ссылки.

Воплощение с набухающей сердцевинной с pH-запускаемым разрывом обычно действует так, как приведено ниже. После перорального приема pH-запускаемое разрывающееся покрытие, окружающее полупроницаемое покрытие, которое в свою очередь окружает 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамидсодержащую сердцевину таблетки или гранулы, остается в желудке нерастворенным и интактным. В желудке вода может начать или может не начать проникать через pH-запускаемое разрывающееся покрытие и полупроницаемое покрытие, чтобы запустить тем самым гидратацию сердцевины, которая содержит 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид и набухающий в воде материал, предпочтительно гидрогель. Когда устройство с pH-запускаемой разрывающейся набухающей сердцевинной выходит из желудка и попадает в тонкий кишечник, pH-запускаемое разрывающееся покрытие быстро распадается и растворяется, и вода проходит через полупроницаемое покрытие, растворяя 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид и вызывая набухание набухающего в воде материала внутри сердцевины. Когда в результате набухания давление на полупроницаемом покрытии превышает некоторое пороговое значение, это полупроницаемое покрытие разрушается и устройство разрывается, высвобождая 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид. Такие разрыв и высвобождение 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид происходят примерно через 15 мин или более, примерно через 30 мин после того, как устройство с набухающей сердцевинной и с pH-запускаемым разрывом выходит из желудка и попадает в двенадцатиперстную кишку, что таким образом сводит к минимуму воздействие 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид на чувствительную двенадцатиперстную кишку.

В случае устройства с набухающей сердцевинной и с pH-запускаемым разрывом лаг-период или задержку по времени можно регулировать выбором набухающего материала в сердцевине и его количества, выбором полупроницаемого покрытия и толщиной полупроницаемого покрытия. Специалистам в данной области техники будет очевидно, например, что использование более толстого полупроницаемого покрытия будет приводить к более длительной задержке после выхода такого устройства из желудка. Устройство с набухающей сердцевинной и с pH-запускаемым разрывом содержит сердцевину гранулы или таблетки, содержащую 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид с синтетическим гидрогелем, предпочтительно карбоксиметилцеллюлозой.

Предпочтительно, поскольку устройство с набухающей сердцевинной и с pH-запускаемым разрывом обладает механизмом "ощущения" выхода данного устройства из желудка, варибельность опорожнения

желудка у разных субъектов незначительна. Устройства с набухающей сердцевиной и с pH-запускаемым разрывом могут быть объединены с устройствами с немедленным высвобождением для создания лекарственной формы, которая будет высвобождать лекарственное средство как незамедлительно после введения, так и в один или несколько дополнительных заранее заданных местах в ЖК тракте после введения.

Композиции на основе 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-окспирролидин-2-ил)метокси)-7-метокси-изохинолин-6-карбоксамид, использованные в фазе 2 исследования для оценки безопасности и эффективности PF-06650833 у субъектов с RA и неадекватным ответом на метотрексат, представляли собой SCT таблетки с модифицированным высвобождением с содержаниями стандартной дозировки по 20 мг и 100 мг (20 мг MR-ФОРМА1 и 100 мг MR-ФОРМА1, соответственно). Поскольку в случае двухслойной SCT-системы работать в дозировках выше 100 мг оказалось невозможно, для достижения более высоких дозировок субъектам вводили несколько таблеток. Чтобы исключить введение нескольких таблеток субъектам для достижения более высоких доз PF-06650833, были разработаны четыре новые ECS однослойные MR таблетки (MR-ФОРМА2 по 100 мг, MR-ФОРМА2 по 200 мг, MR-ФОРМА3 по 100 мг и MR-ФОРМА3 по 200 мг) для возможного применения в будущих клинических исследованиях с содержанием стандартной дозировки по 100 мг и 200 мг. Композиции на основе 100 мг MR-ФОРМА2 и 200 мг MR-ФОРМА2 содержат сорбит и NaCl в качестве осмогенов, а композиции на основе 100 мг MR-ФОРМА3 и 200 мг MR-ФОРМА3 в качестве осмогенов содержат декстраты и NaCl.

В табл. А приведен состав двухслойной SCT MR композиции, использованной для приготовления десяти тысяч (партии) таблеток 100 мг (100 мг MR-ФОРМА1), использованных в предыдущем клиническом исследовании в фазе 2 для оценки эффективности PF-06650833 для лечения RA и в фазе 1 клинического исследования для оценки относительной биодоступности и влияния приема пищи в случае лекарственной формы MR-ФОРМА1 на здоровых субъектах (табл. 3).

Таблица А
Двухслойная SCT MR таблетированная лекарственная форма 100 мг (100 мг MR-ФОРМА1)

Ингредиент	Функция	Количество (граммы)
PF-06650833	Активный ингредиент	1000,00 ^a
Полиэтиленоксид (молекулярная масса (мол. масса) 200000)	Удерживающий полимер	3950,00 ^b
Стеарат магния	Смазывающее вещество	50,00
Общая масса активного слоя на партию		5000,00
Полиэтиленоксид (мол. масса 5000000)	Способствующий набуханию агент	1382,10
Хлорид натрия	Осмоген	765,00
Микрокристаллическая целлюлоза	Добавка для таблетирования	382,50
Стеарат магния	Смазывающее вещество	12,75
FD&C голубой алюминиевый лак № 2	Краситель	7,65
Общая масса набухающего слоя на партию		2550,00
Общая масса сердцевины двухслойной таблетки на партию		7550,00
Ацетат целлюлозы	Осмотическая мембрана	390,00
Полиэтиленгликоль	Пластификатор	110,000
Ацетон	Технологическая добавка	По необходимости ^c
Очищенная вода	Технологическая добавка	По необходимости ^c
Общая масса осмотического покрытия на партию		500,00
Общая масса партии таблеток		8050,000

^a На основании теоретической эффективности в 100%. Количество PF-06650833 в одной таблетке может быть откорректировано с учетом измеренной эффективности.

^b Масса на основании измеренной эффективности PF-06650833, необходимая для поддержания постоянной массы таблетки.

^c Растворители удаляют в процессе обработки. Количество, необходимое для достижения желаемых характерных свойств покрытия.

В табл. В приведен состав однослойной ECS MR композиции, содержащей осмогены сорбит и NaCl, использованной для приготовления таблеток 100 мг (100 мг MR-ФОРМА2), которые были применены в фазе 1 клинического исследования для оценки относительной биодоступности и влияния приема пищи в случае лекарственной формы MR-ФОРМА2 на здоровых субъектах (табл. 3).

Таблица В

Состав однослойной ECS MR таблетированной лекарственной формы 100 мг, содержащей сорбит и NaCl в качестве осмогенов (100 мг MR-ФОРМА2)

Ингредиент	Функция	Количество (мг)
PF-06650833	Активный ингредиент	100,000 ^a
Сорбит	Осмоген	316,000 ^b
Хлорид натрия	Осмоген	240,000
Гидроксиэтилцеллюлоза	Суспендирующий агент	64,000
Коповидон	Добавка для таблетирования	72,000
Стеарат магния	Смазывающее вещество	4,000
Стеарилфумарат натрия	Смазывающее вещество	4,000
Общая масса активной сердцевины		800,000
Целлюлозы ацетат	Осмотическая мембрана	44,100
Полиэтиленгликоль	Пластификатор	18,900
Ацетон	Технологическая добавка	По необходимости ^c
Очищенная вода	Технологическая добавка	По необходимости ^c
Общая масса осмотического покрытия		63,000
Общая масса таблетки		863,000

^a На основании теоретической эффективности в 100%. Количество PF-06650833 в одной таблетке может быть откорректировано с учетом измеренной эффективности.

^b Масса на основании измеренной эффективности PF-06650833, необходимая для поддержания постоянной массы таблетки.

^c Растворители удаляют в процессе обработки. Количество, необходимое для достижения желаемых характерных свойств покрытия.

В табл. В1 приведены данные по стабильности для однослойных ECS MR таблеток 100 мг, содержащих сорбит и NaCl в качестве осмогенов (100 мг MR-ФОРМА2).

Таблица В1

Данные по стабильности для однослойных ECS MR таблеток 100 мг, содержащих сорбит и NaCl в качестве осмогенов (100 мг MR-ФОРМА2)

Условия хранения	Момент времени	Общее содержание продуктов разложения (%)	Внешний вид таблетки
-20°C, флакон HDPE ¹ 23 таблетки	Начальный момент	NMT ² 0,05	Беловатая
	6 недель	NMT 0,05	Беловатая
25°C/RH 60% ³ Флакон HDPE 23 таблетки	Начальный момент	NMT 0,05	Беловатая
	6 недель	NMT 0,05	Беловатая
	3 месяца	NMT 0,05	Беловатая
	6 месяцев	NMT 0,05	Беловатая
	9 месяцев	NMT 0,05	Беловатая
	12 месяцев	NMT 0,05	Беловатая
	18 месяцев	NMT 0,05	Беловатая
30°C/RH 75% Флакон HDPE 23 таблетки	Начальный момент	NMT 0,05	Беловатая
	6 месяцев	NMT 0,05	Беловатая
	12 месяцев	NMT 0,05	Беловатая
	24 месяца	NMT 0,05	Беловатая
40°C/RH 75% Флакон HDPE 23 таблетки	Начальный момент	NMT 0,05	Беловатая
	6 недель	NMT 0,05	Беловатая
23 таблетки	3 месяца	NMT 0,05	Беловатая
	6 месяцев	NMT 0,05	Беловатая
UV-FL ⁴ , флакон HDPE 23 таблетки	Начальный момент	NMT 0,05	Беловатая
	8 суток	NMT 0,05	Беловатая
UV-FL, открытая чашка Петри 23 таблетки	Начальный момент	-	Беловатая
	8 суток	-	Светло-желтая

¹ HDPE означает "полиэтилен высокой плотности".

² NMT означает "не более чем".

³ RH обозначает "относительную влажность".

⁴ Фотостабильность с использованием ультрафиолетовой и флуоресцентной ламп (UV-FL) согласно Международной конференции по гармонизации (ICH).

В табл. B2 приведены данные по растворению для однослойных ECS MR таблеток 100 мг, содержащих сорбит и NaCl в качестве осмогенов (100 мг MR-ФОРМА2).

Таблица B2

Данные по растворению для однослойных ECS MR таблеток 100 мг, содержащих сорбит и NaCl в качестве осмогенов (100 мг MR-ФОРМА2)

Условия хранения	Момент времени	Среднее значение (в %) степени растворения		
		2 часа	6 часов	12 часов
-20°C, флакон HDPE ¹ 23 таблетки	Начальный момент	15	64	92
	6 недель	15	63	91
25°C/RH 60% ² флакон HDPE 23 таблетки	Начальный момент	15	64	92
	6 недель	14	62	92
	3 месяца	14	62	91
	6 месяцев	14	62	91
	9 месяцев	14	62	91
	12 месяцев	14	61	90
	18 месяцев	15	63	91
30°C/RH 75% флакон HDPE 23 таблетки	Начальный момент	15	64	92
	6 месяцев	13	58	89
	12 месяцев	12	56	88
	24 месяца	11	56	83
40°C/RH 75% флакон HDPE 23 таблетки	Начальный момент	15	64	92
	6 недель	12	57	88
	3 месяца	11	53	86
	6 месяцев	11	52	85

¹ HDPE означает "полиэтилен высокой плотности".

² RH обозначает "относительную влажность".

В табл. С приведен состав однослойной ECS MR композиции, содержащей в качестве осмогенов сорбит и NaCl, использованной для приготовления таблеток 200 мг (200 мг MR-ФОРМА2), которые были применены в фазе 1 клинического исследования для оценки относительной биодоступности и влияния приема пищи в случае лекарственной формы MR-ФОРМА2 на здоровых субъектах (табл. 3).

Таблица С

Однослойная ECS MR таблетированная лекарственная форма 200 мг, содержащая сорбит и NaCl в качестве осмогенов (200 мг MR-ФОРМА2)

Ингредиент	Функция	Количество (мг)
PF-06650833	Активный ингредиент	200,000 ^a
Сорбит	Осмоген	216,000 ^b
Хлорид натрия	Осмоген	240,000
Гидроксиэтилцеллюлоза	Суспендирующий агент	64,000
Коповидон	Добавка для таблетирования	72,000
Стеарат магния	Смазывающее вещество	4,000
Стеарилфумарат натрия	Смазывающее вещество	4,000
Общая масса активной сердцевины		800,000
Ацетат целлюлозы	Осмотическая мембрана	44,100
Полиэтиленгликоль	Пластификатор	18,900
Ацетон	Технологическая добавка	По необходимости ^c
Очищенная вода	Технологическая добавка	По необходимости ^c
Общая масса осмотического покрытия		63,000
Общая масса таблетки		863,000

^a На основании теоретической эффективности в 100%. Количество PF-06650833 в одной таблетке может быть откорректировано с учетом измеренной эффективности.

^b Масса на основании измеренной эффективности PF-06650833, необходимая для поддержания постоянной массы таблетки.

^c Растворители удаляют в процессе обработки. Количество, необходимое для достижения желаемых характерных свойств покрытия.

В табл. С1 приведены данные по стабильности для однослойных ECS MR таблеток 200 мг, содер-

жащих сорбит и NaCl в качестве осмогенов (200 мг MR-ФОРМА2).

Таблица С1

Данные по стабильности для однослойных ECS MR таблеток 200 мг, содержащих сорбит и NaCl в качестве осмогенов (200 мг MR-ФОРМА2)

Условия хранения	Момент времени	Общее содержание продуктов разложения (%)	Внешний вид таблетки
-20°C, флакон HDPE ¹ 23 таблетки	Начальный момент	NMT ² 0,05	Беловатая
	6 недель	NMT 0,05	Беловатая
25°C/RH 60% ³ флакон HDPE 23 таблетки	Начальный момент	NMT 0,07	Беловатая
	6 недель	NMT 0,05	Беловатая
	3 месяца	NMT 0,05	Беловатая
	6 месяцев	NMT 0,05	Беловатая
	9 месяцев	NMT 0,05	Беловатая
	12 месяцев	NMT 0,05	Беловатая
	18 месяцев	NMT 0,05	Беловатая
30°C/RH 75% флакон HDPE 23 таблетки	Начальный момент	NMT 0,05	Беловатая
	6 месяцев	NMT 0,05	Беловатая
	12 месяцев	NMT 0,05	Беловатая
	24 месяца	NMT 0,05	Беловатая
40°C/RH 75% флакон HDPE 23 таблетки	Начальный момент	NMT 0,05	Беловатая
	6 недель	NMT 0,05	Беловатая
	3 месяца	NMT 0,05	Беловатая
	6 месяцев	NMT 0,05	Беловатая
UV-FL ⁴ , флакон HDPE 23 таблетки	Начальный момент	NMT 0,05	Беловатая
	8 суток	NMT 0,05	Беловатая
UV-FL, открытая чашка Петри 23 таблетки	Начальный момент	-	Беловатая
	8 суток	-	Светло-желтая

¹ HDPE означает "полиэтилен высокой плотности".

² NMT означает "не более чем".

³ RH обозначает "относительную влажность".

⁴ Фотостабильность согласно ICH с использованием ультрафиолетовой и флуоресцентной ламп.

В табл. С2 приведены данные по растворению для однослойных ECS MR таблеток 200 мг, содержащих сорбит и NaCl в качестве осмогенов (200 мг MR-ФОРМА2).

Таблица С2

Данные по растворению для однослойных ECS MR таблеток 200 мг, содержащих сорбит и NaCl в качестве осмогенов (200 мг MR-ФОРМА2)

Условия хранения	Момент времени	Среднее значение (в %) степени растворения		
		2 часа	6 часов	12 часов
-20°C, флакон HDPE ¹ 23 таблетки	Начальный момент	19	65	91
	6 недель	18	65	91
25°C/RH 60% ² флакон HDPE 23 таблетки	Начальный момент	19	65	91
	6 недель	18	65	91
	3 месяца	17	63	91
	6 месяцев	18	65	91
	9 месяцев	17	65	91
	12 месяцев	16	61	89
	18 месяцев	17	64	91
30°C/RH 75% флакон HDPE 23 таблетки	Начальный момент	19	65	91
	6 месяцев	15	59	87
	12 месяцев	15	60	89
	24 месяца	12	55	86
40°C/RH 75% флакон HDPE 23 таблетки	Начальный момент	19	65	91
	6 недель	17	63	91
	3 месяца	13	57	89
	6 месяцев	12	53	85

¹ HDPE обозначает "полиэтилен высокой плотности".

² RH обозначает "относительную влажность".

Таблица D

Однослойная ECS MR таблетированная лекарственная форма 100 мг, содержащая декстраты и NaCl в качестве осмогенов (100 мг MR-ФОРМА3)

Ингредиент	Функция	Количество (мг)
PF-06650833	Активный ингредиент	100,000 ^a
Декстраты	Осмоген	392,480 ^b
Хлорид натрия	Осмоген	243,270
Гидроксиэтилцеллюлоза	Суспендирующий агент	72,000
Коллоидный диоксид кремния	Скользкое вещество	2,250
Коповидон	Добавка для таблетирования	81,000
Стеарат магния	Смазывающее вещество	4,500
Стеарилфумарат натрия	Смазывающее вещество	4,500
Общая масса активной сердцевинки		900,000
Ацетат целлюлозы	Осмотическая мембрана	28,860
Полиэтиленгликоль	Пластификатор	8,140
Ацетон	Технологическая добавка	По необходимости ^c
Очищенная вода	Технологическая добавка	По необходимости ^c
Общая масса осмотического покрытия		37,000
Общая масса таблетки		937,000

^a На основании теоретической эффективности в 100%. Количество PF-06650833 в одной таблетке может быть откорректировано с учетом измеренной эффективности.

^b Масса на основании измеренной эффективности PF-06650833, необходимая для поддержания постоянной массы таблетки.

^c Растворители удаляют в процессе обработки. Количество, необходимое для достижения желаемых характерных свойств покрытия.

В табл. 1 приведен состав однослойной ECS MR композиции, содержащей в качестве осмогенов декстраты и NaCl, использованной в случае приготовления таблеток 200 мг (200 мг MR-ФОРМА3) для применения в: фазе 2 клинического исследования для оценки PF-06650833 для лечения гнойного гидраденита; фазе 2 клинического исследования для оценки терапии комбинацией PF-06650833 и PF-06651600 для лечения RA; и фазе 2 клинического исследования для оценки терапии комбинацией PF-06650833 и тофацитиниба для лечения RA.

Таблица 1

Однослойная ECS MR таблетированная лекарственная форма 200 мг, содержащая декстраты и NaCl в качестве осмогенов (200 мг MR-ФОРМА3)

Ингредиент	Функция	Количество (мг)
PF-06650833	Активный ингредиент	200,000 ^a
Декстраты	Осмоген	330,750 ^b
Хлорид натрия	Осмоген	205,000
Гидроксиэтилцеллюлоза	Суспендирующий агент	72,000
Коллоидный диоксид кремния	Скользкое вещество	2,250
Коповидон	Добавка для таблетирования	81,000
Стеарат магния	Смазывающее вещество	4,500
Стеарилфумарат натрия	Смазывающее вещество	4,500
Общая масса активной сердцевины		900,000
Ацетат целлюлозы	Осмотическая мембрана	28,860
Полиэтиленгликоль	Пластификатор	8,140
Ацетон	Технологическая добавка	По необходимости ^c
Очищенная вода	Технологическая добавка	По необходимости ^c
Общая масса осмотического покрытия		37,000
Общая масса таблетки		937,000

^a На основании теоретической эффективности в 100%. Количество PF-06650833 в одной таблетке может быть откорректировано с учетом измеренной эффективности.

^b Масса на основании измеренной эффективности PF-06650833, необходимая для поддержания постоянной массы таблетки.

^c Растворители удаляют в процессе обработки. Количество, необходимое для достижения желаемых характерных свойств покрытия.

В табл. 2 приведены данные по стабильности для однослойных ECS MR таблеток 200 мг, содержащих декстраты и NaCl в качестве осмогенов (200 мг MR-ФОРМА3).

Таблица 2

Данные по стабильности для однослойных ECS MR таблеток 200 мг, содержащих декстраты и NaCl в качестве осмогенов (200 мг MR-ФОРМА3)

Условия хранения	Момент времени	Общее содержание продуктов разложения (%)	Внешний вид таблетки
5°C флакон HDPE ¹ 20 таблеток	Начальный момент	-	-
	3 месяца	NMT ² 0,05	Беловатая
	28 недель	NMT 0,05	Беловатая
	13 месяцев	NMT 0,05	Беловатая
25°C/RH 60% ³ флакон HDPE ⁴ 20 таблеток	Начальный момент	-	-
	3 месяца	NMT 0,05	Беловатая
	6 месяцев	NMT 0,05	Беловатая
	13 месяцев	NMT 0,05	Беловатая
40°C/RH 75% флакон HDPE 20 таблеток	Начальный момент	-	-
	3 месяца	NMT 0,05	Беловатая
	6 месяцев	NMT 0,05	Беловатая

¹ HDPE означает "полиэтилен высокой плотности".

² NMT означает "не более чем".

³ RH обозначает "относительную влажность".

⁴ Фотостабильность согласно ICH с использованием ультрафиолетовой и флуоресцентной ламп.

В табл. 2A представлены данные по растворению для однослойных ECS MR таблеток 200 мг, содержащих декстраты и NaCl в качестве осмогенов (200 мг MR-ФОРМА3).

Таблица 2А

Данные по растворению для однослойных ECS MR таблеток 200 мг, содержащих декстраты и NaCl в качестве осмогенов (200 мг MR-ФОРМА3)

Условия хранения	*Момент времени	Среднее значение (в %) степени растворения		
		2 часа	6 часов	12 часов
5°C флакон HDPE ¹ 20 таблеток	Начальный момент	-	-	-
	3 месяца	19	66	92
	28 недель	19	65	91
	13 месяцев	19	67	93
25°C/RH 60% ²	Начальный момент	-	-	-
флакон HDPE 20 таблеток	3 месяца	18	63	91
	6 месяцев	19	65	91
	13 месяцев	19	65	92
40°C/RH 75% флакон HDPE 20 таблеток	Начальный момент	-	-	-
	3 месяца	17	60	89
	6 месяцев	16	58	87

¹ HDPE означает "полиэтилен высокой плотности".

В табл. 2В представлены сравнительные данные по растворению для: однослойных ECS MR таблеток 100 мг, содержащих сорбит и NaCl в качестве осмогенов (100 мг MR-ФОРМА2); однослойных ECS MR таблеток 200 мг, содержащих сорбит и NaCl в качестве осмогенов (200 мг MR-ФОРМА2); и однослойных ECS MR таблеток 200 мг, содержащих декстраты и NaCl в качестве осмогенов (200 мг MR-ФОРМА3). Данные по растворению получали, используя упомянутый в USP аппарат II (лопастная мешалка) при скорости 100 об./мин в 1000 ± 10 мл среды, состоящей из 50 мМ буфера на основе фосфата натрия (рН 6,8) с 0,25% додецилсульфата натрия в очищенной воде (сорта 18,2Ω) при 37°C ± 5°C. Детектирование растворенного PF-06650833 проводили посредством УФ спектрофотометрии (353 нм) и сравнивали относительно стандартного раствора.

Таблица 2В

Сравнительные данные по растворению для таблеток (100 мг MR-ФОРМА2), (200 мг MR-ФОРМА2) и (200 мг MR-ФОРМА3)

	Среднее значение (в %) степени растворения						
	2 часа	4 часа	6 часов	8 часов	10 часов	12 часов	16 часов
100 мг MR-ФОРМА2	15	-	64	-	-	92	-
200 мг MR-ФОРМА2	19	-	65	-	-	91	-
200 мг MR-ФОРМА3	19	44	63	75	83	88	93

Остальные растворители или технологические добавки, использованные для получения таблеток 100 мг MR-ФОРМА2, 200 мг MR-ФОРМА2, 100 мг MR-ФОРМА3 и 200 мг MR-ФОРМА3, включают ацетон. В качестве метода для определения отсутствия ацетона в MR таблетках из табл. В, С, D и 1 использовали: колонку J&W Scientific DB-624, 30 м × 0,32 мм, 1,8 мкм или эквивалентную ей; гелий в качестве газа-носителя при скорости потока 1,6 мл/мин; температуру при введении 180°C; коэффициент деления потока 30:1; при температуре колонки/термостата 40°C в течение 6 мин, повышение со скоростью 30°C/минута до 225°C и выдерживание при 225°C в течение 4 мин (типичное время хроматографирования составляет 16,17 мин).

В качестве метода для определения продуктов разложения MR таблеток на основе PF-06650833 из табл. В1, С1 и 2 использовали обращенно-фазовую сверхэффективную жидкостную хроматографию (UPLC). Использованные условия UPLC включали: колонку ACE Excel 2 C4, 2,1×150 мм, 2 мкм; подвижную фазу в виде 0,1%-ной перхлорной кислоты в ацетонитриле; время хроматографирования 46 мин; и детектор поглощения в УФ диапазоне при 210 нм. Определение количества продуктов разложения осуществляли по проценту площади. Было обнаружено, что общее содержание продуктов разложения в новых MR таблетках, а именно: 100 мг MR-ФОРМА2, 200 мг MR-ФОРМА2 и 200 мг MR-ФОРМА3, составляет не более (NMT) 0,05% в разных условиях по продолжительности, температуре и % RH, описанных в табл. В1, С1 и 2.

Наиболее релевантным свойством в плане биоэффективности лекарственного средства является скорость растворения. Целевой профиль высвобождения при растворении для PF-06650833 заключается в высвобождении 80% ± 10%, предпочтительно 80% ± 5% PF-06650833 к восьмому (8-му) часу регулируемым или модифицированным образом. Помимо этого, для лекарственной формы не должно быть никакого сброса дозы или значительного неполного высвобождения в конце тестирования растворения (например, к 16-му часу). Сравнительные данные по растворению, приведенные в табл. 2В, демонстрируют,

что все таблетки MR-ФОРМА2 100 мг, MR-ФОРМА2 200 мг и MR-ФОРМА3 200 мг имеют схожие и приемлемые профили растворения, соответствующие приблизительно 80% растворения через восемь (8) часов.

Несмотря на то что таблетки 100 мг MR-ФОРМА2 и 200 мг MR-ФОРМА2 обеспечивают желаемые профили высвобождения при растворении, их необходимо хранить в условиях защиты от влажности (RH не более чем примерно 45%), чтобы иметь адекватную физическую стабильность. При выдерживании в условиях с влажностью RH выше примерно 45% сорбит-содержащие композиции, 100 мг MR-ФОРМА2 и 200 мг MR-ФОРМА2, подвержены расплыванию. Поглощение воды из атмосферы приводит к растворению PF-06650833 внутри таблеток с последующей утечкой из отверстия для доставки, как показано на фиг. 41. В результате замены системы осмогенов с сорбита и NaCl на декстраты и NaCl физическая стабильность в случае таблеток 200 мг MR-ФОРМА3 улучшается при температуре окружающей среды и RH примерно 63%.

Что касается покрытия, то в случае ECS таблеток для достижения желаемых *in vitro* и *in vivo* профилей растворения требуется полупроницаемая мембрана, которая стабильна в процессе растворения. Мембраны неподходящих составов могут разрываться в процессе растворения, и желаемый профиль растворения не будет достигнут. Например, на таблетки MR-ФОРМА2 200 мг наносили покрытие из 60% ацетата целлюлозы (СА) и 40% гидроксилпропилцеллюлозы (НРС), которое разрывалось на большей части таблеток в ходе тестирования растворения, что приводило к получению противоречивых профилей растворения. На фиг. 42 продемонстрировано влияние на скорость растворения в случае таблеток с покрытием из 60% СА/40% НРС, которое разрывается в процессе растворения. В случае партии 166-4 20 вследствие разрыва покрытия высвобождалось слишком много PF-06650833 в пределах первых трех часов, в то время как в случае партии 166-8-2 5 при разрыве покрытия высвобождение PF-06650833 происходило слишком медленно. Общий эффект нестабильного покрытия заключается в непредсказуемом/противоречивом профиле растворения. Было обнаружено, что покрытие, состоящее из 78% ацетата целлюлозы (СА) и 22% полиэтиленгликоля (ПЭГ), является стабильным/не подверженным разрыванию покрытием, что приводит к приемлемому модифицированному высвобождению PF-06650833 с достижением растворения приблизительно на 80% через 8 часов в случае таблеток 200 мг MR-ФОРМА2.

Проводили сравнительную фармакокинетическую (ФК) оценку, см. табл. 3, для таблеток MR-ФОРМА1 100 мг, таблеток MR-ФОРМА2 100 мг и таблеток MR-ФОРМА2 200 мг, введенных перорально один раз в сутки, на 24 здоровых мужчинах в возрасте 24-51 год со средней массой тела и средним индексом массы тела (BMI) 81,5 кг и 25,6 кг/м², соответственно. Результаты, приведенные в табл. 3, демонстрируют, что таблетки MR-ФОРМА2 100 мг и MR-ФОРМА2 200 мг имеют ФК профили, аналогичные таковым для таблеток MR-ФОРМА1 100 мг, введенных натощак или после еды здоровым субъектам мужского пола.

Таблица 2С

Сравнительный размер частиц PF-06650833 в случае обработки на струйной мельнице, на Фитц-мельнице и в отсутствие измельчения

Способ измельчения	D[v; 0,1] (мкм)	D[v; 0,5] (мкм)	D[v; 0,9] (мкм)	D[4,3] (мкм)
Измельчение на струйной мельнице	0,7	3,9	9,6	4,6
Измельчение на Фитц-мельнице	2,0	10,0	35,0	17,0
Без измельчения	4,6	22,3	61,6	28,4

Для производства двухслойных SCT таблеток (таблеток MR-ФОРМА1 20 мг и 100 мг) использовали измельченные на струйной мельнице частицы PF-06650833. В случае ECS таблеток, содержащих сорбит и NaCl в качестве осмогенов, для приготовления однослойных ECS таблеток 100 и 200 мг (таблеток 100 мг MR-ФОРМА2 и 200 мг MR-ФОРМА2) использовали измельченные на Фитц-мельнице частицы PF-06650833. В случае частиц PF-06650833, измельченных на струйной мельнице и Фитц-мельнице, необходимо применение способа сухого гранулирования, чтобы компенсировать неудовлетворительные свойства текучести, проявляемые приготовленной смесью.

Было обнаружено, что использование неизмельченного PF-06650833, размер частиц которого регулировали напрямую посредством кристаллизации, улучшало производственные характеристики, в частности, скорость потока. Более крупный размер частиц позволил использовать прямое прессование для приготовления ECS таблеток 100 и 200 мг, содержащих декстраты и NaCl в качестве осмогенов (таблеток MR-ФОРМА3 100 мг и 200 мг), что значительно упростило технологический процесс.

Таблица 3

Сравнительные ФК данные для людей в случае таблеток MR-ФОРМА1 100 мг, MR-ФОРМА2 100 мг и MR-ФОРМА2 200 мг

Параметр (единицы измерения)	4×100 мг MR- ФОРМА1 натощак	2×200 мг MR- ФОРМА2 натощак	1×100 мг MR- ФОРМА1 натощак	1×100 мг MR- ФОРМА2 натощак	2×200 мг MR- ФОРМА2 после еды	1×100 мг MR- ФОРМА2 после еды
N, n	24, 24	23, 21	23, 19	24, 21	10, 8	12, 12
AUC _{inf} (нг•ч/мл)	1558 (49)	1478 (53)	671,8 (59)	581,3 (61)	2201 (58)	797,4 (47)
AUC _{last} (нг•ч/мл)	1520 (49)	1420 (51)	662,9 (56)	579,4 (59)	1914 (65)	776,4 (49)
C _{max} (нг/мл)	76,73 (50)	68,34 (57)	39,05 (43)	35,49 (45)	239,7 (55)	83,34 (66)
T _{max} (ч)	8,01 (2,00-24,0)	8,00 (2,00-24,0)	10,0 (2,00-24,0)	9,00 (2,00-24,0)	4,20 (2,00-6,02)	4,01 (2,00-6,03)
t _{1/2} (ч)	12,38 ± 5,34	10,49 ± 2,82	8,538 ± 2,28	9,401 ± 2,61	12,28 ± 3,17	11,84 ± 4,32
CL/F (л/ч)	256,8 (49)	270,6 (53)	148,9 (59)	171,9 (61)	182,0 (58)	125,3 (47)
V _z /F (л)	4238 (54)	3964 (47)	1779 (54)	2243 (50)	3102 (68)	1999 (54)
T _{lag} (ч)	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000 ^b
AUC _{inf} (dn) (нг•ч/мл/мг)	3,894 (49)	3,695 (53)	6,718 (59)	5,813 (61)	5,499 (58)	7,974 (47)
AUC _{last} (dn) (нг•ч/мл/мг)	3,799 (49)	3,550 (51)	6,629 (56)	5,794 (59)	4,789 (65)	7,764 (49)
C _{max} (dn) (нг/мл/мг)	0,1919 (50)	0,1710 (57)	0,3905 (43)	0,3549 (45)	0,6003 (55)	0,8334 (66)
t _{1/2} (ч)	12,38 ± 5,34	10,49 ± 2,82	8,538 ± 2,28	9,401 ± 2,61	12,28 ± 3,17	11,84 ± 4,32
CL/F (л/ч)	256,8 (49)	270,6 (53)	148,9 (59)	171,9 (61)	182,0 (58)	125,3 (47)
V _z /F (л)	4238 (54)	3964 (47)	1779 (54)	2243 (50)	3102 (68)	1999 (54)

N обозначает число субъектов в подвергаемой лечению группе; n обозначает число субъектов, для которых определяли t_{1/2}, AUC_{inf}, AUC_{inf}(dn), CL/F и V_z/F.

C_{max} обозначает максимальную наблюдаемую концентрацию 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид.

T_{max} Обозначает время ДОСТИЖЕНИЯ C_{max}.

T_{lag} обозначает лаг-период до начала фазы всасывания для 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид.

t_{1/2} обозначает период полувыведения в конечной фазе для 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид, рассчитанный в виде ln(2)/k_{e1}, где k_{e1} представляет собой константу скорости конечной фазы, рассчитанную методом линейной регрессии для логарифмически линейной кривой зависимости концентрации от времени.

AUC_{inf} обозначает площадь под профилем зависимости концентрации в плазме крови от времени для 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид от момента времени 0, полученную экстраполированием к бесконечному времени и рассчитанную с использованием формулы AUC_{last} + (C_{last}/k_{e1}), где C_{last} представляет собой прогнозируемую концентрацию в плазме крови в последний поддающийся количественному определению момент времени, оцененную с использованием логарифмически линейного регрессионного анализа.

AUC_{last} обозначает площадь под профилем зависимости концентрации в плазме крови от времени для 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид в интервале от момента времени 0 до момента времени последней поддающейся количественному определению концентрации (C_{last}), рассчитанную с использованием линейно-логарифмического метода трапеций.

CL/F обозначает кажущийся общий клиренс 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид, рассчитанный с использованием формулы доза/AUC_{inf}.

V_z/F обозначает кажущийся объем распределения для 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирроли-

дин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамида, рассчитанный с использованием формулы доза/($AUC_{inf} \times k_{e1}$).

$C_{max}(dn)$ обозначает нормированную на дозу C_{max} для 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамида, рассчитанную с использованием формулы $C_{max}/\text{доза}$.

$AUC_{inf}(dn)$ обозначает нормированную на дозу AUC_{inf} для 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамида, рассчитанную с использованием формулы $AUC_{inf}/\text{доза}$.

$AUC_{last}(dn)$ обозначает нормированную на дозу AUC_{last} для 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамида, рассчитанную с использованием формулы $AUC_{last}/\text{доза}$.

Значения относительной биодоступности 100 мг MR-ФОРМА2 натошак по сравнению с 100 мг MR-ФОРМА1 натошак составляли 81,41%, 85,32% и 90,75% для нормированных на дозу величин AUC_{inf} , AUC_{last} и C_{max} , соответственно. Значения относительной биодоступности 400 мг MR-ФОРМА2 (2 таблетки \times 200 мг MR-ФОРМА2) натошак по сравнению с 400 мг MR-ФОРМА1 (4 \times 100 мг MR-ФОРМА1) натошак составляли 96,32%, 95,41% и 88,96% для нормированных на дозу величин AUC_{inf} , AUC_{last} и C_{max} , соответственно.

По сравнению с воздействием 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамида натошак воздействие 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамида усиливалось при приеме после употребления пищи с высоким содержанием жира. Нормированные на дозу значения AUC_{inf} , AUC_{last} и C_{max} в случае таблетки 100 мг MR-ФОРМА2 при приеме после употребления пищи с высоким содержанием жира по сравнению с таковыми показателями натошак составляли 127,26%, 125,55% и 240,84%, соответственно. Аналогичным образом, в дозе 400 мг, нормированные на дозу значения AUC_{inf} , AUC_{last} и C_{max} в случае таблетки MR-ФОРМА2 при приеме после употребления пищи с высоким содержанием жира по сравнению с таковыми показателями натошак составляли 159,81%, 147,72% и 340,55%, соответственно.

Межлекарственные взаимодействия.

Проводили фармакокинетическое исследование комбинированного перорального введения 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она и 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамида на крысах, связанное с возможным риском зависящего от времени ингибирования CYP3A4 (изоформа 3A4 фермента семейства цитохрома P450) под действием 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она и преобладания выведения 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамида под действием CYP3A4. Дозы 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она составляли 10 и 50 мг/кг, а 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамида составляли 30 и 100 мг/кг для самцов крыс линии Wistar Han. Никакого значительного влияния 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамида на фармакокинетику 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она не наблюдали.

1-((2S,5R)-5-((7H-Пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он, в дозах 10 и 50 мг/кг, дозозависимым образом повышал концентрации 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамида в случае доз 30 мг/кг (соотношения AUC составляли 1,6 и 3,3, соответственно) и 100 мг/кг (соотношения AUC составляли 2,3 и 5,9, соответственно).

Никаких значительных взаимодействий между тофацитинибом и 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамидом обнаружено не было. В продолжающемся 13 недель токсикологическом исследовании на крысах не было выявлено никакого значительного влияния тофацитиниба (10 мг/кг) ни в случае 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамида в дозе 50 мг/кг у самок крыс, ни в случае 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамида в дозе 100 мг/кг у самцов крыс. Также не было выявлено никаких существенных изменений, вызываемых воздействием 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамида на тофацитиниб.

Данные BioMAP.

Системы BioMAP представляют собой системы на основе первичных клеток человека, разработанные для моделирования различных аспектов организма человека в формате *in vitro*. С применением таких 12 систем тестирования характеризовали тестируемые соединения, используя широкий набор условий, моделирующих различные болезненные состояния у человека. Системы BioMAP были сконструированы с использованием одного или более чем одного типа первичных клеток от здоровых людей-доноров с добавлением стимулов (таких как цитокины или факторы роста) для охвата релевантных сетей передачи

сигнала, которые естественным образом присутствуют в ткани человека или появляются при патологических состояниях. Биологические особенности сосудов моделировали в условиях воспаления, связанных как с Th1 (система 3С), так и с Th2 (система 4Н), а также в связанном с Th1 состоянии воспаления, специфичном для гладкомышечных клеток коронарных артерий (система CASM3С). В дополнительных системах обобщены аспекты системного иммунного ответа, которые включали вызываемое моноцитами воспаление Th1-типа (система LPS) или стимуляцию Т-клеток (система SAg), хроническое Th1-обусловленное воспаление, вызываемое активацией макрофагов (система IMphg) и зависимую от Т-клеток активацию В-клеток, которая происходит в зародышевых центрах (система ВТ). Система ВЕЗС (Th1) и система ВF4Т (Th2) представляли воспаление дыхательных путей легкого, в то время как система MyoF моделировала ремоделирование миофибробластами легочной ткани. Наконец, биологические особенности кожи рассматривали в системе KF3CT, моделирующей воспаление кожи Th1-типа, и в системе HDF3CGF, моделирующей заживление ран.

Все клетки происходили из пула от нескольких доноров (n=2-6), приобретены на коммерческой основе и обработаны в соответствии с рекомендациями производителей. CD14+ моноциты, полученные из человеческой крови, подвергали дифференцировке в макрофаги *in vitro*, после чего добавляли в систему IMphg. Использовали приведенные ниже сокращения: эндотелиальные клетки пуповинной вены человека (HUVeC), мононуклеарные клетки периферической крови (PBMC), неонатальные фибробласты кожи человека (HDFn), В-клеточный рецептор (BCR), Т-клеточный рецептор (TCR) и толл-подобный рецептор (TLR). Типы клеток и стимулы, использованные в каждой системе, приведены ниже:

- система 3С [HUVeC + (IL-1 β , TNF α и интерферон-гамма (IFN γ))];
- система 4Н [HUVeC + (IL-4 и гистамин)];
- система LPS [PBMC и HUVeC + LPS (липополисахарид; лиганд TLR4)];
- система SAg [PBMC и HUVeC + лиганды Т-клеточного рецептора (TCR)];
- система ВТ [CD19+ В клетки и PBMC + (\pm -IgM и лиганды TCR)];
- система ВF4Т [клетки бронхиального эпителия и HDFn + (TNF α и IL-4)];
- система ВЕЗС [клетки бронхиального эпителия + (IL-1 β , TNF α и IFN γ)];
- система CASM3С [гладкомышечные клетки коронарных артерий + (IL-1 β , TNF α и IFN γ)];
- система HDF3CGF [HDFn + (IL-1 β , TNF α , IFN γ , EGF (эпидермальный фактор роста), bFGF (основной фактор роста фибробластов) и PDGF-BB (фактор роста тромбоцитов BB))];
- система KF3CT [кератиноциты и HDFn + (IL-1 β , TNF α и IFN γ)];
- система MyoF [подвергнутые дифференцировке миофибробласты легкого + (TNF α и TGF β (трансформирующий ростовой фактор-бета))]; и
- система IMphg [HUVeC и M1 макрофаги + зимозан (лиганд TLR2)].

Системы происходили либо из клеток отдельных типов, либо из систем совместного культивирования. Клетки адгезивного типа культивировали в 96- или 384-луночных планшетах до конfluence, после чего добавляли PBMC (системы SAg и LPS). Систему ВТ, в состав которой входили CD19+ В-клетки, культивировали совместно с PBMC, стимулировали активатором BCR и с применением низких уровней стимуляции TCR. Тестируемые агенты готовили в диметилсульфоксиде (DMSO; конечная концентрация $\leq 0,1\%$), добавляли за 1 ч до стимуляции и оставляли в культуре на 24 ч или так, как указано иным образом (48 ч для системы MyoF; 72 ч для системы ВТ (показатели для растворимых форм); 168 ч для системы ВТ (секретируемый иммуноглобулин G (IgG))). Каждый планшет содержал контроли для лекарственного средства (например, ранее разработанный тестируемый агент колхицин в качестве контроля в концентрации 1,1 мкМ), отрицательные контроли (например, условия без стимуляции) и разбавители в качестве контролей (например, 0,1%-ный DMSO), соответствующие каждой системе. Прямой иммуноферментный твердофазный анализ (ELISA) использовали для измерения уровней биомаркеров для мишеней, ассоциированных с клетками и клеточными мембранами. Количественное определение растворимых факторов из супернатантов выполняли, применяя либо детекцию методом гомогенной флуоресценции с разрешением по времени (HTRF®), либо мультиплексный иммуноанализ, основанный на использовании гранул, либо ELISA с захватом. Выраженные неблагоприятные эффекты тестируемых агентов в отношении пролиферации и жизнеспособности клеток (цитотоксичность) детектировали посредством окрашивания сульфородамино В (SRB) для адгезивных клеток и восстановления под действием реагента alamarBlue® для клеток в суспензии. Для анализов пролиферации клетки отдельных типов культивировали до субконfluence и измеряли в моменты времени, оптимизированные для каждой системы (48 ч: для систем 3С и CASM3С; 72 ч: для систем ВТ и HDF3CGF; 96 ч: для системы SAg). Цитотоксичность для адгезивных клеток оценивали с использованием красителя SRB (24 ч: для систем 3С, 4Н, LPS, SAg, ВF4Т, ВЕЗС, CASM3С, HDF3CGF, KF3CT и IMphg; 48 ч: для системы MyoF) и окрашивания реагентом alamarBlue для клеток в суспензии (24 ч: для системы SAg; 42 ч: для системы ВТ) в указанные моменты времени.

Для каждого тестируемого соединения получали характерный профиль в BioMAP, который создавали на основании изменений показателей для белковых биомаркеров в условиях отдельных системных сред. Показатели для биомаркеров (по 7-17 на одну систему) отбирали с учетом терапевтической и био-

логической значимости, предсказания исходов заболевания или специфических эффектов лекарственных средств и подтверждали, используя агенты с известным механизмом действия (МоА). Каждый показатель измеряли количественно, основываясь на использовании иммунных методов, в которых осуществляют детектирование белка (например, ELISA), или функциональных анализов, в которых оценивали пролиферацию и жизнеспособность. Показатели BioMAP отличались разнообразием и включали показатели, связанные с рецепторами клеточной поверхности, цитокинами, хемокинами, молекулами матрикса и ферментами. В общей сложности системы BioMAP содержали показатели для 148 биомаркеров, которые охватывали биологические изменения, происходящие в физиологическом плане в конкретной системе BioMAP.

Значения, измеренные для биомаркеров в обработанном тестируемыми агентами образце, делили на среднее значение для контрольных образцов (по меньшей мере для 6 разбавителей в качестве контроля из того же планшета), чтобы получить соотношение, которое затем преобразовывали в логарифмическую форму (\log_{10}). Диапазоны прогнозируемой значимости рассчитывали с использованием среднестатистических данных для разбавителей в качестве контроля с доверительным интервалом 95%.

Активности биомаркеров снабжали комментариями, когда в случае изменения для 2-х или более последующих концентраций в одном и том же направлении относительно разбавителей в качестве контроля значения выходили за границы диапазона значимости и соответствовали по меньшей мере одной концентрации с величиной эффекта больше 20% ($|\log_{10} \text{соотношение}| > 0,1$). Ключевые активности биомаркеров описывали как подвергнутые изменению, если эти активности возрастали в одних системах, но снижались в других. Цитотоксические состояния отмечали, когда уровни общего белка уменьшались более чем на 50% (\log_{10} соотношение для уровней, определенных с использованием SRB или alamarBlue, составляет меньше -0,3) и указывали тонкой черной стрелкой выше оси X. Считалось, что соединение характеризуется широкой цитотоксичностью, когда цитотоксичность фиксировали в 3 или более системах. Концентрации тестируемых агентов с детектируемой широкой цитотоксичностью исключали из аннотации активности биомаркеров и последующего сравнительного анализа, поиска сходства и группового анализа. Антипролиферативные эффекты определяли по значению измеренного с использованием SRB или alamarBlue \log_{10} соотношения, составляющего меньше -0,1, в случае клеток, высеванных при более низкой плотности, и обозначали серыми стрелками выше оси X. В случае стрелок, показывающих цитотоксичность и антипролиферативные эффекты, приведена только одна концентрация, соответствующая указанному порогу для аннотации профиля.

Данные BioMAP для 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид.

Результаты BioMAP (фиг. 12) показали, что 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид специфически ингибировал Th1 и врожденные иммунные ответы в PBMC, индуцированные стимуляцией TLR (в системе LPS), включая продуцирование медиаторов воспаления PGE₂, TNF α , IL-1 α и MCP1. 1-(((2S,3S,4S)-3-Этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид оказывал незначительное влияние на зависимую от T-клеток активацию В-клеток (в системе BT).

1-(((2S,3S,4S)-3-Этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид проявлял активность в случае 14 аннотированных показателей без каких-либо признаков выраженной цитотоксичности на нескольких типах первичных клеток человека, стимулированных в 12 моделях тканей и заболеваний. 1-(((2S,3S,4S)-3-Этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид не оказывал никакого антипролиферативного эффекта на любой из типов этих первичных клеток.

1-(((2S,3S,4S)-3-Этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид оказывал влияние на связанные с воспалением активности (снижение уровней E-селектина (Esel), MCP-1, VCAM-1, IL-6, IL-8, IL-1 α , секретлируемого TNF α , секретлируемого PGE₂), иммуномодулирующие активности (снижение уровней CD40, CD69, макрофагального колониестимулирующего фактора (M-CSF), секретлируемого IL-17F) и связанные с гемостазом активности (снижение уровней тканевого фактора (TF)).

1-(((2S,3S,4S)-3-Этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид прежде всего проявлял активность в случае всех протестированных концентраций в системе LPS, моделирующей ответы на активацию моноцитов. Данные из системы LPS в сочетании с данными из системы Mphg, содержащей происходящие из CD14⁺ клеток макрофаги, где не было обнаружено никакой активности, выявили высокую степень селективности в отношении воздействия на ответы моноцитов, но не макрофагов. 1-(((2S,3S,4S)-3-Этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид избирательно блокировал активацию иммунной системы, опосредуемую моноцитами, но не блокировал активацию иммунной системы, опосредуемую разными типами макрофагов.

Дополнительные виды активности 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид включали умеренное влияние в системах BT и CASM3C и связанные с концентрацией уменьшения уровней секретлируемого IL-17F и ингибирование секреции TNF α и IL-

6 только при двух более высоких концентрациях.

В совокупности эти данные показали, что 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид сильно и избирательно ингибировал ответы на активацию моноцитов в основанной на первичных клетках человека модели биологических особенностей воспаления сосудов. Эти активности могут иметь большое значение для разработки 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид в качестве терапевтического средства для лечения врожденных воспалительных заболеваний с значительно неудовлетворенными потребностями, таких как аутоиммунные проявления хронической обструктивной болезни легких (COPD) и воспалительного заболевания кишечника (IBD).

Таблица 4

БиоMAP профиль для 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид

Категория соответствия биологическим критериям и заболеваниям	Сниженная активность
Связанные с воспалением активности	MCP-1, VCAM-1, E-селектин, IL-6, IL-8, IL-1 α , *sTNF α , *sPGE $_2$
Иммуномодулирующие активности	CD40, CD69, M-CSF, *sIL-17F
Связанные гемостазом виды активности	TF

* "s" означает "секретируемый".

1-(((2S,3S,4S)-3-Этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид ингибировал MCP-1, VCAM-1, E-селектин, IL-8, IL-1 α , sTNF α , sPGE $_2$, CD40, CD69, M-CSF и TF в системе LPS и демонстрировал умеренное ингибирование IL-6 и IL-17F в системе BT.

Хемоаттрактантный белок-1 моноцитов (MCP-1) представляет собой хемоаттрактантный цитокин (т.е. хемокин), который регулирует рекрутмент моноцитов и Т-клеток в сайты воспаления. MCP-1 в системе LPS регулируется сигнальными путями, связанными с гистондеацетилазой (HDAC), гистаминовым рецептором H1 (H1R), ингибитором 2 NF- κ B (ядерный фактор- κ B)-киназы (IKK2) и митоген-активируемой протеинкиназой (MAPK) p38.

Молекула 1 адгезии сосудистых клеток (VCAM-1) представляет собой молекулу клеточной адгезии, которая опосредует адгезию моноцитов и Т-клеток к эндотелиальным клеткам. VCAM-1 в системе LPS регулируется сигнальными путями, опосредуемыми HDAC и IKK2.

E-селектин представляет собой молекулу клеточной адгезии, экспрессируемую только на эндотелиальных клетках, которая опосредует взаимодействия лейкоцитов и эндотелиальных клеток. E-селектин в системе LPS регулируется сигнальными путями, опосредуемыми HDAC, IKK2 и MAPK p38.

Интерлейкин-8 (IL-8) представляет собой хемокин, который опосредует рекрутмент нейтрофилов в сайты острого воспаления. IL-8 в системе LPS регулируется сигнальными путями, опосредуемыми IKK и MAPK p38.

Интерлейкин-1 альфа (IL-1 α) представляет собой секреторный провоспалительный цитокин, вовлеченный в активацию эндотелиальных клеток и рекрутмент нейтрофилов. IL-1 α в системе LPS регулируется сигнальными путями, опосредуемыми HDAC, 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А (HMG-CoA) редуктазой, IKK2 и MAPK p38.

Фактор некроза опухоли альфа (TNF α) представляет собой секретируемый провоспалительный цитокин, вовлеченный в воспаление сосудов Th1-типа. Секретируемый TNF α (sTNF α) в системе LPS регулируется сигнальными путями, опосредуемыми рецептором эпидермального фактора роста (EGFR), глюкокортикоидным рецептором, HDAC, гистаминовым рецептором H1R, IKK2, фосфодиэстеразой-4 (PDE4), фосфатидилинозитол-3-киназой (PI3K), протеинкиназой C (PKC), рецептором ретиноевой кислоты/ретиноидным X-рецептором (RAR/RXR), Src, рецептором витамина D и MAPK p38.

Простагландин E $_2$ (PGE $_2$) представляет собой иммуномодулирующий липидный медиатор, вовлеченный в сокращение мышц, воспалительную боль и функционирование почек. Секретируемый PGE $_2$ (sPGE $_2$) в системе LPS регулируется следующими путями: IKK2, MEK (митоген-активируемая или внеклеточная сигнал-регулируемая киназа), PKC, RAR/RXR, рецептор витамина D, mTOR (мишень рапамицина у млекопитающих) и MAPK p38.

MCP-1, VCAM-1, CD40, E-селектин, IL-8, IL-1 α , sTNF α и sPGE $_2$ ассоциированы с воспалительными активностями в системе LPS, моделирующей вызываемое моноцитами воспаление сосудов Th1-типа.

CD40 представляет собой рецептор адгезии клеточной поверхности и костимуляторный рецептор для активации Т-клеток, который экспрессируется на антигенпредставляющих клетках, эндотелиальных клетках, гладкомышечных клетках, фибробластах и эпителиальных клетках. CD40 регулируется в системе LPS сигнальными путями, опосредуемыми гистаминовым рецептором H1R, IKK2, PI3K, RAR/RXR, Src и mTOR.

CD69 представляет собой антиген активации клеточной поверхности, регулируемый в системе LPS сигнальными путями, опосредуемыми гистаминовым рецептором H1R и IKK2.

CD40 и CD69 классифицируют по иммуномодулирующим действиям в системе LPS, моделирующей вызываемое моноцитами воспаление сосудов Th1-типа.

Макрофагальный колоние-стимулирующий фактор (M-CSF) представляет собой секретируемый цитокин и цитокин клеточной поверхности, который опосредует дифференцировку макрофагов. M-CSF классифицируют по активности, связанной с ремоделированием тканей, в системе LPS, моделирующей вызываемое моноцитами воспаление сосудов Th1-типа, и он регулируется в системе LPS сигнальными путями, опосредуемыми HDAC, IKK2, RAR/RXR и MAPK p38.

Тканевой фактор (TF) представляет собой рецептор клеточной поверхности для фактора свертывания крови VII, который способствует образованию тромбина в процессе тромбоза и свертывания крови. Тканевой фактор классифицируют по связанной с гемостазом активности в системе LPS, моделирующей вызываемое моноцитами воспаление сосудов Th1-типа, и он регулируется в системе LPS сигнальными путями, опосредуемыми IKK2 и MAPK p38.

Интерлейкин-17F (IL-17F) представляет собой провоспалительный цитокин, продуцируемый Т-клетками, который индуцирует продуцирование цитокинов, хемокинов и молекул адгезии и опосредует рекрутмент нейтрофилов в сайты воспаления. IL-17F регулируется в системе ВТ сигнальными путями, опосредуемыми кальциневрином, EGFR, глюкокортикоидным рецептором, HDAC, HMG-CoA-редуктазой, гистаминовым рецептором H1R, JAK, MEK, микротрубочками, PKC, RAR/RXR, Src, TNF α , рецептором витамина D, mTOR и MAPK p38.

Интерлейкин-6 (IL-6) представляет собой секретируемый провоспалительный цитокин и реагент острой фазы. Секретируемый IL-6 (sIL-6) регулируется в системе ВТ сигнальными путями, опосредуемыми кальциневрином, EGFR, глюкокортикоидным рецептором, HDAC, гистаминовым рецептором H1R, IKK2, JAK, MEK, PI3K, PKC, Src, TNF α , рецептором витамина D, mTOR и MAPK p38.

Секретируемые IL-17F и IL-6 классифицируют по иммуномодулирующим действиям в системе ВТ, моделирующей зависимость от Т-клеток активацию В-клеток.

Данные BioMAP для тофацитиниба.

BioMAP анализ тофацитиниба (фиг. 14) показал наличие активности в случае 21 аннотированного показателя без каких-либо признаков выраженной цитотоксичности на нескольких типах первичных клеток человека, стимулированных в 12 моделях тканей и заболеваний. Тофацитиниб избирательно оказывал антипролиферативный эффект на Т-клетки, опосредуя вызываемую IL-2 пролиферацию Т-клеток. Тофацитиниб не оказывал никакого цитостатического эффекта на В-клетки, типы клеток сосудов или фибробласты. Тофацитиниб оказывал влияние на связанные с воспалением активности (снижение уровней эотаксина 3, MCP-1, VCAM-1, I-TAC, MIG, Р-селектина; повышение уровней IL-1 α , секретируемого PGE₂; и модулировал секретируемый TNF α), иммуномодулирующие активности (снижение уровней секретируемого IgG, CD38, секретируемого IL-6, CD69, секретируемого IL-17F; повышение уровня секретируемого IL-2) и связанные с ремоделированием тканей активности (повышение уровня MMP-9 (матриксная металлопротеаза 9)).

Тофацитиниб проявлял активность во всех протестированных концентрациях в системе ВТ, моделирующей зависимость от Т-клеток активацию В-клеток, и в двух системах, моделирующих вызываемое IL-4 воспаление (4Н и ВF4Т). Повышение уровня секретируемого IL-2 в системе ВТ наблюдали для всех концентраций тофацитиниба. По-видимому, такая активность биомаркера может быть связана с компенсаторным эффектом по механизму обратной связи, блокирующим стимуляцию цитокинов в этой системе.

В системе LPS тофацитиниб демонстрировал повышение уровней IL-1 α , секретируемого PGE₂ и секретируемого TNF α . В системе LPS секретируемый PGE₂ продуцировался многими типами клеток, включая моноциты и эндотелиальные клетки.

Таблица 5

BioMAP профиль для тофацитиниба

Категория соответствия биологическим критериям и заболеваниям	Сниженная активность	Повышенная активность	Модулируемая активность
Связанные с воспалением активности	MCP-1, Eot3, VCAM-1, Р-селектин, ITAC, MIG	IL-1 α , *sPGE ₂	*sTNF α
Имуномодулирующие активности	CD38, CD69, *sIgG, *sIL-6, *sIL-17F	*sIL-2	
Связанные с ремоделированием тканей активности		MMP9	

*"s" означает "секретируемый".

Тофацитиниб ингибировал MCP-1, Eot3, VCAM-1, Р-селектин в системе 4Н; CD38 и CD69 в систе-

ме SAg; sIgG, sIL-17F, sIL-6 и sTNF α в системе ВТ; Eot3 и VCAM-1 в системе BF4T; MIG в системе CASM3C; VCAM-1 и ITAC в системе HDF3CGF и MCP-1 в системе KF3CT. Тофацитиниб стимулировал продуцирование IL-1 α , SPEG2 и sTNF α в системе LPS; sIL-2 в системе ВТ и MMP9 в системе BF4T.

Кроме того, тофацитиниб обладал антипролиферативной активностью в системе SAg. Проллиферация в системе SAg является мерой пролиферации Т-клеток, которая является критическим событием, определяющим как адаптивный иммунитет, так и многие аутоиммунные заболевания, такие как RA, PsA (псориатический артрит), MS (рассеянный склероз) и IBD. Проллиферация в системе SAg регулируется сигнальными путями, опосредуемыми кальциневрином, EGFR, HDAC, HMG-CoA-редуктазой, гистаминовым рецептором H1R, IKK2, JAK, MEK, микротрубочками, PI3K, PKC, RAR/RXR, Src и mTOR.

Хемоаттрактантный белок-1 моноцитов (MCP-1) представляет собой хемоаттрактантный цитокин, который регулирует рекрутмент моноцитов и Т-клеток в сайты воспаления. MCP-1 в системе 4H регулируется сигнальными путями, опосредуемыми HMG-CoA-редуктазой и гистаминовым рецептором H1R.

Эотаксин-3 (Eot3) представляет собой хемокин, который опосредует рекрутмент эозинофилов и базофилов в сайты воспаления в тканях. Eot3 регулируется в системе 4H сигнальными путями, опосредуемыми HDAC, гистаминовым рецептором H1R, IKK2, JAK и RAR/RXR.

Молекула 1 адгезии сосудистых клеток (VCAM-1) представляет собой молекулу клеточной адгезии, которая опосредует адгезию моноцитов и Т-клеток к эндотелиальным клеткам. VCAM-1 в системе 4H регулируется сигнальными путями, опосредуемыми кальциневрином, HDAC, гистаминовым рецептором H1R, IKK2, JAK и RAR/RXR.

P-селектин представляет собой молекулу клеточной адгезии, которая опосредует взаимодействия тромбоцитов и эндотелиальных клеток и взаимодействия лейкоцитов и эндотелиальных клеток. P-селектин в системе 4H регулируется сигнальными путями, опосредуемыми JAK и PI3K.

MCP-1, Eot3, VCAM-1, P-селектин классифицируют по связанным с воспалением активностям в системе 4H, моделирующей воспаление сосудов Th2-типа.

CD38 представляет собой фермент клеточной поверхности и маркер активации клеток, который вовлечен в активацию/костимуляцию Т-клеток и хемотаксис. CD38 в системе SAg регулируется сигнальными путями, опосредуемыми кальциневрином, HDAC, IKK2, JAK, MEK, PI3K, PKC и RAR/RXR.

CD69 представляет собой антиген клеточной поверхности, который индуцируется на ранних стадиях активации иммунитета и вовлечен в пролиферацию и активацию лимфоцитов. CD69 в системе SAg регулируется сигнальными путями, опосредуемыми кальциневрином, EGFR, HMG-CoA редуктазой, гистаминовым рецептором H1R, IKK2, JAK, MEK, PKC и Src.

CD38 и CD69 классифицируют по иммуномодулирующим действиям в системе SAg, моделирующей вызываемое Т-клетками воспаление сосудов Th1-типа.

Секретируемый IgG (sIgG) продуцируется В-клетками и представляет собой основной тип антитела, обнаруженный в крови и внеклеточной жидкости, который опосредует ответ на патогены. IgG регулируется в системе ВТ сигнальными путями, опосредуемыми кальциневрином, EGFR, глюкокортикоидным рецептором, HDAC, HMG-CoA редуктазой, гистаминовым рецептором H1R, IKK2, JAK, микротрубочками, PDE4, PI3K, PKC, Src, рецептором витамина D, mTOR и MAPK p38.

Интерлейкин-17F (IL-17F) представляет собой провоспалительный цитокин, продуцируемый Т-клетками, который индуцирует продуцирование цитокинов, хемокинов и молекул адгезии и опосредует рекрутмент нейтрофилов в сайты воспаления. IL-17F регулируется в системе ВТ сигнальными путями, опосредуемыми кальциневрином, EGFR, глюкокортикоидным рецептором, HDAC, HMG-CoA редуктазой, гистаминовым рецептором H1R, JAK, MEK, микротрубочками, PKC, RAR/RXR, Src, TNF α , рецептором витамина D, mTOR и MAPK p38.

Интерлейкин-6 (IL-6) представляет собой секретируемый провоспалительный цитокин и реагент острой фазы. Секретируемый IL-6 (sIL-6) регулируется в системе ВТ сигнальными путями, опосредуемыми кальциневрином, EGFR, глюкокортикоидным рецептором, HDAC, гистаминовым рецептором H1R, IKK2, JAK, MEK, PKC, Src, TNF α , рецептором витамина D, mTOR и MAPK p38.

Фактор некроза опухоли альфа (TNF α) представляет собой секретируемый провоспалительный цитокин, вовлеченный в воспаление сосудов Th1-типа. Секретируемый TNF α (sTNF α) регулируется в системе ВТ сигнальными путями, опосредуемыми кальциневрином, EGFR, глюкокортикоидным рецептором, HDAC, HMG-CoA редуктазой, гистаминовым рецептором H1R, IKK2, JAK, MEK, PI3K, PKC, RAR/RXR, Src, TNF α , рецептором витамина D и mTOR.

sIgG, sIL-17F, sIL-6 и sTNF α классифицируют по связанным с воспалением активностям в системе ВТ, моделирующей зависимость от Т-клеток активацию В-клеток.

Эотаксин-3 (Eot3) представляет собой хемокин, который опосредует рекрутмент эозинофилов и базофилов в сайты воспаления в тканях. Eot3 регулируется в системе BF4T сигнальными путями, опосредуемыми EGFR и RAR/RXR.

Молекула 1 адгезии сосудистых клеток (VCAM-1) представляет собой молекулу клеточной адгезии, которая опосредует адгезию лейкоцитов к эндотелиальным клеткам и рекрутмент лейкоцитов.

Eot3 и VCAM-1 классифицируют по связанным с воспалением активностям в системе BF4T, моде-

лирующей воспаление дыхательных путей Th2-типа.

Монокин, индуцируемый гамма-интерфероном (MIG), представляет собой хемокин, который опосредует рекрутмент Т-клеток. MIG классифицируют по связанной с воспалением активности в системе CASM3C, моделирующей воспаление сосудов гладких мышц Th1-типа. MIG регулируется в системе CASM3C сигнальными путями, опосредуемыми HDAC, IKK2 и JAK.

Молекула 1 адгезии сосудистых клеток (VCAM-1) представляет собой молекулу клеточной адгезии, которая опосредует адгезию моноцитов и Т-клеток к эндотелиальным клеткам. VCAM-1 в системе HDF3CGF регулируется IKK2, JAK, MEK, RAR/RXR, Src и рецептором витамина D.

Индуктируемый интерфероном альфа-хемоаттрактант Т-клеток (ITAC) представляет собой хемокин, который опосредует хемотаксис Т-клеток и моноцитов. IT AC регулируется в системе HDF3CGF сигнальными путями, опосредуемыми HDAC, JAK и RAR/RXR.

VCAM-1 и ITAC классифицируют по связанным с воспалением активностям в системе HDF3CGF, моделирующей воспаление Th1-типа, вовлеченным в заживление ран и ремоделирование матрикса кожи.

Хемоаттрактантный белок-1 моноцитов (MCP-1) представляет собой хемоаттрактантный цитокин (хемокин), который регулирует рекрутмент моноцитов и Т-клеток в сайты воспаления. MCP-1 классифицируют по связанной с воспалением активности в системе KF3CT, моделирующей кожное воспаление Th1-типа. MCP-1 регулируется сигнальным путем, опосредуемым IKK2.

Интерлейкин-1 альфа (IL-1 α) представляет собой секреторный провоспалительный цитокин, вовлеченный в активацию эндотелиальных клеток и рекрутмент нейтрофилов. IL-1 α в системе LPS регулируется сигнальными путями, опосредуемыми HDAC, HMG-CoA редуктазой, IKK2 и MAPK p38.

Простагландин E₂ (PGE₂) представляет собой иммуномодулирующий липидный медиатор, вовлеченный в сокращение мышц, воспалительную боль и функционирование почек. Секретируемый PGE₂ (sPGE₂) в системе LPS регулируется следующими путями: IKK2, MEK, PKC, RAR/RXR, рецептор витамина D, mTOR и MAPK p38.

Фактор некроза опухоли альфа (TNF α) представляет собой секретируемый провоспалительный цитокин, вовлеченный в воспаление сосудов Th1-типа. Секретируемый TNF α (sTNF α) регулируется в системе LPS с участием EGFR, глюкокортикоидного рецептора, HDAC, гистаминового рецептора H1R, IKK2, PDE4, PI3K, PKC, RAR/RXR, Src, рецептора витамина D и MAPK p38.

IL-1 α , sTNF α и sPGE2 ассоциированы с воспалительными активностями в системе LPS, моделирующей вызываемое моноцитами воспаление сосудов Th1-типа.

Интерлейкин-2 (IL-2) представляет собой секретируемый провоспалительный цитокин, продуцируемый Т-клетками, который регулирует пролиферацию лимфоцитов и способствует дифференцировке Т-клеток. Секретируемый IL-2 (sIL-2) классифицируют иммуномодулирующему действию в системе BT, моделирующей зависимость от Т-клеток активацию В-клеток. sIL-2 в системе BT регулируется сигнальными путями, опосредуемыми кальциеврином, EGFR, глюкокортикоидным рецептором, HDAC, гистаминовым рецептором H1R, IKK2, JAK, MEK, PI3K, PKC, RAR/RXR, Src, рецептором витамина D, mTOR и MAPK p38.

Матриксная металлопротеиназа-9 (MMP-9) представляет собой желатиназу В, которая расщепляет коллаген IV и желатин и вовлечена в ремоделирование матрикса дыхательных путей. MMP-9 классифицируют по связанной с ремоделированием тканей активности в системе BF4T, моделирующей воспаление дыхательных путей Th2-типа.

Данные BioMAP для 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она.

BioMAP анализ 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она (фиг. 13) показал ингибирование: TNF α в системе LPS; IL-8 в системе SAg; sIgG, sIL-17A, sIL-17F, sIL-6 и TNF α в системе BT и PAI-I в системе HDF3CGF. Ингибирование пролиферации Т-клеток наблюдали в системе SAg, а пролиферации В-клеток - в системе BT.

Таблица 6

BioMAP профиль 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она

Категория соответствия биологическим критериям и заболеваниям	Сниженная активность
Связанные с воспалением виды активности	*sIL-17A, *sIL-17F, *sIL-6, IL-8, *sTNF α
Имуномодулирующие активности	*sIgG, пролиферация В-клеток, пролиферация Т-клеток
Связанные с ремоделированием тканей виды активности	PAI-I

* "s" означает "секретируемый".

TNF α представляет собой секретируемый провоспалительный цитокин, вовлеченный в воспаление

сосудов Th1-типа. Секретируемый TNF α регулируется в системе LPS с участием EGFR, глюкокортикоидного рецептора, HDAC, гистаминового рецептора H1R, IKK2, PDE4, PI3K, PKC, RAR/RXR, Src, рецептора витамина D и MAPK p38.

Интерлейкин-8 (IL-8) представляет собой хемокин, который опосредует рекрутмент нейтрофилов в сайты острого воспаления, и его классифицируют по связанной с воспалением активностью в системе SAg, моделирующей вызываемое Т-клетками воспаление сосудов Th1-типа. IL-8 в системе SAg регулируется сигнальными путями, опосредуемыми кальциневрином, HMG-CoA редуктазой, IKK2, JAK, MEK, PKC, Src, TNF α и MAPK p38.

Секретируемый IgG (sIgG) продуцируется В-клетками и представляет собой основной тип антитела, обнаруженный в крови и внеклеточной жидкости, который опосредует иммунный ответ на патогены. IgG регулируется в системе ВТ сигнальными путями, опосредуемыми кальциневрином, EGFR, FIDAC, HMG-CoA редуктазой, гистаминовым рецептором H1R, IKK2, JAK, микротрубочками, PDE4, PI3K, PKC, Src, рецептором витамина D, mTOR и MAPK p38.

Секретируемый интерлейкин-17A (sIL-17A) представляет собой провоспалительный цитокин, продуцируемый Т-клетками, который индуцирует продуцирование цитокинов и опосредует рекрутмент моноцитов и нейтрофилов в сайты воспаления. IL-17A регулируется в системе ВТ сигнальными путями, опосредуемыми кальциневрином, EGFR, глюкокортикоидным рецептором, FIDAC, HMG-CoA редуктазой, гистаминовым рецептором H1R, IKK2, JAK, MEK, микротрубочками, PI3K, PKC, Src, рецептором витамина D, mTOR и MAPK p38.

Секретируемый интерлейкин-17F (sIL-17F) представляет собой провоспалительный цитокин, продуцируемый Т-клетками, который индуцирует продуцирование цитокинов, хемокинов и молекул адгезии и опосредует рекрутмент нейтрофилов в сайты воспаления. sIL-17F регулируется в системе ВТ сигнальными путями, опосредуемыми кальциневрином, EGFR, глюкокортикоидным рецептором, FIDAC, HMG-CoA редуктазой, гистаминовым рецептором H1R, JAK, MEK, микротрубочками, PKC, RAR/RXR, Src, TNF α , рецептором витамина D, mTOR и MAPK p38.

Интерлейкин-6 (IL-6) представляет собой секретируемый провоспалительный цитокин и реагент острой фазы. Секретируемый IL-6 (sIL-6) регулируется в системе ВТ сигнальными путями, опосредуемыми кальциневрином, EGFR, глюкокортикоидным рецептором, HDAC, гистаминовым рецептором H1R, IKK2, JAK, MEK, PKC, Src, TNF α , рецептором витамина D, mTOR и MAPK p38.

Фактор некроза опухоли альфа (TNF α) представляет собой секретируемый провоспалительный цитокин, вовлеченный в воспаление сосудов Th1-типа. Секретируемый TNF α (sTNF α) регулируется в системе ВТ сигнальными путями, опосредуемыми кальциневрином, EGFR, глюкокортикоидным рецептором, FIDAC, HMG-CoA редуктазой, гистаминовым рецептором H1R, IKK2, JAK, MEK, PI3K, PKC, RAR/RXR, Src, TNF α , рецептором витамина D и mTOR.

sIgG, sIL-17A, sIL-17F, sIL-6 и TNF α классифицируют по иммуномодулирующему действию в системе ВТ, моделирующей зависимость от Т-клеток активацию В-клеток.

Ингибитор-1 активатора плазминогена (PAI-1) представляет собой ингибитор сериновой протеиназы и ингибитор тканевого активатора плазминогена и урокиназы и вовлечен в ремоделирование тканей и фибринолиз. PAI-1 классифицируют по связанной с ремоделированием тканей активности в системе HDF3CGF, моделирующей воспаление Th1-типа, вовлеченной в заживление ран и ремоделирование матрикса кожи. PAI-1 в системе HDF3CGF регулируется сигнальными путями, опосредуемыми EGFR, гистаминовым рецептором H1R, MEK, PDE4, PI3K, RAR/RXR, Src и mTOR.

Как отмечено в этом описании, данные BioMAP для 1-((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксиамида показали снижение уровней провоспалительных молекул и иммуномодулирующих молекул в системе LPS (MCP-1, VCAM-1, CD40, E-селектина, CD69, IL-8, IL-1 α , M-CSF, sPGE₂ и sTNF α), которая моделирует активацию моноцитов в ответ на стимуляцию TLR, включая сильное ингибирование TNF α , характерный ответ моноцитов на активацию. Этот агент также продемонстрировал умеренное ингибирующее действие в системе ВТ (sIL-17F и sTNF α) и в системе CASM3C (IL-6).

В противоположность этому, тофацитиниб проявлял сильную противовоспалительную и иммуномодулирующую активности в системе ВТ (sIgG, sIL-17F, sIL-2, IL-6 и sTNF α), моделирующей зависимость от Т-клеток активацию В-клеток, а также демонстрировал антипролиферативную активность в отношении В-клеток. В системе 4H в более высоких дозах тофацитиниб ингибировал: MCP-1, ассоциированный с рекрутментом моноцитов и Т-клеток в сайты воспаления; Eto3, ассоциированный с рекрутментом эозинофилов и базофилов в сайты воспаления; VCAM-1, ассоциированный с адгезией моноцитов и Т-клеток к эндотелиальным клеткам; и Р-селектин, опосредующий взаимодействия тромбоцитов и эндотелиальных клеток и лейкоцитов и эндотелиальных клеток. В системе SAg в более высоких дозах тофацитиниб ингибировал CD38, фермент клеточной поверхности, вовлеченный в активацию/стимуляцию/хемотаксис Т-клеток, и CD69, антиген клеточной поверхности, вовлеченный в пролиферацию и активацию лимфоцитов. Кроме того, в более высоких дозах тофацитиниб ингибировал хемокины MIG (в системе CASM3C), ITAC (в системе HDF3CGF) и MCP-1 (в системе KF3CT), вовлеченные в рекрутмент

T-клеток. В системе LPS тофацитиниб стимулировал продуцирование IL-1 α , SPGE2 и sTNF α , связанные с вызываемым моноцитами воспалением сосудов Th1-типа.

Данные BioMAP, полученные для 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамида и тофацитиниба, демонстрировали различия в их биологических активностях. 1-(((2S,3S,4S)-3-Этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамида сильно ингибировал ответы на активацию в системе LPS, моделирующей биологические особенности активации моноцитов. В противоположность этому, тофацитиниб сильно ингибировал ответы в системе BT, а также проявлял дополнительные виды активности в системах, стимулируемых активацией T-клеток (SAg) или цитокинами (4H, CASM3C и HDF3CGF). Эти данные показали, что эти два агента ингибировали неперекрывающиеся состояния активации иммунной системы, связанные с биологическими особенностями воспаления, вызываемого T-клетками по сравнению с моноцитами. Эти данные подтверждают необходимость совместной разработки обоих агентов в виде комбинированной терапии для лечения иммунных, аутоиммунных и воспалительных расстройств, таких как IBD, язвенный колит, болезнь Крона, витилиго и особенно ревматоидного артрита, у людей.

Активности 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамида и тофацитиниба оценивали по отдельности и в комбинации в системах BioMAP 3C, SAg и HDF3CGF. Система 3C моделирует воспаление сосудов Th1-типа, окружение, которое способствует адгезии и рекрутменту моноцитов и T-клеток и является антиангиогенным. Эта система релевантна для хронических воспалительных заболеваний, воспаления сосудов и рестеноза. Система SAg моделирует хроническое воспаление Th1-типа и эффекторные ответы T-клеток на TCR-опосредуемую передачу сигнала с одновременной стимуляцией. Эта система релевантна для воспалительных состояний, в которых участвуют T-клетки, включая трансплантацию, ревматоидный артрит, псориаз, болезнь Крона и рассеянный склероз. Система HDF3CGF моделирует заживление ран и ремоделирование матрикса/тканей в контексте воспаления Th1-типа. Эта система релевантна для различных заболеваний, включая фиброз, ревматоидный артрит, псориаз и биологические особенности стромальных клеток в опухолях.

1-(((2S,3S,4S)-3-Этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамида, сам по себе в наномолярных концентрациях, равных 19, 56, 170 и 500, не демонстрировал никакой активности в системах 3C и SAg. В системе HDF3CGF умеренное ингибирование VCAM-1, Col-III (коллаген III) и TIMP2 (тканевой ингибитор металлопротеиназ 2) достигали в самой высокой дозе.

Тофацитиниб, сам по себе в наномолярных концентрациях, равных 1000, 330, 110 и 37, не демонстрировал никакой активности в системе 3C. В случае самой высокой концентрации тофацитиниб умеренно ингибировал CD69 в системе SAg и VCAM-1 и ITAC в системе HDF3CGF.

Комбинация 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамида и тофацитиниба показала неожиданное снижение уровней IL-8 в системе SAg, моделирующей вызываемые T-клетками биологические особенности воспаления сосудов, что указывает на кооперативные взаимодействия между этими двумя агентами, приводящие к новому воздействию на биологические особенности заболевания. В системе HDF3CGF, в более высоких концентрациях, комбинация показала усиленное ингибирование VCAM-1 и синергическое снижение уровней MIG.

Эти результаты демонстрировали, что 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамида и тофацитиниб по отдельности проявляли различные активности в системах 3C, SAg и HDF3CGF. В случае комбинации эти агенты взаимодействовали друг с другом, неожиданно снижая уровни IL-8 в системе SAg, синергически снижая уровни MIG в системе HDF3CGF и усиливая снижение уровня VCAM-1 в системе HDF3CGF.

Что касается уровней IL-8 в системе SAg, то оба агента по отдельности показали отсутствие какого-либо ингибирующего действия при всех концентрациях, поскольку все значения log₁₀ для молярных соотношений находились в пределах диапазона значимости. Неожиданно оказалось, что комбинация этих агентов в случае нескольких концентраций привела к получению значений log₁₀ для молярных соотношений, которые указывали на снижение уровней IL-8 (фиг. 35). В системе SAg IL-8 опосредует рекрутмент нейтрофилов в сайты острого воспаления, а также участвует в вызываемом T-клетками воспалении сосудов Th1-типа.

В системе HDF3CGF комбинация 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамида в концентрации 170 нМ и тофацитиниба в концентрации 1000 нМ демонстрировала синергический эффект в отношении снижения уровней MIG. Значение log₁₀ для молярных соотношений в случае 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамида в концентрации 170 нМ составляло -0,041214. Значение log₁₀ для молярного соотношения в случае тофацитиниба в концентрации 1000 нМ составляло -0,066522, что приводило к аддитивному эффекту, составляющему -0,107736. Комбинация 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамида в концентрации 167 нМ и тофацитиниба в концентрации 1000 нМ неожиданно привела к получению значения log₁₀ для молярного соотношения, составляющего -0,11897895, что является неожиданным результатом синергического действия (фиг. 38). В системе HDF3CGF монокин, индуцируемый гамма-интерфероном (MIG), опосредует рекрутмент T-клеток и проявляет воспалительную активность, связанную с заживлением ран и ремоделированием мат-

рикса кожи.

Как отмечено в этом описании, данные BioMAP для 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид показали сниженные уровни провоспалительных молекул и иммуномодулирующих молекул в системе LPS (MCP-1, VCAM-1, CD40, E-селектина, CD69, IL-8, IL-1 α , M-CSF, sPGE₂ и sTNF α), которая моделирует активацию моноцитов в ответ на стимуляцию TLR, включая сильное ингибирование TNF α , характерный ответ моноцитов на активацию. Этот агент также оказывал умеренное ингибирующее действие в системе BT (sIL-17F и sTNF α) и в системе CASM3C (IL-6).

В противоположность этому, 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он проявлял сильную противовоспалительную и иммуномодулирующую активности в системе BT (sIgG, sIL-17A, sIL-17F, sIL-6 и sTNF α), моделирующей зависимость от Т-клеток активацию В-клеток, а также демонстрировал антипролиферативную активность в отношении В-клеток. В системе LPS в случае более высоких доз уровни sTNF α оказались снижены. Также в случае более высоких доз в системе SAg сниженными оказались уровни sIL-s8. Эти результаты демонстрировали, что 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид и 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он по отдельности проявляют разные ингибирующие активности в системах LPS и BT. Разные BioMAP профили, показанные для этих двух агентов, подтверждают возможность их применения в качестве комбинированной терапии для лечения воспалительных, иммунных и аутоиммунных заболеваний, таких как воспалительное заболевание кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, неалкогольный стеатогепатит (NASH), фиброз печени, неалкогольная жировая болезнь печени (NAFLD), идиопатический легочный фиброз (IPF), ревматоидный артрит (RA), атопический дерматит, псориаз, псориатический артрит, застойный дерматит, волчанка, анкилозирующий спондилит, алопеция, витилиго и гнойный гидраденит (HS), в частности ревматоидный артрит.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Пероральная однослойная таблетка с модифицированным высвобождением и системой экструдированной сердцевинки (ECS), содержащая 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид (PF-06650833) или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, два или несколько осмогенов, содержащих декстраты и хлорид натрия, суспендирующий агент, содержащий гидроксипропилцеллюлозу, скользящее вещество, содержащее коллоидный диоксид кремния, добавку для таблетирования, содержащую коповидон, и два или несколько смазывающих веществ, содержащих стеарат магния и стеарилфумарат натрия, в качестве активной сердцевинки и покрытие, нанесенное на эту активную сердцевину, при этом покрытие содержит осмотическую мембрану, содержащую ацетат целлюлозы, и пластификатор, содержащий полиэтиленгликоль.

2. Пероральная однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением по п.1, где количество декстратов составляет 275-385 мг, где количество хлорида натрия составляет 150-250 мг, где количество гидроксипропилцеллюлозы составляет 45-100 мг, где количество коллоидного диоксида кремния составляет 1-5 мг, где количество коповидона составляет 60-120 мг, где количество стеарата магния составляет 1-10 мг, где количество стеарилфумарата натрия составляет 1-10 мг, где количество ацетата целлюлозы составляет 10-45 мг и где количество полиэтиленгликоля составляет 1-20 мг.

3. Пероральная однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением по п.1, где количество декстратов составляет 320-340 мг, где количество хлорида натрия составляет 195-215 мг, где количество гидроксипропилцеллюлозы составляет 70-74 мг, где количество коллоидного диоксида кремния составляет 2-2,5 мг, где количество коповидона составляет 79-83 мг, где количество стеарата магния составляет 4-5 мг, где количество стеарилфумарата натрия составляет 4-5 мг, где количество ацетата целлюлозы составляет 26-30 мг, где количество полиэтиленгликоля составляет 7-9 мг и где PF-06650833 не измельчен.

4. Пероральная однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением по п.1, где количество декстратов составляет 330 мг, где количество хлорида натрия составляет 205 мг, где количество гидроксипропилцеллюлозы составляет 72 мг, где количество коллоидного диоксида кремния составляет 2,25 мг, где количество коповидона составляет 81 мг, где количество стеарата магния составляет 4,5 мг, где количество стеарилфумарата натрия составляет 4,5 мг, где количество ацетата целлюлозы составляет 28 мг, где количество полиэтиленгликоля составляет 8 мг и где PF-06650833 не измельчен.

5. Пероральная однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением, содержащая 20-24% 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, 34-39% декстратов, 20-24% хлорида натрия, 7-9% гидроксипропилцеллюлозы, 0,20-0,30% мг коллоидного диоксида кремния, 7-11% коповидона, 0,40-0,60% стеарата магния и 0,40-0,60% стеарилфумарата натрия в качестве активной сердцевинки и покрытие, нанесенное на эту активную сердцевину, при этом покрытие содержит 75-81% ацетата целлюлозы и 20-24% полиэтиленгликоля, где PF-06650833 не измельчен.

6. Пероральная однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением по п.5, содержащая 22,22% 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксиамида или эквивалентное количество PF-06650833 в форме его фармацевтически приемлемой соли, 36,75% декстратов, 22,78% хлорида натрия, 8,00% гидроксипропилцеллюлозы, 0,25% мг коллоидного диоксида кремния, 9,00% коповидона, 0,50% стеарата магния и 0,50% стеарилфумарата натрия в качестве активной сердцевины и покрытие, нанесенное на эту активную сердцевину, при этом покрытие содержит 78,00% ацетата целлюлозы и 22,00% полиэтиленгликоля, где PF-06650833 не измельчен.

7. Фармацевтическая комбинация, содержащая две однослойные ECS таблетки с модифицированным высвобождением и одну таблетку тофацитиниба 11 мг с пролонгированным высвобождением; где каждая однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением содержит активную сердцевину и покрытие, нанесенное на эту активную сердцевину, при этом активная сердцевина содержит 200,000 мг 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксиамида, 330,750 мг декстратов, 205,000 мг хлорида натрия, 72,000 мг гидроксипропилцеллюлозы, 2,250 мг коллоидного диоксида кремния, 81,000 мг коповидона, 4,500 мг стеарата магния и 4,500 мг стеарилфумарата натрия, в результате чего общая масса активной сердцевины составляет 900,000 мг.

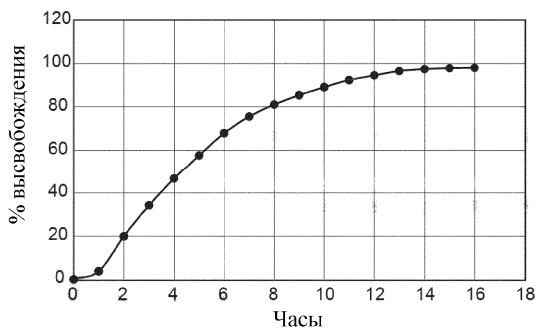
8. Способ лечения или предупреждения ревматоидного артрита у пациента, включающий введение перорально пациенту, нуждающемуся в таком лечении, фармацевтической комбинации, содержащей две однослойные ECS таблетки с модифицированным высвобождением и одну таблетку тофацитиниба 11 мг с пролонгированным высвобождением, принимаемых одновременно или последовательно один раз в сутки, где воспалительная активность, обусловленная врожденной и адаптивной иммунными системами, понижена; где каждая однослойная ECS таблетка с модифицированным высвобождением содержит активную сердцевину и покрытие, нанесенное на эту активную сердцевину, при этом активная сердцевина содержит 200,000 мг 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксиамида, 330,750 мг декстратов, 205,000 мг хлорида натрия, 72,000 мг гидроксипропилцеллюлозы, 2,250 мг коллоидного диоксида кремния, 81,000 мг коповидона, 4,500 мг стеарата магния и 4,500 мг стеарилфумарата натрия, в результате чего общая масса активной сердцевины составляет 900,000 мг.

9. Способ по п.8, где уровни моноцитов и В-клеток в месте воспаления понижены.

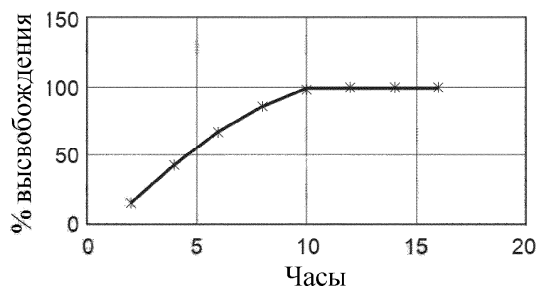
10. Способ по п.8, где уровни интерлейкина-8 (IL-8) в месте воспаления понижены.

11. Способ по п.8, где уровни нейтрофилов в месте воспаления понижены.

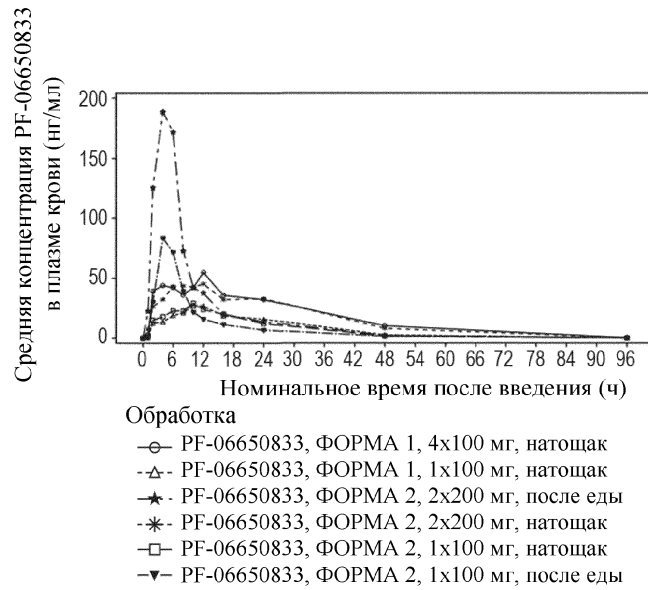
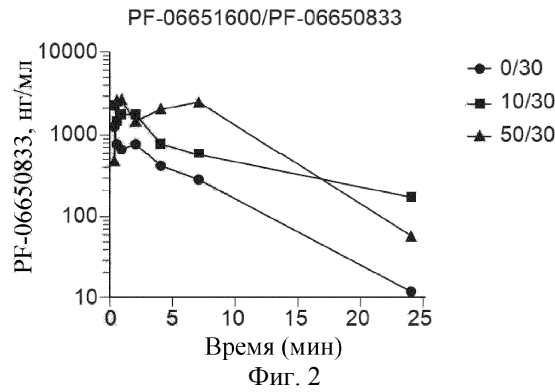
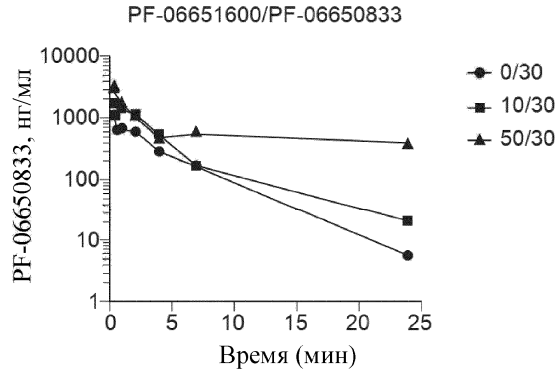
12. Способ по п.8, где уровни моноцитов, В-клеток, нейтрофилов и IL-8 в месте воспаления понижены.

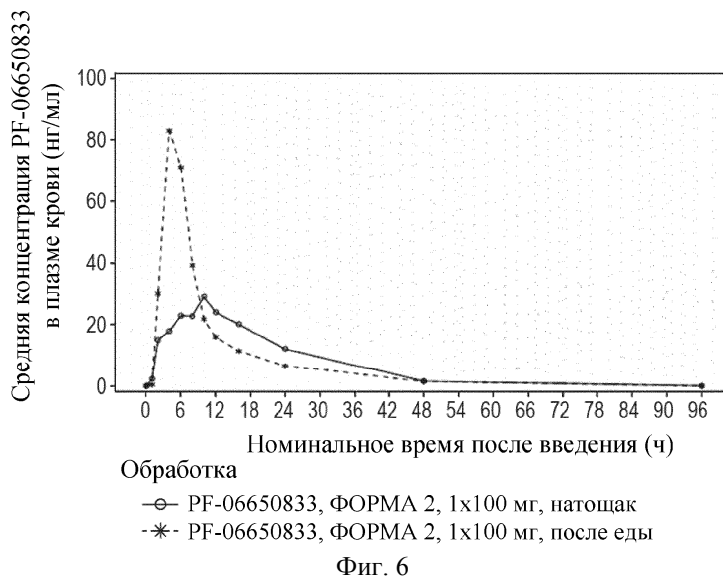
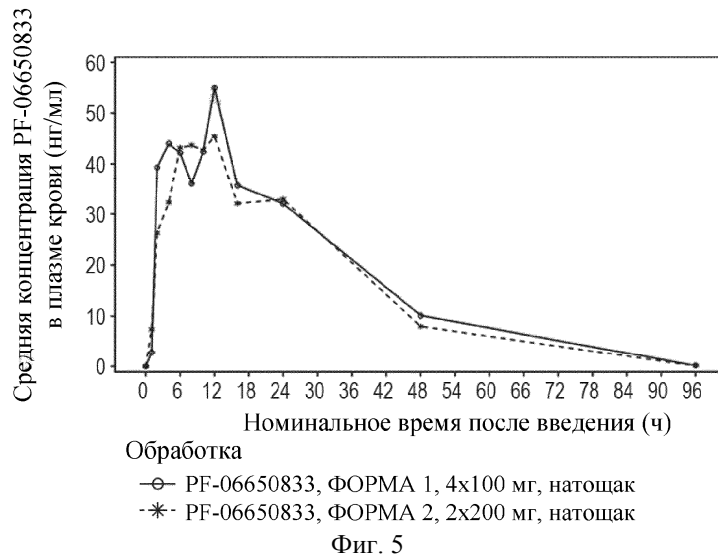
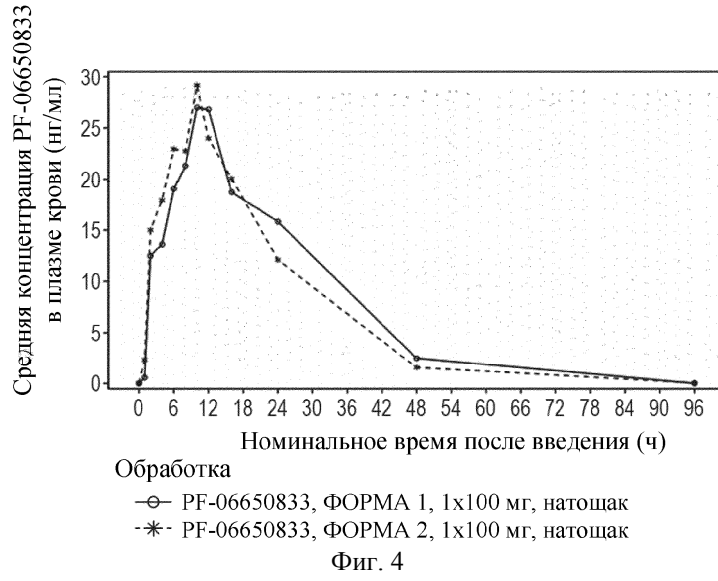


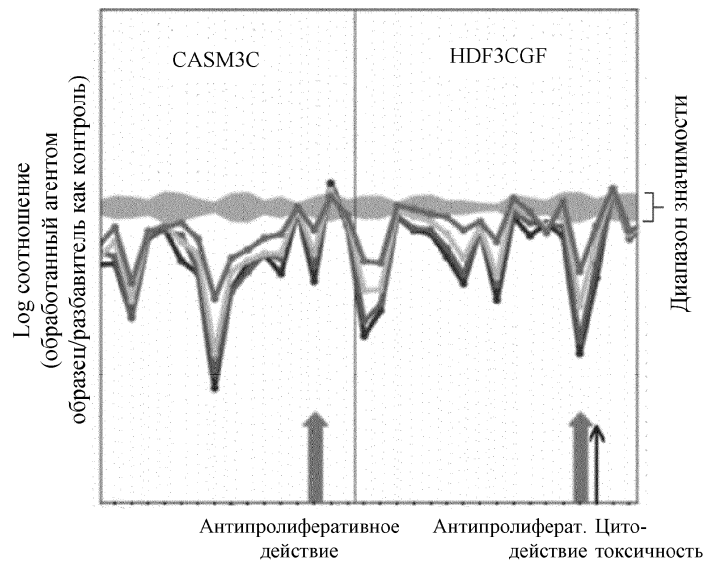
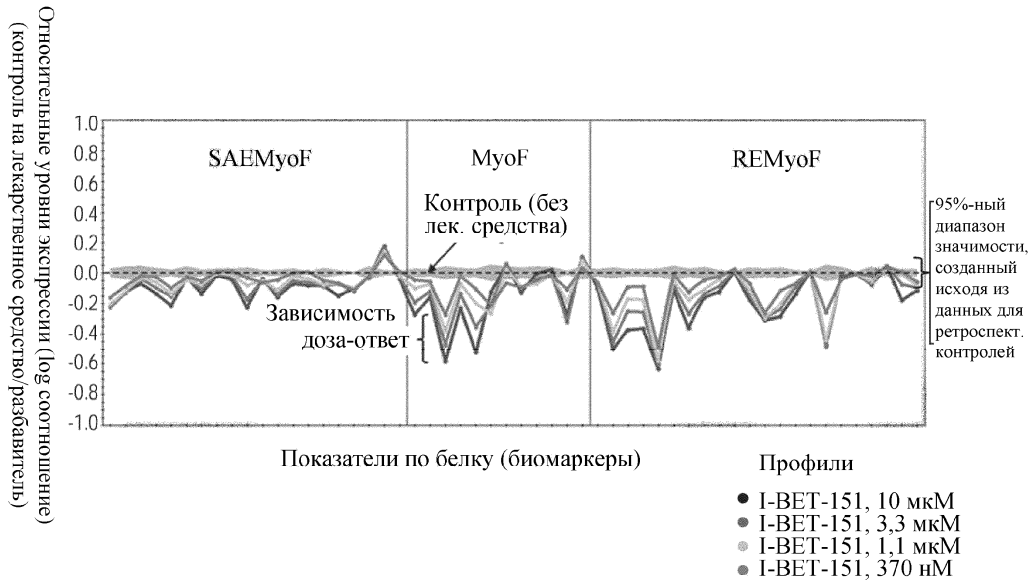
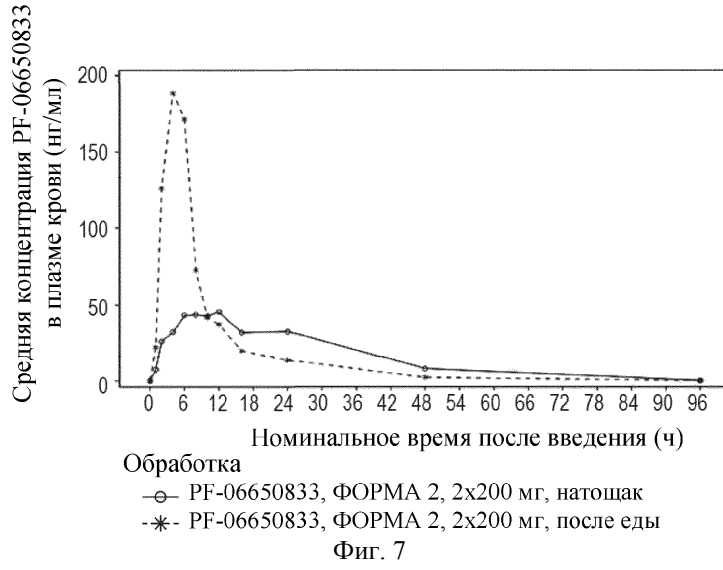
Фиг. 1А

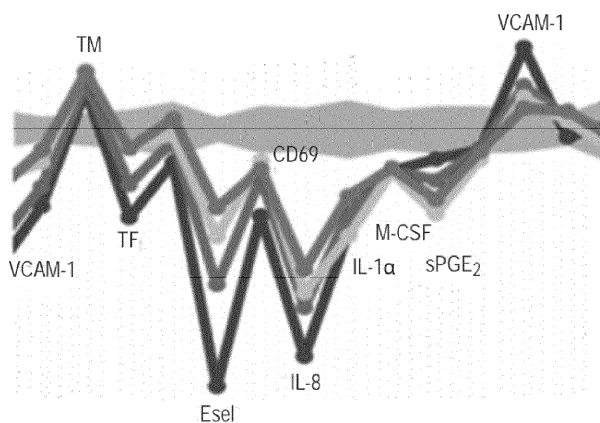


Фиг. 1В







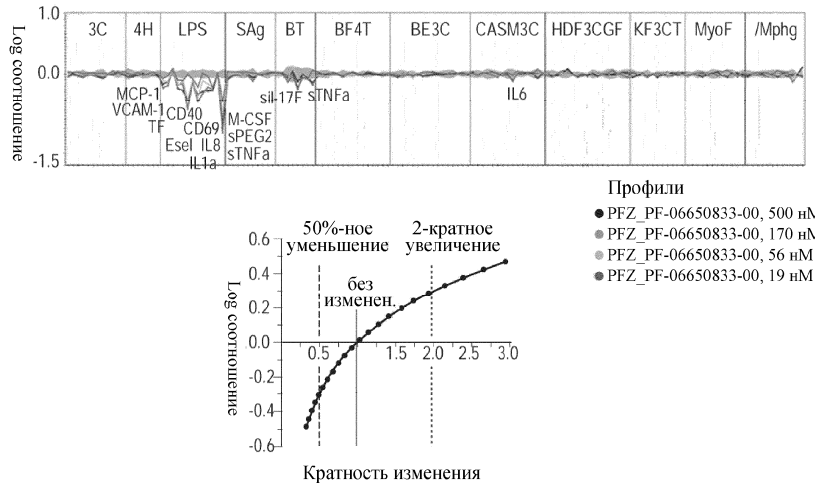


Фиг. 10

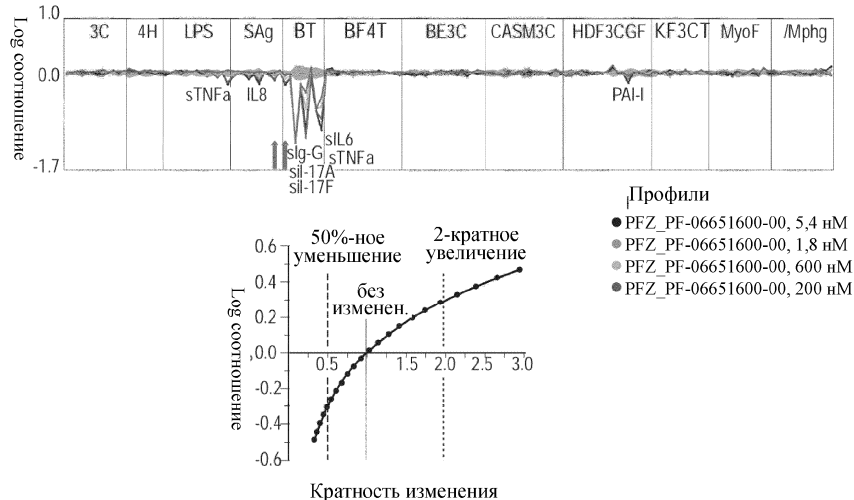
Название системы	Клетка(и)	Заболевание	Показатели
3С	Эндотелиальные клетки венул	Сердечно-сосудистое заболевание, хроническое воспаление	CCL2(хемокиновый лиганд 2 семейства С-С)/MCP-1, CD106/VCAM-1, CD141/тромбомодулин, CD142/тканевой фактор, CD54/ICAM-1, CD62E/ E-селектин, CD87/uPAR (рецептор активатора плазминогена урокиназного типа), CXCL9(хемокиновый лиганд 9 семейства С-Х-С)/MIG, HLA-DR (человеческий лейкоцитарный антиген, сублокус DR), пролиферация, SRB
4Н	Эндотелиальные клетки венул	Аллергия, астма, аутоиммунные заболевания	CCL2/MCP-1, CCL26/эотаксин-3, CD106/VCAM-1, CD62P/P-селектин, CD87/uPAR, SRB, VEGFR2 (рецептор 2 сосудистого эндотелиального фактора роста)
LPS	Мононуклеарные клетки периферической крови, эндотелиальные клетки венул	Сердечно-сосудистое заболевание, хроническое воспаление	CCL2/MCP-1, CD106/VCAM-1, CD141/тромбомодулин, CD142/тканевой фактор, CD40, CD62E/E-селектин, CD69, CXCL8/IL-8, IL-1 альфа, M-CSF, sPGE2, SRB, sTNF-альфа
SAg	Мононуклеарные клетки периферической крови, эндотелиальные клетки венул	Аутоиммунные заболевания, хроническое воспаление	CCL2/MCP-1, CD38, CD40, CD62E/E-селектин, CD69, CXCL8/IL-8, CXCL-9/MIG, PBMC цитотоксичность, пролиферация, SRB
BT	В-клетки, мононуклеарные клетки периферической крови	Аллергия, астма, аутоиммунные заболевания, онкология	Пролиферация В-клеток, PBMC цитотоксичность, секретируемый IgG, sIL-17A, sIL-17F, sIL-2, sIL-6, sTNF альфа
BF4T	Клетки бронхиального эпителия, фибробласты кожи	Аллергия, астма, фиброз, воспаление легких	CCL2/MCP-1, CCL26/эотаксин-3, CD106/VCAM-1, CD54/ICAM-1, CD90, CXCL8/IL-8, IL-1 альфа, кератин 8/18, MMP-1, MMP-3, MMP-9, PAI-1, SRB, tPA (тканевой активатор плазминогена), uPA
BE3C	Клетки бронхиального эпителия	COPD, воспаление легких	CD54/ICAM-1, CD87/uPAR, CXCL10/IP-10, CXCL11/I-TAC, CXCL8/IL-8, CXCL9/MIG, EGFR, HLA-DR, IL-1 альфа, кератин 8/18, MMP-1, MMP-9, PAI-1, SRB, tPA, uPA

CASM3C	Гладкомышечные клетки коронарных артерий	Воспаление сердечно-сосудистой системы, рестеноз	CCL2/MCP-1, CD106/VCAM-1, CD141/тромбомодулин, CD142/тканевой фактор, CD87/uPAR, CXCL8/IL-8, CXCL9/MIG, HLA-DR, IL-6, LDLR (рецептор липопротеинов низкой плотности), M-CSF, PAI-I, пролиферация, сывороточный амилоид A, SRB
HDF3CGF	Фибробласты кожи	Хроническое воспаление, фиброз	CCL2/MCP-1, CD106/VCAM-1, CD54/ICAM-1, коллаген I, коллаген III, CXCL10/IP-10, CXCL11/I-TAC, CXCL8/IL-8, CXCL9/MIG, EGFR, M-CSF, MMP-1, PAI-I, пролиферация_72 ч, SRB, TIMP-1, TIMP-2
KF3CT	Фибробласты кожи, кератиноциты	Дерматит, псориаз	CCL2/MCP-1, CD54/ICAM-1, CXCL10/IP-10, CXCL8/IL-8, CXCL9/MIG, IL-1 альфа, MMP-9, PAI-I, SRB, TIMP-2, uPA
MyoF	Фибробласты легких	Хроническое воспаление, фиброз, ремоделирование матрикса, заживление ран	Альфа-SM актин, bFGF, CD106/VCAM-1, коллаген I, коллаген III, коллаген IV, CXCL8/IL-8, декорин, MMP-1, PAI-I, SRB, TIMP-1
Mphg	Макрофаги, эндотелиальные клетки венул	Сердечно-сосудистое заболевание, хроническое воспаление, рестеноз	CCL2/MCP-1, CCL3/MIP-1 альфа, CD106/VCAM-1, CD40, CD62E/E-селектин, CD69, CXCL8/IL-8, IL-1 альфа, M-CSF, sIL-10, SRB, SRB-Mphg

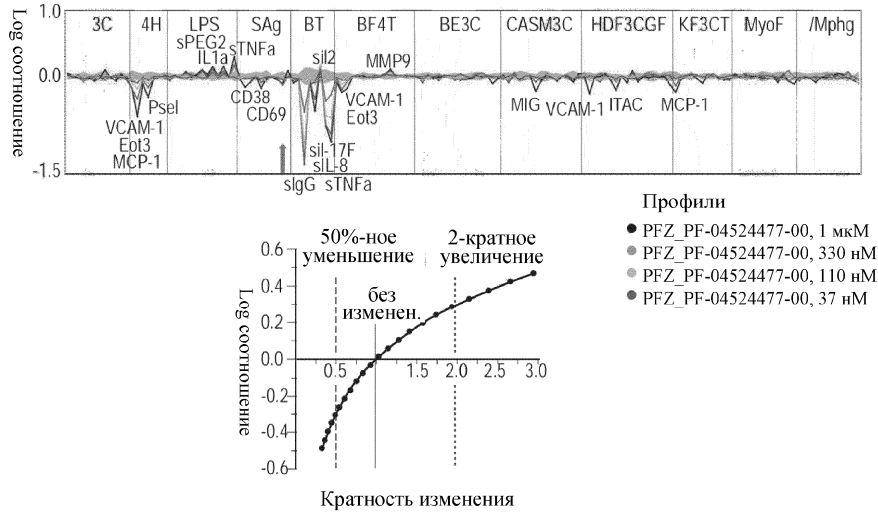
Фиг. 11



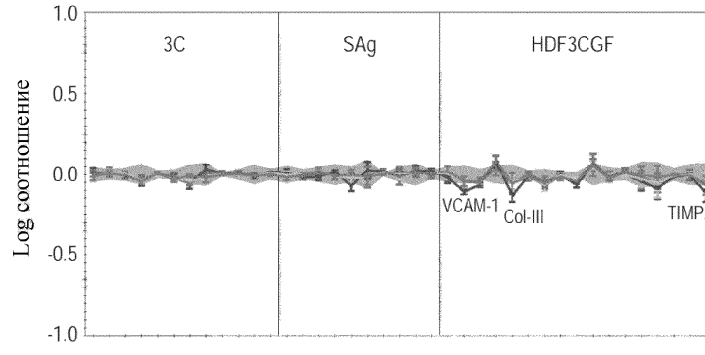
Фиг. 12



Фиг. 13

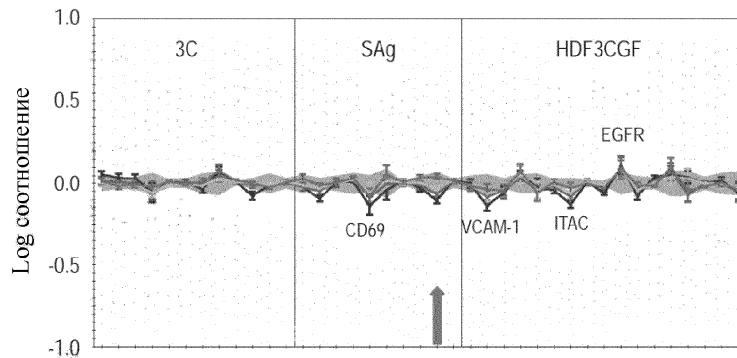


Фиг. 14



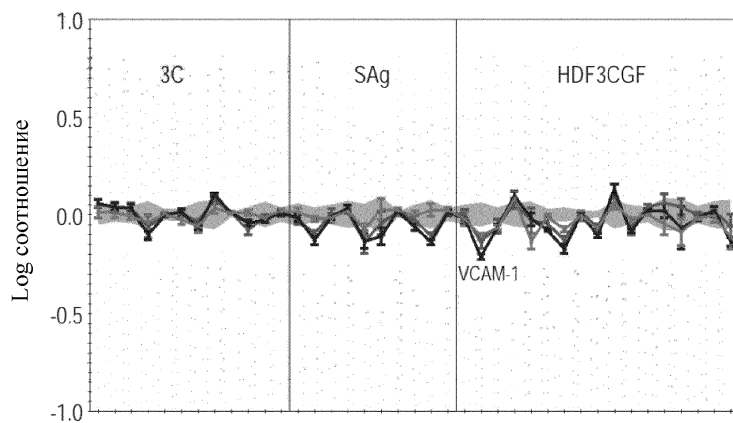
- Профили
- PFZ_PF-06650833-00_TI, 500 нМ
 - PFZ_PF-06650833-00_TI, 170 нМ
 - PFZ_PF-06650833-00_TI, 56 нМ
 - PFZ_PF-06650833-00_TI, 19 нМ

Фиг. 15



- Профили
- PFZ_PF-04524477-00, 1 мкМ
 - PFZ_PF-04524477-00, 330 нМ
 - PFZ_PF-04524477-00, 110 нМ
 - PFZ_PF-04524477-00, 37 нМ

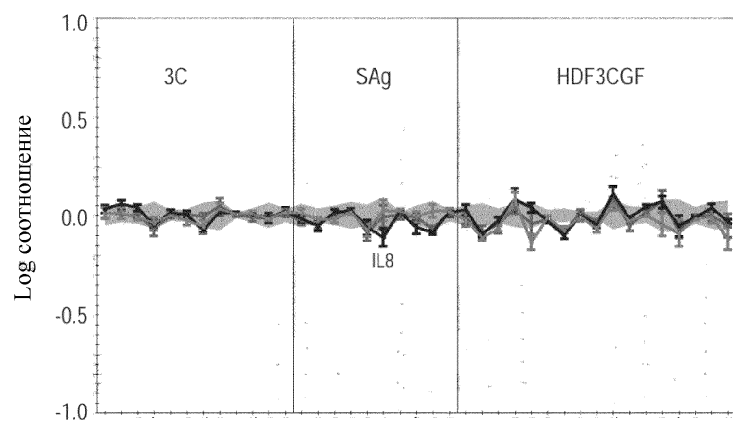
Фиг. 16



Профили

- PFZ_PF-04524477-00, 1 мкМ
- PFZ_PF-06650833-00_500 нМ+PF-04524477-00, 1 мкМ
- PFZ_PF-06650833-00_Т1, 500 нМ

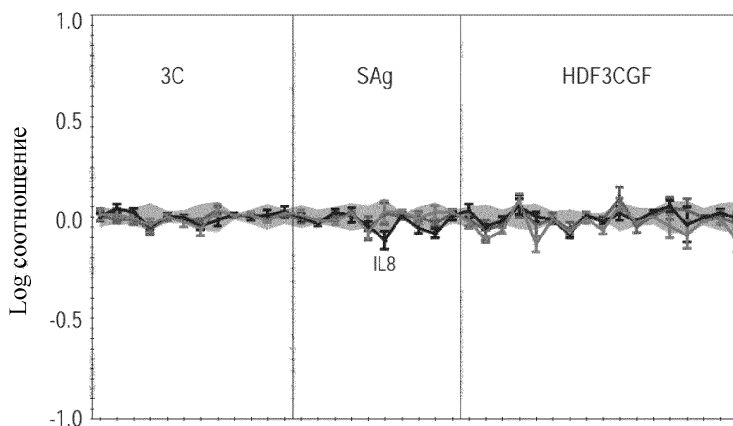
Фиг. 17



Профили

- PFZ_PF-04524477-00, 330 нМ
- PFZ_PF-06650833-00_500 нМ+PF-04524477-00, 330 нМ
- PFZ_PF-06650833-00_Т1, 500 нМ

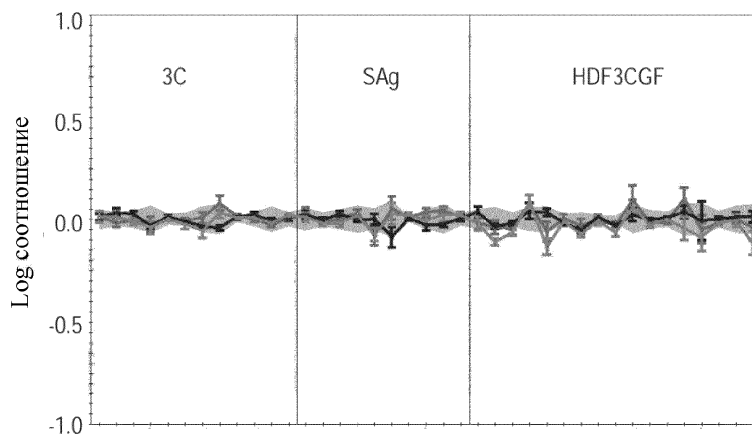
Фиг. 18



Профили

- PFZ_PF-04524477-00, 110 нМ
- PFZ_PF-06650833-00_500 нМ+PF-04524477-00, 110 нМ
- PFZ_PF-06650833-00_Т1, 500 нМ

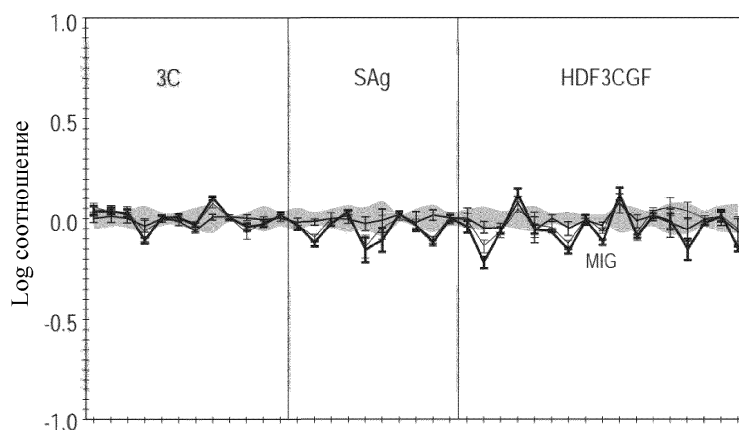
Фиг. 19



Профили

- PFZ_PF-04524477-00, 37 нМ
- PFZ_PF-06650833-00_500 нМ+PF-04524477-00, 37 нМ
- PFZ_PF-06650833-00_TI, 500 нМ

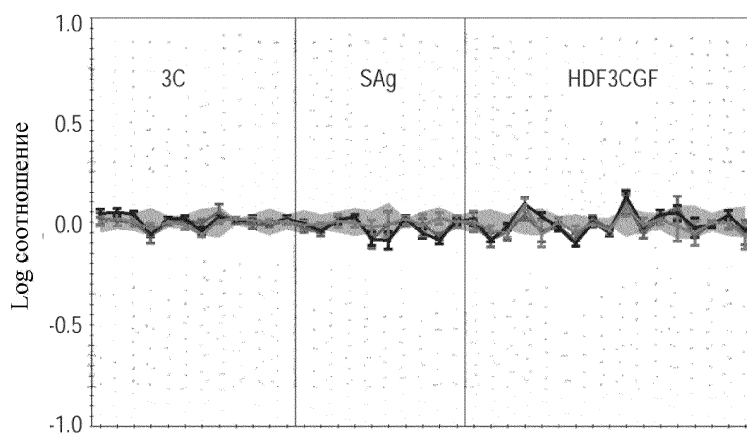
Фиг. 20



Профили

- PFZ_PF-04524477-00, 1 мкМ
- PFZ_PF-06650833-00_167 нМ+PF-04524477-00, 1 мкМ
- PFZ_PF-06650833-00_TI, 170 нМ

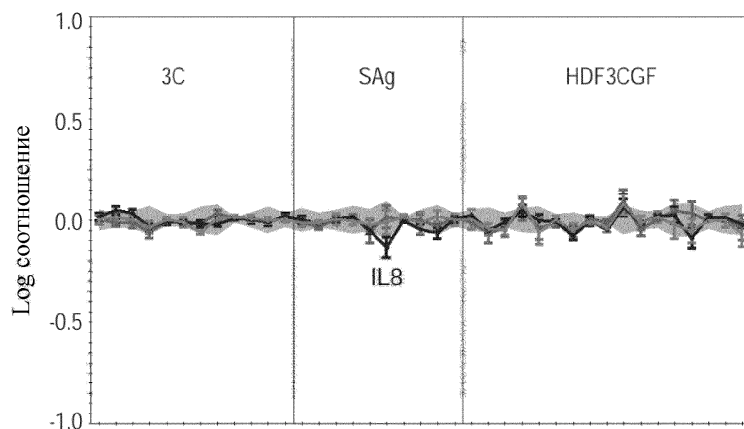
Фиг. 21



Профили

- PFZ_PF-04524477-00, 330 нМ
- PFZ_PF-06650833-00_167 нМ+PF-04524477-00, 330 нМ
- PFZ_PF-06650833-00_TI, 170 нМ

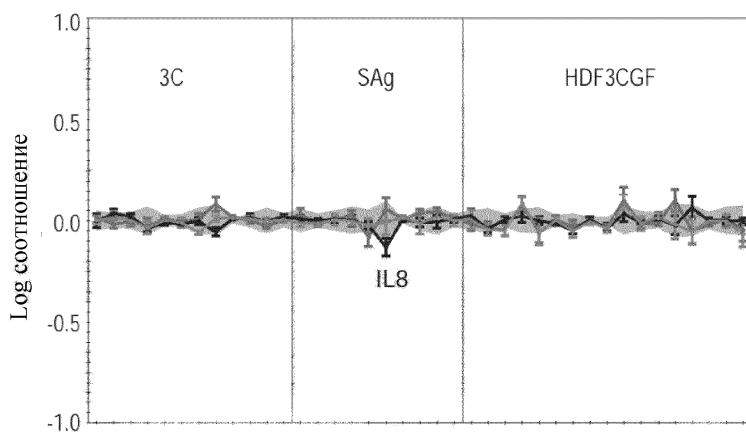
Фиг. 22



Профили

- PFZ_PF-04524477-00, 110 нМ
- PFZ_PF-06650833-00_167 нМ+PF-04524477-00, 110 нМ
- PFZ_PF-06650833-00_TI, 170 нМ

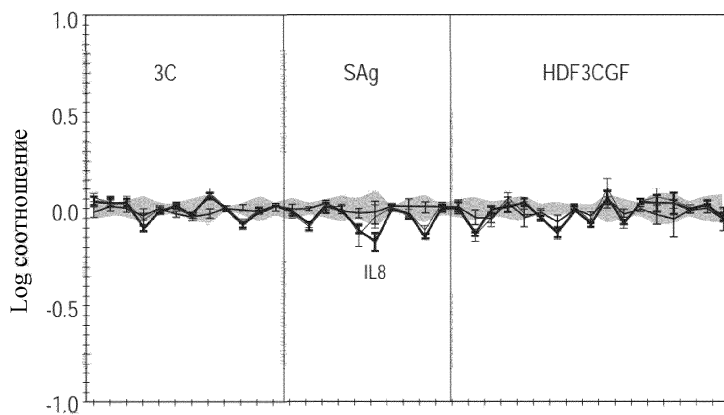
Фиг. 23



Профили

- PFZ_PF-04524477-00, 37 нМ
- PFZ_PF-06650833-00_167 нМ+PF-04524477-00, 37 нМ
- PFZ_PF-06650833-00_TI, 170 нМ

Фиг. 24

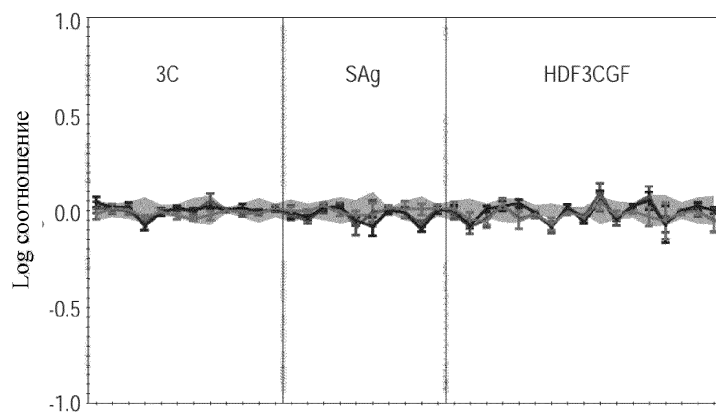


Профили

- PFZ_PF-04524477-00, 1 мкМ
- PFZ_PF-06650833-00_56 нМ+PF-04524477-00, 1 мкМ
- PFZ_PF-06650833-00_TI, 56 нМ

Фиг. 25

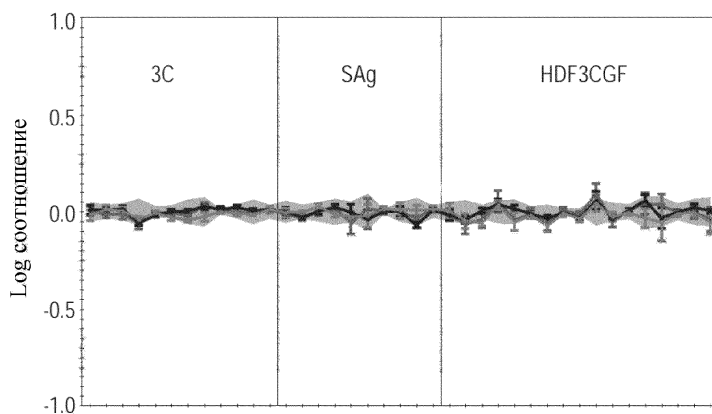
046639



Профили

- PFZ_PF-04524477-00, 330 нМ
- PFZ_PF-06650833-00_56 нМ+PF-04524477-00, 330 нМ
- PFZ_PF-06650833-00_T1, 56 нМ

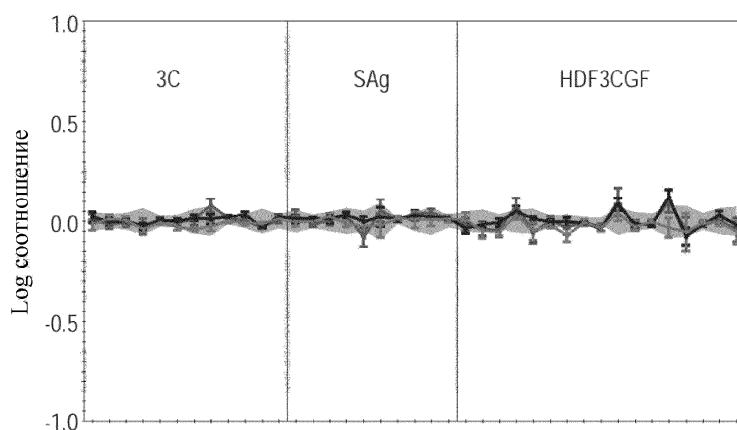
Фиг. 26



Профили

- PFZ_PF-04524477-00, 110 нМ
- PFZ_PF-06650833-00_56 нМ+PF-04524477-00, 110 нМ
- PFZ_PF-06650833-00_T1, 56 нМ

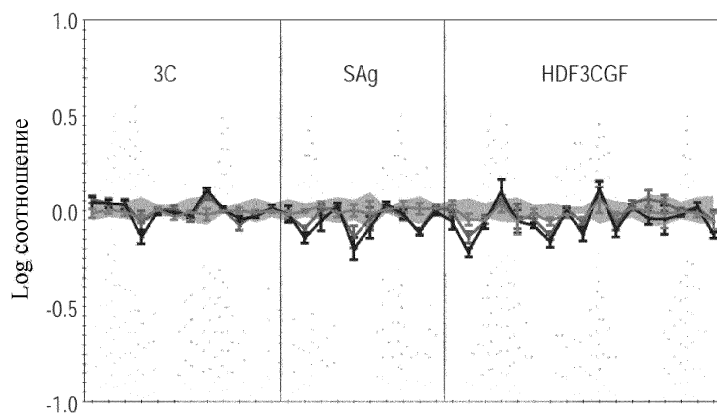
Фиг. 27



Профили

- PFZ_PF-04524477-00, 37 нМ
- PFZ_PF-06650833-00_56 нМ+PF-04524477-00, 37 нМ
- PFZ_PF-06650833-00_T1, 56 нМ

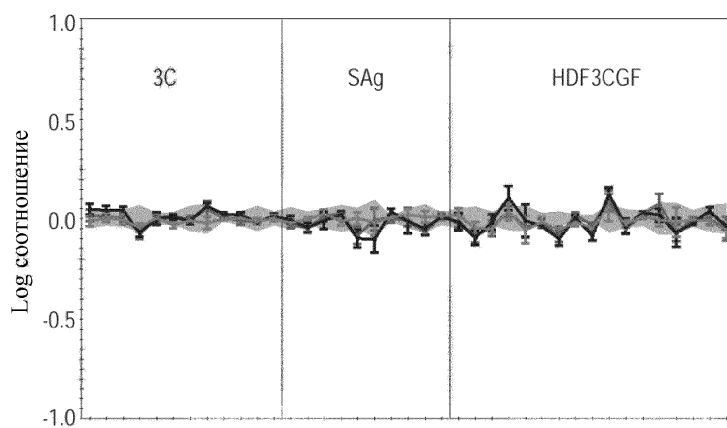
Фиг. 28



Профили

- PFZ_PF-04524477-00, 1 мкМ
- PFZ_PF-06650833-00_19 нМ+PF-04524477-00, 1 мкМ
- PFZ_PF-06650833-00_TI, 19 нМ

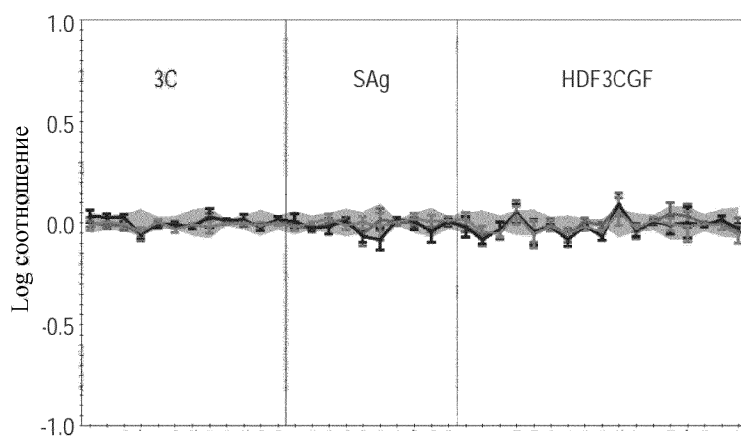
Фиг. 29



Профили

- PFZ_PF-04524477-00, 330 нМ
- PFZ_PF-06650833-00_19 нМ+PF-04524477-00, 330 нМ
- PFZ_PF-06650833-00_TI, 19 нМ

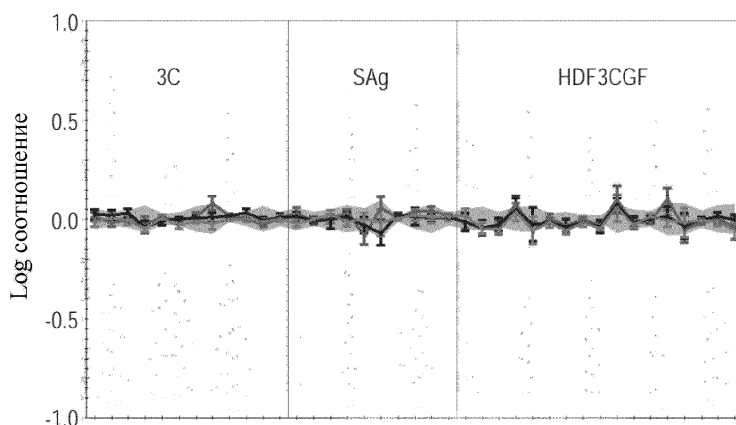
Фиг. 30



Профили

- PFZ_PF-04524477-00, 110 нМ
- PFZ_PF-06650833-00_19 нМ+PF-04524477-00, 110 нМ
- PFZ_PF-06650833-00_TI, 19 нМ

Фиг. 31



Профили

- PFZ_PF-04524477-00, 37 нМ
- PFZ_PF-06650833-00_19 нМ+PF-04524477-00, 37 нМ
- PFZ_PF-06650833-00_TI, 19 нМ

Фиг. 32

Соединение, доза (нМ)	3C, CCL2/ MCP-1	3C, CD106/ VCAM-1	3C, CD141/ тромбо-модулин	3C, CD142/ тканевой фактор	3C, 3CD54/ ICAM-1	3C, CD26E/ E-селектин
833, 500 нМ	0.0098199	0.009838588	-0.010313055	-0.041683253	0.000792849	-0.025035532
833, 170 нМ	0.000591144	0.01240643	-0.000909043	-0.03697271	0.000506346	-0.011626193
833, 56 нМ	-0.018579772	0.011136953	0.001822484	-0.04175796	-0.007418308	-0.02988091
833, 19 нМ	-0.015474344	0.004410627	-0.006544115	-0.04629442	0.00248346	-0.03433075
Tofa, 1000 нМ	0.055580158	0.03503253	0.030960193	-0.06042917	-0.002154872	0.004676273
Tofa, 330 нМ	0.014389145	0.004911519	-0.002722667	-0.064630136	-0.00304558	0.007169915
Tofa, 110 нМ	0.001579301	-0.014771374	-0.012983084	-0.06139743	-0.008737921	-0.007943584
Tofa, 37 нМ	0.010676852	-0.019403772	-0.009466931	-0.028469628	0.006111903	-0.007825035
833, 500 нМ						
Tofa, 1000 нМ	0.05418331	0.039819147	0.031494264	-0.10597872	-0.003475092	0.011944799
833, 500 нМ						
Tofa, 330 нМ	0.030936722	0.054907627	0.03675264	-0.04938582	0.01405761	0.004067095
833, 500 нМ						
Tofa, 110 нМ	-0.002230387	0.040093094	0.02197162	-0.049857523	0.001757385	-0.005511359
833, 500 нМ						
Tofa, 37 нМ	0.008364744	0.032563567	0.024292132	-0.032663774	0.009501794	-0.011831227
833, 167 нМ						
Tofa, 1000 нМ	0.037138976	0.03954503	0.02421232	-0.10978948	0.002026746	0.007464269
833, 167 нМ						
Tofa, 330 нМ	0.040065274	0.04688618	0.03423282	-0.056608513	0.013318845	0.012591504
833, 167 нМ						
Tofa, 110 нМ	0.013854882	0.044421904	0.031572748	-0.03754949	-0.007209875	-0.014436727
833, 167 нМ						
Tofa, 37 нМ	-0.003170234	0.033875216	0.017471453	-0.041250188	-0.012256943	-0.019634193
833, 56 нМ						
Tofa, 1000 нМ	0.038319636	0.028114313	0.029006816	-0.10511335	-0.011995607	0.016267454
833, 56 нМ						
Tofa, 330 нМ	0.03997493	0.012323026	0.016627533	-0.0809521	-0.011153657	0.010534882
833, 56 нМ						
Tofa, 110 нМ	0.009210713	0.006588269	0.012137016	-0.056732234	-0.017756026	-0.000504207
833, 56 нМ						
Tofa, 37 нМ	0.019208789	-0.003951591	-0.001535328	-0.025897522	0.001683894	-0.000237886
833, 19 нМ						
Tofa, 1000 нМ	0.0371	0.03312846	0.02864353	-0.1390118	-0.005064673	-0.011882501
833, 19 нМ						
Tofa, 330 нМ	0.04425196	0.039928745	0.03777506	-0.076267354	-0.001833675	0.00672801
833, 19 нМ						
Tofa, 110 нМ	0.029643275	0.02244713	0.024052653	-0.057537284	-0.007910606	-0.013166308
833, 19 нМ						
Tofa, 37 нМ	0.023037096	0.018443858	0.028833108	-0.040772825	-0.011296674	-0.002481747

833 = 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метокси-изохинолин-6-карбоксамид; Tofa = тофацитиниб; выделенные **жирным шрифтом** значения \log_{10} молярных соотношений выходят за границы диапазона значимости

Фиг. 33

Соединение, доза (нМ)	3С, CD87/ uPAR	3С, CXCL8/IL-8	3С, CXCL9/MIG	3С, HLA-DR	3С, проли- ферация	3С, SRB
833, 500 нМ	-0.05896924	0.032311913	0.005572187	0.007492634	-0.019230368	0.015883213
833, 170 нМ	-0.06308659	0.007328928	0.012643075	0.005712475	-0.004057803	0.003957038
833, 56 нМ	-0.04280014	-0.027404191	0.000413116	-0.008639678	-0.013598926	0.010882154
833, 19 нМ	-0.011233145	-0.023212347	-0.002927346	0.000817737	-0.01456467	0.000578272
Tofa, 1000 нМ	-0.04145447	0.07942544	0.007081722	-0.07913477	-0.015338814	0.005201793
Tofa, 330 нМ	-0.007855119	0.046128783	0.002666176	-0.013074063	-0.016891252	0.00644299
Tofa, 110 нМ	-0.018338751	0.0301367	0.005660188	-0.001689356	-0.010331372	0.008174727
Tofa, 37 нМ	0.006080813	0.07727348	0.017970853	-0.002506638	-0.030917902	0.00295866
833, 500 нМ						
Tofa, 1000 нМ	-0.06513496	0.100658834	0.004955684	-0.0451646	-0.028914696	0.005698697
833, 500 нМ						
Tofa, 330 нМ	-0.07602035	0.014108369	0.011081685	0.005177002	-0.013791904	0.021306692
833, 500 нМ						
Tofa, 110 нМ	-0.048208848	-0.018888993	0.008824329	0.001988777	0.004538668	0.025122594
833, 500 нМ						
Tofa, 37 нМ	-0.03534871	-0.044616282	0.010172234	0.021624586	-0.008420702	0.006814658
833, 167 нМ						
Tofa, 1000 нМ	-0.03028169	0.104450084	0.002859443	-0.04085982	-0.028315531	0.015276402
833, 167 нМ						
Tofa, 330 нМ	-0.04472296	0.021241037	0.007113614	0.010489655	-0.007658782	0.01320688
833, 167 нМ						
Tofa, 110 нМ	-0.018908653	-0.02204106	0.00509187	0.000211676	-0.010714516	0.01733611
833, 167 нМ						
Tofa, 37 нМ	-0.003473636	-0.057403944	0.007145503	0.014977944	-0.005002538	0.016004473
833, 56 нМ						
Tofa, 1000 нМ	-0.037990805	0.06528671	0.006243739	-0.08484166	-0.011673859	0.005574524
833, 56 нМ						
Tofa, 330 нМ	-6.89712E-05	0.022250494	-0.001632001	0.01472842	-0.006328629	0.007309721
833, 56 нМ						
Tofa, 110 нМ	0.001322701	0.023101898	0.009387787	0.019938529	0.001754124	0.010513952
833, 56 нМ						
Tofa, 37 нМ	0.013037994	0.008470341	0.020397842	0.032792512	-0.027916547	0.019265775
833, 19 нМ						
Tofa, 1000 нМ	-0.02718089	0.10357505	0.010100979	-0.046556365	-0.032325666	0.011372605
833, 19 нМ						
Tofa, 330 нМ	-0.01694714	0.05839448	0.019956876	0.012501329	-0.019621447	0.006690804
833, 19 нМ						
Tofa, 110 нМ	-0.02137684	0.022838261	0.00883227	0.012087183	-0.022959925	0.014547108
833, 19 нМ						
Tofa, 37 нМ	0.004462639	0.005349171	0.012753264	0.032804485	-0.007849136	0.007927759

833 = 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метокси-изохинолин-6-карбоксамид; Tofa = тофацитиниб; выделенные **жирным шрифтом** значения \log_{10} молярных соотношений выходят за границы диапазона значимости

Фиг. 34

Соединение, доза (нМ)	SAg, CCL2/ MCP-1	SAg, CD38	SAg, CD40	SAg, CD62E/ E-селлктин	SAg, CD69	SAg, CXCL8/IL-8
833, 500 нМ	0.010061204	-0.021707192	-0.019831102	0.015517626	-0.07695246	0.025335226
833, 170 нМ	-0.014877741	-0.016929122	0.002754653	-0.004147775	-0.02747931	-0.011405818
833, 56 нМ	-0.004629599	-0.005708902	0.02444674	-0.014357919	-0.02747931	-0.02246841
833, 19 нМ	-0.02191236	-0.002820482	0.019920975	-0.016796157	-0.001892818	-0.019388407
Tofa, 1000 нМ	-0.026780041	-0.09813011	0.002813261	0.010632772	-0.1395281	-0.044594858
Tofa, 330 нМ	-0.028219638	-0.052361134	0.009327727	0.02527236	-0.085612975	-0.006521232
Tofa, 110 нМ	-0.013909661	-0.032048155	-0.001633982	0.018685488	-0.05724016	0.014057253
Tofa, 37 нМ	0.027962493	-0.015270722	-0.000333388	0.030158445	-0.082867846	0.0539755
833, 500 нМ Tofa, 1000 нМ	-0.017182138	-0.13011855	-0.014324991	0.032967217	-0.13514861	-0.11092095
833, 500 нМ Tofa, 330 нМ	-0.017822875	-0.05507959	0.012935311	0.025841938	-0.061969917	-0.11226503
833, 500 нМ Tofa, 110 нМ	-0.003373846	-0.03427838	0.01904683	0.005791709	-0.04793242	-0.11686225
833, 500 нМ Tofa, 37 нМ	0.0207653	-0.003722976	0.024892557	-0.005897826	-0.001358795	-0.08986888
833, 167 нМ Tofa, 1000 нМ	-0.033722475	-0.12660308	-0.022152545	0.030653426	-0.15731035	-0.109699085
833, 167 нМ Tofa, 330 нМ	-0.009757648	-0.044182435	0.006751078	0.02326426	-0.08222444	-0.09018862
833, 167 нМ Tofa, 110 нМ	0.00063904	-0.019242423	0.007186417	0.011836879	-0.049718417	-0.13644396
833, 167 нМ Tofa, 37 нМ	0.006293098	-0.003497177	0.005121944	-0.002331123	-0.027337637	-0.13138756
833, 56 нМ Tofa, 1000 нМ	-0.020521538	-0.08206115	0.014435614	-0.016853245	-0.10924709	-0.17438857
833, 56 нМ Tofa, 330 нМ	-0.011388971	-0.036741607	0.014621005	0.016761126	-0.053914532	-0.08413486
833, 56 нМ Tofa, 110 нМ	-0.00103408	-0.02895801	0.002036072	0.020129738	-0.005245425	-0.039241027
833, 56 нМ Tofa, 37 нМ	0.008725758	0.008544845	0.011113705	0.030235289	-0.003901275	0.020200051
833, 19 нМ Tofa, 1000 нМ	-0.021602903	-0.14401804	-0.053134482	0.020278268	-0.20046441	-0.09065926
833, 19 нМ Tofa, 330 нМ	-0.00970292	-0.045706373	-0.013077062	0.017974732	-0.10111336	-0.103058964
833, 19 нМ Tofa, 110 нМ	0.004575472	-0.028425192	-0.019584212	0.007432396	-0.068617016	-0.08189551
833, 19 нМ Tofa, 37 нМ	0.011131828	-0.00846095	-0.003711169	0.010534512	-0.031751093	-0.072654076

833 = 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метокси-изохинолин-6-карбоксамид; Tofa = тофацитиниб; выделенные **жирным шрифтом** значения \log_{10} молярных соотношений выходят за границы диапазона значимости

Фиг. 35

Соединение, доза (нМ)	SAg, CXCL9/MIG	SAg, PBMC Цитотоксич- ность	SAg Пролифе- рация	SAg, SRB	HDF3CGF, CCL2/MCP-1	HDF3CGF, CD106/VCAM-
833, 500 нМ	0.021326926	-0.009327157	0.021112718	0.018903216	-0.022416625	-0.11282101
833, 170 нМ	0.012354104	-0.015239545	0.016178325	4.30762E05	0.002718373	-0.044812344
833, 56 нМ	0.011720934	0.006270726	0.004699945	0.009733511	0.004628351	-0.047466945
833, 19 нМ	0.003519046	0.018420955	0.006731098	0.008573564	0.01535647	-0.048515353
Tofa, 1000 нМ	0.008347209	-0.029992778	-0.109659486	0.011624949	-0.003049803	-0.14016402
Tofa, 330 нМ	-0.001710707	-0.012730219	-0.07001088	0.009838807	-0.016452594	-0.08677038
Tofa, 110 нМ	0.003322836	0.000722315	-0.034610007	0.011624949	-0.016674936	-0.0658463
Tofa, 37 нМ	0.006889789	0.033297684	0.04275772	0.014238355	-0.018116383	-0.04099324
833, 500 нМ						
Tofa, 1000 нМ	0.015609533	-0.06081695	-0.14156678	0.009101196	-0.020987283	-0.21372259
833, 500 нМ						
Tofa, 330 нМ	0.018303873	-0.061289884	-0.086173944	0.014550909	0.026904123	-0.0943195
833, 500 нМ						
Tofa, 110 нМ	0.004001019	-0.058619432	-0.081883594	0.001226001	0.028875804	-0.05240148
833, 500 нМ						
Tofa, 37 нМ	0.002053507	-0.030229656	-0.024213796	0.003047844	0.03422604	-0.03522501
833, 167 нМ						
Tofa, 1000 нМ	0.022619458	-0.03693215	-0.12205637	-0.002007778	-0.042187814	-0.21879746
833, 167 нМ						
Tofa, 330 нМ	0.017370671	-0.05543995	-0.08726321	0.000796219	0.014663243	-0.08672126
833, 167 нМ						
Tofa, 110 нМ	-0.003817045	-0.04605972	-0.06451883	0.002833906	0.02206106	-0.052477136
833, 167 нМ						
Tofa, 37 нМ	0.003265591	-0.010474264	-0.007023389	0.005819492	0.023840345	-0.044084422
833, 56 нМ						
Tofa, 1000 нМ	0.000385464	-0.02501502	-0.14608453	0.000796219	0.004054992	-0.13223684
833, 56 нМ						
Tofa, 330 нМ	-0.002099693	-0.013331966	-0.096461035	-0.001683314	-0.000685413	-0.07994631
833, 56 нМ						
Tofa, 110 нМ	0.003894867	-0.00053542	-0.0680915	0.006880818	-0.018825758	-0.042706203
833, 56 нМ						
Tofa, 37 нМ	0.005289098	0.027912872	0.019115007	0.014863239	-0.035797574	-0.020357313
833, 19 нМ						
Tofa, 1000 нМ	0.03218127	-0.018943246	-0.114615254	-0.00537484	-0.05945263	-0.21904166
833, 19 нМ						
Tofa, 330 нМ	0.030187296	-0.013876994	-0.052479222	0.004542467	-0.01837898	-0.09749711
833, 19 нМ						
Tofa, 110 нМ	0.012746367	0.00477905	-0.04466474	0.002191458	-0.021304509	-0.08316626
833, 19 нМ						
Tofa, 37 нМ	0.017964039	0.010397712	0.003536716	0.006350479	-0.01680578	-0.046764433

833 = 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метокси-изохинолин-6-карбоксамид; Tofa = тофацитиниб; выделенные **жирным шрифтом** значения \log_{10} мольных соотношений выходят за границы диапазона значимости

Фиг. 36

Соединение, доза (нМ)	HDF3CGF, CD54/ICAM-1	HDF3CGF, коллаген I	HDF3CGF, коллаген II	HDF3CGF, CXCL10/ IP-10	HDF3CGF, CXCL11/ I-TAC	HDF3CGF, CXCL8/IL-8
833, 500 нМ	-0.0684109	0.080710955	-0.1364715	-0.010474525	-0.07556566	-0.006810378
833, 170 нМ	-0.049598787	0.08257636	-0.05826767	0.000547812	-0.051746972	-0.009421872
833, 56 нМ	-0.057992544	0.0317054	-0.050722804	-0.019140739	-0.07124312	-0.008836933
833, 19 нМ	-0.054771632	0.03395749	-0.05826767	-0.017189775	-0.058088943	-0.019930314
Tofa, 1000 нМ	-0.061838143	0.05481533	-0.032354645	-0.042182017	-0.13180476	0.005642207
Tofa, 330 нМ	-0.049092658	0.032970205	-0.043028805	-0.021676335	-0.08714689	0.012137632
Tofa, 110 нМ	-0.040615644	0.051355217	-0.044792283	-0.0104895	-0.06185056	0.006178984
Tofa, 37 нМ	-0.045604765	0.07908447	-0.062509425	0.001685053	-0.03302486	-0.005524999
833, 500 нМ						
Tofa, 1000 нМ	-0.06420869	0.09593735	-0.024000276	-0.078668475	-0.17450021	-0.001993513
833, 500 нМ						
Tofa, 330 нМ	-0.029175181	0.080317214	0.037277933	-0.030296944	-0.10164877	-0.001669968
833, 500 нМ						
Tofa, 110 нМ	-0.017521525	0.049878918	-0.002439627	-0.014476089	-0.08501159	0.006841975
833, 500 нМ						
Tofa, 37 нМ	-0.023958767	0.03837269	0.032530088	-0.018759003	-0.053846978	0.008986227
833, 167 нМ						
Tofa, 1000 нМ	-0.06322675	0.1202751	-0.054478854	-0.063407965	-0.15723166	-0.004735326
833, 167 нМ						
Tofa, 330 нМ	-0.02354767	0.0870112	0.025836838	-0.025263622	-0.103817694	-0.003095373
833, 167 нМ						
Tofa, 110 нМ	-0.011799189	0.042421207	-0.006224229	-0.008681307	-0.07951788	-0.008055809
833, 167 нМ						
Tofa, 37 нМ	0.002053812	0.021395752	-0.002749064	-0.013917268	-0.052612413	0.001252559
833, 56 нМ						
Tofa, 1000 нМ	-0.009704586	0.007004902	0.030553775	-0.052145824	-0.12555905	0.00313318
833, 56 нМ						
Tofa, 330 нМ	0.007177012	0.020492502	0.03457493	-0.013381777	-0.08347062	0.017727049
833, 56 нМ						
Tofa, 110 нМ	0.003021184	0.033299547	0.014789431	-0.012207519	-0.035964977	-0.005445242
833, 56 нМ						
Tofa, 37 нМ	-0.009001528	0.049561914	0.010607223	-0.00527966	-0.003923853	-0.011423925
833, 19 нМ						
Tofa, 1000 нМ	-0.06661654	0.09574731	-0.057724383	-0.08025697	-0.1620775	-0.005967553
833, 19 нМ						
Tofa, 330 нМ	-0.020877691	0.10197521	-0.012711689	-0.039316118	-0.103380546	0.002122646
833, 19 нМ						
Tofa, 110 нМ	-0.03555493	0.04188358	-0.048434645	-0.022176007	-0.08223227	-0.019952804
833, 19 нМ						
Tofa, 37 нМ	-0.029041402	0.045952946	-0.027829299	-0.0181032	-0.04147239	-0.01877001

833 = 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метокси-изохинолин-6-карбоксамид; Tofa = тофацитиниб; выделенные **жирным шрифтом** значения \log_{10} молярных соотношений выходят за границы диапазона значимости

Фиг. 37

Соединение, доза (нМ)	HDF3CGF, CXCL9/MIG	HDF3CGF, EGFR	HDF3CGF, M-CSF	HDF3CGF, MMP-1	HDF3CGF, PAI-1	HDF3CGF, пролифера- ция, 72 часа
833, 500 нМ	-0.0674175	0.058131333	-0.030395368	-0.002263677	-0.04698292	-0.08889167
833, 170 нМ	-0.041214	0.07582245	-0.015300592	0.012188418	-0.021444017	-0.056244038
833, 56 нМ	-0.037962228	0.04203375	-0.027689375	-0.003824901	-0.033939715	-0.05538558
833, 19 нМ	-0.046816453	0.055240702	-0.02823893	0.011455324	-0.008972747	-0.01920085
Tofa, 1000 нМ	-0.06652256	0.10683968	-0.08089416	0.036796097	0.0576722	0.037526775
Tofa, 330 нМ	-0.032604404	0.08895896	-0.051152524	0.016445568	0.069946654	-0.072528705
Tofa, 110 нМ	-0.015300512	0.09036492	-0.047705118	0.000950985	0.040690884	0.03181137
Tofa, 37 нМ	-0.03150608	0.096440166	-0.018942265	-0.014879596	0.10088122	-0.051458377
833, 500 нМ Tofa, 1000 нМ	-0.10761854	0.12438074	-0.08513246	0.02073426	0.017626898	-0.06756123
833, 500 нМ Tofa, 330 нМ	-0.050635073	0.10811275	-0.014829881	0.044589907	0.06702408	-0.053161494
833, 500 нМ Tofa, 110 нМ	-0.02603133	0.015358698	-0.020830264	0.0254446	0.050883647	-0.039058693
833, 500 нМ Tofa, 37 нМ	-0.03195168	0.021764107	-0.003118033	0.004509551	0.03313817	-0.008292271
833, 167 нМ Tofa, 1000 нМ	-0.11897895	0.12499254	-0.09155914	0.014813137	-0.014121091	-0.15414338
833, 167 нМ Tofa, 330 нМ	-0.052370958	0.12315454	-0.023669738	0.035248596	0.040497616	-0.027163936
833, 167 нМ Tofa, 110 нМ	-0.048477072	0.06111619	-0.015708957	0.0181766	0.022086697	-0.090376444
833, 167 нМ Tofa, 37 нМ	-0.039219715	0.03257723	-0.011222387	0.004552768	-0.024632644	0.059927788
833, 56 нМ Tofa, 1000 нМ	-0.0864255	0.055125825	-0.073597655	0.033705667	0.025051348	0.02388142
833, 56 нМ Tofa, 330 нМ	-0.056815576	0.048410393	-0.04487264	0.019556476	0.047805715	-0.07270717
833, 56 нМ Tofa, 110 нМ	-0.03251346	0.056988828	-0.036913183	0.003492695	0.055343285	-0.03462121
833, 56 нМ Tofa, 37 нМ	-0.03889242	0.08551777	-0.016164891	-0.018977549	0.12401467	-0.0790001
833, 19 нМ Tofa, 1000 нМ	-0.1242566	0.11127919	-0.10397274	0.014105602	-0.04263053	-0.048916157
833, 19 нМ Tofa, 330 нМ	-0.084902585	0.11890978	-0.0400263	0.025506375	0.015789151	-0.07057042
833, 19 нМ Tofa, 110 нМ	-0.06794638	0.086641155	-0.037540633	0.004304208	-0.013163079	-6.03984E05
833, 19 нМ Tofa, 37 нМ	-0.039354064	0.069310665	-0.01960768	-0.000391031	0.011548086	-0.036423605

833 = 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метокси-изохинолин-6-карбоксамид; Tofa = тофациитиниб; выделенные **жирным шрифтом** значения \log_{10} молярных соотношений выходят за границы диапазона значимости

Фиг. 38

Соединение, доза (нМ)	HDF3CGF, SRB	HDF3CGF, TIMP-1	HDF3CGF, TIMP-2
833, 500 нМ	-0.01961261	-0.007018396	-0.1175797
833, 170 нМ	-0.004512625	-0.004322372	-0.06746954
833, 56 нМ	-0.011143204	-0.005415614	-0.055367824
833, 19 нМ	-0.00633651	-0.012136104	-0.056862228
Tofa, 1000 нМ	-0.005073005	0.012740687	-0.058041774
Tofa, 330 нМ	-0.004792725	-0.00298061	-0.05258872
Tofa, 110 нМ	-0.003533697	-0.003432991	-0.038389046
Tofa, 37 нМ	-0.023251766	0.003815116	-0.045215778
833, 500 нМ Tofa, 1000 нМ	-0.020628504	0.020567466	-0.13928014
833, 500 нМ Tofa, 330 нМ	-0.011143204	0.037750863	-0.031482745
833, 500 нМ Tofa, 110 нМ	-0.00563411	0.01802205	-0.00959077
833, 500 нМ Tofa, 37 нМ	-0.001026537	0.010360008	0.010431498
833, 167 нМ Tofa, 1000 нМ	-0.02339797	0.010603533	-0.1513739
833, 167 нМ Tofa, 330 нМ	-0.016579108	0.03160885	-0.038718432
833, 167 нМ Tofa, 110 нМ	0.010215298	0.010230072	-0.02186799
833, 167 нМ Tofa, 37 нМ	-0.000748856	0.000123056	-0.005734245
833, 56 нМ Tofa, 1000 нМ	-0.010149232	0.02178715	-0.04689139
833, 56 нМ Tofa, 330 нМ	-0.001582434	0.019137505	-0.002019797
833, 56 нМ Tofa, 110 нМ	-0.005493765	0.021264847	0.001169597
833, 56 нМ Tofa, 37 нМ	-0.02019283	0.027897106	-0.021732166
833, 19 нМ Tofa, 1000 нМ	-0.026479647	0.018388873	-0.12794739
833, 19 нМ Tofa, 330 нМ	-0.025743928	0.035947982	-0.03848313
833, 19 нМ Tofa, 110 нМ	-0.013709627	0.013692538	-0.028024418
833, 19 нМ Tofa, 37 нМ	-0.002975298	0.011284678	-0.003883911

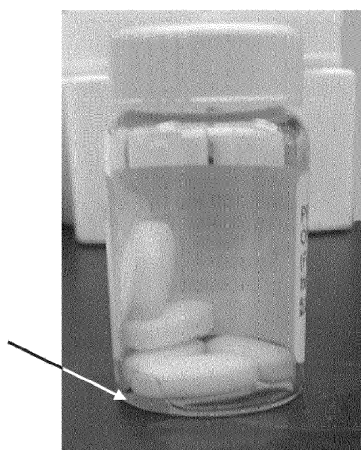
833 = 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метокси-изохинолин-6-карбоксамид; Tofa = тофацитиниб; выделенные **жирным шрифтом** значения \log_{10} молярных соотношений выходят за границы диапазона значимости

Фиг. 39

Границы диапазона значимости значений \log_{10} соотношений
для систем ЗС, SAg и HDF3CGF

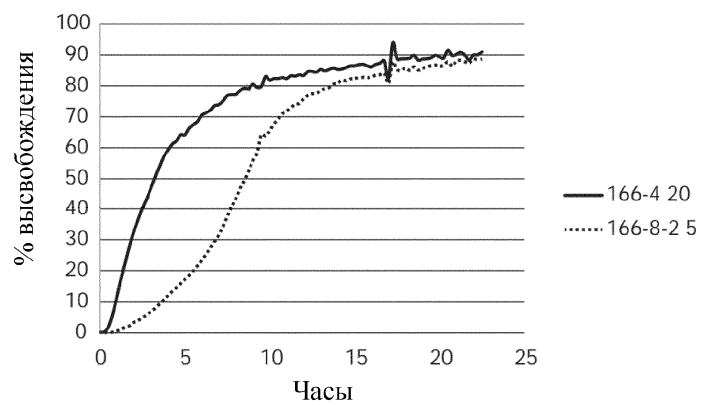
ЗС, CCL2/ MCP-1	ЗС, CD106/ VCAM-1	ЗС, CD141/тром- бомодулин	ЗС, CD142/ткане- вой фактор	ЗС, CD54/ ICAM-1	ЗС, CD62E/ E-селектин	ЗС, CD87/ uPAR
-0.05043 -0.05043	-0.03503 -0.03503	-0.04202 -0.04202	-0.06642 -0.06642	-0.02921 -0.02921	-0.03272 -0.03272	-0.06562 -0.06562
ЗС, CXCL8/IL-8	ЗС, CXCL9/MIG	ЗС, HLA-DR	ЗС, пролифера- ция	ЗС, SRB	SAg, CCL2/MCP-1	SAg, CD38
0.0741 -0.0741	0.01314 -0.01314	0.03517 -0.03517	0.06323 -0.06323	0.03658 -0.03658	0.05549 -0.05549	0.0348 -0.0348
SAg, CD40	SAg, CD62E/ E-селектин	SAg, CD69	SAg, CXCL8/ IL-8	SAg, CXCL9/ MIG	SAg, PBMC Цитотоксич- ность	SAg, пролифера- ция
0.05089 -0.05089	0.06799 -0.06799	0.05318 -0.05318	0.09454 -0.09454	0.01598 -0.01598	0.05127 -0.05127	0.07161 -0.07161
SAg, SRB	HDF3CGF, CCL2/ MCP-1	HDF3CGF, CD106/ VCAM-1	HDF3CGF, CD54/ICAM-1	HDF3CGF, коллаген I	HDF3CGF, коллаген III	HDF3CGF, CXCL10/ IP-10
0.03094 -0.03094	0.05069 -0.05069	0.06152 -0.06152	0.0342 -0.0342	0.0618 -0.0618	0.06255 -0.06255	0.02958 -0.02958
HDF3CGF, CXCL11/ I-TAC	HDF3CGF, CXCL8/IL-8	HDF3CGF, CXCL9/MIG	HDF3CGF, EGFR	HDF3CGF, M-CSF	HDF3CGF, MMP-1	HDF3CGF, PAI-1
0.03529 -0.03529	0.02057 -0.02057	0.01791 -0.01791	0.07032 -0.07032	0.04694 -0.04694	0.03905 -0.03905	0.08255 -0.08255
HDF3CGF, пролифера- ция, 72 часа	HDF3CGF, SRB	HDF3CGF, TIMP-1	HDF3CGF, TIMP-2			
0.0791 -0.0791	0.04261 -0.04261	0.06832 -0.06832	0.07374 -0.07374			

Фиг. 40



Фиг. 41

046639



Фиг. 42



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2