

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **047306**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- |   |   |
|---|---|
| <p>(45) Дата публикации и выдачи патента<br/><b>2024.06.28</b></p> <p>(21) Номер заявки<br/><b>202293060</b></p> <p>(22) Дата подачи заявки<br/><b>2021.04.24</b></p> | <p>(51) Int. Cl. <i>A61K 9/16</i> (2006.01)<br/><i>A61K 9/48</i> (2006.01)<br/><i>A61P 37/06</i> (2006.01)<br/><i>A61K 31/4439</i> (2006.01)<br/><i>C07D 401/12</i> (2006.01)<br/><i>A61P 1/16</i> (2006.01)<br/><i>A61P 13/10</i> (2006.01)<br/><i>A61P 13/12</i> (2006.01)<br/><i>A61K 9/20</i> (2006.01)</p> |
|---|---|

---

**(54) СОСТАВ СИСТЕМНОГО ДЕЙСТВИЯ ПРОИЗВОДНОГО ПИРИДИНОНА ДЛЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ, СВЯЗАННЫХ С TG2**


---

- |  |  |
|--|--|
| <p>(31) <b>20171441.7; 20211697.6</b></p> <p>(32) <b>2020.04.24; 2020.12.03</b></p> <p>(33) <b>EP</b></p> <p>(43) <b>2022.12.12</b></p> <p>(86) <b>PCT/EP2021/060764</b></p> <p>(87) <b>WO 2021/214338 2021.10.28</b></p> <p>(71)(73) Заявитель и патентовладелец:<br/><b>ДР. ФАЛЬК ФАРМА ГМБХ; ЦЕДИРА ГМБХ (DE)</b></p> <p>(72) Изобретатель:<br/><b>Грайнвальд Роланд, Хильс Мартин,<br/>Мор Вольфганг, Пастернак Ральф,<br/>Тевес Бернхард, Вильгельм Рудольф (DE)</b></p> <p>(74) Представитель:<br/><b>Медведев В.Н. (RU)</b></p> | <p>(56) EP-A1-2687511<br/>WO-A1-2019202052<br/>HUANG L. ET AL. "Transglutaminase inhibition ameliorates experimental diabetic nephropathy", KIDNEY INTERNATIONAL, NATURE PUBLISHING GROUP, LONDON, GB, vol. 76, no. 4 1 August 2009 (2009-08-01), pages 383-394, XP002681106, ISSN: 0085-2538, DOI: 10.1038/KI.2009.230, Retrieved from the Internet: URL:<a href="http://www.nature.com/ki/journal/v76/n4/full/ki2009230a.html">http://www.nature.com/ki/journal/v76/n4/full/ki2009230a.html</a>, [retrieved on 2009-06-24], the whole document</p> |
|--|--|

- (57) Изобретение относится к составу, в частности к пероральному составу, для профилактики и лечения связанных с TG2 заболеваний типа фиброза, в частности диабетической нефропатии и/или связанного с диабетом неалкогольного стеатогепатита (NASH) и/или алкогольного стеатогепатита, и к его применению для профилактики и/или лечения фиброза, в частности нефропатии, NASH, идиопатического легочного фиброза и кистозного фиброза. Кроме того, изобретение относится также к применению (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата в качестве гепатопротектора, то есть в качестве гепатопротекторного средства. Кроме того, изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат, для применения в качестве гепатопротекторного средства и для применения при защите печени от печеночной токсичности, улучшении функции печени и/или при профилактике или лечении заболевания печени или расстройств печени.

**B1****047306****047306****B1**

Изобретение относится к составу системного действия, в частности к пероральному составу для профилактики и/или лечения связанных с TG2 заболеваний, таких как фиброз, в частности, нефропатия, фиброзные заболевания печени, включая неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD) и неалкогольный стеатогепатит (NASH), идиопатический легочный фиброз (IPF) и кистозный фиброз, и к его применению при профилактике и/или лечении фиброза, в частности, нефропатии, фиброзных заболеваний печени, включая NAFLD и NASH, идиопатического легочного фиброза и кистозного фиброза.

Кроме того, настоящая заявка относится также к применению (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутил-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата в качестве гепатопротектора, то есть, в качестве гепатопротекторного средства.

Также настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат, для применения в качестве гепатопротекторного средства и для применения при защите печени от печеночной токсичности, для улучшения функции печени и/или восстановления поражения печени или при профилактике или лечении заболевания печени или расстройства печени, как доказано снижением уровня в сыворотке печеночных ферментов.

#### Уровень техники

Стеатогепатит представляет собой тип жировой болезни печени, характеризующаяся воспалением печени с одновременным накоплением жира в гепатоцитах. Простое отложение жира в печени называется стеатозом, и вместе они означают жировые изменения печени.

Существует два основных типа жировых заболеваний печени: связанная с употреблением алкоголя жировая болезнь печени и неалкогольная жировая болезнь печени (NAFLD). Факторы риска для NAFLD включают диабет, ожирение и метаболический синдром. При наличии воспаления ее называют алкогольным стеатогепатитом и неалкогольным стеатогепатитом (NASH). Невылеченный стеатогепатит может вызывать развитие фиброза и последующий цирроз, и NASH, как сейчас считают, является частой причиной необъяснимого цирроза.

Диабетическая нефропатия представляет собой заболевание почек, которое развивается из-за сахарного диабета (DM). Сахарный диабет и сахарный диабет 2-го типа (T2DM) являются наиболее распространенной причиной терминальной стадии почечной недостаточности (ESRD). Диабетическая нефропатия обычно приводит к хронической и прогрессирующей деградации функции почек, вплоть до того, что для выживания пациент должен проходить диализ или получить трансплантат. Начальная стадия малозаметных морфологических изменений в почечных клубочках сменяется микроальбуминурией. Это связано с умеренным повышением кровяного давления и увеличением частоты сердечно-сосудистых заболеваний. За этим следует продолжающееся повышение выделения белка в моче и определение уровня клубочковой фильтрации. Диабетическая нефропатия имеет множество возможных основных патофизиологических причин, включая метаболические, гликозилирование белков, гемодинамику, изменение кровотока/давления в клубочках, развитие гипертензии и выработку цитокинов; все они связаны с развитием внеклеточного матрикса и повышенной проницаемостью сосудов, что приводит к повреждению клубочков и протеинурии.

Huang с соавторами (Kidney International 2009, 76, 383-394) описывают производное дипептида (NTU281) в качестве необратимого ингибитора TG2. Одним из недостатков указанного дипептидного производного является то, что дипептидное производное должно быть введено имплантированным осмотическим насосом локально в почку. Системная рецептура дипептидного производного по Джонсону не допускается на основе этого указания, поскольку TG2 повсеместно экспрессирует почти во всех типах клеток и клеточных компартментах, присутствует на поверхности клеток и секретирует во внеклеточный матрикс, а также присутствует в разных органах, так что при применении нежелательные эффекты ингибитора TG2, не относящиеся к мишени, наиболее вероятны.

Huang с соавторами описывают имплантированный осмотический насос, содержащий препарат для местного применения NTU281 (лекарственное средство) в фосфатно-солевом буфере в качестве носителя (50 ммоль/л). Таким образом, осмотическая помпа должна быть имплантирована хирургическим вмешательством, связанным с анестезией. Хотя анестезию обычно используют в медицине, всегда есть значительный риск осложнений, особенно при лечении таких уязвимых групп населения, как дети и пожилые люди. Имплантация осмотического насоса в тело пациента создает дополнительный риск для пациента, поскольку электронные устройства, такие как насосы, чувствительны в физиологических условиях и могут, например, лопнуть, и поэтому они не всегда надежны. Более того, помпу необходимо обслуживать, что причиняет дополнительные страдания пациенту. Кроме того, соблюдение пациентом режима лечения может быть значительно улучшено, поскольку устраняется препятствие, связанное с хирургическим вмешательством. Имплантированный осмотический насос, содержащий лекарственную форму для местного применения, не может быть использован у человека.

Lauzier и др. (Arthritis Research Therapy 2012, 14, R159) описывают влияние цистамина или производного РНК на ингибирование TG2 цистамином, конкурентным ингибитором TGase, на образование инвадоподий и разрушение хряща при артрите. Цистамин представляет собой дисульфид, содержащий две аминокислоты.

Luciani и др. (Nature Cell Biology 2010, 12, 863-875) описывают влияние цистамина и siRNA на воспаление легких при кистозном фиброзе.

Luo и др. (Journal of the American Heart Association, 2016, 1-12) раскрывают влияние 1,3-диметил-2-[(2-оксопропил)тио]-имидазолия (R283) или ингибитора транскламиназы производного галодигидроизоксазола (KCC009) на воспаление при кистозном фиброзе.

Olsen и др. (American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology 2014, 50, 737-747) раскрывают влияние небольших электрофильных соединений, 2-циано-3,12-диоксоолеан-1,9-диен-28-овой кислоты и 15-деоксидельта-12,14-простогландина J2, на легочный фиброз.

Sanchez-Lara и др. (Veterinary Pathology 2015, Vol. 52(3) 513-523) описывают влияние хлорида 1,3-диметил-2-[(оксопропил)-тио]имидазолия (D003, Zedira), неселективного ингибитора TG NTU281 или моноклонального антитела BB7 на хроническое заболевание почек.

В фармацевтической области по-прежнему остается большой проблемой установление надлежащей биодоступности лекарственного средства в физиологических условиях, в частности, в случае системной терапии.

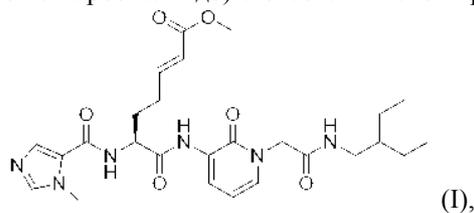
Целью настоящего изобретения является создание средств для лечения диабетической нефропатии и/или неалкогольного стеатогепатита, проявляющих биодоступность и высокий антифиброзный эффект наряду с низкими побочными эффектами.

Другая цель настоящего изобретения состоит в разработке соединения для использования в качестве гепатопротектора, то есть, гепатопротекторного средства, и для применения для защиты печени от гепатотоксичности, улучшения функции печени, защиты/восстановления повреждения печени и/или профилактики или лечения заболевания печени.

Задача настоящего изобретения решается за счет раскрытия независимых пунктов формулы изобретения. Дополнительные полезные признаки, аспекты и детали изобретения очевидны из зависимых пунктов формулы изобретения, описания, фигур и примеров настоящей заявки.

#### Краткое описание изобретения

Задача настоящего изобретения решена за счет состава, предпочтительно состава системного действия, содержащего (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат формулы (I):



или энантиомер, сольват, гидрат или фармацевтически приемлемую соль формулы (I). Здесь соединение формулы (I) также называют "соединением 1" или "Соед1".

Неожиданно установлено, что соединение формулы (I) может быть использовано для снижения фиброза, в частности фиброза, вызванного диабетической нефропатией и неалкогольным стеатогепатитом. Соединение содержит пиридиновый фрагмент в качестве основного структурного элемента. Кроме того, удивительно, что соединение формулы (I) может быть использовано при профилактике и лечении нефропатии, в частности, диабетической нефропатии, фиброза печени и кистозного фиброза, в качестве системного препарата, то есть, лекарственное средство распределяют через кровь или лимфатическую систему по всему организму. Это особенно удивительно из-за того факта, что TG2 экспрессирует повсеместно почти во всех типах клеток и клеточных компартментах, присутствует на клеточной поверхности и секретирует во внеклеточный матрикс, а также присутствует в разных органах, и, следовательно, можно предположить, что нецелевые эффекты были бы наиболее вероятными. Исследование на NASH- и мышинной модели подтверждает антифиброзный эффект на печени и почках, достигаемый введением системного препарата, содержащего соединение формулы (I) (пример 2 и 3). Более того, положительные данные исследования биодоступности на мышах (пример 4) также подтверждают биодоступность соединения (I) при системном введении *in vivo*. Неожиданно обнаружено, что биодоступность соединения (I) может быть значительно повышена у человека при применении системного препарата (пример 7).

Кроме того, состав системного действия исключает применение средств типа осмотического насоса, например используемого Johnson и др., и имплантации указанного устройства можно полностью избежать, и, следовательно, введение лекарственного средства объективно облегчается, становится более надежным, безопасным, а страдания пациента могут быть существенно и объективно уменьшены. Состав в соответствии с изобретением может быть введен намного легче, чем состав современного уровня техники. Кроме того, состав по изобретению проявляет более высокий антифиброзный эффект и, следовательно, дает лучший результат терапии.

Диабет также часто связан с NASH (неалкогольным стеатогепатитом), который является частой причиной необъяснимого цирроза печени. Очевидно, что часто требуется одновременное лечение NASH

и диабетической нефропатии. Состав системного действия по изобретению может быть использован для одновременного воздействия на печень (NASH) и почки (диабетическая нефропатия). Точно так же холестатические заболевания печени, такие как PSC (первичный склерозирующий холангит) и PBC (первичный билиарный холангит), являются фиброзными заболеваниями печени, которые часто связаны с холемической нефропатией, хроническим и фиброзным воспалением почек, вызванным высоким воздействием эндогенных желчных кислот. Также возможно одновременное лечение почек и профилактическое лечение печени, и наоборот. Таким образом, очевидно, что состав системного действия по изобретению позволяет использовать его в новой клинической ситуации. Кроме того, кистозный фиброз часто связан с диабетом. Можно увидеть, что состав системного действия, содержащий (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат, проявляет одинаковый антифиброзный эффект в печени и в почках (пример 5).

#### **Описание изобретения**

Термин "состав системного действия" относится к фармацевтической композиции, пригодной для назначения таким образом, что лекарственное средство или активный агент вводятся системно по всему организму, например, к форме лекарства для системы кровообращения, так что воздействию подвергается весь организм. Введение может происходить путем энтерального введения (всасывание лекарственного средства через желудочно-кишечный тракт) или парентерального введения (например, легочное, назальное введение, инъекция или инфузия). Предпочтительно термин "состав системного действия" включает состав для внутривенного введения.

Система кровообращения, также называемая сердечно-сосудистой системой или сосудистой системой, представляет собой систему органов, которая в организме позволяет крови циркулировать и переносить питательные вещества (такие как аминокислоты и электролиты), кислород, углекислый газ, гормоны и клетки крови к клеткам и от них, чтобы обеспечить питание и способствовать борьбе с болезнями, стабилизировать температуру и pH и поддерживать гомеостаз.

Система кровообращения включает лимфатическую систему, которая обеспечивает циркуляцию лимфы. Прохождение лимфы, например, занимает гораздо больше времени, чем прохождение крови. Следовательно, термин "состав системного действия" относится к составу, когда лекарственное средство распределяется по всему организму, например, через кровеносную или лимфатическую систему по всему телу, например, после внутривенной или внутримышечной инъекции или после приема таблетки, то есть, после энтерального, в частности перорального или парентерального введения.

Составы системного действия, раскрытые в данном документе, предпочтительно находятся в форме таблетки, таблетки с оболочкой, капсулы, порошка или гранулы.

Напротив, "состав для местного применения" представляет собой состав, который наносят на конкретное место на или в теле, где он должен действовать. Местный означает "место", "локально", "в определенном месте", "внешне" или "ограничено определенным участком тела". В результате можно снизить риск возможных нежелательных побочных эффектов в других областях организма. Чаще всего местное введение означает нанесение на поверхность тела, например, на кожу или слизистые оболочки, для лечения заболеваний с помощью широкого спектра классов препаратов, включающих кремы, пены, гели, лосьоны и мази. Многие местные лекарственные средства являются накожными, что означает, что их наносят непосредственно на кожу. Местные лекарственные средства также могут быть ингаляционными, например, лекарственные средства от астмы, или их наносят на поверхность тканей, отличных от кожи, например, глазные капли, наносимые на конъюнктиву, или ушные капли, наносимые в ухо, лекарства, наносимые на поверхность зуба, или применение лекарственного средства с помощью насоса, такого как осмотический насос.

Составы местного применения включают ушные, буккальные, эндобронхиальные, эпикутанные, ингаляционные, внутрисуставные, вводимые в большую ягодичную мышцу, внутрисердечные, внутрикожные, внутрилумбальные, внутрилимфатические, внутримаммарные, интраназальные, интранейрональные, внутриглазные, внутриорбитальные, внутрикостные, внутривисцеральные, внутрилегочные, интратекальные, интратрахеальные, интрауретральные, внутриматочные, внутрижелудочковые, внутрипузырные, интравитреальные, конъюнктивальные, кожные, назальные, периневральные, ретробульбарные, субконъюнктивальные, вагинальные и цилиарные составы.

Термин "парентеральный состав", как используется в изобретении, относится к составу, который обычно вводят путем инъекции или инфузии, и включает, без ограничения, эпидуральную, внутриартериальную, внутривенную, интравазальную, внутрисосудистую, внутримышечную, внутрибрюшинную, внутриплевральную, подкожную, внутрикожную и трансдермальную инъекцию и инфузию. Предпочтительно парентеральный препарат выбирают из группы, включающей или состоящей из эпидуральной, интравазальной, внутрисосудистой, внутримышечной, внутрибрюшинной, внутриплевральной, подкожной, внутрикожной и трансдермальной инъекции и инфузии. Предпочтительно внутриартериальные и внутривенные составы исключают из парентеральных составов.

"Энтеральный состав", как используется в изобретении, относится к составу, обычно являющемуся лекарственным средством, которое всасывается через рот (per os, орально, перорально): таблетки, драже, капсулы, соки, капли и т.д. Эти лекарственные средства всасываются в кровь в желудочно-кишечном

тракте, затем попадают в печень через систему воротной вены, а затем в кровоток через печеночную вену. Термин, используемый здесь, относится к составу, который обычно вводят, без ограничения, путем энтерального, интрагастрального, подязычного, перорального (орального) и ректального введения. Предпочтительно энтеральный состав включает состав, выбираемый из группы, содержащей или состоящей из энтерального, интрагастрального, подязычного, перорального (орального) и ректального состава.

"Пероральный состав", как используется в изобретении, относится к составу, являющемуся лекарственным средством, которое всасывается через рот (per os, орально, перорально): таблетки, драже, капсулы, соки, капли и т.д. Эти лекарственные средства всасываются в кровь в желудочно-кишечном тракте, затем попадают в печень через систему воротной вены, а затем в кровоток через печеночную вену. Термин, используемый здесь, относится к составу, который вводят перорально.

Состав системного действия может находиться в жидкой или твердой форме, включая растворы, капли для приема внутрь, суспензии, эмульсии, порошки и гранулы, такие как шипучие гранулы, таблетки, такие как таблетки без оболочки, таблетки с оболочкой, шипучие таблетки, растворимые таблетки, жевательные таблетки, пероральные лиофилизаты, таблетки для рассасывания, пастилки, прессованные таблетки для рассасывания, подязычные таблетки, буккальные таблетки, гранулы, шипучие гранулы и капсулы. Например, состав системного действия может представлять собой жидкий состав, включая пероральные растворы, суспензии, эмульсии, порошки и гранулы для пероральных растворов и суспензий, капли для приема внутрь, порошок для капель для приема внутрь, сиропы и порошок и гранулы для сиропов; или в твердой форме, включая таблетки без оболочки, таблетки с оболочкой, шипучие таблетки, растворимые таблетки, жевательные таблетки, пероральные лиофилизаты, таблетки для рассасывания, пастилки, прессованные таблетки для рассасывания, подязычные таблетки, буккальные таблетки, гранулы, шипучие гранулы и капсулы. Таблетки без оболочки и с оболочкой и капсулы, или твердые или мягкие, являются предпочтительными фармацевтическими составами. Наиболее предпочтительно состав представляет собой таблетку или капсулу. В качестве примера можно упомянуть водные или водно-пропиленгликолевые растворы для парентеральных инъекций или добавление подсластителей и загустителей для пероральных растворов, суспензий и эмульсий. Предпочтительно составом системного действия является твердый состав, более предпочтительно твердый энтеральный состав и наиболее предпочтительно твердый пероральный состав.

"Местное введение", как используется в изобретении, относится к введению состава для местного применения.

"Системное введение", как используется в изобретении, относится к введению состава системного действия.

"Доступность для местного применения", как используется здесь, относится к высвобождению лекарственного средства из его состава, такого как носитель состава или таблетка, в место, где лекарственное средство должно впитываться конкретной тканью или органом, чтобы лекарственное средство вообще могло действовать.

"Системная доступность", как используется в изобретении, относится к доле дозы лекарственного средства, которая достигает системного кровотока в неизменном виде после введения иным путем, чем внутривенное введение. Термин "системная доступность" также относится к степени, в которой лекарственное средство или другое вещество поглощается конкретной тканью или органом после введения. Например, лекарственное средство, которое вводят перорально и которое преодолевает эпителиальный барьер кишечника, находится в ткани кишечника, и, следовательно, оно обладает системной доступностью или, другими словами, оно системно доступно. "Системная доступность" и "системно доступный" являются синонимами "биологической усвояемости" или "биодоступности". Следовательно, вводимые местным образом соединения также могут проявлять системную доступность.

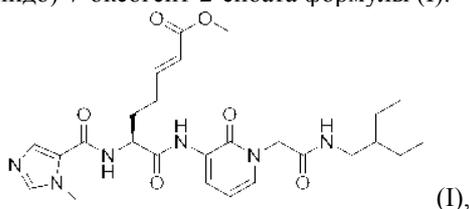
Термин "уровень лекарственного средства" относится к уровню лекарственного средства в плазме, ткани или органе, а фраза "системная доступность в сайте-мишени" относится к тому же аспекту.

Используемый в изобретении термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к солям некоторых ингредиентов, которые обладают такой же активностью, как и немодифицированные соединения и которые не являются ни биологически, ни иным образом нежелательными.

Фармацевтически приемлемая соль может быть образована, например, с органическими и неорганическими кислотами. Подходящие кислоты включают уксусную кислоту, ацетилсалициловую кислоту, органическую дикарбоновую кислоту, такую как щавелевая кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, глутаровая кислота, винная кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, яблочная кислота, адипиновая кислота или глутаминовая кислота, и органическую трикарбоновую кислоту, такую как лимонная кислота или гидроцитрат натрия, альгиновую кислоту, аскорбиновую кислоту, аспарагиновую кислоту, бензойную кислоту, бензол-сульфоновая кислота, бисульфоновую кислоту, борную кислоту, масляную кислоту, камфорную кислоту, камфорсульфоновую кислоту, угольную кислоту, лимонную кислоту, циклопентанпропионовую кислоту, диглюконовую кислоту, додецилсульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, муравьиновую кислоту, фумаровую кислоту, глицириновую кислоту, глицерофосфорную кислоту, глицин, глюкгоптановую кислоту, глюконовую кислоту, глутаминовую кислоту, глутаровую ки-

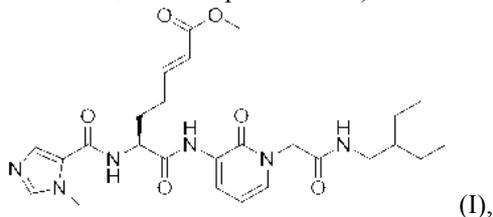
слоту, гликолевую кислоту, гемисульфоновую кислоту, гептановую кислоту, гексановую кислоту, гиппуровую кислоту, бромистоводородную кислоту, соляную кислоту, йодистоводородную кислоту, гидроксизтансульфоновую кислоту, молочную кислоту, малеиновую кислоту, яблочную кислоту, малоновую кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, муциновую кислоту, нафтилсульфоновую кислоту, нафталевую кислоту, никотиновую кислоту, азотистую кислоту, щавелевую кислоту, пеларгоновую кислоту, фосфорную кислоту, пропионовую кислоту, сахарин, салициловую кислоту, сорбиновую кислоту, янтарную кислоту, серную кислоту, винную кислоту, тиоциановую кислоту, тиогликолевую кислоту, тиосерную кислоту, тозилловую кислоту, ундеценовую кислоту и аминокислоты природного и синтетического происхождения. Предпочтительно кислота представляет собой адипиновую кислоту.

Таким образом, предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения относится к соли (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата формулы (I):



и адипиновой кислоты.

Другой предпочтительный вариант осуществления изобретения относится к составу системного действия, содержащему соль (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата формулы (I):



и адипиновой кислоты, или энантиомеру, сольвату или гидрату соли формулы (I) и адипиновой кислоты.

Как используется в изобретении, термин "сольваты" относится к таким формам соединения, в частности (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата, которые образуют комплекс за счет координации с молекулами растворителя.

Как используется в изобретении, термин "гидраты" относится к таким формам соединения, в частности (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата, которые образуют комплекс за счет координации с молекулами воды.

Как используется в изобретении, термин "эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество" активного агента, или фармацевтически активного агента, или лекарственного средства, или активного фармацевтического ингредиента, которые являются синонимами, относится к количеству активного агента, или фармацевтически активного агента, или лекарственного средства, или активного фармацевтического ингредиента, достаточно, чтобы оказывать положительный эффект. Соответственно, эти количества эффективны для заболевания, которое необходимо лечить, но достаточно низкие, чтобы исключить серьезные побочные эффекты. Терапевтически эффективное количество фармацевтически активного агента будет вызывать существенное облегчение симптомов при повторном применении в течение некоторого времени. Эффективное количество фармацевтически активного агента будет меняться в зависимости от конкретного состояния или состояний, подлежащих лечению, тяжести состояния, продолжительности лечения, конкретных компонентов используемой композиции и подобных факторов.

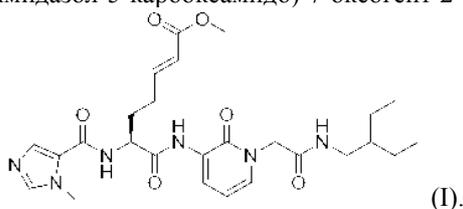
Как используется в изобретении, термин "активный агент", "фармацевтически активный агент", "лекарственное средство" или "активный фармацевтический ингредиент", которые используются здесь как синонимы, относится к соединению, оказывающему терапевтическое действие на млекопитающего, в частности, на человека.

Как используется в изобретении, термин "фармацевтическая композиция" относится к композиции, которая при введении демонстрирует терапевтическое действие на млекопитающего.

Составы системного действия по изобретению, описанные здесь, предпочтительно содержат (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат.

Вариант осуществления настоящего изобретения, таким образом, относится к составу системного

действия, содержащему (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-пирин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат формулы (I):



Кроме того, состав системного действия может представлять собой энтеральный или парентеральный состав. Вариант осуществления изобретения, следовательно, относится к составу системного действия, содержащему (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропирин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат или его энантиомер, сольват, гидрат или фармацевтически приемлемую соль, где состав системного действия находится в форме состава для энтерального или парентерального введения.

Предпочтительно, если состав системного действия находится в форме перорального состава. Пероральный состав представляет собой конкретную форму состава для энтерального введения. Таким образом, предпочтительный вариант осуществления изобретения относится к составу системного действия, содержащему (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропирин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат или его энантиомер, сольват, гидрат или фармацевтически приемлемую соль, где состав системного действия находится в форме перорального состава.

Кроме того, (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропирин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат может быть введен в форме его фармацевтически активных солей, сольвата или гидрата необязательно с использованием по существу нетоксичных фармацевтически приемлемых эксципиентов. Составы в подходящей дозе готовят известным образом в традиционном твердом или жидком носителе с использованием фармацевтически приемлемых эксципиентов.

Таким образом, состав системного действия по изобретению может дополнительно содержать эксципиент. Вариант осуществления изобретения, следовательно, относится к составу системного действия, содержащему или состоящему из (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутил-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропирин-3-ил-амино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли и, по меньшей мере, одного эксципиента.

После введения состава системного действия введенная доза лекарственного средства должна растворяться быстро и полностью. Изменения pH в желудке после перорального введения необходимо регулировать и должно быть обеспечено растворение введенной дозы состава. Чем выше системная доступность (AUC) в сочетании с высвобождением через слизистую оболочку в тонкой кишке, тем выше ожидаемый фармакологический эффект.

Эксципиент может представлять собой подкислитель. Термин "подкислитель" относится к веществу, которое при растворении в воде обеспечивает уровень pH меньше чем 7,0. Таким образом, составы системного действия по изобретению могут содержать подкислитель. Подкислители включают органические кислоты, такие как аскорбиновая кислота, органическую дикарбоновую кислоту, такую как щавелевая кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, глутаровая кислота, винная кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, яблочная кислота, адипиновая кислота (гександиовая кислота) или глутаминовая кислота, и органическую трикарбоновую кислоту, такую как лимонная кислота или гидроцитрат натрия. Предпочтительно подкислителем является адипиновая кислота.

Предпочтительные "подкислители" для составов системного действия, раскрытых в изобретении, выбирают из группы, состоящей из аскорбиновой кислоты, органических дикарбоновых кислот, таких как щавелевая кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, глутаровая кислота, винная кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, яблочная кислота, адипиновая кислота, глутаминовая кислота, и органических трикарбоновых кислот, таких как лимонная кислота и гидроцитрат натрия.

Более предпочтительные "подкислители" для составов системного действия, раскрытых в изобретении, выбирают из группы, состоящей из адипиновой кислоты, фумаровой кислоты, глутаровой кислоты.

Таким образом, состав системного действия по изобретению может содержать подкислитель.

Предпочтительный вариант изобретения относится к составу системного действия, содержащему или состоящему из (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропирин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли и, по меньшей мере, одного эксципиента, где, по меньшей мере, один эксципиент представляет собой подкислитель.

Другой предпочтительный вариант изобретения относится к составу системного действия, содержащему или состоящему из (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксо-этил)-2-оксо-1,2-дигидро-



кислителя, где, по меньшей мере, одним подкислителем является адипиновая кислота.

Особенно предпочтительный вариант осуществления изобретения относится к составу системного действия, содержащему или состоящему из (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли и адипиновой кислоты.

Раствор лекарства переносится в тонкую кишку после прохождения через желудок. Это прохождение, по меньшей мере, натошак, связано с повышением pH приблизительно от 2 до 6. Доза лекарства должна оставаться в растворе, то есть, лекарственное средство не должно выпадать в осадок. Этот эффект может быть достигнут за счет добавления полимерного ингибитора осаждения. Таким образом, полимерный ингибитор осаждения ингибирует кристаллизацию (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли и функционирует как ингибитор кристаллизации.

Полимерные ингибиторы осаждения представляют собой полимеры, способные стабилизировать стадию перенасыщения лекарственного средства, то есть, они способны предупреждать зародышеобразование молекул лекарства или рост первоначально образованных частиц лекарства, что достигается за счет покрытия поверхности частиц лекарства, предотвращая тем самым взаимодействие частица-частица, или за счет повышения вязкости суспензионной среды. Способность ингибиторов осаждения кинетически стабилизировать перенасыщенное состояние лекарственного средства, как считают, является результатом межмолекулярных взаимодействий между лекарственным средством и полимером в растворе (например, за счет водородных связей или гидрофобных взаимодействий), способности полимера стерически препятствовать процессу кристаллизации или за счет повышения вязкости суспензионной среды, а не за счет повышения растворимости лекарства, то есть, за счет увеличения равновесной растворимости.

Растворимость при насыщении указанного соединения низкая при значении pH в тонкой кишке (пример 10 и фиг. 11). Раствор стабилизируют путем добавления полимерного ингибитора осаждения, который также может действовать как связующее. Когда лекарство подвергается воздействию водной среды, полимерный ингибитор осаждения замедляет осаждение или кристаллизацию лекарства предпочтительно за счет комплексообразования.

Кроме этого полимерный ингибитор осаждения повышает вязкость среды, что дополнительно усиливает эффект.

Таким образом, состав системного действия по изобретению может также содержать полимерный ингибитор осаждения. Следовательно, эксципиентом может быть полимерный ингибитор осаждения.

Термин "полимерный ингибитор осаждения" относится к материалу, который замедляет осаждение или кристаллизацию лекарственного средства.

"Полимерный ингибитор осаждения" включает производные целлюлозы, производные крахмала, производные декстрана/декстрина, производные простого полиэфира, производные поливинила, производные полиакриловой кислоты и производные полиамина, производные полисульфоновой кислоты и их комбинацию.

В некоторых вариантах осуществления "полимерный ингибитор осаждения" выбирают из группы, содержащей или состоящей из:

производных целлюлозы, включая, но без ограничения, микрокристаллическую целлюлозу (МСС), ацетат-фталат целлюлозы (САР), ацетат-терефталат целлюлозы, ацетат-изофталат целлюлозы, ацетат-бутират целлюлозы (СAB), ацетат-тримеллитат целлюлозы (САТ), метилцеллюлозу (МС), ацетат-фталат метилцеллюлозы, этилцеллюлозу (ЕС), карбоксиметилцеллюлозу (СМС), натрий-карбоксиметилцеллюлозу, карбоксиметилэтилцеллюлозу (СМЕС), гидроксиметилцеллюлозу (НМС), гидроксиэтилцеллюлозу (НЕС), гидроксипропилцеллюлозу (НРС или гипролоза), L-гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу (НРМС или гипромеллоза), карбоксиметилгидроксиэтилцеллюлозу (СМНЕС), натрий-карбокси-метилгидроксиэтилцеллюлозу (NaCMНЕС), фталат гидроксипропилметилцеллюлозы (НРМСР, фталат гипромеллозы), ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы (НРМСАС, ацетат-сукцинат гипромеллозы);

производных крахмала, включая, но без ограничения, гидроксипропилкрахмал, гидроксипропилкрахмал (НРС) и прежелатинизированный крахмал;

производных декстрана/декстрина, включая, но без ограничения, циклодекстран (то есть, циклоизомаальтогептаозу (СI-7), циклоизомаальтооктаозу (СI-8), циклоизомаальтононаозу (СI-9)), гидроксипропилдекстран, мальтодекстрин,  $\alpha$ -/ $\beta$ -/ $\gamma$ -циклодекстрин, 2-гидроксиэтил- $\beta$ -циклодекстрин, 2-гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстрин (НР $\beta$ CD), натриевую соль сульфобутилового эфира  $\beta$ -циклодекстрина, метилированный  $\beta$ -циклодекстрин, 2-гидроксипропил- $\gamma$ -циклодекстрин;

производных простого полиэфира, включая, но без ограничения, полиэтиленгликоль (РЕG), полиэтиленоксид (РЕО), простой полиэфирполиол, поли(пропиленгликоля) бис(2-амино-пропиловый эфир) (PPGAE), поли(этиленоксид)-поли(пропиленоксид)-поли(этиленоксид) (РЕО-РРО-РЕО, полуксамер), такой как полуксамер 188 и полуксамер 407;

производных поливинила, включая, но без ограничения, поливиниловый спирт (PVA), поливинилацетатфталат (PVAP), поливинилпирролидон (PVP), поливинилпирролидон-со-поливинилацетат (PVPVA), графт-сополимер поливинилкапролактан-поливинилацетат-полиэтиленгликоль (Soluplus®);

производных полиакриловой кислоты, включая, но без ограничения, поли(акриловую кислоту) (PAA), поли(акриламид/акриловую кислоту) (PAC-AC), полиметилакрилат (PMA), полиметакриловую кислоту, поли(метакриловую кислоту/метилметакрилат), поли(метакриловую кислоту/этил-акрилат);

производных полиамина, включая, но без ограничения, полиэтиленимин (PEI), полиаллиламингидрохлорид, полидиаллил-диметиламмонийхлорид и поли(2-этил-2-оксазолин);

производных полисульфоновой кислоты, включая, но без ограничения, полистиролсульфоновую кислоту (PSSA); и

комбинации, по меньшей мере, двух вышеупомянутых полимерных ингибиторов осаждения.

Предпочтительно "полимерный ингибитор осаждения" выбирают из группы, содержащей или состоящей из: микрокристаллической целлюлозы (МСС), ацетат-фталата целлюлозы (САР), ацетат-терефталата целлюлозы, ацетат-изофталата целлюлозы, ацетат-бутирата целлюлозы (СAB), ацетат-тримеллитата целлюлозы (СAT), метилцеллюлозы (МС), ацетат-фталата метилцеллюлозы, этилцеллюлозы (ЕС), карбоксиметилцеллюлозы (СМС), натрий карбоксиметилцеллюлозы, карбоксиметилэтилцеллюлозы (СМЕС), гидроксиметилцеллюлозы (НМС), гидроксизтилцеллюлозы (НЕС), гидроксипропилцеллюлозы (НРС или гипролоза), L-гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы (НРМС или гипромеллоза), карбоксиметилгидроксизтилцеллюлозы (СМНЕС), натрий-карбоксии-метилгидроксизтилцеллюлозы (NaСМНЕС), фталата гидроксипропилметилцеллюлозы (НРМСР, фталат гипромеллозы), ацетат-сукцината гидроксипропилметилцеллюлозы (НРМСАС, ацетат-сукцинат гипромеллозы), гидроксизтилкрахмала, гидроксипропилкрахмала (НРС) и прежелатинизированного крахмала, циклодекстрана (то есть, циклоизомаальтогептаозы (СI-7), циклоизомаальтооктаозы (СI-8), циклоизомаальтононаозы (СI-9)), гидроксипропилдекстрана, мальтодекстрина,  $\alpha$ - $\beta$ - $\gamma$ -циклодекстрина, 2-гидроксизтил- $\beta$ -циклодекстрина, 2-гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстрина (НР $\beta$ CD), натриевой соли сульфобутилового эфира  $\beta$ -циклодекстрина, метилированного  $\beta$ -циклодекстрина, 2-гидроксипропил- $\gamma$ -циклодекстрина, полиэтиленгликоля (РЕG), полиэтиленоксида (РЕО), простого полиэфирполиола, поли(пропиленгликоля) бис(2-аминопропилового эфира) (PPGAE), поли(этиленоксид)-поли(пропиленоксид)-поли(этиленоксида) (РЕО-РРО-РЕО, полксамер), такого как полксамер 188 и полксамер 407, поливинилового спирта (PVA), поливинилацетатфталата (PVAP), поливинилпирролидона (PVP), поливинилпирролидон-со-поливинилацетата (PVPVA), графт-сополимера поливинилкапролактан-поливинилацетат-полиэтиленгликоль (Soluplus®), поли(акриловой кислоты) (PAA), поли(акриламид/акриловой кислоты) (PAC-AC), полиметилакрилата (PMA), полиметакриловой кислоты, поли(метакриловая кислота/метилметакрилата), поли(метакриловая кислота/этилакрилата), полиэтиленимина (PEI), полиаллиламин-гидрохлорида, полидиаллилдиметиламмонийхлорида, поли(2-этил-2-оксазолина), полистиролсульфоновой кислоты (PSSA); и

комбинации, по меньшей мере, двух вышеупомянутых полимерных ингибиторов осаждения.

Более предпочтительно "полимерный ингибитор осаждения" выбирают из группы, содержащей или состоящей из: микрокристаллической целлюлозы (МСС), ацетат-фталата целлюлозы (САР), ацетат-терефталата целлюлозы, ацетат-изофталата целлюлозы, ацетат-бутирата целлюлозы (СAB), ацетат-тримеллитата целлюлозы (СAT), метилцеллюлозы (МС), ацетат-фталата метилцеллюлозы, этилцеллюлозы (ЕС), карбоксиметилцеллюлозы (СМС), натрий-карбоксиметилцеллюлозы, карбоксиметилэтилцеллюлозы (СМЕС), гидроксиметилцеллюлозы (НМС), гидроксизтилцеллюлозы (НЕС), гидроксипропилцеллюлозы (НРС или гипролоза), L-гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы (НРМС или гипромеллоза), карбоксиметилгидроксизтилцеллюлозы (СМНЕС), натрий-карбоксиметилгидроксизтилцеллюлозы (NaСМНЕС), фталата гидроксипропилметилцеллюлозы (НРМСР, фталат гипромеллозы), ацетат-сукцината гидроксипропилметилцеллюлозы (НРМСАС, ацетат-сукцинат гипромеллозы), полиэтиленгликоля (РЕG), полиэтиленоксида (РЕО), простого полиэфирполиола, поли(пропиленгликоля) бис(2-аминопропилового эфира) (PPGAE), поли(этиленоксид)-поли(пропиленоксид)-поли(этиленоксида) (РЕО-РРО-РЕО, полксамер), такого как полксамер 188 и полксамер 407, поливинилового спирта (PVA), поливинилацетатфталата (PVAP), поливинилпирролидона (PVP), поливинилпирролидон-со-поливинилацетата (PVPVA), графт-сополимера поливинилкапролактан-поливинилацетат-полиэтиленгликоль (Soluplus®), поли(акриловой кислоты) (PAA), поли(акриламид/акриловой кислоты) (PAC-AC), полиметилакрилата (PMA), полиметакриловой кислоты, поли(метакриловая кислота/метилметакрилата), поли(метакриловая кислота/этилакрилата), и

комбинации, по меньшей мере, двух вышеупомянутых полимерных ингибиторов осаждения.

Более предпочтительно подходящий полимерный ингибитор осаждения включает L-гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, комбинацию L-гидроксипропилцеллюлозы и гидроксипропилцеллюлозы, полиэтиленгликоль (РЕG), поли(этиленоксид)-поли(пропиленоксид)-поли(этиленоксид) (полксамер), поливиниловый спирт (PVA), поливинилпирролидон (PVP), карбоксиметилцеллюлозу (СМС), метилцеллюлозу (МС), гидроксизтил-целлюлозу (НЕС), гидроксипропилметилцеллюлозу (НРМС), этилцеллюлозу (ЕС), графт-сополимер поливинилкапролактан-поливинилацетат-полиэтилен

гликоль (Soluplus®) и/или натрий-карбоксиметилцеллюлозу. Еще более предпочтительно полимерный ингибитор осаждения выбирают из группы, содержащей или состоящей из поливинилового спирта (PVA), графт-сополимера поливинил-капролактама-поливинилацетат-полиэтиленгликоль (Soluplus®), целлюлозы и производного целлюлозы. Более предпочтительно, полимерный ингибитор осаждения представляет собой поливиниловый спирт (PVA), графт-сополимер поливинилкапролактама-поливинилацетат-полиэтиленгликоль (Soluplus®), целлюлозу, производное целлюлозы или комбинацию целлюлозы и производного целлюлозы.

Предпочтительно целлюлоза представляет собой микрокристаллическую целлюлозу (МСС) и производное целлюлозы выбирают из группы, состоящей из микрокристаллической целлюлозы (МСС), ацетат-фталата целлюлозы (САР), ацетат-терефталата целлюлозы, ацетат-изофталата целлюлозы, ацетат-бутирата целлюлозы (СAB), ацетат-тримеллитата целлюлозы (СAТ), метилцеллюлозу (МС), ацетат-фталата метилцеллюлозы, этилцеллюлозу (ЕС), карбоксиметилцеллюлозу (СМС), натрий-карбоксиметилцеллюлозу, карбоксиметилэтилцеллюлозу (СМЕС), гидроксиметилцеллюлозу (НМС), гидроксиэтилцеллюлозу (НЕС), гидроксипропилцеллюлозу (НРС или гипролоза), L-гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу (НРМС или гипромеллоза), карбоксиметилгидроксиэтилцеллюлозу (СМНЕС), натрий-карбокси-метилгидроксиэтилцеллюлозу (NaСМНЕС), фталата гидроксипропилметилцеллюлозы (НРМСР, фталат гипромеллозы), ацетат-сукцината гидроксипропилметилцеллюлозы (НРМСАС, ацетат-сукцинат гипромеллозы).

Даже более предпочтительно полимерный ингибитор осаждения выбирают из группы, содержащей или состоящей из поливинилового спирта (PVA), графт-сополимера поливинилкапролактама-поливинилацетат-полиэтиленгликоль (Soluplus®), L-гидроксипропилцеллюлозы и гидроксипропилцеллюлозы. Наиболее предпочтительно полимерный ингибитор осаждения представляет собой поливиниловый спирт (PVA), графт-сополимер поливинилкапролактама-поливинилацетат-полиэтиленгликоль (Soluplus®), L-гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу или комбинацию L-гидроксипропилцеллюлозы и гидроксипропилцеллюлозы. Комбинация L-гидроксипропилцеллюлозы и гидроксипропилцеллюлозы действует как полимерный ингибитор осаждения и разрыхлитель, так что количество разрыхлителя может быть уменьшено.

Составы системного действия, раскрытые в изобретении, и особенно составы системного действия для перорального введения наиболее предпочтительно содержат в качестве полимерного ингибитора осаждения поливиниловый спирт (PVA), графт-сополимер поливинилкапролактама-поливинилацетат-полиэтиленгликоль (Soluplus®), L-гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу или комбинацию L-гидроксипропилцеллюлозы и гидроксипропилцеллюлозы.

Составы системного действия, раскрытые в изобретении и особенно составы системного действия для перорального введения наиболее предпочтительно содержат, по меньшей мере, один подкислитель и/или, по меньшей мере, один полимерный ингибитор осаждения.

Составы системного действия, раскрытые в изобретении, и особенно составы системного действия для перорального введения наиболее предпочтительно содержат адипиновую кислоту в качестве подкислителя и L-гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, поливиниловый спирт (PVA), графт-сополимер поливинилкапролактама-поливинилацетат-полиэтиленгликоль (Soluplus®) или комбинацию L-гидроксипропилцеллюлозы и гидроксипропилцеллюлозы в качестве полимерного ингибитора осаждения.

Вариант осуществления изобретения, следовательно, относится к составу системного действия, содержащему или состоящему из (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли и, по меньшей мере, одного эксципиента, где, по меньшей мере, один эксципиент представляет собой полимерный ингибитор осаждения.

Вариант осуществления изобретения, следовательно, относится к составу системного действия, содержащему или состоящему из (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли и, по меньшей мере, одного полимерного ингибитора осаждения.

Предпочтительно "полимерный ингибитор осаждения" выбирают из группы, содержащей или состоящей из:

производных целлюлозы, включая, но без ограничения, микрокристаллическую целлюлозу (МСС), ацетат-фталат целлюлозы (САР), ацетат-терефталат целлюлозы, ацетат-изофталат целлюлозы, ацетат-бутират целлюлозы (СAB), ацетат-тримеллитат целлюлозы (СAТ), метилцеллюлозу (МС), ацетат-фталат метилцеллюлозы, этилцеллюлозу (ЕС), карбоксиметилцеллюлозу (СМС), натрий-карбоксиметилцеллюлозу, карбоксиметилэтилцеллюлозу (СМЕС), гидроксиметилцеллюлозу (НМС), гидроксиэтилцеллюлозу (НЕС), гидроксипропилцеллюлозу (НРС или гипролоза), L-гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу (НРМС или гипромеллоза), карбоксиметилгидроксиэтилцеллюлозу (СМНЕС), натрий-карбокси-метилгидроксиэтилцеллюлозу (NaСМНЕС), фталат гидроксипропилметил-

целлюлозы (НРМСР, фталат гипромеллозы), ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы (НРМСАС, ацетат-сукцинат гипромеллозы);

производных крахмала, включая, но без ограничения, гидроксипропилкрахмал, гидроксипропилкрахмал (НРС) и прежелатинизированный крахмал;

производных декстрана/декстрина, включая, но без ограничения, циклодекстран (то есть, циклоизомальтогептаозу (СI-7), циклоизомальтооктаозу (СI-8), циклоизомальтононаозу (СI-9)), гидроксипропилдекстран, мальтодекстрин,  $\alpha$ -/ $\beta$ -/ $\gamma$ -циклодекстрин, 2-гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстрин, 2-гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстрин (НР $\beta$ СD), натриевую соль сульфобутилового эфира  $\beta$ -циклодекстрина, метилированный  $\beta$ -циклодекстрин, 2-гидроксипропил- $\gamma$ -циклодекстрин;

производных простого полиэфира, включая, но без ограничения, полиэтиленгликоль (РЕG), полиэтиленоксид (РЕО), простой полиэфирполиол, поли(пропиленгликоля) бис(2-амино-пропиловый эфир) (РРGAE), поли(этиленоксид)-поли(пропиленоксид)-поли(этиленоксид) (РЕО-РРО-РЕО, полксамер), такой как полксамер 188 и полксамер 407;

производных поливинила, включая, но без ограничения, поливиниловый спирт (РVА), поливинилацетатфталат (РVАР), поливинилпирролидон (РVР), поливинилпирролидон-со-поливинилацетат (РVРVА), графт-сополимер поливинилкапролактан-поливинилацетат-полиэтиленгликоль (Soluplus®),

производных полиакриловой кислоты, включая, но без ограничения, поли(акриловую кислоту) (РАА), поли(акриламид/акриловую кислоту) (РАС-АС), полиметилакрилат (РМА), полиметакриловую кислоту, поли(метакриловую кислоту/метилметакрилат), поли(метакриловую кислоту/этил-акрилат);

производных полиамина, включая, но без ограничения, полиэтиленимин (РЕI), полиаллиламингидрохлорид, полидиаллил-диметиламмонийхлорид и поли(2-этил-2-оксазолин);

производных полисульфоновой кислоты, включая, но без ограничения, полистиролсульфоновую кислоту (РSSА); и

комбинации, по меньшей мере, двух вышеупомянутых полимерных ингибиторов осаждения.

Более предпочтительно "полимерный ингибитор осаждения" выбирают из группы, содержащей или состоящей из: микрокристаллической целлюлозы (МСС), ацетат-фталата целлюлозы (САР), ацетат-терефталата целлюлозы, ацетат-изофталата целлюлозы, ацетат-бутирата целлюлозы (СAB), ацетат-тримеллитата целлюлозы (СAT), метилцеллюлозы (МС), ацетат-фталата метил-целлюлозы, этилцеллюлозы (ЕС), карбоксиметилцеллюлозы (СМС), натрий-карбоксиметилцеллюлозы, карбоксиметилэтилцеллюлозы (СМЕС), гидроксиметилцеллюлозы (НМС), гидроксипропилцеллюлозы (НЕС), гидроксипропилцеллюлозы (НРС или гипролоза), L-гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы (НРМС или гипромеллоза), карбоксиметилгидроксипропилцеллюлозы (СМНЕС), натрий-карбоксиметилгидроксипропилцеллюлозы (NaСМНЕС), фталата гидроксипропилметилцеллюлозы (НРМСР, фталат гипромеллозы), ацетат-сукцината гидроксипропилметилцеллюлозы (НРМСАС, ацетат-сукцинат гипромеллозы), полиэтиленгликоля (РЕG), полиэтиленоксида (РЕО), простого полиэфирполиола, поли(пропиленгликоля) бис(2-аминопропилового эфира) (РРGAE), поли(этиленоксид)-поли(пропиленоксид)-поли(этиленоксида) (РЕО-РРО-РЕО, полксамер), такого как полксамер 188 и полксамер 407, поливинилового спирта (РVА), поливинилацетатфталата (РVАР), поливинилпирролидона (РVР), поливинилпирролидон-со-поливинилацетата (РVРVА), графт-сополимера поливинилкапролактан-поливинилацетат-полиэтиленгликоль (Soluplus®), поли(акриловой кислоты) (РАА), поли(акриламид/акриловой кислоты) (РАС-АС), полиметилакрилата (РМА), полиметакриловой кислоты, поли(метакриловая кислота/метилметакрилата), поли(метакриловая кислота/этилакрилата), и

комбинации, по меньшей мере, двух вышеупомянутых полимерных ингибиторов осаждения.

Предпочтительный вариант изобретения относится к составу системного действия, содержащему или состоящему из (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли и, по меньшей мере, одного эксципиента, где, по меньшей мере, один эксципиент представляет собой полимерный ингибитор осаждения, и где полимерный ингибитор осаждения выбирают из группы, содержащей или состоящей из поливинилового спирта (РVА), графт-сополимера поливинилкапролактан-поливинилацетат-полиэтиленгликоль (Soluplus®), целлюлозы и производного целлюлозы.

Предпочтительный вариант изобретения относится к составу системного действия, содержащему или состоящему из (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли и, по меньшей мере, одного полимерного ингибитора осаждения, выбираемого из группы, содержащей или состоящей из поливинилового спирта (РVА), графт-сополимера поливинилкапролактан-поливинилацетат-полиэтиленгликоль (Soluplus®), целлюлозы и производного целлюлозы.

Предпочтительно целлюлоза представляет собой микрокристаллическую целлюлозу (МСС), а производное целлюлозы выбирают из группы, состоящей из микрокристаллической целлюлозы (МСС), ацетат-фталата целлюлозы (САР), ацетат-терефталата целлюлозы, ацетат-изофталата целлюлозы, ацетат-

бутирата целлюлозы (СAB), ацетат-тримеллитата целлюлозы (САТ), метилцеллюлозы (МС), ацетат-фталата метилцеллюлозы, этилцеллюлозы (ЕС), карбоксиметилцеллюлозы (СМС), натрий-карбоксиметилцеллюлозы, карбоксиметилэтилцеллюлозы (СМЕС), гидроксиметилцеллюлозы (НМС), гидроксизтилцеллюлозы (НЕС), гидроксипропилцеллюлозы (НРС или гипролоза), L-гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы (НРМС или гипромеллоза), карбоксиметилгидроксизтилцеллюлозы (СМНЕС), натрий-карбоксиметилгидроксизтилцеллюлозы (NaСМНЕС), фталата гидроксипропилметилцеллюлозы (НРМСР, фталат гипромеллозы), ацетат-сукцината гидроксипропилметилцеллюлозы (НРМСАС, ацетат-сукцинат гипромеллозы).

Вариант осуществления изобретения, следовательно, относится к составу системного действия, содержащему или состоящему из (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли и, по меньшей мере, одного эксципиента, где, по меньшей мере, один эксципиент представляет собой полимерный ингибитор осаждения, и где полимерный ингибитор осаждения представляет собой поливиниловый спирт (PVA), графт-сополимер поливинилкапролактама-поливинилацетат-полиэтиленгликоль (Soluplus®), L-гидроксипропилцеллюлозу и/или гидроксипропилцеллюлозу.

Вариант осуществления изобретения, следовательно, относится к составу системного действия, содержащему или состоящему из (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли и, по меньшей мере, одного полимерного ингибитора осаждения, выбираемого из группы, содержащей или состоящей из поливинилового спирта (PVA), графт-сополимера поливинилкапролактама-поливинилацетат-полиэтиленгликоль (Soluplus®), L-гидроксипропилцеллюлозы и/или гидроксипропилцеллюлозы.

Вариант осуществления изобретения, следовательно, относится к составу системного действия, содержащему или состоящему из (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли и поливинилового спирта (PVA), графт-сополимера поливинилкапролактама-поливинилацетат-полиэтиленгликоль (Soluplus®), L-гидроксипропилцеллюлозы и/или гидроксипропилцеллюлозы.

Состав системного действия по изобретению может содержать связующее. Таким образом, эксципиент может представлять собой связующее. Связующие характеризуются как вещества, соединяющие или "склеивающие" порошки вместе и, следовательно, в рецептуре они служат как клей. Другими словами, связующее представляет собой материал, который удерживает или притягивает другие материалы вместе с образованием единого целого механически, химически, за счет адгезии или когезии. Подходящие связующие включают сахар, такой как сахароза; полисахариды, такие как ксантановая камедь, гуаровая камедь, каррагинан, крахмалы, полученные из пшеницы, кукурузы, риса и картофеля, и прежелатинизированный (модифицированный) крахмал, полученный из пшеницы, кукурузы, риса и картофеля, натрия крахмала гликолят; натуральные камеди, такие как аравийская камедь, желатин и трагакант; производные морских водорослей, такие как альгиновая кислота, альгинат натрия и альгинат кальция-аммония, целлюлозу или ее производные, такие как гидроксипропилцеллюлоза, L-гидроксипропилцеллюлоза, низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза, метилцеллюлоза, натрий-карбоксиметилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза и поливинилпирролидон (кросповидон), в частности повидон К25. Предпочтительно связующее представляет собой полимер, более предпочтительно гелеобразующий полимер, еще более предпочтительно связующее представляет собой целлюлозу или производное целлюлозы, еще более предпочтительно L-гидроксипропилцеллюлозу и наиболее предпочтительно комбинацию L-гидроксипропилцеллюлозы и гидроксипропилцеллюлозы.

Гидроксипропилцеллюлоза представляет собой частично замещенный простой поли(гидроксипропиловый) эфир целлюлозы. Она может содержать не больше чем 0,6% диоксида кремния или другого подходящего антислеживающего агента. Гидроксипропилцеллюлоза коммерчески доступна в нескольких разных сортах, которые имеют различную вязкость раствора. Молекулярная масса находится в интервале 50000-1250000. Гидроксипропилцеллюлоза частично представляет собой O-(2-гидроксипропилированную) целлюлозу. Она содержит от 53,4 до 80,5% гидроксипропокси-групп относительно высушенного вещества. Средняя степень полимеризации лежит в интервале от 200 до 300. Молярная степень замещения составляет около 4.

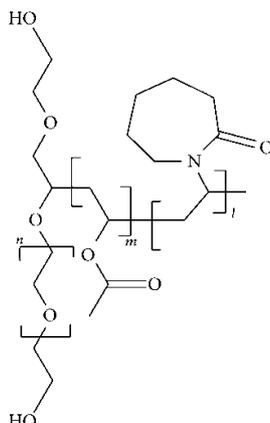
"Низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза" (L-НРС или LНРС) представляет собой низкозамещенный простой поли(гидрокси-пропиловый) эфир целлюлозы. Она коммерчески доступна в нескольких разных сортах, которые имеют разные размер частиц и уровни замещения.

Низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза содержит от 5 до 16% гидроксипропокси групп относительно высушенного вещества. Молярная степень замещения составляет <1. В частности, низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза представляет собой низкозамещенную O-(2-гидроксипропилированную) целлюлозу, содержит не меньше чем 5,0% и не больше чем 16,0% гидроксипропокси групп (-

$\text{OCH}_2\text{CHONCH}_3$ ) в пересчете на высушенную основу.

Низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза представляет собой низкозамещенную О-(2-гидроксипропилированную) целлюлозу, содержит не меньше чем 5,0% и не больше чем 16,0% гидроксипропокси групп ( $-\text{OCH}_2\text{CHONCH}_3$ ) в пересчете на высушенную основу.

"Графт-сополимер поливинилкапролактам-поливинилацетат-полиэтиленгликоль (PCL-PVAc-PEG) (Soluplus®)" имеет следующую структурную формулу:



"Повидон" является синонимом поливинилпирролидона (PVP).

Поливинилпирролидон состоит из линейных полимеров 1-этенилпирроллидин-2-она. Различные типы поливинилпирролидона характеризуются вязкостью их растворов, выраженной с помощью К-значения. Поливинилпирролидон находится в виде порошка или хлопьев от белого до желтоватого цвета и легко растворяется в воде. Значение К представляет собой общепринятую классификацию в индустрии пластиков и напрямую связано со средней молярной массой полимера. Это позволяет косвенно вывести из значения К степень полимеризации и, следовательно, длину цепочки. Повидон К25, повидон К30 или повидон К90 коммерчески доступны. Предпочтительно в качестве связующего используют повидон К25. Приблизительная средняя молекулярная масса повидона К25 составляет 30000 г/моль (Да) между 28000 и 34000 г/моль (Да).

Предпочтительный вариант осуществления изобретения, таким образом, относится к составу системного действия, содержащему или состоящему из (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли и, по меньшей мере, одного эксципиента, где, по меньшей мере, один эксципиент представляет собой связующее.

Предпочтительный вариант осуществления изобретения, таким образом, относится к составу системного действия, содержащему или состоящему из (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли и, по меньшей мере, одного связующего.

Предпочтительный вариант осуществления изобретения, таким образом, относится к составу системного действия, содержащему или состоящему из (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли и, по меньшей мере, одного эксципиента, где, по меньшей мере, один эксципиент представляет собой связующее, и где связующим является поливинилпирролидон.

Предпочтительный вариант осуществления изобретения, таким образом, относится к составу системного действия, содержащему или состоящему из (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли и, по меньшей мере, одного поливинилпирролидона.

Предпочтительный вариант осуществления изобретения, таким образом, относится к составу системного действия, содержащему или состоящему из (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли и, по меньшей мере, одного эксципиента, где, по меньшей мере, один эксципиент представляет собой связующее, где связующим является поливинилпирролидон и где поливинилпирролидоном является повидон К25.

Предпочтительный вариант осуществления изобретения, таким образом, относится к составу системного действия, содержащему или состоящему из (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли и повидона К25.

Более того, Состав системного действия по изобретению может содержать связующее и/или полимерный ингибитор осаждения.

Предпочтительный вариант осуществления изобретения, таким образом, относится к составу системного действия, содержащему или состоящему из (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли и, по меньшей мере, одного эксципиента, где, по меньшей мере, один эксципиент выбирают из группы, содержащей или состоящей из связующего и полимерного ингибитора осаждения.

Предпочтительный вариант изобретения, таким образом, относится к составу системного действия, содержащему или состоящему из (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли и, по меньшей мере, одного связующего и/или, по меньшей мере, одного полимерного ингибитора осаждения.

Предпочтительный вариант изобретения, таким образом, относится к составу системного действия, содержащему или состоящему из (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли и, по меньшей мере, одного эксципиента, где, по меньшей мере, один эксципиент представляет собой связующее и полимерный ингибитор осаждения. Предпочтительно, по меньшей мере, один эксципиент одновременно функционирует как связующее и как полимерный ингибитор осаждения. Таким образом, по меньшей мере, один эксципиент представляет собой связующее и полимерный ингибитор осаждения.

Предпочтительный вариант изобретения, таким образом, относится к составу системного действия, содержащему или состоящему из (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли и, по меньшей мере, одного соединения, являющегося связующим и полимерным ингибитором осаждения.

Предпочтительный вариант изобретения, таким образом, относится к составу системного действия, содержащему или состоящему из (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли, по меньшей мере, одного связующего и, по меньшей мере, одного полимерного ингибитора осаждения.

Предпочтительно "связующее" выбирают из группы, содержащей или состоящей из: сахара, такого как сахароза; полисахаридов, таких как ксантановая камедь, гуаровая камедь, каррагинан; крахмалов, полученных из пшеницы, кукурузы, риса и картофеля, и прежелатинизированного (модифицированный) крахмала, полученного из пшеницы, кукурузы, риса и картофеля, натрия крахмала гликолята; натуральных камедей, таких как аравийская камедь, желатин и трагакант; производных морских водорослей, таких как альгиновая кислота, альгинат натрия и альгинат кальция-аммония; целлюлозы или ее производных, таких как гидроксипропилцеллюлоза, L-гидроксипропилцеллюлоза, низкозамещенная гидроксипропил-целлюлоза, метилцеллюлоза, натрий-карбоксиметилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза; и поливинилпирролидона (кросповидон), в частности повидона K25; и

"полимерный ингибитор осаждения" выбирают из группы, содержащей или состоящей из: микрокристаллической целлюлозы (МСС), ацетат-фталата целлюлозы (САР), ацетат-терефталата целлюлозы, ацетат-изофталата целлюлозы, ацетат-бутирата целлюлозы (САР), ацетат-тримеллитата целлюлозы (САТ), метил-целлюлозы (МС), ацетат-фталата метилцеллюлозы, этилцеллюлозы (ЕС), карбоксиметилцеллюлозы (СМС), натрий-карбоксиметил-целлюлозы, карбоксиметилэтилцеллюлозы (СМЕС), гидроксиметил-целлюлозы (НМС), гидроксипропилцеллюлозы (НЕС), гидроксипропил-целлюлозы (НРС или гипролоза), L-гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы (НРМС или гипромеллоза), карбокси-метилгидроксипропилцеллюлозы (СМНЕС), натрий-карбоксиметил-гидроксипропилцеллюлозы (NaCMНЕС), фталата гидроксипропилметил-целлюлозы (НРМСР, фталат гипромеллозы), ацетат-сукцината гидроксипропилметилцеллюлозы (НРМСАС, ацетат-сукцинат гипромеллозы), полиэтиленгликоля (РЕG), полиэтиленоксида (РЕО), простого полиэфирполиола, поли(пропиленгликоля) бис(2-аминопропилового эфира) (РРGАЕ), поли(этиленоксид)-поли(пропиленоксид)-поли(этиленоксида) (РЕО-РРО-РЕО, полоксамер), такого как полоксамер 188 и полоксамер 407, поливинилового спирта (РVА), поливинилацетатфталата (РVАР), поливинилпирролидона (РVР), поливинилпирролидон-сополивинилацетата (РVРVА), графт-сополимера поливинилкапролактан-поливинилацетат-полиэтиленгликоль (Soluplus®), поли(акриловой кислоты) (РАА), поли(акриламид/акриловой кислоты) (РАС-АС), полиметилакрилата (РМА), полиметакриловой кислоты, поли(метакриловая кислота/метилметакрилата), поли(метакриловая кислота/этилакрилата), и

комбинации, по меньшей мере, двух вышеупомянутых полимерных ингибиторов осаждения.

Предпочтительный вариант осуществления изобретения относится к составу системного действия, содержащему или состоящему из (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его



и/или повидон К25.

Предпочтительный вариант изобретения относится к составу системного действия, содержащему или состоящему из (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли и, по меньшей мере, одного связующего и/или, по меньшей мере, одного полимерного ингибитора осаждения, и где полимерный ингибитор осаждения представляет собой поливиниловый спирт (PVA), графт-сополимер поливинилкапролактан-поливинилацетат-полиэтиленгликоль (Soluplus®), целлюлозу, производное целлюлозы, комбинацию целлюлозы и производного или комбинацию производных целлюлозы, и связующее представляет собой целлюлозу, производное целлюлозы, комбинацию целлюлозы и производного или комбинацию производных целлюлозы и/или повидон К25.

Другой предпочтительный вариант осуществления изобретения относится к составу системного действия, содержащему или состоящему из (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли и, по меньшей мере, одного эксципиента, где, по меньшей мере, один эксципиент представляет собой связующее и/или, по меньшей мере, один эксципиент представляет собой полимерный ингибитор осаждения, где полимерный ингибитор осаждения представляет собой поливиниловый спирт (PVA), графт-сополимер поливинилкапролактан-поливинилацетат-полиэтиленгликоль (Soluplus®), L-гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу или комбинацию L-гидроксипропилцеллюлозы, и где связующим является L-гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, комбинация L-гидроксипропилцеллюлозы и гидроксипропилцеллюлозы и/или повидон К25.

Другой предпочтительный вариант изобретения относится к составу системного действия, содержащему или состоящему из (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли и, по меньшей мере, одного связующего и/или, по меньшей мере, одного полимерного ингибитора осаждения, где полимерный ингибитор осаждения представляет собой поливиниловый спирт (PVA), графт-сополимер поливинилкапролактан-поливинилацетат-полиэтиленгликоль (Soluplus®), L-гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу или комбинацию L-гидроксипропилцеллюлозы, и где связующим является L-гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, комбинация L-гидроксипропилцеллюлозы и гидроксипропилцеллюлозы и/или повидон К25.

Предпочтительный вариант изобретения относится к составу системного действия, содержащему или состоящему из (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли и, по меньшей мере, одного эксципиента, где, по меньшей мере, один эксципиент представляет собой связующее и/или, по меньшей мере, один эксципиент представляет собой полимерный ингибитор осаждения, где полимерный ингибитор осаждения представляет собой поливиниловый спирт (PVA), графт-сополимер поливинилкапролактан-поливинилацетат-полиэтиленгликоль (Soluplus®), L-гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу или комбинацию L-гидроксипропилцеллюлозы и гидроксипропилцеллюлозы, где связующим является повидон К25.

Предпочтительный вариант осуществления изобретения относится к составу системного действия, содержащему или состоящему из (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли и, по меньшей мере, одного связующего и/или, по меньшей мере, одного полимерного ингибитора осаждения, где полимерный ингибитор осаждения представляет собой поливиниловый спирт (PVA), графт-сополимер поливинилкапролактан-поливинилацетат-полиэтиленгликоль (Soluplus®), L-гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, или комбинацию L-гидроксипропилцеллюлозы и гидроксипропилцеллюлозы, где связующим является повидон К25.

Положительные данные фармакокинетического исследования на человеке подтверждают высокую биодоступность соединения (I). Высокую биодоступность этом контексте следует понимать в сравнении с исследованиями на животных, которые проведены ранее.

Исследования на мышинной модели STAM и UUO демонстрируют антифиброзный эффект в печени и почках, достигаемый введением системного препарата, содержащего соединение формулы (I). То есть, лекарственное средство формулы (I), вводимое системно, проявляет высокий антифиброзный эффект на сайте-мишени и, следовательно, указывает на системную биодоступность. Таким образом, введение пероральной композиции, содержащей лекарство формулы (I), показывает высокий антифиброзный эффект на сайте-мишени, и, следовательно, может быть получена системная доступность (биодоступность), то есть лекарство всасывается в ткань-мишень.

Добавление подкислителя гарантирует полное растворение (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-

2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата в желудке, но рН в тонкой кишке растет от 2 до 6, и, следовательно, лекарственное средство может осаждаться до того, как оно может быть абсорбировано тонкой кишкой. Чтобы гарантировать полное растворение указанного соединения в тонкой кишке, препарат по изобретению предпочтительно содержит подкислитель и/или полимерный ингибитор осаждения. Более того, в примере 9 можно увидеть, что для человека достаточно только дозировки 20 мг, чтобы обеспечить эффективные концентрации лекарства в плазме, и, следовательно, системную доступность.

Фармакокинетические исследования показывают, что (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-пиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат впитывается в тонкой кишке и необходима низкая доза 20-50 мг для достижения терапевтически эффективной концентрации лекарственного средства у человека (пример 7, фиг. 6). Кроме того, антифибротный эффект может быть уже достигнут с дозой для человека 20 мг (пример 9 и фиг. 9).

Более того, нецелевые эффекты не могли наблюдаться. Как упоминалось выше, это особенно удивительно из-за того факта, что TG2 повсеместно экспрессирует почти во всех типах клеток и клеточных компартментах, присутствует на поверхности клеток, секретирует во внеклеточную матрицу и присутствует в разных органах, и, следовательно, можно было бы предположить, что наиболее вероятны нецелевые эффекты.

Таким образом, состав системного действия по изобретению может содержать подкислитель и/или полимерный ингибитор осаждения. Предпочтительно, состав системного действия содержит подкислитель и полимерный ингибитор осаждения.

Предпочтительный вариант осуществления изобретения относится к составу системного действия, содержащему или состоящему из его сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли и, по меньшей мере, одного эксципиента, где, по меньшей мере, один эксципиент выбирают из группы, содержащей или состоящей из подкислителя и полимерного ингибитора осаждения.

Предпочтительный вариант изобретения относится к составу системного действия, содержащему или состоящему из (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли, по меньшей мере, одного подкислителя и, по меньшей мере, одного полимерного ингибитора осаждения.

Предпочтительный вариант изобретения, следовательно, относится к составу системного действия, содержащему или состоящему из (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли, по меньшей мере, одного подкислителя, выбираемого из адипиновой кислоты, фумаровой кислоты и глутаровой кислоты и, по меньшей мере, одного полимерного ингибитора осаждения.

Предпочтительный вариант изобретения, следовательно, относится к составу системного действия, содержащему или состоящему из (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли, адипиновой кислоты и, по меньшей мере, одного полимерного ингибитора осаждения.

Предпочтительный вариант изобретения относится к составу системного действия, содержащему или состоящему из (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли и, по меньшей мере, одного эксципиента, где, по меньшей мере, один эксципиент выбирают из группы, содержащей или состоящей из подкислителя и полимерного ингибитора осаждения, и где подкислитель выбирают из группы, содержащей или состоящей из адипиновой кислоты, фумаровой кислоты и глутаровой кислоты; и полимерный ингибитор осаждения выбирают из группы, содержащей или состоящей из поливинилового спирта (PVA), графт-сополимера поливинил-капролактама-поливинилацетата-полиэтиленгликоль (Soluplus®), целлюлозы и производного целлюлозы.

Предпочтительный вариант изобретения относится к составу системного действия, содержащему или состоящему из (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли и, по меньшей мере, одного эксципиента, где, по меньшей мере, один эксципиент выбирают из группы, содержащей или состоящей из подкислителя и полимерного ингибитора осаждения, и где подкислителем является адипиновая кислота, а полимерный ингибитор осаждения выбирают из группы, содержащей или состоящей из поливинилового спирта (PVA), графт-сополимера поливинилкапролактама-поливинилацетата-полиэтиленгликоль (Soluplus®), целлюлозы и производного целлюлозы.

Предпочтительный вариант изобретения относится к составу системного действия, содержащему или состоящему из (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-

иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли, по меньшей мере, одного подкислителя и, по меньшей мере, одного полимерного ингибитора осаждения, причем подкислителем является адипиновая кислота, а полимерный ингибитор осаждения выбирают из группы, содержащей или состоящей из поливинилового спирта (PVA), графт-сополимера поливинилкапролактама-поливинилацетат-полиэтилен-гликоль (Soluplus®), целлюлозы и производного целлюлозы.

Предпочтительный вариант изобретения, следовательно, относится к составу системного действия, содержащему или состоящему из (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли, по меньшей мере, одного подкислителя и, по меньшей мере, одного полимерного ингибитора осаждения, выбираемого из группы, содержащей или состоящей из поливинилового спирта (PVA), графт-сополимера поливинилкапролактама-поливинилацетат-полиэтиленгликоль (Soluplus®), L-гидроксипропилцеллюлозы и гидроксипропилцеллюлозы.

Предпочтительный вариант изобретения, следовательно, относится к составу системного действия, содержащему или состоящему из (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли, адипиновой кислоты и, по меньшей мере, одного полимерного ингибитора осаждения, выбираемого из группы, содержащей или состоящей из поливинилового спирта (PVA), графт-сополимера поливинилкапролактама-поливинилацетат-полиэтиленгликоль (Soluplus®), L-гидроксипропилцеллюлозы и гидроксипропилцеллюлозы.

Предпочтительный вариант изобретения относится к составу системного действия, содержащему или состоящему из (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли и, по меньшей мере, одного эксципиента, где, по меньшей мере, один эксципиент выбирают из группы, содержащей или состоящей из подкислителя и полимерного ингибитора осаждения, и где подкислителем является адипиновая кислота, а полимерный ингибитор осаждения представляет собой поливиниловый спирт (PVA), графт-сополимер поливинилкапролактама-поливинилацетат-полиэтиленгликоль (Soluplus®), L-гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу или комбинацию L-гидроксипропилцеллюлозы и гидроксипропилцеллюлозы.

Предпочтительный вариант изобретения относится к составу системного действия, содержащему или состоящему из (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли и, по меньшей мере, одного подкислителя и/или, по меньшей мере, одного полимерного ингибитора осаждения, причем подкислителем является адипиновая кислота, а полимерный ингибитор осаждения представляет собой поливиниловый спирт (PVA), графт-сополимер поливинилкапролактама-поливинилацетат-полиэтиленгликоль (Soluplus®), L-гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу или комбинацию L-гидроксипропилцеллюлозы и гидроксипропилцеллюлозы.

Состав системного действия, содержащий (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил-амино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат или его энантиомер, сольват, гидрат или фармацевтически приемлемую соль, где Состав системного действия также содержит, по меньшей мере, один эксципиент, где, по меньшей мере, один эксципиент выбирают из группы, содержащей или состоящей из подкислителя и полимерного ингибитора осаждения, причем подкислитель выбирают из группы, содержащей или состоящей из аскорбиновой кислоты, органической дикарбоновой кислоты, такой как щавелевая кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, глутаровая кислота, винная кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, яблочная кислота, адипиновая кислота или глутаминовая кислота, и органической трикарбоновой кислоты, такой как лимонная кислота или гидроцитрат натрия.

Состав системного действия, содержащий (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат или его энантиомер, сольват, гидрат или фармацевтически приемлемую соль, где Состав системного действия дополнительно содержит, по меньшей мере, один эксципиент, где, по меньшей мере, один эксципиент выбирают из группы, содержащей или состоящей из подкислителя и связующего, причем подкислитель выбирают из группы, содержащей или состоящей из аскорбиновой кислоты, органической дикарбоновой кислоты, такой как щавелевая кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, глутаровая кислота, винная кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, яблочная кислота, адипиновая кислота или глутаминовая кислота, и органической трикарбоновой кислоты, такой как лимонная кислота или гидроцитрат натрия, и где связующее выбирают из группы, состоящей из сахара, такого как сахароза; полисахаридов, таких как ксантановая камедь, гуаровая камедь, каррагинан; крахмалов, полученных из пшеницы,

кукурузы, риса и картофеля, и прежелатинизированного крахмала, полученного из пшеницы, кукурузы, риса и картофеля, натрия крахмала гликолят; полиакриловых кислот; натуральных камедей, таких как аравийская камедь, желатин и трагакант; производных морских водорослей, таких как альгиновая кислота, альгинат натрия и альгинат кальция-аммония, целлюлозы или ее производного, такого как гидроксипропилцеллюлоза, L-гидроксипропилцеллюлоза, метил-целлюлоза, натрий-карбоксиметилцеллюлоза и гидроксипропилметил-целлюлоза, или поливинилпирролидона.

Состав системного действия по изобретению может содержать подкислитель, полимерный ингибитор осаждения и/или связующее.

Вариант осуществления изобретения относится к составу системного действия, содержащему или состоящему из (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли и, по меньшей мере, одного эксципиента, где, по меньшей мере, один эксципиент выбирают из группы, содержащей или состоящей из подкислителя, полимерного ингибитора осаждения и связующего.

Предпочтительный вариант изобретения относится к составу системного действия, содержащему или состоящему из (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли, по меньшей мере, одного подкислителя, по меньшей мере, одного полимерного ингибитора осаждения и, по меньшей мере, одного связующего.

Более предпочтительный вариант осуществления изобретения относится к составу системного действия, содержащему или состоящему из (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли, по меньшей мере, одного подкислителя, по меньшей мере, одного полимерного ингибитора осаждения и, по меньшей мере, одного связующего, причем подкислителем является адипиновая кислота, полимерный ингибитор осаждения представляет собой поливиниловый спирт (PVA), графт-сополимер поливинилкапролактама-поливинилацетата-полиэтиленгликоль (Soluplus®), L-гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу или комбинацию L-гидроксипропилцеллюлозы и гидроксипропилцеллюлозы, и где связующим является поливинилпирролидон.

Состав системного действия по изобретению может содержать а разрыхлитель.

Таким образом, эксципиентом может быть разрыхлитель. Термин "разрыхлитель" относится к материалам, добавляемым к композиции, чтобы способствовать распаду препарата и высвобождению активного фармацевтического ингредиента. Подходящие разрыхлители включают крахмалы, модифицированные крахмалы, которые растворимы в холодной воде, такие как карбоксиметилкрахмал натрия; производные целлюлозы, такие как метилцеллюлоза и натрий-карбоксиметил-целлюлоза, микрокристаллическая целлюлоза и шитая микрокристаллическая целлюлоза, такая как кроскармелоза натрия; альгинаты, такие как альгиновая кислота и альгинат натрия; глины, такие как бентониты и пенообразующие смеси; шипучие соединения, такие как комбинации лимонной кислоты, винной кислоты, цитрата натрия, дигидроцитрата натрия, мононатрий-цитрата, гидрокарбоната натрия и/или калия, которые реагируют в присутствии воды с выделением диоксида углерода. Предпочтительно разрыхлителем является кроскармелоза натрия.

Микрокристаллическая целлюлоза представляет собой очищенную, частично деполимеризованную целлюлозу, которая существует в виде белого, кристаллического порошка без запаха и вкуса, состоящего из пористых частиц. Ее производят путем обработки альфа-целлюлозы, полученной в виде пульпы из волокнистого растительного материала, минеральными кислотами. Коммерчески доступно несколько разных сортов, которые отличаются способом их производства, размером частиц, содержанием влаги, текучестью и другими физическими свойствами. Сорта с более крупным размером частиц обычно обеспечивают более хорошие свойства текучести. Сорта с низким содержанием влаги используют с материалами, чувствительными к влаге. Сорта с более высокой плотностью имеют улучшенную текучесть.

Микрокристаллическая целлюлоза, используемая в данном случае, может иметь номинальный средний размер частиц 100 мкм и содержание влаги  $\leq 5,0\%$ .

Вариант осуществления изобретения, таким образом, относится к составу системного действия, содержащему или состоящему из (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли и, по меньшей мере, одного эксципиента, где, по меньшей мере, один эксципиент представляет собой разрыхлитель.

Вариант осуществления изобретения, таким образом, относится к составу системного действия, содержащему или состоящему из (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли и, по меньшей мере, одного разрыхлителя.

Состав системного действия по изобретению может содержать подкислитель, полимерный ингиби-

тор осаждения, связующее и/или разрыхлитель.

Вариант осуществления изобретения относится к составу системного действия, содержащему или состоящему из (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли и, по меньшей мере, одного эксципиента, где, по меньшей мере, один эксципиент выбирают из группы, содержащей или состоящей из подкислителя, полимерного ингибитора осаждения, связующего и разрыхлителя.

Состав системного действия по изобретению может содержать (смазывающее вещество)/глидант. Эксципиентом, таким образом, может быть (смазывающее вещество)/глидант. (Смазывающие вещества)/глиданты являются материалами, предупреждающими слеживание, улучшающими характеристики течения гранулятов, чтобы поток был гладким и однородным, и снижающими трение между поверхностями при прямом контакте, чтобы обеспечить возможность высвобождения таблетки, гранулята и др. из литейной формы или пресс-формы после прессования. (Смазывающие вещества)/глиданты включают бензоат натрия, стеарат металла, такой как стеарат магния, стеарат кальция или стеарат калия, стеариновую кислоту, высокоплавкие воски, неорганические (смазывающие вещества)/глиданты, такие как диоксид кремния и тальк, и другие (смазывающие вещества)/глиданты, такие как олеат натрия и полиэтиленгликоли. Предпочтительно (смазывающее вещество)/глидант представляет собой тальк или диоксид кремния. В связи с тем фактом, что (смазывающие вещества)/глиданты должны присутствовать на поверхности гранул, а также между гранулами и деталями оборудования, их, как правило, добавляют на последней стадии перед инкапсулированием или прессованием.

Предпочтительный вариант изобретения, таким образом, относится к составу системного действия, содержащему или состоящему из (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли и, по меньшей мере, одного эксципиента, где, по меньшей мере, один эксципиент представляет собой (смазывающее вещество)/глидант.

Предпочтительный вариант изобретения, таким образом, относится к составу системного действия, содержащему или состоящему из (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли и, по меньшей мере, одного (смазывающего вещества)/глиданта.

Состав системного действия по изобретению может содержать или состоять из подкислителя, полимерного ингибитора осаждения, связующего и/или (смазывающего вещества)/глиданта.

Предпочтительный вариант осуществления изобретения относится к составу системного действия, содержащему или состоящему из (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли и, по меньшей мере, одного эксципиента, где, по меньшей мере, один эксципиент выбирают из группы, содержащей или состоящей из подкислителя, полимерного ингибитора осаждения, связующего и (смазывающего вещества)/глиданта.

Предпочтительный вариант изобретения относится к составу системного действия, содержащему или состоящему из (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли и, по меньшей мере, одного эксципиента, где, по меньшей мере, один эксципиент выбирают из группы, содержащей или состоящей из подкислителя, полимерного ингибитора осаждения, связующего и (смазывающего вещества)/глиданта.

Состав системного действия по изобретению может содержать или состоять из подкислителя, полимерного ингибитора осаждения, связующего, разрыхлителя и/или (смазывающего вещества)/глиданта.

Предпочтительный вариант изобретения относится к составу системного действия, содержащему или состоящему из (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли и, по меньшей мере, одного эксципиента, где, по меньшей мере, один эксципиент выбирают из группы, содержащей или состоящей из подкислителя, полимерного ингибитора осаждения, связующего, разрыхлителя и (смазывающего вещества)/глиданта.

Кроме того, Состав системного действия по изобретению также может содержать в качестве эксципиента разбавители/наполнители/связующие, подсластители, вкусоароматические добавки, буферные агенты, антиоксиданты, эмульгаторы, солюбилизатор/(смазывающий агент) и/или консерванты.

Подходящий разбавитель/наполнитель/связующее представляет собой вещество, которое обычно образует наибольшую часть композиции или дозированной лекарственной формы. Подходящий разбавитель/наполнитель/связующее включает сахара, такие как лактоза, сахароза, маннит и сорбит; крахмалы, полученные из пшеницы, кукурузы, риса и картофеля; и целлюлозу, такую как микрокристаллическая целлюлоза; дигидрат гидрофосфата кальция и сульфат кальция. Предпочтительно разбавитель/наполнитель/связующее представляет собой целлюлозу и/или маннит. Наиболее предпочтительно разбавитель/наполнитель/связующее представляет собой микрокристаллическую целлюлозу и/или ман-

нит. Предпочтительно разбавитель/наполнитель/связующее представляет собой микрокристаллическую целлюлозу, когда препаратом является таблетка, и разбавитель/наполнитель/связующее представляет собой маннит, когда препаратом является капсула.

Добавление маннита дополнительно повышает пористость и, следовательно, смачиваемость гранул. Предпочтительный вариант осуществления изобретения, таким образом, относится к составу системного действия, содержащему или состоящему из (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли и, по меньшей мере, одного эксципиента, где, по меньшей мере, один эксципиент представляет собой разбавитель/наполнитель/связующее.

Состав системного действия по изобретению может содержать или состоять из подкислителя, полимерного ингибитора осаждения, связующего, разрыхлителя, (смазывающего вещества)/глиданта и/или разбавителя/наполнителя/связующего.

Вариант осуществления изобретения относится к составу, содержащему или состоящему из (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутил-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли и, по меньшей мере, одного эксципиента, где, по меньшей мере, один эксципиент выбирают из группы, содержащей или состоящей из подкислителя, полимерного ингибитора осаждения, связующего, разрыхлителя, (смазывающего вещества)/глиданта и разбавителя/наполнителя/связующего.

Вариант осуществления изобретения относится к составу системного действия, содержащему или состоящему из (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли, по меньшей мере, одного подкислителя, по меньшей мере, одного полимерного ингибитора осаждения, по меньшей мере, одного связующего, по меньшей мере, одного разрыхлителя, по меньшей мере, одного (смазывающего вещества)/глиданта и, по меньшей мере, одного разбавителя/наполнителя/связующего.

Предпочтительные готовые составы представлены в назначаемой форме, приемлемой для перорального применения, такой как таблетки, например, таблетки без оболочки, таблетки с оболочкой, шипучие таблетки, растворимые таблетки, жевательные таблетки, пероральные лиофилизаты, таблетки для рассасывания, пастилки, прессованные таблетки для рассасывания, подязычные таблетки, буккальные таблетки, гранулы, шипучие гранулы и капсулы. Более предпочтительно пероральный состав представляет собой таблетку или капсулу. Таблетки, без оболочки и с оболочкой, и капсулы, твердые или мягкие, являются наиболее предпочтительными фармацевтическими рецептурами.

Вариант осуществления настоящего изобретения относится к составу системного действия, содержащему (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этил-бутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат или его энантиомер, сольват, гидрат или фармацевтически приемлемую соль, где состав системного действия представляет собой таблетку, капсулу, порошок или гранулу.

Состав системного действия по изобретению может содержать другие ингредиенты, такие как неизбежные примеси, ингредиенты для капсулы, включая красители для капсулы. Также в таблетке может присутствовать краситель в качестве другого ингредиента.

Кроме того, термин "другие ингредиенты" также охватывает компоненты, используемые для оболочки таблетки.

Оболочка капсулы может содержать краситель. Как используется здесь, термин "краситель" включает пигменты, такие как белые пигменты. Красителем может быть наряду с другими красителями оксид железа, в например, оксид железа(III), оксид железа(II,III) или гидратированный полуторный оксид железа, или диоксид титана.

"Таблетка" означает прессованную твердую дозированную лекарственную форму, содержащую, по меньшей мере, один активный фармацевтический ингредиент с подходящими эксципиентами. Таблетка может быть изготовлена путем прессования смесей или гранулятов, полученных мокрым гранулированием, сухим гранулированием или компактированием, которые известны специалисту в данной области техники.

Термин "капсула" относится к специальному контейнеру или оболочке, которые состоят из метилцеллюлозы, поливиниловых спиртов или желатинов, или денатурированных желатинов, или крахмалов, в которые могут быть заключены активные агенты. Как правило, "капсулы с твердой оболочкой" получают из гидрокси-пропилметилцеллюлозы или из смесей желатинов из свиных костей и кожи, имеющих сравнительно высокую прочность геля. Оболочка капсулы может содержать небольшие количества красителей, замутнителей, смягчающих агентов и консервантов. "Капсулы с мягкой оболочкой" содержат желатин в качестве базового полимера, один или несколько смягчающих агентов, таких как глицерин или сорбит в более высоком количестве, а также воду. Обычно количество смягчающего агента составляет 20-30 мас.% оболочки капсулы, количество желатина составляет 40-45 мас.% оболочки капсулы, и количество воды составляет 30-35 мас.% оболочки капсулы. После сушки капсулы количество воды состав-

ляет 7-8 мас.% оболочки капсулы.

Оболочка капсулы может содержать желатин, гидроксипропилметилцеллюлозу (НМРС), полисахариды, такие как крахмал, и каррагинан; и/или синтетические полимеры, такие как сополимеры поливинилового спирта. Кроме того, оболочка капсулы может содержать краситель. Как используется здесь, термин "краситель" включает пигменты, такие как белые пигменты. Красителем может быть наряду с другими красителями оксид железа, в частности оксид железа(III), оксид железа(II,III) или гидратированный полуторный оксид железа, диоксид титана, натуральные красители, азо- и ксантановые соединения. Более того, оболочка капсулы может содержать консервант, такой как эфиры п-гидроксибензойной кислоты, или средства для улучшения вкуса, например, этилванилин. Кроме того, оболочка капсулы может содержать поверхностно-активное вещество, например, лаурилсульфат натрия.

"Порошки" для композиций относятся к порошковым смесям, содержащим активные соединения и подходящие эксципиенты, которые перед применением могут быть суспендированы в воде или соке. Гранулы сферической формы также называют пеллетами или крупинками.

"Гранулы" относятся к сухим и твердым зернам. Каждое зерно представляет собой агломерат частиц порошка.

При этом методом обертывания или заделки перерабатывают частицы лекарства, а к самой дозированной форме относится метод нанесения покрытия. Таблетки, сердцевинки драже или капсул покрывают слоем покрытия, где присутствуют эксципиенты, такие как производное целлюлозы, простые эфиры целлюлозы, например, гидроксипропилметилцеллюлоза (НМРС), синтетические полимеры, шеллак, кукурузный протеин, зеин и другие полисахариды и анионные сополимеры метакриловой кислоты и метилметакрилата. Покрытие может также содержать красители, такие как диоксид титана, оксид железа(III), оксид железа(II,III) или гидратированный полуторный оксид железа, моногидрат лактозы и или карнаубский воск. Капсула также может иметь покрытие.

Составы с замедленным высвобождением известны в данном уровне техники для обеспечения контролируемой скорости высвобождения любого одного или нескольких компонентов или активных компонентов, чтобы оптимизировать терапевтический эффект, то есть, ингибирующую активность и т.п. Фармакологически оптимальную концентрацию гарантируют в течение определенного времени, превышающего период действия разовой дозы. Подходящие лекарственные формы для замедленного высвобождения включают многослойные таблетки, имеющие слои с меняющимися скоростями разложения, или полимерные матрицы с контролируемым высвобождением, пропитанные активными компонентами, и они находятся в форме таблетки или капсулы, содержащей такие пропитанные или инкапсулированные пористые полимерные матрицы. Препарат с замедленным высвобождением препятствует быстрому высвобождению соединения. При этом желательно, чтобы после введения высокая концентрация лекарственного средства быстро высвобождалась к сайту-мишени. Следовательно, составы с замедленным высвобождением не являются предпочтительными, и их фактически следует избегать для целей настоящего изобретения, поскольку предварительные результаты показывают, что такие составы не могут обеспечить требуемую высокую концентрацию лекарства в соответствии с настоящим изобретением.

Состав системного действия по изобретению может находиться в форме капсулы или таблетки, то есть, активным агентом и эксципиентом может быть заполнена капсула. Вариант осуществления изобретения представляет собой состав системного действия, содержащий или состоящий из (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли, где состав системного действия находится в форме капсулы или таблетки.

Предпочтительный вариант изобретения представляет собой состав системного действия, содержащий или состоящий из (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли и, по меньшей мере, одного эксципиента, где, по меньшей мере, один эксципиент выбирают из группы, содержащей или состоящей из подкислителя и полимерного ингибитора осаждения, причем состав системного действия находится в форме капсулы или таблетки.

Предпочтительный вариант изобретения представляет собой состав системного действия, содержащий или состоящий из (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли, по меньшей мере, одного подкислителя и, по меньшей мере, одного полимерного ингибитора осаждения, причем состав системного действия находится в форме капсулы или таблетки.

Другой предпочтительный вариант осуществления изобретения представляет собой состав системного действия, содержащий или состоящий из (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли и, по меньшей мере, одного эксципиента, где, по меньшей мере, один эксципиент выбирают из группы, содержащей или состоящей из подкислителя, полимерного ингибитора осаждения и связующего, причем состав системного действия

находится в форме капсулы или таблетки.

Другой предпочтительный вариант осуществления изобретения представляет собой состав системного действия, содержащий или состоящий из (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли, по меньшей мере, одного подкислителя, по меньшей мере, одного полимерного ингибитора осаждения и, по меньшей мере, одного связующего, причем состав системного действия находится в форме капсулы или таблетки.

Другой предпочтительный вариант изобретения относится к составу системного действия, содержащему или состоящему из (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли и, по меньшей мере, одного эксципиента, где, по меньшей мере, один эксципиент выбирают из группы, содержащей или состоящей из подкислителя, полимерного ингибитора осаждения, связующего, разрыхлителя и (смазывающего вещества)/глиданта, причем состав системного действия находится в форме капсулы или таблетки.

Другой предпочтительный вариант изобретения относится к составу системного действия, содержащему или состоящему из (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли, по меньшей мере, одного подкислителя, по меньшей мере, одного полимерного ингибитора осаждения, по меньшей мере, одного связующего, по меньшей мере, одного разрыхлителя и, по меньшей мере, одного (смазывающего вещества)/глиданта, причем состав системного действия находится в форме капсулы или таблетки.

Другой предпочтительный вариант изобретения относится к составу системного действия, содержащему или состоящему из (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли и, по меньшей мере, одного эксципиента, где, по меньшей мере, один эксципиент выбирают из группы, содержащей или состоящей из подкислителя, полимерного ингибитора осаждения, разрыхлителя, (смазывающего вещества)/глиданта и разбавителя/наполнителя/связующего, причем состав системного действия находится в форме капсулы или таблетки.

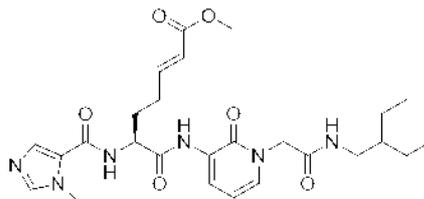
Другой предпочтительный вариант осуществления изобретения относится к составу системного действия, содержащему или состоящему из (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли, по меньшей мере, одного подкислителя, по меньшей мере, одного полимерного ингибитора осаждения, по меньшей мере, одного связующего, по меньшей мере, одного разрыхлителя, по меньшей мере, одного (смазывающего вещества)/глиданта и, по меньшей мере, одного разбавителя/наполнителя/связующего, причем состав системного действия находится в форме капсулы или таблетки.

Предпочтительный фармацевтический препарат предназначен для перорального введения. Следовательно, предпочтительные фармацевтические препараты представляют собой состав системного действия в форме энтерального или парентерального препарата для перорального введения. Следовательно, особенно капсулы и таблетки являются наиболее предпочтительным энтеральным или парентеральным препаратом для перорального введения и особенно такие капсулы и таблетки, которые гарантируют быстрое высвобождение (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата и тем самым обеспечивают высокие концентрации лекарства. Таким образом, рецептуры с замедленным высвобождением не подходят и фактически их не следует использовать для целей настоящего изобретения.

Более того, предпочтительны фармацевтические рецептуры для перорального введения, содержащие адипиновую кислоту. Более предпочтительны составы системного действия в форме энтерального или парентерального препарата для перорального введения, содержащие адипиновую кислоту. Наиболее предпочтительны капсулы и таблетки для перорального введения, содержащие (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат или его энантиомер, сольват, гидрат или фармацевтически приемлемую соль и адипиновую кислоту.

Кроме того, для дополнительного улучшения характеристик рецептуры могут быть подобраны определенное распределение частиц по размерам (PSD) и/или определенный интервал размера частиц (PSR).

Таким образом, вариант осуществления изобретения относится к составу системного действия, содержащему (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат формулы (I):



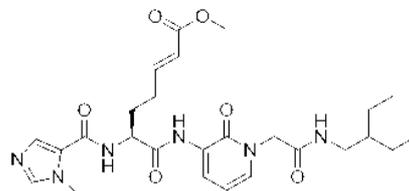
(I),

или сольват, гидрат или фармацевтически приемлемую соль формулы (I), где частицы (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата имеют интервал размера частиц от 0,1 до 100 мкм.

Кроме того, предпочтительно, чтобы размер частиц (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли находился в пределах интервала от 0,1 до 100 мкм, предпочтительно в интервале от 0,5 до 50 мкм и более предпочтительно в интервале от 1,0 до 20 мкм. Таким образом, интервал размера частиц (PSR) (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли составляет от 0,1 до 100 мкм, от 0,5 до 50 мкм или от 1,0 до 20 мкм. Предпочтительно размер частиц лекарственного средства формулы (I) составляет  $\leq 10$  мкм.

Другой предпочтительный вариант осуществления изобретения представляет собой Состав системного действия, содержащий или состоящий из (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли, адипиновой кислоты и L-гидроксипропилцеллюлозы, где частицы (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата имеют интервал размера частиц от 0,1 до 100 мкм.

Таким образом, вариант осуществления изобретения относится к составу системного действия, содержащему (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат формулы (I):



или энантиомер, сольват, гидрат или фармацевтически приемлемую соль формулы (I), где частицы (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата имеют распределение частиц по размерам, которое определяют как  $d(0,95) \leq 25$  мкм, причем (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат или его энантиомер, сольват, гидрат или фармацевтически приемлемая соль предпочтительно микронизированы.

Более того, предпочтительно, чтобы распределение частиц по размерам (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли было охарактеризовано с помощью  $d(0,1)$  от 0,1 до 5 мкм,  $d(0,5)$  от 0,3 до 10 мкм,  $d(0,95)$  от 3 до 25 мкм, более предпочтительно  $d(0,1)$  от 0,2 до 3 мкм,  $d(0,5)$  от 0,4 до 7,5 мкм и  $d(0,95)$  от 2 до 15 мкм и наиболее предпочтительно  $d(0,1)$  от 0,3 до 3 мкм,  $d(0,5)$  от 0,5 до 5 мкм и  $d(0,95)$  от 1 до 10 мкм.

Распределение частиц по размерам измеряют с помощью дифракции лазерного излучения (анализ Malvern, образец диспергирован в n-гексане и моноолеате сорбитана). Таким образом, лазерный свет рассеивается в зависимости от размера частиц. По дифракционной картине, зависящей от интенсивности рассеянного света, зависящей от угла, можно рассчитать размер частиц.

Параметр  $d(0,1)$  относится к диаметру, при котором 10% от общего объема частиц в образце составляют частицы с диаметром меньше чем указанное значение или интервал значений при анализе методом лазерной дифракции (анализ Malvern, образец диспергирован в n-гексане и моноолеате сорбитана). Следовательно,  $d(0,1)$  от 0,1 до 5 мкм означает, что верхняя граница интервала размера частиц, определяющая 10% самых мелких частиц в образце, составляет от 0,1 до 5 мкм. Следовательно, 10% от общего количества частиц имеют размер частиц не больше чем  $d(0,1)$ , что в данном случае означает, что они имеют максимальный размер от 0,1 до 5 мкм.

Соответственно, параметр  $d(0,5)$  относится к диаметру, при котором 50% от общего объема частиц

в образце составляют частицы с диаметром меньше чем указанное значение или интервал значений при анализе методом лазерной дифракции (анализ Malvern, образец диспергирован в н-гексане и моноолеате сорбитана). Следовательно,  $d(0,5)$  от 0,3 до 10 мкм означает, что верхняя граница интервала размера частиц, определяющая 50% самых мелких частиц в образце, составляет от 0,3 до 10 мкм. Следовательно, 50% от общего количества частиц имеют размер частиц не больше чем  $d(0,5)$ , что в данном случае означает, что они имеют максимальный размер от 0,3 до 10 мкм.

Соответственно, параметр  $d(0,95)$  относится к диаметру, при котором 95% от общего объема частиц в образце составляют частицы с диаметром меньше чем указанное значение или интервал значений при анализе методом лазерной дифракции (анализ Malvern, образец диспергирован в н-гексане и моноолеате сорбитана). Следовательно,  $d(0,95)$  от 3 до 25 мкм означает, что верхняя граница интервала размера частиц, определяющая 95% самых мелких частиц в образце составляет от 3 до 25 мкм. Следовательно, 95% от общего количества частиц имеют размер частиц не больше чем  $d(0,95)$ , что в данном случае означает, что они имеют максимальный размер от 3 до 25 мкм.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к составу системного действия, содержащему (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат или его энантиомер, сольват, гидрат или фармацевтически приемлемую соль, адипиновую кислоту и L-гидроксипропилцеллюлозу, где частицы (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата имеют распределение частиц по размерам, которое определяют как  $d(0,95) \leq 25$  мкм.

Предпочтительный вариант настоящего изобретения относится к составу системного действия, содержащему (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этил-бутиамино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-пиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат или его энантиомер, сольват, гидрат или фармацевтически приемлемую соль, где частицы (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата имеют распределение частиц по размерам, которое определяют как  $d(0,1)$  от 0,1 до 5 мкм,  $d(0,5)$  от 0,3 до 10 мкм и  $d(0,95)$  от 3 до 25 мкм.

Более предпочтительный вариант изобретения представляет собой состав системного действия, содержащий или состоящий из (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли, адипиновой кислоты и L-гидроксипропилцеллюлозы, где частицы (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата имеют распределение частиц по размерам, которое определяют как  $d(0,1)$  от 0,1 до 5 мкм,  $d(0,5)$  от 0,3 до 10 мкм и  $d(0,95)$  от 3 до 25 мкм.

Еще более предпочтительный вариант по изобретению представляет собой состав системного действия, содержащий или состоящий из (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли, адипиновой кислоты и L-гидроксипропилцеллюлозы, где частицы (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата имеют распределение частиц по размерам, которое определяют как  $d(0,1)$  от 0,2 до 3 мкм,  $d(0,5)$  от 0,4 до 7,5 мкм и  $d(0,95)$  от 2 до 15 мкм.

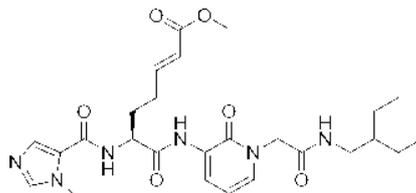
Даже более предпочтительный вариант по изобретению представляет собой состав системного действия, содержащий или состоящий из (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли, адипиновой кислоты, L-гидроксипропилцеллюлозы, кроскармеллозы натрия и талька, где частицы (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата имеют распределение частиц по размерам, которое определяют как  $d(0,1)$  от 0,1 до 5 мкм,  $d(0,5)$  от 0,3 до 10 мкм и  $d(0,95)$  от 3 до 25 мкм.

Особенно предпочтительный вариант изобретения представляет собой состав системного действия, содержащий или состоящий из (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли, адипиновой кислоты, L-гидроксипропилцеллюлозы, кроскармеллозы натрия, талька, желатина и диоксида титана, где частицы (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутил-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата имеют распределение частиц по размерам, которое определяют как  $d(0,1)$  от 0,1 до 5 мкм,  $d(0,5)$  от 0,3 до 10 мкм и  $d(0,95)$  от 3 до 25 мкм.

Другой особенно предпочтительный вариант изобретения относится к составу системного действия, содержащему или состоящему из (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его

энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли, адипиновой кислоты, L-гидроксипропилцеллюлозы, повидона K25, кроскармеллозы натрия, микрокристаллической целлюлозы и диоксида кремния, где частицы (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата имеют распределение частиц по размерам, которое определяют как  $d(0,1)$  от 0,1 до 5 мкм,  $d(0,5)$  от 0,3 до 10 мкм и  $d(0,95)$  от 3 до 25 мкм.

Таким образом, вариант осуществления изобретения относится к составу системного действия, содержащему (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этил-бутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат формулы (I):



или энантиомер, сольват, гидрат или фармацевтически приемлемую соль формулы (I), где частицы (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата имеют интервал размера частиц от 0,1 до 100 мкм и распределение частиц по размерам, которое определяют как  $d(0,95) \leq 25$  мкм.

Таким образом, предпочтительны составы системного действия, содержащие (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат или его энантиомер, сольват, гидрат или фармацевтически приемлемую соль, где (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат или его энантиомер, сольват, гидрат или фармацевтически приемлемая соль находятся в форме частиц, имеющих распределение частиц по размерам, которое определяют как  $d(0,95) \leq 25$  мкм.

Предпочтительный вариант изобретения представляет собой состав системного действия, содержащий или состоящий из (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли, адипиновой кислоты и L-гидроксипропилцеллюлозы, где частицы (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата имеют интервал размера частиц от 0,1 до 100 мкм и распределение частиц по размерам, которое определяют как  $d(0,95) \leq 25$  мкм.

Более предпочтительный вариант изобретения представляет собой состав системного действия, содержащий или состоящий из (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли, адипиновой кислоты, L-гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, маннита, кроскармеллозы натрия и талька, где частицы (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутил-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата имеют интервал размера частиц от 0,1 до 100 мкм и распределение частиц по размерам, которое определяют как  $d(0,95) \leq 25$  мкм.

Особенно предпочтительный вариант осуществления изобретения представляет собой состав системного действия, содержащий или состоящий из (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли, адипиновой кислоты, L-гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, маннита, кроскармеллозы натрия, талька, желатина и диоксида титана, где частицы (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата имеют интервал размера частиц от 0,1 до 100 мкм и распределение частиц по размерам, которое определяют как  $d(0,95) \leq 25$  мкм.

Другой особенно предпочтительный вариант изобретения относится к составу системного действия, содержащему или состоящему из (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли, адипиновой кислоты, L-гидроксипропилцеллюлозы, повидона K25, кроскармеллозы натрия, микрокристаллической целлюлозы и диоксида кремния, где частицы (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата имеют интервал размера частиц от 0,1 до 100 мкм и распределение частиц по размерам, которое определяют как  $d(0,95) \leq 25$  мкм.

Состав системного действия может содержать (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат или энантиомер, сольват, гидрат или фармацевтически приемлемую соль в количестве, по меньшей мере, 0,01 мг, предпочтительно, по меньшей мере, 0,1 мг, более предпочтительно, по меньшей мере, 0,5 мг, даже более предпочтительно, по меньшей мере, 1 мг, даже более предпочтительно, по меньшей мере, 2 мг, даже более предпочтительно, по меньшей мере, 3 мг, даже более предпочтительно, по меньшей мере, 4 мг, даже более предпочтительно, по меньшей мере, 5 мг, даже более предпочтительно от 0,01 до 1000 мг, даже более предпочтительно от 0,05 до 900 мг, даже более предпочтительно от 0,10 до 800 мг, еще более предпочтительно от 0,2 до 700 мг, еще более предпочтительно от 0,3 до 600 мг, еще более предпочтительно от 0,4 до 500 мг, еще более предпочтительно от 0,5 до 500 мг, еще более предпочтительно от 0,6 до 450 мг, еще более предпочтительно от 0,7 до 400 мг, еще более предпочтительно от 0,8 до 375 мг, еще более предпочтительно от 0,9 до 350 мг, еще более предпочтительно от 1,0 до 300 мг, еще более предпочтительно от 1,25 до 300 мг, еще более предпочтительно от 1,5 до 275 мг, еще более предпочтительно от 1,75 до 250 мг, еще более предпочтительно от 2,0 до 225 мг, еще более предпочтительно от 2,25 до 220 мг, еще более предпочтительно от 2,5 до 220 мг, еще более предпочтительно от 2,75 до 215 мг, еще более предпочтительно от 3,0 до 210 мг, еще более предпочтительно от 3,75 до 205 мг, еще более предпочтительно от 4,0 до 205 мг, от 4,5 до 200 мг, наиболее предпочтительно от 5 до 200 мг на рецептуру.

Состав системного действия может содержать (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат или энантиомер, сольват, гидрат или фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат в количестве от 0,1 до 99 мас.%, предпочтительно от 0,2 до 90 мас.%, более предпочтительно от 0,3 до 85 мас.%, даже более предпочтительно от 0,4 до 80 мас.%, даже более предпочтительно от 0,5 до 75 мас.%, даже более предпочтительно от 0,6 до 70 мас.%, даже более предпочтительно от 0,7 до 65 мас.%, даже более предпочтительно от 0,8 до 60 мас.%, даже более предпочтительно от 0,9 до 55 мас.%, даже более предпочтительно от 1 до 50 мас.%, даже более предпочтительно от 1 до 45 мас.%, даже более предпочтительно от 1,25 до 45 мас.%, даже более предпочтительно от 1,5 до 40 мас.%, даже более предпочтительно от 1,75 до 35 мас.%, даже более предпочтительно от 2 до 34 мас.%, даже более предпочтительно от 2,25 до 33 мас.%, даже более предпочтительно от 2,5 до 32 мас.% и наиболее предпочтительно от 2,5 до 31 мас.%, даже более предпочтительно от 2,5 до 30,5 мас.% и даже более предпочтительно от 2,6 до 30,3 мас.%, даже более предпочтительно от 3 до 30 мас.%, даже более предпочтительно от 3,5 до 29 мас.%, даже более предпочтительно от 4 до 28 мас.%, даже более предпочтительно от 4 до 27 мас.%, даже более предпочтительно от 4,5 до 27 мас.% и наиболее предпочтительно от 5 до 27 мас.% Сокращение "мас.%" ("массовый процент") относится к массовому проценту в композиции.

Количество подкислителя может лежать в интервале от 0,1 до 80 мас.%, предпочтительно от 0,5 до 77,5 мас.%, более предпочтительно от 1 до 75 мас.%, более предпочтительно от 1,5 до 72,5 мас.%, более предпочтительно от 2 до 70 мас.%, более предпочтительно от 2,5 до 62,5 мас.%, более предпочтительно от 3 до 57,5 мас.%, более предпочтительно от 3,5 до 55 мас.%, даже более предпочтительно от 4 до 55 мас.%, даже более предпочтительно от 4,5 до 55 мас.%, даже более предпочтительно от 5 до 54 мас.%, даже более предпочтительно от 5,5 до 53 мас.%, даже более предпочтительно от 6 до 52 мас.%, даже более предпочтительно от 6,5 до 51 мас.%, даже более предпочтительно от 7 до 50 мас.%, даже более предпочтительно от 8 до 49 мас.%, даже более предпочтительно от 8,5 до 49 мас.% и наиболее предпочтительно от 9 до 49 мас.%.

Более того, количество подкислителя может лежать в интервале от 1,00 до 500 мг, более предпочтительно от 1,25 до 495 мг, еще более предпочтительно от 1,50 до 490 мг, еще более предпочтительно от 1,75 до 485 мг, еще более предпочтительно от 2,00 до 480 мг, еще более предпочтительно от 2,25 до 475 мг, еще более предпочтительно от 2,50 до 470 мг, еще более предпочтительно от 3,0 до 465 мг, еще более предпочтительно от 3,25 до 460 мг, еще более предпочтительно от 3,5 до 455 мг, даже более предпочтительно от 3,75 до 450 мг, даже более предпочтительно от 4,00 до 445 мг, даже более предпочтительно от 4,25 до 440 мг, еще более предпочтительно от 4,5 до 435 мг, еще более предпочтительно от 4,75 до 430 мг, еще более предпочтительно от 5,0 до 425 мг, еще более предпочтительно от 5,25 до 420 мг, еще более предпочтительно от 5,5 до 415 мг, еще более предпочтительно от 5,75 до 410 мг, еще более предпочтительно от 6,0 до 410 мг, еще более предпочтительно от 6,25 до 405 мг, еще более предпочтительно от 6,5 до 400 мг, еще более предпочтительно от 6,75 до 395 мг, еще более предпочтительно от 7,0 до 390 мг, еще более предпочтительно от 7,5 до 390 мг, еще более предпочтительно от 7,75 до 385 мг, еще более предпочтительно от 8,0 до 380 мг, еще более предпочтительно от 8,5 до 375 мг, еще более предпочтительно от 9 до 370 мг, еще более предпочтительно от 9 до 365 мг, еще более предпочтительно от 9 до 360 мг, еще более предпочтительно от 9 до 350 мг, еще более предпочтительно от 9 до 325 мг, еще более предпочтительно от 9 до 300 мг, еще более предпочтительно от 9 до 250 мг, еще более предпочтительно от 9 до 200 мг и наиболее предпочтительно от 9 до 180 мг.

Кроме того, массовое отношение подкислителя относительно массы (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-

карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли может лежать в интервале от 15 до 0,1 мас./мас., предпочтительно от 14,5 до 0,2 мас./мас., более предпочтительно от 14,0 до 0,3 мас./мас., еще более предпочтительно от 13,5 до 0,4 мас./мас., еще более предпочтительно от 13,0 до 0,5 мас./мас., еще более предпочтительно от 12,5 до 0,6 мас./мас., еще более предпочтительно от 12,0 до 0,7 мас./мас., еще более предпочтительно от 11,75 до 0,8 мас./мас., еще более предпочтительно от 11,5 до 0,9 мас./мас., еще более предпочтительно от 11,5 до 1,0 мас./мас., еще более предпочтительно от 11,5 до 1,1 мас./мас., еще более предпочтительно от 11,5 до 1,2 мас./мас., еще более предпочтительно от 11,5 до 1,3 мас./мас., еще более предпочтительно от 11,5 до 1,4 мас./мас., еще более предпочтительно от 11,5 до 1,5 мас./мас., еще более предпочтительно от 11,5 до 1,6 мас./мас., еще более предпочтительно от 11,5 до 1,7 мас./мас. и наиболее предпочтительно от 11,5 до 1,8 мас./мас.

Количество полимерного ингибитора осаждения может меняться от 0,1 до 40 мас.%, предпочтительно от 0,5 до 39 мас.%, более предпочтительно от 1 до 38 мас.%, еще более предпочтительно от 1,25 до 38 мас.%, еще более предпочтительно от 1,5 до 37 мас.%, еще более предпочтительно от 1,75 до 36 мас.%, еще более предпочтительно от 2 до 35 мас.%, еще более предпочтительно от 1,5 до 34 мас.%, еще более предпочтительно от 1,6 до 33 мас.%, еще более предпочтительно от 1,7 до 32 мас.%, еще более предпочтительно от 1,8 до 31 мас.%, еще более предпочтительно от 3,5 до 30 мас.%, еще более предпочтительно от 4 до 29 мас.%, еще более предпочтительно от 4,5 до 28,5 мас.%, наиболее предпочтительно от 5 до 28,5 мас.%.

Кроме того, количество полимерного ингибитора осаждения может лежать в интервале от 1 до 100 мг, предпочтительно от 1,5 до 95 мг, более предпочтительно от 2 до 92,5 мг, еще более предпочтительно от 2,5 до 90 мг, еще более предпочтительно от 3 до 87,5 мг, еще более предпочтительно от 3,5 до 85 мг, еще более предпочтительно от 4 до 82,5 мг, еще более предпочтительно от 4,5 до 80 мг, еще более предпочтительно от 5 до 77,5 мг, еще более предпочтительно от 5,5 до 75 мг, 6 до 72,5 мг, еще более предпочтительно от 6,5 до 70 мг, еще более предпочтительно от 7 до 65 мг, еще более предпочтительно от 7,5 до 62,5 мг, еще более предпочтительно от 8 до 60 мг, даже более предпочтительно от 8,5 до 57,5 мг, даже более предпочтительно от 9 до 55 мг, даже более предпочтительно от 9,5 до 52,5 мг, даже более предпочтительно от 9,75 до 52,5 мг и наиболее предпочтительно от 10 до 50 мг.

Кроме того, массовое отношение полимерного ингибитора осаждения относительно массы (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутил-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил-амино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли может лежать в интервале от 0,05 до 10 мас./мас., предпочтительно от 0,06 до 9,5 мас./мас., более предпочтительно от 0,07 до 9,00 мас./мас., еще более предпочтительно от 0,08 до 8,50 мас./мас., еще более предпочтительно от 0,09 до 8,00 мас./мас., еще более предпочтительно от 0,1 до 7,5 мас./мас., еще более предпочтительно от 0,11 до 7,25 мас./мас., еще более предпочтительно от 0,12 до 7 мас./мас., еще более предпочтительно от 0,13 до 6,75 мас./мас., еще более предпочтительно от 0,14 до 6,5 мас./мас., еще более предпочтительно от 0,15 до 6,25 мас./мас., даже более предпочтительно от 0,16 до 6 мас./мас., даже более предпочтительно от 0,17 до 5,75 мас./мас., даже более предпочтительно от 0,18 до 5,5 мас./мас., даже более предпочтительно от 0,19 до 5,25 мас./мас. и наиболее предпочтительно от 0,20 до 5 мас./мас.

Количество связующего может меняться от 0 до 40 мас.%, предпочтительно от 0 до 35 мас.%, более предпочтительно от 0 до 30 мас.%, еще более предпочтительно от 0 до 25 мас.%, еще более предпочтительно от 0 до 20 мас.%, еще более предпочтительно от 0 до 15 мас.%, еще более предпочтительно от 0 до 12 мас.% и наиболее предпочтительно от 0 до 8,5 мас.%.

Кроме того, количество связующего может лежать в интервале от 1,00 до 100 мг, предпочтительно от 1,50 до 95 мг, более предпочтительно от 2,00 до 92,5 мг, еще более предпочтительно от 2,50 до 90 мг, еще более предпочтительно от 3,00 до 87,5 мг, еще более предпочтительно от 3,50 до 85 мг, еще более предпочтительно от 4,00 до 82,5 мг, еще более предпочтительно от 4,50 до 80 мг, еще более предпочтительно от 5,00 до 77,5 мг, еще более предпочтительно от 5,50 до 75 мг, от 6,00 до 72,5 мг, еще более предпочтительно от 6,50 до 70 мг, еще более предпочтительно от 7,00 до 65 мг, еще более предпочтительно от 7,50 до 62,5 мг, еще более предпочтительно от 8,00 до 60 мг, даже более предпочтительно от 8,50 до 57,5 мг, даже более предпочтительно от 9,00 до 55,0 мг, даже более предпочтительно от 9,50 до 52,5 мг, даже более предпочтительно от 9,75 до 52,5 мг и наиболее предпочтительно от 10 до 50 мг.

Кроме того, массовое отношение связующего относительно массы (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли может лежать в интервале от 0 до 10 мас./мас., предпочтительно от 0,05 до 9,5 мас./мас., более предпочтительно от 0,06 до 9,00 мас./мас., еще более предпочтительно от 0,07 до 8,50 мас./мас., еще более предпочтительно от 0,08 до 8,00 мас./мас., еще более предпочтительно от 0,09 до 7,5 мас./мас., еще более предпочтительно от 0,1 до 7,25 мас./мас., еще более предпочтительно от 0,11 до 7,00 мас./мас., еще более предпочтительно от 0,12 до 6,75 мас./мас., еще более предпочтительно от 0,13 до 6,50 мас./мас., еще более предпочтительно от 0,14 до 6,25 мас./мас., даже более предпочтительно от 0,15 до 6,00 мас./мас., даже более предпочтительно от 0,16 до 5,75 мас./мас., даже более предпочтительно от 0,17 до

5,50 мас./мас., даже более предпочтительно от 0,18 до 5,25 мас./мас., даже более предпочтительно от 0,19 до 5,5 мас./мас., даже более предпочтительно от 0,20 до 5 мас./мас., даже более предпочтительно от 0,20 до 4,5 мас./мас., даже более предпочтительно от 0,20 до 4 мас./мас., даже более предпочтительно от 0,20 до 3,5 мас./мас., даже более предпочтительно от 0,20 до 3 мас./мас., даже более предпочтительно от 0,20 до 2,5 мас./мас. и даже более предпочтительно от 0,20 до 2 мас./мас.

Количество разрыхлителя может меняться от 0,1 до 40 мас.%, предпочтительно от 1 до 35 мас.%, даже более предпочтительно от 2 до 30 мас.%, даже более предпочтительно от 2,5 до 29 мас.%, даже более предпочтительно от 3,0 до 28 мас.%, даже более предпочтительно от 3,5 до 27 мас.% и наиболее предпочтительно от 3,5 до 26,5 мас.%.

Кроме того, количество разрыхлителя может меняться от 0,1 до 150 мг, предпочтительно от 0,50 до 145 мг, более предпочтительно от 0,75 до 140 мг, еще более предпочтительно от 1,00 до 135 мг, еще более предпочтительно от 1,25 до 130 мг, еще более предпочтительно от 1,50 до 125 мг, еще более предпочтительно от 1,75 до 120 мг, еще более предпочтительно от 2,00 до 115 мг, еще более предпочтительно от 2,25 до 110 мг, еще более предпочтительно от 2,50 до 105 мг, еще более предпочтительно от 2,75 до 100 мг, еще более предпочтительно от 3,00 до 95 мг, даже более предпочтительно от 3,25 до 90 мг, даже более предпочтительно от 3,50 до 85 мг, даже более предпочтительно от 3,75 до 80 мг, даже более предпочтительно от 4,00 до 75 мг, даже более предпочтительно от 4,25 до 70 мг, даже более предпочтительно от 4,50 до 65 мг, даже более предпочтительно от 4,75 до 60 мг, даже более предпочтительно от 5,00 до 55 мг, даже более предпочтительно от 5,50 до 50 мг, даже более предпочтительно от 6,00 до 45 мг, даже более предпочтительно от 6,50 до 42,5 мг, даже более предпочтительно от 7,00 до 40 мг, даже более предпочтительно от 7,50 до 40 мг, даже более предпочтительно от 8,00 до 40 мг, даже более предпочтительно от 8,50 до 40 мг, даже более предпочтительно от 9,00 до 40 мг, даже более предпочтительно от 9,50 до 40 мг и наиболее предпочтительно от 10 до 40 мг.

Кроме того, массовое отношение разрыхлителя относительно массы (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли может лежать в интервале от 0,05 до 12 мас./мас., предпочтительно от 0,06 до 11,5 мас./мас., более предпочтительно от 0,07 до 11 мас./мас., еще более предпочтительно от 0,08 до 10,5 мас./мас., еще более предпочтительно от 0,09 до 10 мас./мас., еще более предпочтительно от 0,1 до 9,5 мас./мас., еще более предпочтительно от 0,11 до 9 мас./мас., еще более предпочтительно от 0,12 до 8,5 мас./мас., еще более предпочтительно от 0,13 до 8 мас./мас., еще более предпочтительно от 0,14 до 7,5 мас./мас., еще более предпочтительно от 0,15 до 7 мас./мас., даже более предпочтительно от 0,16 до 6,5 мас./мас., даже более предпочтительно от 0,17 до 5,5 мас./мас., даже более предпочтительно от 0,18 до 5 мас./мас., даже более предпочтительно от 0,19 до 5 мас./мас. и наиболее предпочтительно 0,2 до 5 мас./мас.

Количество смазывающего вещества/глицерина может лежать в интервале от 0,1 до 10 мас.%, более предпочтительно от 0,25 до 9,5 мас.%, еще более предпочтительно от 0,5 до 9 мас.%, еще более предпочтительно от 0,75 до 8,5 мас.%, еще более предпочтительно от 1 до 8 мас.%, еще более предпочтительно от 1,25 до 7,5 мас.%, еще более предпочтительно от 1,5 до 7 мас.% и даже более предпочтительно 1,5 до 6,5 мас.%.

Более того, количество смазывающего вещества/глицерина может лежать в интервале от 0,01 до 100 мг, предпочтительно от 0,05 до 95 мг, более предпочтительно от 0,1 до 90 мг, еще более предпочтительно от 0,3 до 85 мг, еще более предпочтительно от 0,4 до 80 мг, еще более предпочтительно от 0,5 до 0,6 мг, еще более предпочтительно от 0,7 до 70 мг, еще более предпочтительно от 0,8 до 65 мг, еще более предпочтительно от 0,9 до 60 мг, еще более предпочтительно от 1 до 55 мг, еще более предпочтительно от 1,1 до 50 мг, еще более предпочтительно от 1,2 до 45 мг, еще более предпочтительно от 1,3 до 40 мг, еще более предпочтительно от 1,4 до 35 мг, еще более предпочтительно от 1,5 до 30 мг, еще более предпочтительно от 1,6 до 25 мг, еще более предпочтительно от 1,7 до 20 мг, даже более предпочтительно от 1,8 до 20 мг, даже более предпочтительно от 1,9 до 20 мг, даже предпочтительно от 2 до 20 мг, даже предпочтительно от 3 до 20 мг, даже предпочтительно от 4 до 20 мг и наиболее предпочтительно от 5 до 20 мг.

Кроме того, массовое отношение смазывающего вещества/глицерина относительно массы (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил-амино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли может лежать в интервале от 0,05 до 2 мас./мас., предпочтительно от 0,06 до 1,8 мас./мас., более предпочтительно от 0,07 до 1,6 мас./мас., от 0,08 до 1,4 мас./мас., еще более предпочтительно от 0,09 до 1,3 мас./мас. и наиболее предпочтительно от 0,1 до 1,2 мас./мас.

Количество разбавителя/наполнителя/связующего в композиции может лежать в интервале от 0 до 50 мас.%, предпочтительно от 1 до 47,5 мас.%, более предпочтительно от 1,5 до 45 мас.%, более предпочтительно от 2 до 42,5 мас.%, более предпочтительно от 2,5 до 40 мас.%, более предпочтительно от 3 до 38 мас.%, более предпочтительно от 3,5 до 38 мас.%, более предпочтительно от 4 до 38 мас.%, более предпочтительно от 4,5 до 38 мас.% и даже более предпочтительно от 5 до 38 мас.%.

Более того, количество разбавителя/наполнителя/связующего может лежать в интервале от 1 до 290

мг, предпочтительно от 2 до 280 мг, более предпочтительно от 3 до 270 мг, даже более предпочтительно от 4 до 260 мг, даже более предпочтительно от 5 до 250 мг, даже более предпочтительно от 6 до 240 мг, даже более предпочтительно от 7 до 230 мг, даже более предпочтительно от 8 до 220 мг, даже более предпочтительно от 9 до 210 мг, даже более предпочтительно от 10 до 200 мг, даже более предпочтительно от 11 до 190 мг, даже более предпочтительно от 12 до 180 мг, даже более предпочтительно от 13 до 170 мг, даже более предпочтительно от 14 до 160 мг, даже более предпочтительно от 15 до 150 мг, даже более предпочтительно от 16 до 140 мг, даже более предпочтительно от 17 до 130 мг, даже более предпочтительно от 18 до 120 мг, даже более предпочтительно от 19 до 110 мг, даже более предпочтительно от 20 до 100 мг, даже более предпочтительно от 21 до 90 мг, даже более предпочтительно от 22 до 80 мг, даже более предпочтительно от 23 до 70 мг, даже более предпочтительно от 24 до 60 мг, даже более предпочтительно от 25 до 50 мг.

Кроме того, массовое отношение разбавителя/наполнителя/связующего относительно массы (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-пиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли может лежать в интервале от 0 до 20 мас./мас., более предпочтительно от 0,01 до 17,5 мас./мас., более предпочтительно от 0,05 до 15 мас./мас., более предпочтительно от 0,1 до 0,125 мас./мас., более предпочтительно от 0,15 до 10 мас./мас., более предпочтительно от 0,175 до 7,5 мас./мас., более предпочтительно от 0,2 до 6, более предпочтительно от 0,2 до 5,5, более предпочтительно от 0,2 до 5 мас./мас.

Количество других ингредиентов может лежать в интервале от 5 до 60 мас.%, предпочтительно от 6 до 57,5 мас.%, более предпочтительно от 7 до 55 мас.%, даже более предпочтительно от 8 до 52,5 мас.%, даже более предпочтительно от 9 до 51 мас.% и наиболее предпочтительно от 10 до 50 мас.% относительно дозированной лекарственной формы.

Кроме того, количество других ингредиентов может лежать в интервале от 50 до 200 мг, предпочтительно от 55 до 190 мг, более предпочтительно от 60 до 180 мг, еще более предпочтительно от 65 до 170 мг, еще более предпочтительно от 70 до 160 мг, еще более предпочтительно от 75 до 150 мг, еще более предпочтительно от 80 до 140 мг, еще более предпочтительно от 90 до 130 мг, даже более предпочтительно от 90 до 120 мг, даже более предпочтительно от 90 до 110 мг и наиболее предпочтительно от 90 до 100 мг.

Кроме того, массовое отношение других ингредиентов относительно массы (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли может лежать в интервале от 0 до 30 мас./мас., предпочтительно от 0,2 до 27,5 мас./мас., более предпочтительно от 0,3 до 25 мас./мас., еще более предпочтительно от 0,35 до 22,5 мас./мас., даже более предпочтительно от 0,4 до 21 мас./мас. и наиболее предпочтительно от 0,45 до 20 мас./мас.

Вариант осуществления изобретения относится к составу системного действия, содержащему или состоящему из 0,1-80 мас.% (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли.

Вариант осуществления изобретения относится к составу системного действия, содержащему или состоящему из 0,1-45 мас.% (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли.

Вариант осуществления изобретения относится к составу системного действия, содержащему или состоящему из 2,5-30,5 мас.% (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли.

Вариант осуществления изобретения относится к составу системного действия, содержащему или состоящему из (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли и 1-75 мас.% подкислителя.

Вариант осуществления изобретения относится к составу системного действия, содержащему или состоящему из (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли и 3-75 мас.% подкислителя.

Вариант осуществления изобретения относится к составу системного действия, содержащему или состоящему из (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли и 4,5-55 мас.% подкислителя.

Вариант осуществления изобретения относится к составу системного действия, содержащему или состоящему из 0,1-80 мас.% (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата,































































дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли, 0-50 мас.% разбавителя/наполнителя/связующего, 3-75 мас.% подкислителя, 2-25 мас.% полимерного ингибитора осаждения, 0-12 мас.% связующего, 2-35 мас.% разрыхлителя и 1-9 мас.% смазывающего вещества/глицерина.

Вариант осуществления изобретения относится к составу системного действия, содержащему или состоящему из 0,1-80 мас.% (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли, 4,5-55 мас.% подкислителя, 0-50 мас.% разбавителя/наполнителя/связующего, 0,1-40 мас.% полимерного ингибитора осаждения, 0-12 мас.% связующего, 2-35 мас.% разрыхлителя и 1-9 мас.% смазывающего вещества/глицерина.

Более предпочтительный вариант изобретения относится к составу системного действия, содержащему или состоящему из 0,1-35 мас.% (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли, 0-50 мас.% разбавителя/наполнителя/связующего, 4,5-55 мас.% подкислителя, 2-25 мас.% полимерного ингибитора осаждения, 0-12 мас.% связующего, 2-35 мас.% разрыхлителя и 1-9 мас.% смазывающего вещества/глицерина.

Более предпочтительный вариант изобретения относится к составу системного действия, содержащему или состоящему из 2,5-30,5 мас.% (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли, 0-50 мас.% разбавителя/наполнителя/связующего, 4,5-55 мас.% подкислителя, 2-25 мас.% полимерного ингибитора осаждения, 0-12 мас.% связующего, 2-35 мас.% разрыхлителя и 1-9 мас.% смазывающего вещества/глицерина.

Вариант осуществления изобретения относится к составу системного действия, содержащему или состоящему из 0,1-80 мас.% (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли, 0-50 мас.% микрокристаллической целлюлозы, 5-75 мас.% адипиновой кислоты, 0,1-40 мас.% L-гидроксипропилцеллюлозы и/или гидроксипропилцеллюлозы, 0-15 мас.% повидона K25, 0,1-35 мас.% кроскармеллозы натрия и 0,1-9 мас.% талька или диоксида кремния.

Вариант осуществления изобретения относится к составу системного действия, содержащему или состоящему из 0,1-80 мас.% (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли, 0-50 мас.% микрокристаллической целлюлозы, 1-75 мас.% адипиновой кислоты, 0,1-40 мас.% L-гидроксипропилцеллюлозы и/или гидроксипропилцеллюлозы, 0-15 мас.% повидона K25, 2-35 мас.% кроскармеллозы натрия и 1-9 мас.% талька или диоксида кремния.

Более предпочтительный вариант изобретения относится к составу системного действия, содержащему или состоящему из 0,1-35 мас.% (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли, 0-50 мас.% микрокристаллической целлюлозы, 1-75 мас.% адипиновой кислоты, 0,1-40 мас.% L-гидроксипропилцеллюлозы и/или гидроксипропилцеллюлозы, 0-15 мас.% повидона K25, 2-35 мас.% кроскармеллозы натрия и 1-9 мас.% талька или диоксида кремния.

Если Состав системного действия раскрыт как препарат, состоящий из ингредиентов в некотором количестве (массовый процент, массовое отношение и/или абсолютная масса), остаток составляют другие ингредиенты, то есть, баланс доводится 100 мас.% другими ингредиентами. Другие ингредиенты описаны выше.

Вариант изобретения относится к составу системного действия для применения при профилактике и/или лечении заболеваний, раскрытых в изобретении, содержащему или состоящему, по меньшей мере, из 0,01 мг (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли, 1-500 мг адипиновой кислоты и 1-100 мг L-гидроксипропилцеллюлозы.

Предпочтительный вариант изобретения относится к составу системного действия, содержащему или состоящему из 0,01-500 мг (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли, 1-500 мг адипиновой кислоты и 1-100 мг L-гидроксипропилцеллюлозы и/или гидроксипропилцеллюлозы и до 100 мг повидона K25.

Вариант осуществления изобретения относится к составу системного действия, содержащему или состоящему из 0,01-500 мг (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли, 1-500 мг адипиновой кислоты, 1-100 мг L-













но массы (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутил-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли лежит в интервале от 0,2 до 5 мас./мас.

Более предпочтительным является массовое отношение подкислителя относительно массы (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли в интервале от 11,5 до 1,8 мас./мас. и массовое отношение полимерного ингибитора осаждения относительно массы (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутил-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли в интервале от 0,2 до 5 мас./мас.

Массовое отношение между подкислителем и полимерным ингибитором осаждения может меняться от 0,01 до 20 мас./мас., предпочтительно от 0,02 до 15 мас./мас., более предпочтительно от 0,03 до 12,5 мас./мас., даже более предпочтительно от 0,04 до 10 мас./мас., даже более предпочтительно от 0,05 мас./мас., даже более предпочтительно от 0,06 до 9 мас./мас., даже более предпочтительно от 0,07 до 8 мас./мас., даже более предпочтительно от 0,08 до 7 мас./мас., даже более предпочтительно от 0,09 до 6 мас./мас., даже более предпочтительно от 0,1 до 5 мас./мас., даже более предпочтительно от 0,1 до 4,5 мас./мас., даже более предпочтительно от 0,1 до 4 мас./мас., даже более предпочтительно от 0,1 до 3,5 мас./мас. и наиболее предпочтительно от 0,1 до 3 мас./мас., где массовое отношение рассчитывают относительно массы подкислителя в рецептуре.

Предпочтительный вариант изобретения относится к составу системного действия, содержащему или состоящему из (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли, подкислителя и полимерного ингибитора осаждения, где массовое отношение между раствором стабилизатора и подкислителем лежит в интервале от 0,01 до 6 мас./мас., и где мас./мас. (массовое отношение) указанных соединений рассчитывают относительно массы подкислителя.

Предпочтительно препарат по изобретению не включают в насос, который может быть имплантирован. Введение с помощью осмотического насоса не применимо к человеку.

Предпочтительный вариант осуществления изобретения относится к составу системного действия, содержащему или состоящему из (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли, подкислителя и полимерного ингибитора осаждения, где массовое отношение между раствором стабилизатора и подкислителем лежит в интервале от 0,05 до 3,5 мас./мас., и где мас./мас. (массовое отношение) указанных соединений рассчитывают относительно массы подкислителя.

Предпочтительно препарат по изобретению не включают в насос, который может быть имплантирован. Введение с помощью осмотического насоса не применимо к человеку.

Предпочтительно максимальная концентрация в плазме или ткани (значение  $C_{\text{макс}}$ ) (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли после введения составляет от 0,2 до 2000 нг/мл, где значение  $C_{\text{макс}}$  измеряют в образцах плазмы с помощью жидкостной хроматографии, сопряженной с масс-спектрометрией.

Ингибирующий эффект зависит от максимальной концентрации в плазме или ткани (значение  $C_{\text{макс}}$ ).

Другой аспект изобретения относится к препарату в соответствии с изобретением для применения в качестве лекарственного средства предпочтительно для млекопитающего и наиболее предпочтительно для человека.

Предпочтительный вариант осуществления изобретения относится к составу системного действия для применения при профилактике и/или лечении заболеваний, связанных с TG2. Предпочтительно заболевания, связанные с TG2, выбирают из группы, включающей или состоящей из нефропатии, фиброзных заболеваний печени, включая NAFLD, NASH, цирроз, холестатических заболеваний печени, таких как первичный склерозирующий холангит (PSC) и первичный билиарный холангит (PBC), аутоиммунного гепатита (AIH), алкогольного стеатогепатита (ASH), кистозного фиброза, легочного фиброза, идиопатического легочного фиброза, лучевого поражения легких, мостовидного фиброза, фиброза миокарда, системного склероза, коллаген-индуцированного артрита (CIA), ревматоидного артрита (RA), предсердного фиброза, эндомикардиального фиброза, перенесенного инфаркта миокарда, сосудистой ригидности, сосудистой кальцификации, фибропролиферативных заболеваний, повышенного кровяного давления, глиального рубца, артериальной ригидности, артрофиброза, контрактуры Дюпюитрена, келоидного рубца, медиастинального фиброза, миелофиброза, болезни Пейрони, нефрогенного системного фиброза, IgA-нефропатии, массивного прогрессивного фиброза, ретроперитонеального фиброза, системного склероза и адгезивного капсулита, предпочтительно у человека. Наиболее предпочтительно заболевания, связанные с TG2, выбирают нефропатии, NASH, кистозного фиброза и связанного с диабетом фиброза.

Более предпочтительный вариант изобретения относится к составу системного действия для применения при профилактике и/или лечении, где связанное с TG2 заболевание выбирают из группы, включающей или состоящей из нефропатии, фиброзных заболеваний печени, включая NAFLD, NASH, цирроз, холестатических заболеваний печени, таких как первичный склерозирующий холангит (PSC) и первичный билиарный холангит (PBC), аутоиммунного гепатита (AIH), алкогольного стеатогепатита (ASH) и/или кистозного фиброза, легочного фиброза, идиопатического легочного фиброза, фиброза миокарда, системного склероза, коллаген-индуцированного артрита (CIA), ревматоидного артрита (RA), IgA-нефропатии (IgA-N), сосудистой ригидности, сосудистой кальцификации, фибропролиферативных заболеваний и повышенного кровяного давления, предпочтительно у человека.

Предпочтительный вариант осуществления изобретения относится к составу системного действия для применения при профилактике и/или лечении фиброза предпочтительно у человека.

Таким образом, дополнительный аспект изобретения относится к соединению формулы (I) для применения при профилактике и/или лечении фиброза предпочтительно у человека.

Другой аспект изобретения относится к соли соединения формулы (I) для применения при профилактике и/или лечении фиброза предпочтительно у человека.

Еще один аспект изобретения относится к соли соединения формулы (I) и адипиновой кислоты для применения при профилактике и/или лечении фиброза предпочтительно у человека.

Фиброз более предпочтительно связан с фиброзными изменениями в контексте диабетического состояния. Таким образом, особенно предпочтительный вариант изобретения относится к препарату, предпочтительно составу системного действия, более предпочтительно к энтеральному препарату и наиболее предпочтительно к пероральному препарату по изобретению для профилактики и/или лечения диабетической нефропатии, связанного с диабетом неалкогольного стеатогепатита и/или связанного с кистозным фиброзом диабета. Таким образом, в предпочтительном варианте изобретения заболевание, связанное с TG2, выбирают из группы, состоящей из нефропатии, NASH и/или кистозного фиброза. В еще одном предпочтительном варианте изобретения заболевание, связанное с TG2, включает связанный с диабетом фиброз.

Вариант осуществления изобретения относится к препарату по изобретению для применения при профилактике и/или лечении заболевания, выбираемого из группы, включающей или состоящей из нефропатии, NASH и/или кистозного фиброза.

Другой аспект изобретения относится к способу получения препарата по изобретению, включающему стадию:

А-1) получения (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли.

Количество (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли, получаемого на стадии А-1), указано выше.

Таким образом, вариант осуществления изобретения относится к способу получения препарата по изобретению, включающему стадию:

А-1) получения от 1 до 500 г (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этил-бутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли.

Таким образом, вариант осуществления изобретения относится к способу получения препарата по изобретению, включающему стадию:

А-1) получения от 1 до 500 г (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этил-бутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли.

Другой вариант осуществления изобретения относится к способу получения препарата по изобретению, включающему стадию:

А-1) получения от 0,1 до 80 мас.% (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли.

Очевидно, что количество лекарственного средства также может быть заменено другим количеством, указанным выше.

На стадии А-2) добавляют, по меньшей мере, один эксципиент, описанный выше. Предпочтительно, по меньшей мере, один эксципиент представляет собой полимерный ингибитор осаждения предпочтительно L-гидроксипропилцеллюлозу, разрыхлитель или разбавитель/наполнитель/связующее.

Таким образом, вариант в соответствии с изобретением относится к способу получения препарата по изобретению, включающему стадию:

А-1) получения (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли, и

А-2) добавления, по меньшей мере, одного эксципиента.

На стадии А-2') (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат или его энантиомер, сольват, гидрат или фармацевтически приемлемую соль, полимерный ингибитор осаждения, предпочтительно L-гидроксипропилцеллюлозу, и разрыхлитель, предпочтительно кроскармеллозу натрия, просеивают в сухом состоянии, предпочтительно по отдельности.

Таким образом, вариант изобретения относится к способу получения препарата по изобретению, включающему стадии:

А-1) получения (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли, и

А-2') просеивания (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли, полимерного ингибитор осаждения и разрыхлителя в сухом состоянии, предпочтительно по отдельности.

Количество разрыхлителя, полимерного ингибитора осаждения и разрыхлителя на стадии А-2') указано выше.

Таким образом, вариант изобретения относится к способу получения препарата по изобретению, включающему стадии:

А-1) получения от 1 до 500 мг (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этил-бутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли, и

А-2') просеивания (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли, от 10 до 50 мг полимерного ингибитора осаждения и от 10 до 40 мг разрыхлителя в сухом состоянии, предпочтительно по отдельности.

Предпочтительный вариант изобретения относится к способу получения препарата по изобретению, включающему стадии:

А-1) получения от 1 до 500 мг (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этил-бутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли, и

А-2') просеивания (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли, от 10 до 50 мг L-гидроксипропилцеллюлозы и от 10 до 40 мг кроскармеллозы натрия в сухом состоянии, предпочтительно по отдельности.

Другой предпочтительный вариант изобретения относится к способу получения препарата по изобретению, включающему стадии:

А-1) получения от 0,1 до 80 мас.% (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли, и

А-2') просеивания (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли, от 0,1 до 40 мас.% полимерного ингибитора осаждения и от 2 до 15 мас.% разрыхлителя в сухом состоянии, предпочтительно по отдельности.

Другой более предпочтительный вариант осуществления изобретения относится к способу получения препарата по изобретению, включающему стадии:

А-1) получения от 0,1 до 80 мас.% (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли, и

А-2') просеивания (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли, от 0,1 до 40 мас.% L-гидроксипропилцеллюлозы и/или повидона К25 и от 2 до 15 мас.% кроскармеллозы натрия в сухом состоянии, предпочтительно по отдельности.

Очевидно, что количество эксципиентов и лекарственного средства также может быть заменено другим количеством, указанным выше.

На стадии А-3) может быть добавлен растворитель, что приводит к агломерации частиц и образованию гранулированной структуры. Предпочтительно растворителем является этанол.

Таким образом, вариант изобретения относится к способу получения препарата по изобретению, включающему стадии:

А-1) получения (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата,

гидрата или фармацевтически приемлемой соли,

А-2) добавления, по меньшей мере, одного эксципиента, и

А-3) добавления растворителя, что приводит к агрегации частиц и образованию гранулированной структуры.

Таким образом, вариант осуществления изобретения относится к способу получения препарата по изобретению, включающему стадии:

А-1) получения (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли, и

А-2') просеивания (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли, полимерного ингибитора осаждения и разрыхлителя в сухом состоянии, и

А-3) добавления растворителя, что приводит к агрегации частиц и образованию гранулированной структуры.

На стадии А-4) гранулированная масса может быть просеяна во влажном состоянии, предпочтительно гранулированная масса стадии А-3).

Таким образом, вариант изобретения относится к способу получения препарата по изобретению, включающему стадии:

А-1) получения (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли, и

А-2') просеивания (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли, полимерного ингибитора осаждения и разрыхлителя в сухом состоянии,

А-3) добавления растворителя, что приводит к агрегации частиц и образованию гранулированной структуры, и

А-4) просеивания гранулированной массы стадии А-3) во влажном состоянии.

На стадии А-5) гранулированную массу во влажном состоянии сушат, при этом получают сухие гранулы.

Таким образом, вариант изобретения относится к способу получения препарата по изобретению, включающему стадии:

А-1) получения (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли,

А-2') просеивания (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли, полимерного ингибитора осаждения и разрыхлителя в сухом состоянии,

А-3) добавления растворителя, что приводит к агрегации частиц и образованию гранулированной структуры,

А-4) просеивания гранулированной массы стадии А-3) во влажном состоянии, и

А-5) сушки гранулированной массы во влажном состоянии.

На стадии В-1) к сухой грануле может быть добавлен эксципиент, предпочтительно адипиновая кислота и/или тальк, и смешан предпочтительно в смесителе для сухих смесей с образованием порошкообразной смеси.

Таким образом, вариант изобретения относится к способу получения препарата по изобретению, включающему стадии:

А-1) получения (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли, и

В-1) добавления, по меньшей мере, одного эксципиента.

Таким образом, вариант осуществления изобретения относится к способу получения препарата по изобретению, включающему стадии:

А-1) получения (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли,

А-2) добавления, по меньшей мере, одного эксципиента, и

А-3) добавления растворителя, что приводит к агрегации частиц и образованию гранулированной структуры,

В-1) добавления, по меньшей мере, одного эксципиента.

Таким образом, вариант осуществления изобретения относится к способу получения препарата по изобретению, включающему стадии:

А-1) получения (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли, и

А-2') просеивания (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли, полимерного ингибитора осаждения и разрыхлителя в сухом состоянии,

А-3) добавления растворителя, что приводит к агрегации частиц и образованию гранулированной структуры,

А-4) просеивания гранулированной массы стадии А-3) во влажном состоянии,

А-5) сушки гранулированной массы во влажном состоянии, и

В-1) добавления к сухой грануле, по меньшей мере, одного эксципиента, такого как подкислитель, предпочтительно адипиновая кислота, и/или (смазывающее вещество)/глидант, предпочтительно тальк или диоксид кремния.

Таким образом, вариант изобретения относится к способу получения препарата по изобретению, включающему стадии:

А-1) получения от 1 до 500 мг (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этил-бутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли, и

А-2') просеивания (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли, от 10 до 50 мг полимерного ингибитора осаждения и от 10 до 40 мг разрыхлителя в сухом состоянии,

А-3) добавления растворителя, что приводит к агрегации частиц и образованию гранулированной структуры,

А-4) просеивания гранулированной массы стадии А-3) во влажном состоянии,

А-5) сушки гранулированной массы во влажном состоянии, и

В-1) добавления к сухой грануле от 10 до 360 мг подкислителя и/или от 1 до 20 мг (смазывающего вещества)/глиданта, предпочтительно талька или диоксида кремния.

Таким образом, вариант изобретения относится к способу получения препарата по изобретению, включающему стадии:

А-1) получения от 0,1 до 80 мас.% (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли, и

А-2') просеивания (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли, от 0,1 до 40 мас.% полимерного ингибитора осаждения и от 2 до 15 мас.% разрыхлителя в сухом состоянии,

А-3) добавления растворителя, что приводит к агрегации частиц и образованию гранулированной структуры,

А-4) просеивания гранулированной массы стадии А-3) во влажном состоянии,

А-5) сушки гранулированной массы во влажном состоянии, и

В-1) добавления к сухой грануле от 5 до 75 мас.% подкислителя и/или от 0,1 до 10 мас.% (смазывающего вещества)/глиданта, предпочтительно талька или диоксида кремния.

Предпочтительный вариант осуществления изобретения относится к способу получения препарата по изобретению, включающему стадии:

А-1) получения от 1 до 500 мг (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этил-бутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли, и

А-2') просеивания (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли, а от 10 до 50 мг L-гидроксипропилцеллюлозы и/или повидона К25 и от 10 до 40 мг кроскармеллозы натрия просеивают в сухом состоянии, предпочтительно отдельно,

А-3) добавления растворителя, что приводит к агрегации частиц и образованию гранулированной структуры,

А-4) просеивания гранулированной массы стадии А-3) во влажном состоянии,

А-5) сушки гранулированной массы во влажном состоянии, и

В-1) добавления к сухой грануле от 10 до 360 мг адипиновой кислоты и от 1 до 20 мг талька или диоксида кремния.

Также более предпочтительный вариант осуществления изобретения относится к способу получения препарата по изобретению, включающему стадии:

А-1) получения от 0,1 до 80 мас.% (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли, и

А-2') просеивания (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли, а от 0,1 до 40 мас.% L-гидроксипропилцеллюлозы и/или повидона К25 и от 2 до 15 мас.% кроскармеллозы натрия просеивают в сухом состоянии, предпочтительно отдельно,

А-3) добавления растворителя, что приводит к агломерации частиц и образованию гранулированной структуры,

А-4) просеивания гранулированной массы стадии А-3) во влажном состоянии,

А-5) сушки гранулированной массы во влажном состоянии, и

В-1) добавления к сухой грануле от 5 до 75 мас.% адипиновой кислоты и от 0,1 до 10 мас.% талька или диоксида кремния.

На стадии В-1') эксципиент, подкислитель и/или (смазывающее вещество)/глидант, предпочтительно могут быть просеяны, предпочтительно по отдельности, если просеивают два эксципиента.

Таким образом, вариант изобретения относится к способу получения препарата по изобретению, включающему стадии:

А-1) получения (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли, и

А-2') просеивания (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли, полимерного ингибитора осаждения и разрыхлителя в сухом состоянии,

А-3) добавления растворителя, что приводит к агломерации частиц и образованию гранулированной структуры,

А-4) просеивания гранулированной массы стадии А-3) во влажном состоянии,

А-5) сушки гранулированной массы во влажном состоянии,

В-1') просеивания подкислителя и (смазывающего вещества)/глиданта, такого тальк или диоксид кремния, и

В-1) добавления к сухому грануляту просеянных подкислителя и (смазывающего вещества)/глиданта.

Предпочтительный вариант осуществления изобретения относится к способу получения препарата по изобретению, включающему стадии:

А-1) получения от 1 до 500 мг (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этил-бутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли, и

А-2') просеивания (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли, от 10 до 50 мг полимерного ингибитора осаждения и от 10 до 40 мг разрыхлителя в сухом состоянии,

А-3) добавления растворителя, что приводит к агломерации частиц и образованию гранулированной структуры,

А-4) просеивания гранулированной массы стадии А-3) во влажном состоянии,

А-5) сушки гранулированной массы во влажном состоянии,

В-1') просеивания от 10 до 360 мг подкислителя и от 1 до 20 мг (смазывающего вещества)/глиданта, такого как тальк или диоксид кремния, и

В-1) добавления к сухому грануляту просеянных подкислителя и (смазывающего вещества)/глиданта.

Другой предпочтительный вариант изобретения относится к способу получения препарата по изобретению, включающему стадии:

А-1) получения от 0,1 до 80 мас.% (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли, и

А-2') просеивания (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли, от 0,1 до 40 мас.% полимерного ингибитора осаждения и от 2 до 15 мас.% разрыхлителя в сухом состоянии,

А-3) добавления растворителя, что приводит к агрегации частиц и образованию гранулированной структуры,

А-4) просеивания гранулированной массы стадии А-3) во влажном состоянии,

А-5) сушки гранулированной массы во влажном состоянии,

В-1') просеивания от 1 до 75 мас.% подкислителя и от 0,1 до 10 мас.% (смазывающего вещества)/глиданта, такого как тальк или диоксид кремния, и

В-1) добавления к сухому грануляту просеянных подкислителя и (смазывающего вещества)/глиданта.

На стадии С-1) препарат в разных дозированных лекарственных формах может быть получен путем заполнения порошкообразной смесью стадии В-1) твердых желатиновых капсул или путем прессования порошкообразной смеси или гранулы в таблетку. Порошкообразная смесь или гранулы уже представляют собой дозированные лекарственные формы. На стадии С-1) также может быть получен раствор, подходящий для парентерального введения, например, внутривенного, если в качестве эксципиента на стадии В-1) добавлять растворитель. Также возможен препарат для парентерального введения в твердой форме, который используют для приготовления раствора перед введением.

Таким образом, вариант осуществления изобретения относится к способу получения препарата по изобретению, включающему стадии:

А-1) получения (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата,

В-1) добавления эксципиента, и

С-1) получения системного препарата.

Таким образом, вариант изобретения относится к способу получения препарата по изобретению, включающему стадии:

А-1) получения (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли, и

А-2') просеивания (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли, полимерного ингибитора осаждения и разрыхлителя в сухом состоянии,

А-3) добавления растворителя, что приводит к агрегации частиц и образованию гранулированной структуры,

А-4) просеивания гранулированной массы стадии А-3) во влажном состоянии

А-5) сушки гранулированной массы во влажном состоянии,

В-1) добавления к сухому грануляту адипиновой кислоты и талька, и

С-1) получения системного препарата путем заполнения порошкообразной смесью стадии В-1) твердой желатиновой капсулы или прессования гранулы или порошкообразной смеси в таблетку.

Применение (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата в качестве гепатопротектора

Настоящая заявка также относится также к применению (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-пиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата, его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли в качестве гепатопротектора, то есть, в качестве гепатопротекторного средства.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат, для применения в качестве гепатопротекторного средства и для применения при защите печени от гепатотоксичности, улучшении функции печени, защите/восстановлении повреждений печени и/или при профилактике или лечении расстройства/заболевания печени, что доказывается снижением уровней в сыворотке печеночных ферментов.

#### Уровень техники

Печень участвует не только в обмене веществ и детоксикации, но также участвует в функции врожденного иммунитета и, следовательно, часто подвергается вредным воздействиям, потенциально приводящим к физическому повреждению. Интересно, что печень обладает уникальной способностью к регенерации и полному восстановлению после самой острой неповторяемой ситуации. Однако множественность состояний, включая вирусный гепатит, неалкогольную жировую болезнь печени, длительное злоупотребление алкоголем и хронический прием лекарств, могут вызывать стойкое повреждение, при котором регенеративная способность в конечном итоге становится дисфункциональной, что приводит к рубцеванию печени и циррозу. Несмотря на постоянные терапевтические достижения и развитие современной медицины, заболевания печени остаются проблемой здравоохранения во всем мире.

Печень является основным органом, вовлеченным в биотрансформацию пищевых продуктов и лекарственных средств. Заболевания печени являются серьезной проблемой в мире. Гепатотоксичность чаще всего проявляется в виде нарушения функции или повреждения печени из-за избыточного количе-

ства лекарств или ксенобиотиков. Гепатотоксиканты это экзогенные агенты, имеющие клиническое значение, которые могут включать передозировку некоторых лекарственных соединений, промышленных химикатов и т.д., что вызывает повреждение печени.

Точный механизм лекарственного поражения печени остается в значительной степени неизвестным, но, по-видимому, он включает два пути: прямую гепатотоксичность (тип А или ЛПП-1 (лекарственное поражение печени-1), внутренняя или предсказуемая реакция на лекарство) и непрямую гепатотоксичность (тип В или ЛПП-2 (лекарственное поражение печени-2), непредсказуемая или идиосинкратическая реакция на лекарство) или неблагоприятная иммунная реакция.

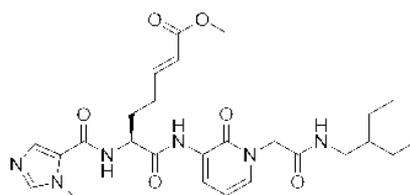
Гепатотоксичность может приводить к цитотоксическим эффектам (некроз, апоптоз), холестазу, стеатозу, фиброзу, циррозу, гепатиту и опухолям печени. Симптомы, связанные с гепатотоксичностью, могут включать появление желтухи или иктеричности, вызывающих пожелтение кожи, глаз и сильную боль в животе, тошноту или рвоту, слабость, сильную усталость, продолжительное кровотечение, кожную сыпь, общий зуд, отек стоп и/или голеней, аномальное и быстрое увеличение массы тела за короткий промежуток времени, темную мочу и светлый стул. Повышение уровня разных ферментов печени в сыворотке крови считается признаком гепатотоксичности.

Другой целью настоящего изобретения является создание соединения для применения в качестве гепатопротектора, то есть, гепатопротекторного средства, и для применения при защите печени от гепатотоксичности, улучшении функции печени, защите/восстановлении повреждений печени и/или при профилактике или лечении расстройства/заболевания печени.

Задача настоящего изобретения решается за счет указаний независимых пунктов формулы изобретения. Дополнительные полезные признаки, аспекты и детали изобретения очевидны из зависимых пунктов формулы изобретения, описания, фигур и примеров настоящей заявки.

#### Краткое описание изобретения

Задача настоящего изобретения решена за счет использования соединения (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата формулы (I):



(I)

или энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли формулы (I) в качестве гепатопротектора, то есть, в качестве гепатопротекторного средства.

В одном варианте осуществления изобретение относится к соединению формулы (I) для применения при защите печени от гепатотоксичности, улучшении функции печени, защите/восстановлении повреждений печени и/или при профилактике или лечении расстройства/заболевания печени.

В одном варианте изобретение относится к соединению формулы (I) для применения при защите печени от гепатотоксичности, улучшении функции печени, защите/восстановлении повреждений печени и/или при профилактике или лечении расстройства/заболевания печени, при этом соединение снижает уровни в сыворотке, по меньшей мере, одного печеночного фермента, при этом предпочтительно, по меньшей мере, один печеночный фермент выбирают из аланинаминотрансферазы (ALT), аспартатаминотрансферазы (AST) и щелочной фосфатазы (ALP).

В одном варианте осуществления изобретение относится к соединению формулы (I) для применения при профилактике или лечении расстройства/заболевания печени, при этом расстройство/заболевание печени представляет собой фиброз печени, алкогольный гепатит, неалкогольный стеатогепатит (NASH), неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD), цирроз, холестатические заболевания печени, такие как первичный склерозирующий холангит (PSC) и первичный билиарный холангит (PBC), аутоиммунный гепатит (AIH), алкогольный стеатогепатит (ASH) или воспаление печени.

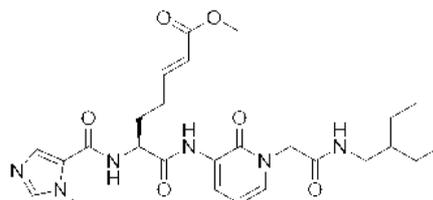
В одном варианте изобретение относится к соединению формулы (I) для применения при защите печени от гепатотоксичности, улучшении функции печени, защите/восстановлении повреждений печени и/или при профилактике или лечении расстройства/заболевания печени, причем гепатотоксичность, повреждение печени или расстройство/заболевание печени вызваны, по меньшей мере, одним гепатотоксикантом, при этом предпочтительно, по меньшей мере, один гепатотоксикант выбирают из группы, включающей или состоящей из токсичных химикатов, ксенобиотиков, противораковых лекарственных средств, иммунодепрессантов, анальгетиков, противовоспалительных лекарственных средств, противотуберкулезных лекарственных средств, биопрепаратов, радиации, тяжелых металлов, микотоксина, галактозамина и липополисахаридов.

В одном варианте осуществления изобретение относится к соединению формулы (I) для применения при профилактике или лечении расстройства/заболевания печени, при этом расстрой-

ство/заболевание печени представляет собой фиброз печени, в комбинации с одним или несколькими терапевтическими средствами.

В одном варианте изобретение относится к соединению формулы (I) для применения, причем соединение вводится перорально.

Другой аспект изобретения относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксо-этил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат формулы (I):



(I)

или его энантиомер, сольват, гидрат или фармацевтически приемлемую соль, для применения в качестве гепатопротектора.

Предпочтительно фармацевтическая композиция полезна для защиты печени от гепатотоксичности, улучшения функции печени, защиты/восстановления повреждений печени и/или для профилактики или лечения расстройства/заболевания печени.

Предпочтительно гепатотоксичность или повреждение печени, расстройство/заболевание печени вызваны, по меньшей мере, одним гепатотоксикантом, глютеновой болезнью или вирусной инфекцией.

В частности, по меньшей мере, один гепатотоксикант выбирают из группы, содержащей или состоящей из токсичных химикатов, ксенобиотиков, противораковых лекарственных средств, иммунодепрессантов, анальгетиков, противовоспалительных лекарственных средств, противотуберкулезных лекарственных средств, биопрепаратов, радиации, тяжелых металлов, микотоксина, галактозамина и липополисахаридов; глютеновой болезни, связанной со специфическим генетическим фенотипом (HLA DQ2/DQ8), и патобиологии, стимулируемой трансглутаминазой 2 (TG2); и/или вирусной инфекции, вызванной вирусами гепатита A, B, C.

В одном варианте осуществления изобретение относится к указанной фармацевтической композиции для применения при защите печени от гепатотоксичности, улучшении функции печени, защите/восстановлении повреждений печени и/или при профилактике или лечении расстройства/заболевания печени, при этом соединение снижает уровни в сыворотке, по меньшей мере, одного печеночного фермента, причем предпочтительно, по меньшей мере, один печеночный фермент выбирают из аланинаминотрансферазы (ALT), аспаргатаминотрансферазы (AST) и щелочной фосфатазы (ALP).

В одном варианте осуществления изобретение относится к указанной фармацевтической композиции для применения при защите печени от гепатотоксичности, улучшении функции печени, защите/восстановлении повреждений печени и/или при профилактике или лечении расстройства/заболевания печени, при этом расстройство/заболевание печени представляет собой фиброз печени, алкогольный гепатит, неалкогольный стеатогепатит (NASH), неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD), цирроз, холестатические заболевания печени, такие как первичный склерозирующий холангит (PSC) и первичный билиарный холангит (PBC), аутоиммунный гепатит (AIH), алкогольный стеатогепатит (ASH) или воспаление печени.

В одном варианте осуществления изобретение относится к указанной фармацевтической композиции для применения при защите печени от гепатотоксичности, улучшении функции печени, защите/восстановлении повреждений печени и/или при профилактике или лечении расстройства/заболевания печени, причем фармацевтическая композиция дополнительно содержит, по меньшей мере, один полимерный ингибитор осаждения.

Предпочтительно, по меньшей мере, один полимерный ингибитор осаждения выбирают из группы, включающей L-гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, комбинацию L-гидроксипропилцеллюлозы и гидроксипропилцеллюлозы, полиэтиленгликоль, поли(этиленоксид)-поли(пропиленоксид)-поли(этиленоксид), поливиниловый спирт, поливинилпирролидон, карбоксиметил-целлюлозу, метилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, этилцеллюлозу, поливиниловый спирт (PVA), графт-сополимер поливинилкапролактан-поливинилацетат-полиэтиленгликоль и натрий-карбоксиметилцеллюлозу.

В одном варианте осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции для применения, где фармацевтическая композиция дополнительно содержит, по меньшей мере, один подкислитель и/или, по меньшей мере, одно связующее.

В предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к указанной фармацевтической композиции для применения при защите печени от гепатотоксичности, улучшении функции печени, защите/восстановлении повреждений печени и/или при профилактике или лечении расстрой-

ства/заболевания печени, где, по меньшей мере, один подкислитель выбирают из группы, состоящей из аскорбиновой кислоты, органической дикарбоновой кислоты, такой как щавелевая кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, глутаровая кислота, винная кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, яблочная кислота, адипиновая кислота или глутаминовая кислота, и органической трикарбоновой кислоты, такой как лимонная кислота или гидроцитрат натрия.

В предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к указанной фармацевтической композиции для применения при защите печени от гепатотоксичности, улучшении функции печени, защите/восстановлении повреждений печени и/или при профилактике или лечении расстройства/заболевания печени, где, по меньшей мере, одно связующее выбирают из группы, состоящей из сахара, сахарозы, полисахаридов, ксантановой камеди, гуаровой камеди, каррагинана, крахмалов, полученных из пшеницы, кукурузы, риса и картофеля, прежелатинизированного (модифицированного) крахмала, полученного из пшеницы, кукурузы, риса и картофеля, натрия крахмала гликолята, натуральных камедей, аравийской камеди, желатина, трагаканта, производных морских водорослей, альгиновой кислоты, альгината натрия, альгината аммония-кальция, целлюлозы, производных целлюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, L-гидроксипропилцеллюлозы, низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы, метилцеллюлозы, натрий-карбоксиметилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, поливинилпирролидона, повидона K25.

В одном варианте осуществления изобретение относится к указанной фармацевтической композиции для применения при защите печени от гепатотоксичности, улучшении функции печени, защите/восстановлении повреждений печени и/или при профилактике или лечении расстройства/заболевания печени, где частицы (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-пиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата имеют распределение частиц по размерам, которое определяют как  $d(0,95) \leq 25$  мкм.

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к указанной фармацевтической композиции для применения при защите печени от гепатотоксичности, улучшении функции печени, защите/восстановлении повреждений печени и/или при профилактике или лечении расстройства/заболевания печени, причем фармацевтическая композиция представляет собой пероральный препарат, при этом предпочтительно пероральный препарат представляет собой таблетку, капсулу, порошок или гранулу.

В предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к указанной фармацевтической композиции для применения при защите печени от гепатотоксичности, улучшении функции печени, защите/восстановлении повреждений печени и/или при профилактике или лечении расстройства/заболевания печени, где фармацевтическая композиция содержит от 1 до 15 мас./мас. подкислителя, от 0,1 до 7 мас./мас. полимерного ингибитора осаждения, где мас./мас. (массовое отношение) указанных соединений рассчитывают относительно массы (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата.

В предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции для применения при защите печени от гепатотоксичности, улучшении функции печени, защите/восстановлении повреждений печени и/или при профилактике или лечении расстройства/заболевания печени, где фармацевтическая композиция содержит от 0,1 до 45 мас.% (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-пиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата, от 3 до 75 мас.% подкислителя, от 2 до 35 мас.% полимерного ингибитора осаждения, от 0 до 12 мас.% связующего, от 2 до 35 мас.% разрыхлителя и от 1 до 9 мас.% смазывающего вещества/глицерина.

В предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции для применения при защите печени от гепатотоксичности, улучшении функции печени, защите/восстановлении повреждений печени и/или при профилактике или лечении расстройства/заболевания печени, где фармацевтическая композиция содержит от 0,1 до 45 мас.% (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-пиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата, от 3 до 75 мас.% адипиновой кислоты, от 2 до 35 мас.% L-гидроксипропилцеллюлозы и/или гидроксипропилцеллюлозы, от 0 до 12 мас.% повидона K25, от 2 до 35 мас.% кроскармеллозы натрия и от 1 до 9 мас.% талька или диоксида кремния.

В предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции для применения при профилактике или лечении расстройства/заболевания печени, при этом расстройство/заболевание печени представляет собой фиброз печени.

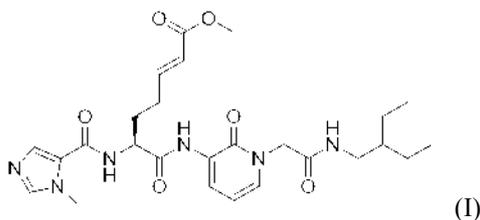
#### Описание изобретения

Как используется в изобретении, термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к солям некоторых ингредиентов, которые обладают такой же активностью, как и немодифицированные соединения и которые не являются ни биологически, ни иным образом нежелательными.

Фармацевтически приемлемая соль может быть образована, например, с органическими или неорганическими кислотами. Подходящие кислоты включают уксусную кислоту, ацетилсалициловую кислоту, органическую дикарбоновую кислоту, такую как щавелевая кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, глутаровая кислота, винная кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, яблочная кислота,

адипиновая кислота или глутаминовая кислота, и органическую трикарбоновую кислоту, такую как лимонная кислота или гидроцитрат натрия, альгиновую кислоту, аскорбиновую кислоту, аспарагиновую кислоту, бензойную кислоту, бензол-сульфоновую кислоту, бисульфоновую кислоту, борную кислоту, масляную кислоту, камфорную кислоту, камфорсульфоновую кислоту, угольную кислоту, лимонную кислоту, циклопентанпропионовую кислоту, диглюконовую кислоту, додецилсульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, муравьиную кислоту, фумаровую кислоту, глицериновую кислоту, глицерофосфорную кислоту, глицин, глюкогептановую кислоту, глюконовую кислоту, глутаминовую кислоту, глутаровую кислоту, гликолевую кислоту, гемисульфоновую кислоту, гептановую кислоту, гексановую кислоту, гиппуровую кислоту, бромистоводородную кислоту, соляную кислоту, иодистоводородную кислоту, гидроксизтансульфоновую кислоту, молочную кислоту, малеиновую кислоту, яблочную кислоту, малоновую кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, муциновую кислоту, нафтилсульфоновую кислоту, нафталевую кислоту, никотиновую кислоту, азотистую кислоту, щавелевую кислоту, пеларгоновую кислоту, фосфорную кислоту, пропионовую кислоту, сахарин, салициловую кислоту, сорбиновую кислоту, янтарную кислоту, серную кислоту, винную кислоту, тиоциановую кислоту, тиогликолевую кислоту, тиосерную кислоту, тозилую кислоту, тозилую кислоту, ундеценую кислоту и аминокислоты природного и синтетического происхождения. Предпочтительно кислота представляет собой адипиновую кислоту, фумаровую кислоту, глутаровую кислоту, более предпочтительно кислота представляет собой адипиновую кислоту.

Таким образом, предпочтительная фармацевтически приемлемая соль представляет собой соль (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутил-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата формулы (I):



и адипиновой кислоты.

Как используется в изобретении, термин "сольваты" относится к таким формам соединения, в частности (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата, которые образуют комплекс за счет координации с молекулами растворителя.

Как используется в изобретении, термин "гидраты" относится к таким формам соединения, в частности (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата, которые образуют комплекс за счет координации с молекулами воды.

Как используется в изобретении, термин "эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество" активного агента, или фармацевтически активного агента, или лекарственного средства, или активного фармацевтического ингредиента, которые являются синонимами, относится к количеству активного агента, или фармацевтически активного агента, или лекарственного средства, или активного фармацевтического ингредиента, достаточному, чтобы оказывать положительный эффект. Соответственно, эти количества эффективны для заболевания, которое необходимо лечить, но достаточно низкие, чтобы исключить серьезные побочные эффекты. Терапевтически эффективное количество фармацевтически активного агента будут вызывать существенное облегчение симптомов при повторном применении в течение некоторого времени. Эффективное количество фармацевтически активного агента будет меняться в зависимости от конкретного состояния или состояний, подлежащих лечению, тяжести состояния, продолжительности лечения, конкретных компонентов используемой композиции и подобных факторов.

Как используется в изобретении, термин "активный агент", "фармацевтически активный агент", "лекарственное средство" или "активный фармацевтический ингредиент", которые используют здесь как синонимы, относится к соединению, оказывающему терапевтическое действие на млекопитающего, в частности, на человека.

Как используется в изобретении, термин "лечение", "терапия" или аналогичное выражение относится к способу: (1) замедления наступления заболевания, вызывающего клинические симптомы; (2) ингибирования заболевания, то есть, прекращения развития клинических симптомов; и/или (3) облегчения заболевания, то есть, вызывание регрессии клинических симптомов или их тяжести.

Как используется в изобретении, термин "фармацевтическая композиция" относится к композиции, которая при введении демонстрирует терапевтическое действие на млекопитающего.

"Пероральный состав", как используется в изобретении, относится к составу, являющемуся лекарственным средством, которое всасывается через рот (per os, орально, перорально, таблетки, драже, кап-

сулы, соки, капли и т.д.) Эти лекарственные средства всасываются в кровь в желудочно-кишечном тракте, затем попадают в печень через систему воротной вены, а затем в кровоток через печеночную вену. Термин, используемый здесь, относится к составу, который вводят перорально.

Печеночные расстройства в данном случае вызваны преимущественно гепатотоксикантами. "Гепатотоксикант" включает, помимо прочего, токсичные химические вещества (спирты), ксенобиотики (четырёххлористый углерод, хлорированные углеводороды, изоцианаты, пестициды, такие как инсектициды, фунгициды, гербициды, и детергенты, такие как соли желчных кислот), противораковые средства (азатиоприн, доксорубин, цисплатин), иммунодепрессанты (циклоспорин), анальгетики, противовоспалительные средства (парацетамол, тиоацетамид), противотуберкулезные средства (изониазид, рифампицин), биологические препараты (вакцина бацилл Кальметта-Герена), радиация (гамма-излучение), тяжелые металлы (кадмий, мышьяк), микотоксин (афлатоксин), галактозамин и липополисахариды. Разные факторы риска повреждения печени включают сопутствующие заболевания печени, возраст, пол, алкоголизм, питание и генетический полиморфизм ферментов цитохрома P<sub>450</sub>.

Наиболее часто используемыми параметрами для оценки гепатопротекторной активности являются морфологические, например, масса и объем печени; биохимические оценки, такие как измерение активности трансаминаз, SGPT, SCOT, щелочная фосфатаза, сывороточный билирубин, общий сывороточный белок, альбумин, глобулин и протромбиновый индекс; функциональные параметры, время сна под действием пентобарбитона и гексобарбитона; и, наконец, гистопатологическое исследование на предмет наличия некроза, жировой дистрофии и цирроза.

Для выявления различных заболеваний, связанных с печенью, несколько тестовых заданий в совокупности называют тестами функции печени. Основные тесты включают активность сывороточных уровней печеночных ферментов, включая аланин-трансаминазу (ALT) или сывороточную глутамат-пируват-трансаминазу (SGPT), аспартат-трансаминазу (AST) или сывороточную глутамино-оксалоуксусную трансаминазу (SGOT), гамма-глутамил-трансферазу (GGT), щелочную фосфатазу (ALP) и билирубин. Кроме того, иногда тестируют общий белок, альбумин, LDH (дегидрогеназа молочной кислоты), аммиак и т.д.

Из AST (GOT) и ALT (GPT) представляют собой ферменты, присутствующие в клетках печени, и при повреждении клеток печени преимущественно высвобождаются в кровь. Таким образом, уровни AST и ALT в крови могут быть использованы в качестве маркеров повреждения печени. На ранних стадиях острого повреждения гепатоцитов уровень AST, которая имеет высокую концентрацию в гепатоцитах, повышается больше, чем уровень ALT, но через 24-48 ч и при хроническом повреждении гепатоцитов уровни ALT с более длительным периодом полураспада обычно выше. При алкогольном гепатите AST повышается еще больше.

Неожиданно доказано, что соединение формулы (I) может снижать концентрации аланин-аминотрансферазы (ALT) и аспартатаминотрансферазы (AST), щелочной фосфатазы (ALP) в сыворотке зависимым от дозы образом, как показано в табл. 4 в примере 14. Эти результаты указывают на то, что соединение формулы (I) оказывает защитное действие на повреждение печени и имеет потенциал при терапии повреждения печени.

Целиакия (глютеновая болезнь) характеризуется патобиологией, связанной с глютеном, которая управляется трансглутаминазой 2 (TG2). Однако целиакия или непереносимость глютена является одним из наиболее распространенных желудочно-кишечных заболеваний. Целиакия отличается хроническим воспалением слизистой оболочки тонкой кишки. У соответствующих пациентов эпителий кишечника последовательно разрушается после приема пищи, содержащей глютен, что приводит к снижению всасывания питательных веществ, что снова оказывает огромное влияние на соответствующих пациентов и, например, ассоциируется с такими симптомами, как потеря веса, анемия, диарея, тошнота, потеря аппетита и усталость.

Механизмы, лежащие в основе повреждения печени при целиакии, плохо изучены. Однако повышение уровней аминотрансферазы является характерным признаком у пациентов с глютеновой болезнью.

Пероральное лечение *in vivo* соединением 1 в качестве необратимого ингибитора трансглутаминазы 2 (TG2) в дозах 10, 50 и 100 мг у человека значительно снижает уровни AST, ALT, общего белка и ингибирует клеточную утечку двух ферментов, аспартатаминотрансферазы (AST) и аланин-аминотрансферазы (ALT) гепатоцитов.

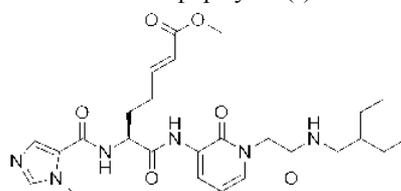
Эффективность и безопасность 6-недельного лечения соединением формулы (I) в форме твердой желатиновой капсулы, описанной в примере 2, исследуют у 160 взрослых пациентов с глютеновой болезнью (CeD). Пациентам, которые в начале исследования находятся в клинической и гистологической ремиссии, вводят 3 г глютена в день и рандомизируют для получения плацебо или одной из 3 доз соединения формулы (I), то есть, 10 мг, 50 мг или 100 мг. Каждое утро после не менее 6 ч голодания пациенты принимают исследуемый препарат перорально, а через 30 мин перед завтраком съедают одно печенье, содержащее 3 г глютена. На протяжении 6-недельного исследования пациенты должны были соблюдать строгую безглютеновую диету.

Глютеновая провокация вызывает умеренное, но статистически значимое повышение уровня ала-

нинаминотрансферазы (ALT) от исходного уровня до 6-й недели в группе плацебо, но это повышение, к удивлению, не наблюдается ни в одной из групп, принимавших соединение формулы (I) в твердой желатиновой капсуле, описанной в примере 2. Разница в ALT между каждой группой препаратов и плацебо статистически значима ( $P < 0,01$  для всех сравнений), демонстрируя защитный эффект соединения формулы (I) на печень пациентов с глютеновой болезнью, подвергшихся воздействию глютена. Уровни щелочной фосфатазы (ALP) также показывают аналогичную картину ( $P < 0,05$ ). В группе плацебо значения нормализуются после безглютеновой диеты (GFD) на 10-й неделе (таблица). Обнаружение того, что соединение формулы (I) ингибирует повреждение печени, которое является одним из вызванных глютеном внекишечных проявлений при активной целиакии (CeD), что отражается в умеренном повышении ALT и ALP, показывает, что соединение оказывает общий гепатопротекторный эффект (см. фиг. 12).

Введение соединения формулы (I) в мышинной модели неалкогольного стеатогепатита демонстрирует дозозависимое сокращение фиброза печени (пример 3). Удивительно, что введение соединения формулы (I) мышам STAM также приводит к дозозависимому и значительному уменьшению воспаления печени, что является дополнительным доказательством его гепатопротекторного действия.

Таким образом, вариант осуществления изобретения относится к применению соединения (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата формулы (I):



(I)

или энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли формулы (I) в качестве гепатопротектора, то есть, в качестве гепатопротекторного средства.

В одном варианте осуществления изобретение относится к соединению формулы (I), его энантиомеру, сольвату, гидрату или фармацевтически приемлемой соли для применения при защите печени от гепатотоксичности, улучшении функции печени, защите/восстановлении повреждений печени и/или при профилактике или лечении расстройства/заболевания печени.

В одном варианте осуществления изобретение относится к соединению формулы (I), его энантиомеру, сольвату, гидрату или фармацевтически приемлемой соли для применения при защите печени от гепатотоксичности, улучшении функции печени, защите/восстановлении повреждений печени и/или при профилактике или лечении расстройства/заболевания печени, при этом соединение снижает уровни в сыворотке, по меньшей мере, одного печеночного фермента, причем предпочтительно, по меньшей мере, один печеночный фермент выбирают из аланинаминотрансферазы (ALT), аспаратаминотрансферазы (AST) и щелочной фосфатазы (ALP).

В одном варианте осуществления изобретение относится к соединению формулы (I), его энантиомеру, сольвату, гидрату или фармацевтически приемлемой соли для применения при защите печени от гепатотоксичности, улучшении функции печени, защите/восстановлении повреждений печени и/или при профилактике или лечении расстройства/заболевания печени, при этом расстройство/заболевание печени представляет собой фиброз печени, алкогольный гепатит, неалкогольный стеатогепатит (NASH), неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD), цирроз, холестатические заболевания печени, такие как первичный склерозирующий холангит (PSC) и первичный билиарный холангит (PBC), аутоиммунный гепатит (AIH), алкогольный стеатогепатит (ASH) или воспаление печени.

В одном варианте осуществления изобретение относится к соединению формулы (I), его энантиомеру, сольвату, гидрату или фармацевтически приемлемой соли для применения при защите печени от гепатотоксичности, улучшении функции печени, защите/восстановлении повреждений печени и/или при профилактике или лечении расстройства/заболевания печени, причем гепатотоксичность, повреждение печени или расстройство/заболевание печени вызваны, по меньшей мере, одним гепатотоксикантом, глютеновой болезнью или вирусной инфекцией, при этом предпочтительно, по меньшей мере, один гепатотоксикант выбирают из группы, включающей или состоящей из токсичных химикатов, ксенобиотиков, противораковых лекарственных средств, иммунодепрессантов, анальгетиков, противовоспалительных лекарственных средств, противотуберкулезных лекарственных средств, биопрепаратов, радиации, тяжелых металлов, микотоксина, галактозамина и липополисахаридов; глютеновой болезни, связанной со специфическим генетическим фенотипом (HLA DQ2/DQ8), и патобиологии, стимулируемой трансглутаминазой 2 (TG2); и/или вирусной инфекции, вызванной вирусами гепатита А, В, С.

Предпочтительно токсичными химикатами являются спирты; ксенобиотики представляют собой тетрахлорид углерода, хлорированные углеводороды, изоцианаты, пестициды, такие как инсектициды, фунгициды, гербициды и детергенты, такие как соли желчных кислот; противораковые средства представляют собой азатиоприн, доксорубин, цисплатин; иммунодепрессантом является циклоспорин; противовоспалительными средствами являются парацетамол и тиоацетамид; противотуберкулезными пре-

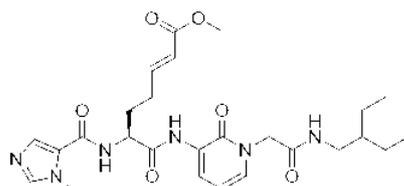
паратами являются изониазид и рифампицин; биопрепараты представляют собой, например, вакцину бацилл Кальметта-Герена; радиацией предпочтительно является гамма-излучение, тяжелыми металлами являются кадмий и мышьяк; микотоксин представляет собой афлатоксин, галактозамин и липополисахариды.

Предпочтительно изобретение относится к соединению формулы (I), его энантиомеру, сольвату, гидрату или фармацевтически приемлемой соли для применения при защите печени от гепатотоксичности, улучшении функции печени, защите/восстановлении повреждений печени и/или при профилактике или лечении расстройства/заболевания печени, где гепатотоксичность, повреждение печени или расстройство/заболевание печени вызваны глютенной болезнью, а глютенная болезнь связана с трансглутаминазой 2 (TG2).

В одном варианте осуществления изобретение относится к соединению формулы (I), его энантиомеру, сольвату, гидрату или фармацевтически приемлемой соли для применения, которое описано выше, причем соединение вводится перорально.

Фармацевтическая композиция для применения в качестве гепатопротектора

Другой аспект изобретения относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат формулы (I):



(I)

или его энантиомер, сольват, гидрат или фармацевтически приемлемую соль, для применения в качестве гепатопротектора.

Предпочтительно указанная фармацевтическая композиция полезна для защиты печени от гепатотоксичности, улучшения функции печени, защиты/восстановления повреждений печени и/или для профилактики или лечения расстройства/заболевания печени.

Предпочтительно гепатотоксичность или повреждение печени, расстройство/заболевание печени вызваны, по меньшей мере, одним гепатотоксикантом, глютенной болезнью или вирусной инфекцией.

В частности, по меньшей мере, один гепатотоксикант выбирают из группы, содержащей или состоящей из токсичных химикатов, ксенобиотиков, противораковых лекарственных средств, иммунодепрессантов, анальгетиков, противовоспалительных лекарственных средств, противотуберкулезных лекарственных средств, биопрепаратов, радиации, тяжелых металлов, микотоксина, галактозамина и липополисахаридов.

В одном варианте осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I), его энантиомер, сольват, гидрат или фармацевтически приемлемую соль, для применения при защите печени от гепатотоксичности, улучшении функции печени, защите/восстановлении повреждений печени и/или для профилактики или лечения расстройства/заболевания печени, при этом, по меньшей мере, один гепатотоксикант выбирают из группы, включающей или состоящей из токсичных химикатов, ксенобиотиков, противораковых лекарственных средств, иммунодепрессантов, анальгетиков, противовоспалительных лекарственных средств, противотуберкулезных лекарственных средств, биопрепаратов, радиации, тяжелых металлов, микотоксина, галактозамина и липополисахаридов, глютенной болезни, связанной со специфическим генетическим фенотипом (HLA DQ2/DQ8), и патобиологии, стимулируемой трансглутаминазой 2 (TG2); и/или вирусной инфекции, вызванной вирусом гепатита А, В, С.

В одном варианте осуществления изобретение относится к указанной фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I), его энантиомер, сольват, гидрат или фармацевтически приемлемую соль, для применения при защите печени от гепатотоксичности, улучшении функции печени, защите/восстановлении повреждений печени и/или при профилактике или лечении расстройства/заболевания печени, при этом соединение снижает уровни в сыворотке, по меньшей мере, одного печеночного фермента, причем предпочтительно, по меньшей мере, один печеночный фермент выбирают из аланинаминотрансферазы (ALT), аспаратаминотрансферазы (AST) и щелочной фосфатазы (ALP).

В одном варианте осуществления изобретение относится к указанной фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I), его энантиомер, сольват, гидрат или фармацевтически приемлемую соль, для применения при защите печени от гепатотоксичности, улучшении функции печени, защите/восстановлении повреждений печени и/или при профилактике или лечении расстройства/заболевания печени, при этом расстройство/заболевание печени представляет собой фиброз печени, алкогольный гепатит, неалкогольный стеатогепатит (NASH), неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD), цирроз, холестатические заболевания печени, такие как первичный склерозирующий холангит

(PSC) и первичный билиарный холангит (PBC), аутоиммунный гепатит (AИH), алкогольный стеатогепатит (ASH) или воспаление печени.

Предпочтительно изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I), его энантиомер, сольват, гидрат или фармацевтически приемлемую соль, для применения при защите печени от гепатотоксичности, улучшении функции печени, защите/восстановлении повреждений печени и/или при профилактике или лечении расстройства/заболевания печени в сочетании с безглютеновой диетой, где гепатотоксичность, поражение печени или расстройство/заболевание печени вызваны глютеновой болезнью, а глютеновая болезнь связана с трансглутаминазой 2 (TG2).

В одном варианте изобретение относится к указанной фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I), его энантиомер, сольват, гидрат или фармацевтически приемлемую соль, для применения при защите печени от гепатотоксичности, улучшении функции печени, защите/восстановлении повреждений печени и/или при профилактике или лечении расстройства/заболевания печени, при этом фармацевтическая композиция дополнительно содержит, по меньшей мере, один полимерный ингибитор осаждения.

Предпочтительно "полимерный ингибитор осаждения" выбирают из группы, содержащей или состоящей из:

производных целлюлозы, включая, но без ограничения, микрокристаллическую целлюлозу (МСС), ацетат-фталат целлюлозы (САР), ацетат-терефталат целлюлозы, ацетат-изофталат целлюлозы, ацетат-бутират целлюлозы (СAB), ацетат-тримеллитат целлюлозы (СAT), метилцеллюлозу (МС), ацетат-фталат метилцеллюлозы, этилцеллюлозу (ЕС), карбоксиметилцеллюлозу (СМС), натрий-карбоксиметил целлюлозу, карбоксиметилэтилцеллюлозу (СМЕС), гидроксиметилцеллюлозу (НМС), гидроксиэтилцеллюлозу (НЕС), гидроксипропилцеллюлозу (НРС или гипролоза), L-гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу (НРМС или гипромеллоза), карбоксиметилгидроксиэтилцеллюлозу (СМНЕС), натрий-карбокси-метилгидроксиэтилцеллюлозу (NaСМНЕС), фталат гидроксипропилметилцеллюлозы (НРМСР, фталат гипромеллозы), ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы (НРМСАС, ацетат-сукцинат гипромеллозы);

производных крахмала, включая, но без ограничения, гидроксипропилкрахмал, гидроксипропилкрахмал (НРС) и прежелатинизированный крахмал;

производных декстрана/декстрина, включая, но без ограничения, циклодекстран (то есть, циклоизомаальтогептаозу (СI-7), циклоизомаальтооктаозу (СI-8), циклоизомаальтононаозу (СI-9)), гидроксипропилдекстран, мальтодекстрин,  $\alpha$ -/ $\beta$ -/ $\gamma$ -циклодекстрин, 2-гидроксиэтил- $\beta$ -циклодекстрин, 2-гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстрин (НР $\beta$ СD), натриевую соль сульфобутилового эфира  $\beta$ -циклодекстрина, метилированный  $\beta$ -циклодекстрин, 2-гидроксипропил- $\gamma$ -циклодекстрин;

производных простого полиэфира, включая, но без ограничения, полиэтиленгликоль (РЕG), полиэтиленоксид (РЕО), простой полиэфирполиол, поли(пропиленгликоль) бис(2-амино-пропиловый эфир) (РРGAE), поли(этиленоксид)-поли(пропиленоксид)-поли(этиленоксид) (РЕО-РРО-РЕО, полоксамер), такой как полоксамер 188 и полоксамер 407;

производных поливинила, включая, но без ограничения, поливиниловый спирт (РVА), поливинилацетатфталат (РVАР), поливинилпирролидон (РVР), поливинилпирролидон-со-поливинилацетат (РVРVА), графт-сополимер поливинилкапролактан-поливинилацетат-полиэтиленгликоль (Soluplus®);

производных полиакриловой кислоты, включая, но без ограничения, поли(акриловую кислоту) (РАА), поли(акриламид/акриловую кислоту) (РАС-АС), полиметилакрилат (РМА), полиметакриловую кислоту, поли(метакриловую кислоту/метилметакрилат), поли(метакриловую кислоту/этил-акрилат);

производных полиамиона, включая, но без ограничения, полиэтиленимин (РЕI), полиаллиламингидрохлорид, полидиаллил-диметиламмонийхлорид и поли(2-этил-2-оксазолин);

производных полисульфоновой кислоты, включая, но без ограничения, полистиролсульфоновую кислоту (РSSА); и

комбинации, по меньшей мере, двух вышеупомянутых полимерных ингибиторов осаждения.

Более предпочтительно "полимерный ингибитор осаждения" выбирают из группы, содержащей или состоящей из: микрокристаллической целлюлозы (МСС), ацетат-фталата целлюлозы (САР), ацетат-терефталата целлюлозы, ацетат-изофталата целлюлозы, ацетат-бутирата целлюлозы (СAB), ацетат-тримеллитата целлюлозы (СAT), метилцеллюлозы (МС), ацетат-фталата метилцеллюлозы, этилцеллюлозы (ЕС), карбоксиметилцеллюлозы (СМС), натрий-карбоксиметилцеллюлозы, карбоксиметилэтилцеллюлозы (СМЕС), гидроксиметилцеллюлозы (НМС), гидроксиэтилцеллюлозы (НЕС), гидроксипропилцеллюлозы (НРС или гипролоза), L-гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы (НРМС или гипромеллоза), карбоксиметилгидроксиэтилцеллюлозы (СМНЕС), натрий-карбоксиметилгидроксиэтилцеллюлозы (NaСМНЕС), фталата гидроксипропилметилцеллюлозы (НРМСР, фталат гипромеллозы), ацетат-сукцината гидроксипропилметилцеллюлозы (НРМСАС, ацетат-сукцинат гипромеллозы), полиэтиленгликоля (РЕG), полиэтиленоксида (РЕО), простого полиэфирполиола, бис(2-амино-пропилового эфира) поли(пропиленгликоля) (РРGAE), поли(этиленоксид)-поли(пропиленоксид)-поли(этиленоксида)

(PEO-PPO-PEO, полуксамер), такого как полуксамер 188 и полуксамер 407, поливинилового спирта (PVA), поливинилацетатфталата (PVAP), поливинилпирролидона (PVP), поливинилпирролидон-сополивинил-ацетата (PVPVA), графт-сополимера поливинилкапролактама-поливинилацетат-полиэтиленгликоль (Soluplus®), поли(акриловой кислоты) (PAA), поли(акриламид/акриловой кислоты) (PAC-AC), полиметилакрилата (PMA), полиметакриловой кислоты, поли(метакриловая кислота/метилметакрилата), поли(метакриловая кислота/этилакрилата), и

комбинации, по меньшей мере, двух вышеупомянутых полимерных ингибиторов осаждения.

Предпочтительно, по меньшей мере, один полимерный ингибитор осаждения выбирают из группы, включающей L-гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, комбинацию L-гидроксипропилцеллюлозы и гидроксипропилцеллюлозы, полиэтиленгликоль, поли(этиленоксид)-поли(пропиленоксид)-поли(этиленоксид), поливиниловый спирт, поливинилпирролидон, карбоксиметилцеллюлозу, метилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, этилцеллюлозу, графт-сополимер поливинил-капролактама-поливинилацетат-полиэтиленгликоль (Soluplus®) и натрий-карбоксиметилцеллюлозу.

Таким образом, в одном варианте осуществления изобретение относится к указанной фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I), его энантиомер, сольват, гидрат или фармацевтически приемлемую соль, для применения при защите печени от гепатотоксичности, улучшении функции печени, защите/восстановлении поврежденных печени и/или при профилактике или лечении расстройства/заболевания печени, где фармацевтическая композиция дополнительно содержит, по меньшей мере, один полимерный ингибитор осаждения и, по меньшей мере, один полимерный ингибитор осаждения выбирают из группы, включающей L-гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, комбинацию L-гидроксипропилцеллюлозы и гидроксипропилцеллюлозы, полиэтиленгликоль, поли(этиленоксид)-поли(пропиленоксид)-поли(этиленоксид), поливиниловый спирт, поливинилпирролидон, карбоксиметилцеллюлозу, метилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, этилцеллюлозу, графт-сополимер поливинилкапролактама-поливинилацетат-полиэтиленгликоль (Soluplus®) и натрий-карбоксиметилцеллюлозу.

Кроме того, положительные данные фармакокинетического исследования на человеке подтверждают высокую биодоступность соединения (I). Высокую биодоступность этом контексте следует понимать в сравнении с исследованиями на животных, которые проведены ранее.

Исследования на мышинной модели STAM и UUO демонстрируют антифиброзный эффект на печени и почках, достигаемый введением системного препарата, содержащего соединение формулы (I). Следовательно, лекарственное средство формулы (I) проявляет высокий антифиброзный эффект на сайте-мишени и, таким образом, указывает на системную биодоступность. То есть, введение пероральной композиции, содержащей лекарство формулы (I), показывает высокий антифиброзный эффект на сайте-мишени, и, таким образом, может быть получена системная доступность (биодоступность), то есть лекарство всасывается в ткань-мишень.

Неожиданно введение соединения формулы (I) мышам STAM приводит не только к сокращению фиброза, но также к дозозависимому и значительному снижению воспаления печени, что является дополнительным доказательством его гепатопротекторного действия.

Добавление подкислителя гарантирует полное растворение (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата в желудке, но pH в тонкой кишке растет от 2 до 6, и, следовательно, лекарственное средство может осадиться до того, как оно может быть абсорбировано тонкой кишкой. Чтобы гарантировать полное растворение указанного соединения в тонкой кишке, препарат по изобретению предпочтительно содержит подкислитель и/или полимерный ингибитор осаждения. Более того, в примере 9 можно увидеть, что у человека достаточно только дозировки 20 мг, чтобы обеспечить эффективные концентрации лекарственного средства в плазме, и, следовательно, системную доступность.

Фармакокинетические исследования показывают, что (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-пиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат всасывается в тонкой кишке, и необходима низкая доза 20-50 мг для достижения терапевтически эффективной концентрации лекарственного средства у человека (пример 7, фиг. 6). Кроме того, антифиброзный эффект может быть уже достигнут с дозой для человека 20 мг (пример 9 и фиг. 9).

Более того, нецелевые эффекты не могли наблюдаться. Как упоминалось выше, это особенно удивительно из-за того факта, что TG2 повсеместно экспрессирует почти во всех типах клеток и клеточных компартментах, он присутствует на поверхности клеток, секретирует во внеклеточную матрицу и присутствует в различных органах, и, следовательно, можно предположить, что нецелевые эффекты могли быть наиболее вероятны.

В одном варианте осуществления изобретение относится к указанной фармацевтической композиции для применения при защите печени от гепатотоксичности, улучшении функции печени, защите/восстановлении повреждений печени и/или при профилактике или лечении расстройства/заболевания печени, где фармацевтическая композиция дополнительно содержит, по меньшей мере, один подкисли-

тель и/или, по меньшей мере, одно связующее.

"Связующие" представляют собой вещества, которые связывают или «склеивают» вместе частицы порошка и делают их когезивными путем образования гранул, выступая, таким образом, в препарате в качестве "адгезива". Связующие повышают когезионную прочность уже имеющуюся в разбавителе или объемообразующем агенте. Подходящие связующие включают сахар, сахарозу, полисахариды, ксантановую камедь, гуаровую камедь, каррагинан, крахмалы, полученные из пшеницы, кукурузы, риса и картофеля, прежелатинизированный (модифицированный) крахмал, полученный из пшеницы, кукурузы, риса и картофеля, натрия крахмала гликолят, натуральные камеди, аравийскую камедь, желатин, трагакант, производные морских водорослей, альгиновую кислоту, альгинат натрия, альгинат аммония-кальция, целлюлозу, производные целлюлозы, гидроксипропилцеллюлозу, L-гидроксипропилцеллюлозу, низкозамещенную гидроксипропилцеллюлозу, метилцеллюлозу, натрий-карбоксиметилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, поливинилпирролидон, повидон K25.

В одном варианте осуществления изобретение относится к указанной фармацевтической композиции для применения при защите печени от гепатотоксичности, улучшении функции печени, защите/восстановлении повреждений печени и/или при профилактике или лечении расстройства/заболевания печени, где фармацевтическая композиция дополнительно содержит, по меньшей мере, один подкислитель и, по меньшей мере, один подкислитель выбирают из группы, состоящей из аскорбиновой кислоты, органической дикарбоновой кислоты, такой как щавелевая кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, глутаровая кислота, винная кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, яблочная кислота, адипиновая кислота или глутаминовая кислота, и органической трикарбоновой кислоты, такой как лимонная кислота или гидроцитрат натрия.

В одном варианте изобретение относится к указанной фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I), его энантиомер, сольват, гидрат или фармацевтически приемлемую соль, для применения при защите печени от гепатотоксичности, улучшении функции печени, защите/восстановлении повреждений печени и/или при профилактике или лечении расстройства/заболевания печени, где фармацевтическая композиция дополнительно содержит, по меньшей мере, одно связующее и, по меньшей мере, одно связующее выбирают из группы, состоящей из сахара, сахарозы, полисахаридов, ксантановой камеди, гуаровой камеди, каррагинана, крахмалов, полученных из пшеницы, кукурузы, риса и картофеля, прежелатинизированного (модифицированного) крахмала, полученного из пшеницы, кукурузы, риса и картофеля, натрия крахмала гликолята, натуральных камедей, аравийской камеди, желатина, трагаканта, производных морских водорослей, альгиновой кислоты, альгината натрия, альгината аммония-кальция, целлюлозы, производных целлюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, L-гидроксипропилцеллюлозы, низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы, метилцеллюлозы, натрий-карбоксиметилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, поливинилпирролидона, повидона K25.

В предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к указанной фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I), его энантиомер, сольват, гидрат или фармацевтически приемлемую соль, для применения при защите печени от гепатотоксичности, улучшении функции печени, защите/восстановлении повреждений печени и/или при профилактике или лечении расстройства/заболевания печени, где фармацевтическая композиция дополнительно содержит, по меньшей мере, один полимерный ингибитор осаждения и, по меньшей мере, один подкислитель, причем:

по меньшей мере, один полимерный ингибитор осаждения выбирают из группы, включающей L-гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, комбинацию L-гидроксипропилцеллюлозы и гидроксипропилцеллюлозы, полиэтиленгликоль, поли(этиленоксид)-поли(пропиленоксид)-поли(этиленоксид), поливиниловый спирт, поливинилпирролидон, карбоксиметил-целлюлозу, метилцеллюлозу, гидроксиэтилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, этил-целлюлозу, графт-сополимер поливинилкапролактан-поливинилацетат-полиэтиленгликоль (Soluplus®) и натрий-карбоксиметилцеллюлозу; и

по меньшей мере, один подкислитель выбирают из группы, состоящей из аскорбиновой кислоты, органической дикарбоновой кислоты, такой как щавелевая кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, глутаровая кислота, винная кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, яблочная кислота, адипиновая кислота, или глутаминовая кислота, и органической трикарбоновой кислоты, такой как лимонная кислота или гидроцитрат натрия.

В предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к указанной фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I), его энантиомер, сольват, гидрат или фармацевтически приемлемую соль, для применения при защите печени от гепатотоксичности, улучшении функции печени, защите/восстановлении повреждений печени и/или при профилактике или лечении расстройства/заболевания печени, где фармацевтическая композиция дополнительно содержит, по меньшей мере, один полимерный ингибитор осаждения и, по меньшей мере, одно связующее, причем:

по меньшей мере, один полимерный ингибитор осаждения выбирают из группы, включающей L-гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, комбинацию L-гидроксипропилцеллюлозы и гидроксипропилцеллюлозы, полиэтиленгликоль, поли(этиленоксид)-поли(пропиленоксид)-поли(этиленоксид), поливиниловый спирт, поливинилпирролидон, карбоксиметилцеллюлозу, метилцеллюлозу, гидроксиэтилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, этилцеллюлозу, графт-сополимер поливинилка-

пролактан-поливинилацетат-полиэтиленгликоль (Soluplus®) и натрий-карбоксиметилцеллюлозу; и

по меньшей мере, одно связующее выбирают из группы, состоящей из сахара, сахарозы, полисахаридов, ксантановой камеди, гуаровой камеди, каррагинана, крахмалов, полученных из пшеницы, кукурузы, риса и картофеля, прежелатинизированного (модифицированного) крахмала, полученного из пшеницы, кукурузы, риса и картофеля, натрия крахмала гликолята, натуральных камедей, аравийской камеди, желатина, трагаканта, производных морских водорослей, альгиновой кислоты, альгината натрия, альгината аммония-кальция, целлюлозы, производных целлюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, L-гидроксипропилцеллюлозы, низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы, метилцеллюлозы, натрий-карбоксиметилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, поливинилпирролидона, повидона K25.

В предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к указанной фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I), его энантиомер, сольват, гидрат или фармацевтически приемлемую соль, для применения при защите печени от гепатотоксичности, улучшении функции печени, защите/восстановлении повреждений печени и/или при профилактике или лечении расстройства/заболевания печени, где фармацевтическая композиция дополнительно содержит, по меньшей мере, один полимерный ингибитор осаждения, по меньшей мере, один подкислитель и, по меньшей мере, одно связующее, причем:

по меньшей мере, один полимерный ингибитор осаждения выбирают из группы, включающей L-гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, комбинацию L-гидроксипропилцеллюлозы и гидроксипропилцеллюлозы, полиэтиленгликоль, поли(этиленоксид)-поли(пропиленоксид)-поли(этиленоксид), поливиниловый спирт, поливинилпирролидон, карбоксиметилцеллюлозу, метилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, этил-целлюлозу, графт-сополимер поливинилкапролактан-поливинилацетат-полиэтиленгликоль (Soluplus®) и натрий-карбоксиметилцеллюлозу;

по меньшей мере, один подкислитель выбирают из группы, состоящей из аскорбиновой кислоты, органической дикарбоновой кислоты, такой как щавелевая кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, глутаровая кислота, винная кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, яблочная кислота, адипиновая кислота, или глутаминовая кислота, и органической трикарбоновой кислоты, такой как лимонная кислота или гидроцитрат натрия; и

по меньшей мере, одно связующее выбирают из группы, состоящей из сахара, сахарозы, полисахаридов, ксантановой камеди, гуаровой камеди, каррагинана, крахмалов, полученных из пшеницы, кукурузы, риса и картофеля, прежелатинизированного (модифицированного) крахмала, полученного из пшеницы, кукурузы, риса и картофеля, натрия крахмала гликолята, натуральных камедей, аравийской камеди, желатина, трагаканта, производных морских водорослей, альгиновой кислоты, альгината натрия, альгината аммония-кальция, целлюлозы, производных целлюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, L-гидроксипропилцеллюлозы, низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы, метилцеллюлозы, натрий-карбоксиметилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, поливинилпирролидона, повидона K25.

Предпочтительно изобретение относится к любой вышеописанной фармацевтической композиции для применения при защите печени от гепатотоксичности, улучшении функции печени, защите/восстановлении повреждений печени и/или при профилактике или лечении расстройства/заболевания печени, где фармацевтическая композиция дополнительно содержит разбавители, разрыхлители, смазывающее вещество, глиданты и/или красители.

Подходящие "разбавители" представляют собой вещества, которые обычно образуют основную часть композиции или дозированной лекарственной формы. Подходящие разбавители включают сахара, такие как лактоза, сахароза, маннит и сорбит, крахмалы, полученные из пшеницы, кукурузы, риса и картофеля, и целлюлозы, такие как микрокристаллическая целлюлоза.

Термин "разрыхлители" относится к материалам, добавляемым в композицию для поддержания расщепления (дезинтеграции) и высвобождения фармацевтически активных ингредиентов лекарства. Подходящие разрыхлители включают крахмалы, "растворимые в холодной воде" модифицированные крахмалы, такие как карбоксиметилкрахмал натрия, натуральные и синтетические камедей, такие как камедь рожкового дерева, камедь карайи, гуар, трагакант и агар, производные целлюлозы, такие как метилцеллюлоза и натрий-карбоксиметилцеллюлоза, микрокристаллические целлюлозы и сшитые микрокристаллические целлюлозы, такие как кроскаррамеллоза натрия, альгинаты, такие как альгиновая кислота и альгинат натрия, глины, такие как бентониты, и шипучие смеси.

"Смазывающие вещества" относятся к классу веществ, которые добавляют к дозированной лекарственной форме, чтобы обеспечить возможность высвобождения таблетки, гранулы и др. из пресс-формы за счет снижения трения или износа. Подходящие смазывающие вещества включают стеараты металлов, такие как стеарат магния, стеарат кальция или стеарат калия, стеариновую кислоту, высокоплавкие воски и другие водорастворимые смазывающие вещества, такие как хлорид натрия, бензоат натрия, ацетат натрия, олеат натрия, полиэтиленгликоли и D,L-лейцин. Смазывающие вещества обычно добавляют на самой последней стадии перед прессованием, так как они должны присутствовать на поверхности гранул.

"Глиданты" представляют собой материалы, которые предотвращают слеживание компонентов фармацевтической композиции и улучшают характеристики текучести гранулята, так что поток получа-

ется гладким и равномерным. Подходящие глиданты включают диоксид кремния и тальк.

Вариант осуществления изобретения, таким образом, относится к фармацевтической композиции, содержащей или состоящей из (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата формулы (I) или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли, и, по меньшей мере, одного эксципиента, для применения при защите печени от гепатотоксичности, улучшении функции печени, защите/восстановлении поврежденных печени и/или при профилактике или лечении расстройства/заболевания печени, где, по меньшей мере, один эксципиент представляет собой разрыхлитель.

Вариант осуществления изобретения, таким образом, относится к фармацевтической композиции, содержащей или состоящей из (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли и, по меньшей мере, одного разрыхлителя, для применения при защите печени от гепатотоксичности, улучшении функции печени, защите/восстановлении поврежденных печени и/или при профилактике или лечении расстройства/заболевания печени.

Фармацевтическая композиция по изобретению может содержать подкислитель, полимерный ингибитор осаждения, связующее и/или разрыхлитель.

Вариант изобретения относится к фармацевтической композиции, содержащей (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат или его энантиомер, сольват, гидрат или фармацевтически приемлемую соль и, по меньшей мере, один эксципиент, где, по меньшей мере, один эксципиент выбирают из группы, содержащей или состоящей из подкислителя, полимерного ингибитора осаждения, связующего и разрыхлителя, для применения при защите печени от гепатотоксичности, улучшении функции печени, защите/восстановлении поврежденных печени и/или при профилактике или лечении расстройства/заболевания печени.

Фармацевтическая композиция по изобретению может содержать (смазывающее вещество)/глидант. Эксципиент, следовательно, может представлять собой (смазывающее вещество)/глидант. (Смазывающие вещества)/глиданты являются материалами, предупреждающими слеживание, улучшающими характеристики течения гранулятов, чтобы поток был гладким и однородным, и снижающими трение между поверхностями при прямом контакте, чтобы обеспечить возможность высвобождения таблетки, гранулята и др. из литейной формы или пресс-формы после прессования. (Смазывающие вещества)/глиданты включают бензоат натрия, стеарат металла, такой как стеарат магния, стеарат кальция или стеарат калия, стеариновую кислоту, высокоплавкие воски, неорганические (смазывающие вещества)/глиданты, такие как диоксид кремния и тальк, и другие (смазывающие вещества)/глиданты, такие как олеат натрия и полиэтиленгликоли. Предпочтительно (смазывающее вещество)/глидант представляет собой тальк или диоксид кремния. В связи с тем фактом, что (смазывающие вещества)/глиданты должны присутствовать на поверхности гранул, а также между гранулами и деталями оборудования, их, как правило, добавляют на последней стадии перед инкапсулированием или прессованием.

Предпочтительный вариант осуществления изобретения, таким образом, относится к фармацевтической композиции, содержащей или состоящей из (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли и, по меньшей мере, одного (смазывающего вещества)/глиданта, для применения при защите печени от гепатотоксичности, улучшении функции печени, защите/восстановлении поврежденных печени и/или при профилактике или лечении расстройства/заболевания печени.

Предпочтительный вариант изобретения относится к фармацевтической композиции, содержащей или состоящей из (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли и, по меньшей мере, одного эксципиента, где, по меньшей мере, один эксципиент выбирают из группы, содержащей или состоящей из подкислителя, полимерного ингибитора осаждения, связующего и (смазывающего вещества)/глиданта, для применения при защите печени от гепатотоксичности, улучшении функции печени, защите/восстановлении поврежденных печени и/или при профилактике или лечении расстройства/заболевания печени.

Предпочтительный вариант изобретения относится к фармацевтической композиции, содержащей или состоящей из (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли и, по меньшей мере, одного эксципиента, где, по меньшей мере, один эксципиент выбирают из группы, содержащей или состоящей из подкислителя, полимерного ингибитора осаждения, связующего, разрыхлителя и (смазывающего вещества)/глиданта, для применения при защите печени от гепатотоксичности, улучшении функции печени, защите/восстановлении поврежденных печени и/или при профилактике или лечении расстройства/заболевания печени.

Кроме того, фармацевтическая композиция по изобретению в качестве эксципиента также может

содержать разбавители/наполнители/связующие, подсластители, вкусоароматические добавки, буферные агенты, антиоксиданты, эмульгаторы, солюбилизатор/смачивающий агент и/или консерванты.

Подходящий разбавитель/наполнитель/связующее представляет собой вещество, которое образует большую часть композиции или дозированной лекарственной формы. Подходящий разбавитель/наполнитель/связующее включает сахара, такие как лактоза, сахароза, маннит и сорбит; крахмалы, полученные из пшеницы, кукурузы, риса и картофеля; и целлюлозу, такую как микрокристаллическая целлюлоза, дигидрат гидрофосфата кальция и сульфат кальция. Разбавитель/наполнитель/связующее предпочтительно представляет собой целлюлозу и/или маннит. Наиболее предпочтительно разбавителем/наполнителем/связующим является микрокристаллическая целлюлоза и/или маннит. Предпочтительно разбавитель/наполнитель/связующее представляет собой микрокристаллическую целлюлозу, когда препаратом является таблетка, и разбавитель/наполнитель/связующее представляет собой маннит, когда препаратом является капсула.

Добавление маннита дополнительно повышает пористость и, следовательно, смачиваемость гранул. Предпочтительный вариант изобретения, таким образом, относится к фармацевтической композиции, содержащей или состоящей из (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли и, по меньшей мере, одного эксципиента, для применения при защите печени от гепатотоксичности, улучшении функции печени, защите/восстановлении поврежденных печени и/или при профилактике или лечении расстройства/заболевания печени, где, по меньшей мере, один эксципиент представляет собой разбавитель/наполнитель/связующее.

Фармацевтическая композиция по изобретению может содержать или состоять из подкислителя, полимерного ингибитора осаждения, связующего, разрыхлителя, (смазывающего вещества)/глиданта и/или разбавителя/наполнителя/связующего.

Вариант изобретения относится к фармацевтической композиции, содержащей или состоящей из (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли и, по меньшей мере, одного эксципиента, для применения при защите печени от гепатотоксичности, улучшении функции печени, защите/восстановлении поврежденных печени и/или при профилактике или лечении расстройства/заболевания печени, где, по меньшей мере, один эксципиент выбирают из группы, содержащей или состоящей из подкислителя, полимерного ингибитора осаждения, связующего, разрыхлителя, (смазывающего вещества)/глиданта и разбавителя/наполнителя/связующего.

Вариант осуществления изобретения относится к составу системного действия, содержащему или состоящему из (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли, по меньшей мере, одного подкислителя, по меньшей мере, одного полимерного ингибитора осаждения, по меньшей мере, одного связующего, по меньшей мере, одного разрыхлителя, по меньшей мере, одного (смазывающего вещества)/глиданта и, по меньшей мере, одного разбавителя/наполнителя/связующего, для применения при защите печени от гепатотоксичности, улучшении функции печени, защите/восстановлении поврежденных печени и/или при профилактике или лечении расстройства/заболевания печени.

Предпочтительная фармацевтическая композиция представлена в назначаемой форме, приемлемой для перорального применения, такой как таблетки, например, таблетки без оболочки, таблетки с оболочкой, шипучие таблетки, растворимые таблетки, жевательные таблетки, пероральные лиофилизаты, таблетки для рассасывания, пастилки, прессованные таблетки для рассасывания, подъязычные таблетки, буккальные таблетки, гранулы, шипучие гранулы и капсулы. Более предпочтительно пероральный препарат представляет собой таблетку или капсулу. Таблетки, без оболочки и с оболочкой, и капсулы, твердые или мягкие, являются наиболее предпочтительными фармацевтическими рецептурами.

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к указанной фармацевтической композиции для применения при защите печени от гепатотоксичности, улучшении функции печени, защите/восстановлении поврежденных печени и/или при профилактике или лечении расстройства/заболевания печени, где фармацевтическая композиция представляет собой пероральный препарат, причем предпочтительно пероральный препарат представляет собой таблетку, капсулу, порошок или гранулу.

Фармацевтическая композиция для применения по изобретению также может содержать другие ингредиенты для капсулы, такие как красители для капсулы. В таблетке также может присутствовать краситель в качестве другого ингредиента.

Кроме того, термин "другие ингредиенты" также охватывает компоненты, используемые для оболочки таблетки.

Оболочка капсулы может содержать краситель. Как используется здесь, термин "краситель" включает пигменты, такие как белые пигменты. Краситель может представлять собой наряду с другими оксид железа, в частности оксид железа(III), оксид железа(II,III) или гидратированный полуторный оксид желе-

за или диоксид титана.

"Таблетка" означает прессованную твердую дозированную лекарственную форму, содержащую, по меньшей мере, один активный фармацевтический ингредиент с подходящими эксципиентами. Таблетка может быть изготовлена путем прессования смесей или гранулятов, полученных мокрым гранулированием, сухим гранулированием или компактированием, которые известны специалисту в данной области техники.

Термин "капсула" относится к специальному контейнеру или оболочке, состоящей из метилцеллюлозы, поливиниловых спиртов или желатинов, или денатурированных желатинов, или крахмалов, в которые могут быть заключены активные агенты. Как правило, капсулы с твердой оболочкой получают из гидроксипропилметил-целлюлозы или из смесей желатинов из свиных костей и кожи, имеющих сравнительно высокую прочность геля. Оболочка капсулы может содержать небольшие количества красителей, замутнителей, смягчающих агентов и консервантов. "Капсулы с мягкой оболочкой" содержат желатин в качестве базового полимера, один или несколько смягчающих агентов, таких как глицерин или сорбит в более высоком количестве, а также воду. Обычно количество смягчающего агента составляет 20-30 мас.% оболочки капсулы, количество желатина составляет 40-45 мас.% оболочки капсулы, и количество воды составляет 30-35 мас.% оболочки капсулы. После сушки капсулы количество воды составляет 7-8 мас.% оболочки капсулы.

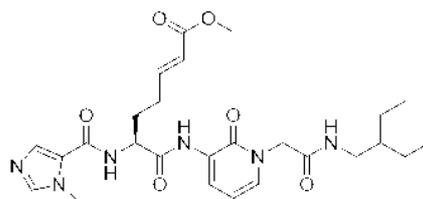
Оболочка капсулы может содержать желатин, гидроксипропил-метилцеллюлозу (НМРС), полисахариды, такие как крахмал, и каррагинан; и/или синтетические полимеры, такие как сополимеры поливинилового спирта. Кроме того, оболочка капсулы может содержать краситель. Как используется в изобретении, термин "краситель" включает пигменты, такие как белые пигменты. Краситель может представлять собой наряду с другими оксид железа, в частности оксид железа(III), оксид железа(II,III) или гидратированный полуторный оксид железа, диоксид титана, натуральные красители, азо- и ксантановые соединения. Более того, оболочка капсулы может содержать консервант, такой как эфиры п-гидроксибензойной кислоты, или средства для улучшения вкуса, например, этилванилин. Кроме того, оболочка капсулы может содержать поверхностно-активное вещество, например, лаурил-сульфат натрия.

"Порошки" для композиций относятся к порошковым смесям, содержащим активные соединения и подходящие эксципиенты, которые перед применением могут быть суспендированы в воде или соке. Гранулы сферической формы также называют пеллетами или крупинками.

"Гранулы" относятся к сухим и твердым зернам. Каждое зерно представляет собой агломерат частиц порошка.

Кроме того, чтобы дополнительно улучшить характеристики фармацевтической композиции, могут быть подобраны определенное распределение частиц по размерам (PSD) и/или интервал размера частиц (PSR).

Таким образом, при применении фармацевтической композиции по изобретению указанная фармацевтическая композиция содержит (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат формулы (I):



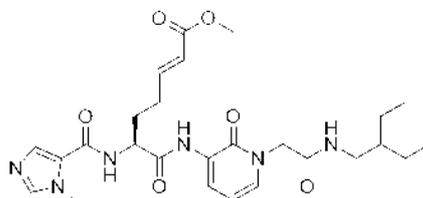
или сольват, гидрат или фармацевтически приемлемую соль формулы (I), причем частицы (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата имеют интервал размера частиц от 0,1 до 100 мкм.

Кроме того, предпочтительно, чтобы размер частиц (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли находился в пределах интервала от 0,1 до 100 мкм, предпочтительно в интервале от 0,5 до 50 мкм и более предпочтительно в интервале от 1,0 до 20 мкм. Таким образом, интервал размера частиц (PSR) (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли составляет от 0,1 до 100 мкм, от 0,5 до 50 мкм или от 1,0 до 20 мкм. Предпочтительно, размер частиц лекарственного средства формулы (I) составляет  $\leq 10$  мкм.

Другой предпочтительный вариант осуществления изобретения представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую или состоящую из (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли, адипиновой кислоты, и L-гидроксипропилцеллюлозы, для применения при защите печени от гепатотоксичности, улучшении

функции печени, защите/восстановлении повреждений печени и/или при профилактике или лечении расстройства/заболевания печени, где частицы (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-пиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата имеют интервал размера частиц от 0,1 до 100 мкм.

Таким образом, вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической композиции, содержащей или состоящей из (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата формулы (I):



(I)

или энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли формулы (I), для применения при защите печени от гепатотоксичности, улучшении функции печени, защите/восстановлении повреждений печени и/или при профилактике или лечении расстройства/заболевания печени, где частицы (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-пиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата имеют распределение частиц по размерам, которое определяют как  $d(0,95) \leq 25$  мкм, причем (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-пиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат или его энантиомер, сольват, гидрат или фармацевтически приемлемая соль предпочтительно микронизированы.

Более того, предпочтительно, чтобы распределение частиц по размерам (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли было охарактеризовано с помощью  $d(0,1)$  от 0,1 до 5 мкм,  $d(0,5)$  от 0,3 до 10 мкм и  $d(0,95)$  от 3 до 25 мкм, более предпочтительно  $d(0,1)$  от 0,2 до 3 мкм,  $d(0,5)$  от 0,4 до 7,5 мкм и  $d(0,95)$  от 2 до 15 мкм, и наиболее предпочтительно  $d(0,1)$  от 0,3 до 3 мкм,  $d(0,5)$  от 0,5 до 5 мкм и  $d(0,95)$  от 1 до 10 мкм.

Распределение частиц по размерам измеряют с помощью дифракции лазерного излучения (анализ Malvern, образец диспергирован в н-гексане и моноолеате сорбитана). Таким образом, лазерный свет рассеивается в зависимости от размера частиц. По дифракционной картине, зависящей от интенсивности рассеянного света, зависящей от угла, можно рассчитать размер частиц.

Параметр  $d(0,1)$  относится к диаметру, при котором 10% от общего объема частиц в образце составляют частицы с диаметром меньше чем указанное значение или интервал значений при анализе методом лазерной дифракции (анализ Malvern, образец диспергирован в н-гексане и моноолеате сорбитана). Следовательно,  $d(0,1)$  от 0,1 до 5 мкм означает, что верхняя граница интервала размера частиц, определяющая 10% самых мелких частиц в образце, составляет от 0,1 до 5 мкм. Следовательно, 10% от общего количества частиц имеют размер частиц не больше чем  $d(0,1)$ , что в данном случае означает, что они имеют максимальный размер от 0,1 до 5 мкм.

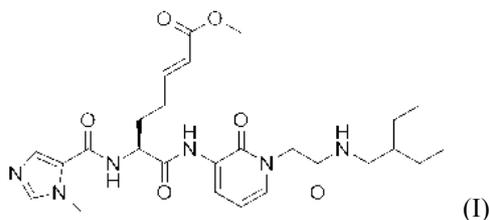
Соответственно, параметр  $d(0,5)$  относится к диаметру, при котором 50% от общего объема частиц в образце составляют частицы с диаметром меньше чем указанное значение или интервал значений при анализе методом лазерной дифракции (анализ Malvern, образец диспергирован в н-гексане и моноолеате сорбитана). Следовательно,  $d(0,5)$  от 0,3 до 10 мкм означает, что верхняя граница интервала размера частиц, определяющая 50% самых мелких частиц в образце, составляет от 0,3 до 10 мкм. Следовательно, 50% от общего количества частиц имеют размер частиц не больше чем  $d(0,5)$ , что в данном случае означает, что они имеют максимальный размер от 0,3 до 10 мкм.

Соответственно, параметр  $d(0,95)$  относится к диаметру, при котором 95% от общего объема частиц в образце составляют частицы с диаметром меньше чем указанное значение или интервал значений при анализе методом лазерной дифракции (анализ Malvern, образец диспергирован в н-гексане и моноолеате сорбитана). Следовательно,  $d(0,95)$  от 3 до 25 мкм означает, что верхняя граница интервала размера частиц, определяющая 95% самых мелких частиц в образце составляет от 3 до 25 мкм. Следовательно, 95% от общего количества частиц имеют размер частиц не больше чем  $d(0,95)$ , что в данном случае означает, что они имеют максимальный размер от 3 до 25 мкм.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции, содержащей или состоящей из (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли, адипиновой кислоты, и L-гидроксипропилцеллюлозы, для применения при защите печени от гепатотоксичности, улучшении функции печени, защите/восстановлении повреждений печени и/или при профилактике или лечении расстройства/заболевания печени, где частицы (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-



Таким образом, вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической композиции, содержащей или состоящей из (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата формулы (I):



или энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли формулы (I), где частицы (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата имеют интервал размера частиц от 0,1 до 100 мкм и распределение частиц по размерам, которое определяют как  $d(0,95) \leq 25$  мкм.

Фармацевтическая композиция может содержать (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат или энантиомер, сольват, гидрат или фармацевтически приемлемую соль в количестве от 0,1 до 99 мас.%, предпочтительно от 0,2 до 90 мас.%, более предпочтительно от 0,3 до 85 мас.%, даже более предпочтительно от 0,4 до 80 мас.%, даже более предпочтительно от 0,5 до 75 мас.%, даже более предпочтительно от 0,6 до 70 мас.%, даже более предпочтительно от 0,7 до 65 мас.%, даже более предпочтительно от 0,8 до 60 мас.%, даже более предпочтительно от 0,9 до 55 мас.%, даже более предпочтительно от 1 до 50 мас.%, даже более предпочтительно от 1 до 45 мас.%, даже более предпочтительно от 1,25 до 45 мас.%, даже более предпочтительно от 1,5 до 40 мас.%, даже более предпочтительно от 1,75 до 35 мас.%, даже более предпочтительно от 2 до 34 мас.%, даже более предпочтительно от 2,25 до 33 мас.%, даже более предпочтительно от 2,5 до 32 мас.% и наиболее предпочтительно от 2,5 до 31 мас.%, даже более предпочтительно от 2,5 до 30,5 мас.% и даже более предпочтительно от 2,6 до 30,3 мас.%, даже более предпочтительно от 3 до 30 мас.%, даже более предпочтительно от 3,5 до 29 мас.%, даже более предпочтительно от 4 до 28 мас.%, даже более предпочтительно от 4 до 27 мас.%, даже более предпочтительно от 4,5 до 27 мас.% и наиболее предпочтительно от 5 до 27 мас.% Сокращение "мас.%" (массовый процент) относится к массовому проценту в фармацевтической композиции.

Фармацевтическая композиция также может содержать количество подкислителя в интервале от 0,1 до 80 мас.%, предпочтительно от 0,5 до 77,5 мас.%, более предпочтительно от 1-75 мас.%, более предпочтительно от 1,5 до 72,5 мас.%, более предпочтительно от 2 до 70 мас.%, более предпочтительно от 2,5 до 62,5 мас.%, более предпочтительно от 3 до 57,5 мас.%, более предпочтительно от 3,5 до 55 мас.%, даже более предпочтительно от 4 до 55 мас.%, даже более предпочтительно от 4,5 до 55 мас.%, даже более предпочтительно от 5 до 54 мас.%, даже более предпочтительно от 5,5 до 53 мас.%, даже более предпочтительно от 6 до 52 мас.%, даже более предпочтительно от 6,5 до 51 мас.%, даже более предпочтительно от 7 до 50 мас.%, даже более предпочтительно от 8 до 49 мас.%, даже более предпочтительно от 8,5 до 49 мас.%, и наиболее предпочтительно от 9 до 49 мас.% Сокращение "мас.%" ("массовый процент") относится к массовому проценту в фармацевтической композиции.

Фармацевтическая композиция также может содержать количество полимерного ингибитора осаждения в интервале от 0,1 до 40 мас.%, предпочтительно от 0,5 до 39 мас.%, более предпочтительно от 1 до 38 мас.%, еще более предпочтительно от 1,25 до 38 мас.%, еще более предпочтительно от 1,5 до 37 мас.%, еще более предпочтительно от 1,75 до 36 мас.%, еще более предпочтительно от 2 до 35 мас.%, еще более предпочтительно от 1,5 до 34 мас.%, еще более предпочтительно от 1,6 до 33 мас.%, еще более предпочтительно от 1,7 до 32 мас.%, еще более предпочтительно от 1,8 до 31 мас.%, еще более предпочтительно от 3,5 до 30 мас.%, еще более предпочтительно от 4 до 29 мас.%, еще более предпочтительно от 4,5 до 28,5 мас.%, наиболее предпочтительно от 5 до 28,5 мас.%.

Фармацевтическая композиция также может содержать количество связующего в интервале от 0 до 40 мас.%, предпочтительно от 0 до 35 мас.%, более предпочтительно от 0 до 30 мас.%, еще более предпочтительно от 0 до 25 мас.%, еще более предпочтительно от 0 до 20 мас.%, еще более предпочтительно от 0-15 мас.%, еще более предпочтительно от 0 до 12 мас.% и наиболее предпочтительно от 0 до 8,5 мас.%.

Фармацевтическая композиция также может содержать количество разрыхлителя в интервале от 0,1 до 40 мас.%, предпочтительно от 1 до 35 мас.%, даже более предпочтительно от 2 до 30 мас.%, даже более предпочтительно от 2,5 до 29 мас.%, даже более предпочтительно от 3,0 до 28 мас.%, даже более предпочтительно от 3,5 до 27 мас.% и наиболее предпочтительно от 3,5 до 26,5 мас.%.

Фармацевтическая композиция также может содержать количество (смазывающего вещества)/глицерина в интервале от 0,1 до 10 мас.%, более предпочтительно от 0,25 до 9,5 мас.%, еще более предпочтительно от 0,5 до 9 мас.%, еще более предпочтительно от 0,75 до 8,5 мас.%, еще более предпочтительно от 1 до 8 мас.%, еще более предпочтительно от 1,25 до 7,5 мас.%, еще более предпочтительно

от 1,5 до 7 мас.% и даже более предпочтительно от 1,5 до 6,5 мас.%.

Фармацевтическая композиция также может содержать количество разбавителя/наполнителя/связующего в интервале от 0 до 50 мас.%, предпочтительно от 1 до 47,5 мас.%, более предпочтительно от 1,5 до 45 мас.%, более предпочтительно от 2 до 42,5 мас.%, более предпочтительно от 2,5 до 40 мас.%, более предпочтительно от 3 до 38 мас.%, более предпочтительно от 3,5 до 38 мас.%, более предпочтительно от 4 до 38 мас.%, более предпочтительно от 4,5 до 38 мас.% и даже более предпочтительно от 5 до 38 мас.%.

Фармацевтическая композиция также может содержать количество других ингредиентов в интервале от 5 до 60 мас.%, предпочтительно от 6 до 57,5 мас.%, более предпочтительно 7 до 55 мас.%, даже более предпочтительно от 8 до 52,5 мас.%, даже более предпочтительно от 9 до 51 мас.% и наиболее предпочтительно 10-50 мас.% относительно дозированной лекарственной формы.

В предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции для применения при защите печени от гепатотоксичности, улучшении функции печени, защите/восстановлении поврежденной печени и/или при профилактике или лечении расстройства/заболевания печени, где фармацевтическая композиция содержит от 0,1 до 45 мас.% (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-пиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата, от 3 до 75 мас.% подкислителя, от 2 до 35 мас.% полимерного ингибитора осаждения, от 0 до 12 мас.% связующего, от 2 до 35 мас.% разрыхлителя и от 1 до 9 мас.% (смазывающего вещества)/глиданта.

В предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции для применения при защите печени от гепатотоксичности, улучшении функции печени, защите/восстановлении повреждений печени и/или при профилактике или лечении расстройства/заболевания печени, где фармацевтическая композиция содержит от 0,1 до 45 мас.% (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-пиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата, от 3 до 75 мас.% адипиновой кислоты, от 2 до 35 мас.% L-гидроксипропилцеллюлозы и/или гидроксипропил-целлюлозы, от 0 до 12 мас.% повидона K25, от 2 до 35 мас.% кроскармеллозы натрия и от 1 до 9 мас.% талька или диоксида кремния.

Кроме того, в фармацевтической композиции массовое отношение подкислителя относительно массы (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли может лежать в интервале от 15 до 0,1 мас./мас., предпочтительно от 14,5 до 0,2 мас./мас., более предпочтительно от 14,0 до 0,3 мас./мас., еще более предпочтительно от 13,5 до 0,4 мас./мас., еще более предпочтительно от 13,0 до 0,5 мас./мас., еще более предпочтительно от 12,5 до 0,6 мас./мас., еще более предпочтительно от 12,0 до 0,7 мас./мас., еще более предпочтительно от 11,75 до 0,8 мас./мас., еще более предпочтительно от 11,5 до 0,9 мас./мас., еще более предпочтительно от 11,5 до 1,0 мас./мас., еще более предпочтительно от 11,5 до 1,1 мас./мас., еще более предпочтительно от 11,5 до 1,2 мас./мас., еще более предпочтительно от 11,5 до 1,3 мас./мас., еще более предпочтительно от 11,5 до 1,4 мас./мас., еще более предпочтительно от 11,5 до 1,5 мас./мас., еще более предпочтительно от 11,5 до 1,6 мас./мас., еще более предпочтительно от 11,5 до 1,7 мас./мас. и наиболее предпочтительно от 11,5 до 1,8 мас./мас.

Кроме того, в фармацевтической композиции массовое отношение полимерного ингибитора осаждения относительно массы (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли может лежать в интервале от 0,05 до 10 мас./мас., предпочтительно от 0,06 до 9,5 мас./мас., более предпочтительно от 0,07 до 9,00 мас./мас., еще более предпочтительно от 0,08 до 8,50 мас./мас., еще более предпочтительно от 0,09 до 8,00 мас./мас., еще более предпочтительно от 0,1 до 7,5 мас./мас., еще более предпочтительно от 0,11 до 7,25 мас./мас., еще более предпочтительно от 0,12 до 7 мас./мас., еще более предпочтительно от 0,13 до 6,75 мас./мас., еще более предпочтительно от 0,14 до 6,5 мас./мас., еще более предпочтительно от 0,15 до 6,25 мас./мас., даже более предпочтительно от 0,16 до 6 мас./мас., даже более предпочтительно от 0,17 до 5,75 мас./мас., даже более предпочтительно от 0,18 до 5,5 мас./мас., даже более предпочтительно от 0,19 до 5,25 мас./мас., и наиболее предпочтительно от 0,20 до 5 мас./мас.

Кроме того, в фармацевтической композиции массовое отношение связующего относительно массы (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли может лежать в интервале от 0 до 10 мас./мас., предпочтительно от 0,05 до 9,5 мас./мас., более предпочтительно от 0,06 до 9,00 мас./мас., еще более предпочтительно от 0,07 до 8,50 мас./мас., еще более предпочтительно от 0,08 до 8,00 мас./мас., еще более предпочтительно от 0,09 до 7,5 мас./мас., еще более предпочтительно от 0,1 до 7,25 мас./мас., еще более предпочтительно от 0,11 до 7,00 мас./мас., еще более предпочтительно от 0,12 до 6,75 мас./мас., еще более предпочтительно от 0,13 до 6,50 мас./мас., еще более предпочтительно от 0,14 до 6,25 мас./мас., даже более предпочтительно от 0,15 до 6,00 мас./мас., даже более предпочтительно от 0,16 до 5,75 мас./мас., даже более предпочтительно от

0,17 до 5,50 мас./мас., даже более предпочтительно от 0,18 до 5,25 мас./мас., даже более предпочтительно от 0,19 до 5,5 мас./мас., даже более предпочтительно от 0,20 до 5 мас./мас., даже более предпочтительно от 0,20 до 4,5 мас./мас., даже более предпочтительно от 0,20 до 4 мас./мас., даже более предпочтительно от 0,20 до 3,5 мас./мас., даже более предпочтительно от 0,20 до 3 мас./мас., даже более предпочтительно от 0,20 до 2,5 мас./мас., и даже более предпочтительно от 0,20 до 2 мас./мас.

Кроме того, в фармацевтической композиции массовое отношение разрыхлителя относительно массы (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли может лежать в интервале от 0,05 до 12 мас./мас., предпочтительно от 0,06 до 11,5 мас./мас., более предпочтительно от 0,07 до 11 мас./мас., еще более предпочтительно от 0,08 до 10,5 мас./мас., еще более предпочтительно от 0,09 до 10 мас./мас., еще более предпочтительно от 0,1 до 9,5 мас./мас., еще более предпочтительно от 0,11 до 9 мас./мас., еще более предпочтительно от 0,12 до 8,5 мас./мас., еще более предпочтительно от 0,13 до 8 мас./мас., еще более предпочтительно от 0,14 до 7,5 мас./мас., еще более предпочтительно от 0,15 до 7 мас./мас., даже более предпочтительно от 0,16 до 6,5 мас./мас., даже более предпочтительно от 0,17 до 5,5 мас./мас., даже более предпочтительно от 0,18 до 5 мас./мас., даже более предпочтительно от 0,19 до 5 мас./мас. и наиболее предпочтительно от 0,2 до 5 мас./мас.

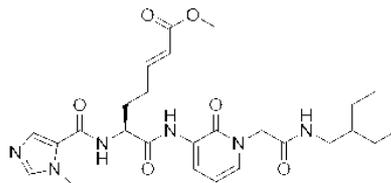
Кроме того, в фармацевтической композиции массовое отношение (смазывающего вещества)/глиданта относительно массы (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли может лежать в интервале от 0,05 до 2 мас./мас., предпочтительно от 0,06 до 1,8 мас./мас., более предпочтительно от 0,07 до 1,6 мас./мас., 0,08 до 1,4 мас./мас., еще более предпочтительно от 0,09 до 1,3 мас./мас. и наиболее предпочтительно от 0,1 до 1,2 мас./мас.

Кроме того, в фармацевтической композиции массовое отношение разбавителя/наполнителя/связующего относительно массы (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли может лежать в интервале от 0 до 20 мас./мас., более предпочтительно от 0,01 до 17,5 мас./мас., более предпочтительно от 0,05 до 15 мас./мас., более предпочтительно от 0,1 до 0,125 мас./мас., более предпочтительно от 0,15 до 10 мас./мас., более предпочтительно от 0,175 до 7,5 мас./мас., более предпочтительно от 0,2 до 6, более предпочтительно 0,2 до 5,5, более предпочтительно от 0,2 до 5 мас./мас.

Кроме того, в фармацевтической композиции массовое отношение других ингредиентов относительно массы (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли может лежать в интервале от 0 до 30 мас./мас., предпочтительно от 0,2 до 27,5 мас./мас., более предпочтительно от 0,3 до 25 мас./мас., еще более предпочтительно от 0,35 до 22,5 мас./мас., даже более предпочтительно от 0,4 до 21 мас./мас. и наиболее предпочтительно от 0,45 до 20 мас./мас.

В предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к указанной фармацевтической композиции для применения при защите печени от гепатотоксичности, улучшении функции печени, защите/восстановлении повреждений печени и/или при профилактике или лечении расстройства/заболевания печени, где фармацевтическая композиция содержит от 1 до 15 мас./мас. подкислителя, от 0,1 до 7 мас./мас. полимерного ингибитора осаждения, где мас./мас. (массовое отношение) указанных соединений рассчитывают относительно массы (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата.

Другой аспект изобретения относится к применению эффективного количества соединения (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата формулы (I):



(I)

его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли для производства фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I), в качестве гепатопротектора.

В одном варианте осуществления изобретение относится к применению эффективного количества соединения (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата, его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли, или указанной фармацевтической композиции при производстве

лекарственного средства для защиты печени от гепатотоксичности, улучшения функции печени, защиты/восстановления повреждений печени и/или при профилактике или лечении расстройства/заболевания печени.

Гепатотоксичность или расстройство/заболевание печени предпочтительно вызваны, по меньшей мере, одним гепатотоксикантом, глютенной болезнью или вирусной инфекцией.

В частности, по меньшей мере, один гепатотоксикант выбирают из группы, содержащей или состоящей из токсичных химикатов, ксенобиотиков, противораковых лекарственных средств, иммунодепрессантов, анальгетиков, противовоспалительных лекарственных средств, противотуберкулезных лекарственных средств, биопрепаратов, радиации, тяжелых металлов, микотоксина, галактозамина и липополисахаридов, глютенной болезни, связанной со специфическим генетическим фенотипом (HLA DQ2/DQ8), и патобиологии, стимулируемой трансглутаминазой 2 (TG2); и/или вирусной инфекции, вызванной вирусами гепатита А, В, С.

В одном варианте осуществления изобретение относится к применению эффективного количества соединения формулы (I), его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли, или указанной фармацевтической композиции при производстве лекарственного средства для защиты печени от гепатотоксичности, улучшения функции печени, защиты/восстановления повреждений печени и/или для профилактики или лечения расстройства/заболевания печени, при этом соединение снижает уровни в сыворотке, по меньшей мере, одного печеночного фермента, причем предпочтительно, по меньшей мере, один печеночный фермент выбирают из аланинаминотрансферазы (ALT), аспаратаминотрансферазы (AST) и щелочной фосфатазы (ALP).

В одном варианте осуществления изобретение относится к применению эффективного количества соединения формулы (I), его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, содержащей 6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат формулы (I), при производстве лекарственного средства для защиты печени от гепатотоксичности, улучшения функции печени, защиты/восстановления повреждений печени и/или для профилактики или лечения расстройства/заболевания печени, при этом расстройство/заболевание печени представляет собой фиброз печени, алкогольный гепатит, неалкогольный стеатогепатит (NASH), неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD), цирроз, холестатические заболевания печени, такие как первичный склерозирующий холангит (PSC) и первичный билиарный холангит (PBC), аутоиммунный гепатит (AIH), алкогольный стеатогепатит (ASH) или воспаление печени.

В одном варианте осуществления изобретение относится к применению эффективного количества указанной фармацевтической композиции при производстве лекарственного средства для защиты печени от гепатотоксичности, улучшения функции печени, защиты/восстановления повреждений печени и/или для профилактики или лечения расстройства/заболевания печени, где фармацевтическая композиция дополнительно содержит, по меньшей мере, один полимерный ингибитор осаждения.

Предпочтительно, по меньшей мере, один полимерный ингибитор осаждения выбирают из группы, включающей L-гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, комбинацию L-гидроксипропилцеллюлозы и гидроксипропилцеллюлозы, полиэтиленгликоль, поли(этиленоксид)-поли(пропиленоксид)-поли(этиленоксид), поливиниловый спирт, поливинилпирролидон, карбоксиметил-целлюлозу, метилцеллюлозу, гидроксиэтилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, этилцеллюлозу, графт-сополимер поливинил-капролактама-поливинилацетата-полиэтиленгликоль (Soluplus®) и натрий-карбоксиметилцеллюлозу.

В одном варианте осуществления изобретение относится к применению эффективного количества указанной фармацевтической композиции при производстве лекарственного средства для защиты печени от гепатотоксичности, улучшения функции печени, защиты/восстановления повреждений печени, защиты/восстановления повреждений печени и/или для профилактики или лечения расстройства/заболевания печени, где фармацевтическая композиция дополнительно содержит, по меньшей мере, один подкислитель и/или, по меньшей мере, одно связующее.

Предпочтительно, по меньшей мере, один подкислитель выбирают из группы, состоящей из аскорбиновой кислоты, органической дикарбоновой кислоты, такой как щавелевая кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, глутаровая кислота, винная кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, яблочная кислота, адипиновая кислота, или глутаминовая кислота, и органической трикарбоновой кислоты, такой как лимонная кислота или гидроцитрат натрия.

Предпочтительно, по меньшей мере, одно связующее выбирают из группы, состоящей из сахара, сахарозы, полисахаридов, ксантановой камеди, гуаровой камеди, каррагинана, крахмалов, полученных из пшеницы, кукурузы, риса и картофеля, прежелатинизированного (модифицированного) крахмала, полученного из пшеницы, кукурузы, риса и картофеля, натрия крахмала гликолята, натуральных камедей, аравийской камеди, желатина, трагаканта, производных морских водорослей, альгиновой кислоты, альгината натрия, альгината аммония-кальция, целлюлозы, производных целлюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, L-гидроксипропилцеллюлозы, низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы, метилцеллюлозы, натрий-карбоксиметилцеллюлозы, гидроксипропил-метилцеллюлозы, поливинилпирролидона, повидона K25.

В одном варианте осуществления изобретение относится к применению эффективного количества указанной фармацевтической композиции при производстве лекарственного средства для защиты печени от гепатотоксичности, улучшения функции печени, защиты/восстановления повреждений печени и/или для профилактики или лечения расстройства/заболевания печени, где частицы (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-пиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата имеют распределение частиц по размерам, которое определяют как  $d(0,95) \leq 25$  мкм.

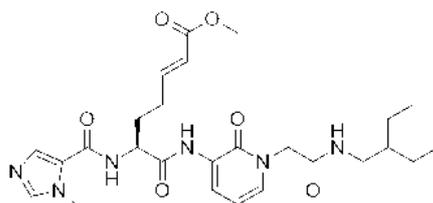
В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции для применения, где фармацевтическая композиция представляет собой пероральный препарат, при этом предпочтительно пероральный препарат представляет собой таблетку, капсулу, порошок или гранулу.

В предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к применению эффективного количества указанной фармацевтической композиции при производстве лекарственного средства для защиты печени от гепатотоксичности, улучшения функции печени, защиты/восстановления повреждений печени и/или для профилактики или лечения расстройства/заболевания печени, где фармацевтическая композиция содержит от 1 до 15 мас./мас. подкислителя, от 0,1 до 7 мас./мас. полимерного ингибитора осаждения, где мас./мас. (массовое отношение) указанных соединений рассчитывают относительно массы (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата.

В предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к применению эффективного количества указанной фармацевтической композиции при производстве лекарственного средства для защиты печени от гепатотоксичности, улучшения функции печени, защиты/восстановления повреждений печени и/или для профилактики или лечения расстройства/заболевания печени, где фармацевтическая композиция содержит от 0,1 до 45 мас.% (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата, от 3 до 75 мас.% подкислителя, от 2 до 35 мас.% полимерного ингибитора осаждения, от 0 до 12 мас.% связующего, от 2 до 35 мас.% разрыхлителя и от 1 до 9 мас.% (смазывающего вещества)/глиданта.

В предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к применению эффективного количества указанной фармацевтической композиции при производстве лекарственного средства для защиты печени от гепатотоксичности, улучшения функции печени, защиты/восстановления повреждений печени и/или для профилактики или лечения расстройства/заболевания печени, где фармацевтическая композиция содержит от 0,1 до 45 мас.% (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата, от 3 до 75 мас.% адипиновой кислоты, от 2 до 35 мас.% L-гидроксипропилцеллюлозы и/или гидроксипропилцеллюлозы, от 0 до 12 мас.% повидона K25, от 2 до 35 мас.% кроскармеллозы натрия и от 1 до 9 мас.% талька или диоксида кремния.

Другой аспект изобретения относится к способу защиты печени от гепатотоксичности, улучшения функции печени, защиты/восстановления повреждений печени и/или профилактики или лечения расстройства/заболевания печени, включающему введению субъекту эффективного количества соединения (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата формулы (I):



(I)

его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I), в качестве гепатопротектора.

Гепатотоксичность или расстройство/заболевание печени предпочтительно вызваны, по меньшей мере, одним гепатотоксикантом, глютенной болезнью или вирусной инфекцией.

Термин "субъект", используемый здесь, означает млекопитающего, предпочтительно человека.

В частности, по меньшей мере, один гепатотоксикант выбирают из группы, включающей или состоящей из токсичных химикатов, ксенобиотиков, противораковых лекарственных средств, иммунодепрессантов, анальгетиков, противовоспалительных лекарственных средств, противотуберкулезных лекарственных средств, биопрепаратов, радиации, тяжелых металлов, микотоксина, галактозамина и липополисахаридов; глютенной болезни, связанной со специфическим генетическим фенотипом (HLA DQ2/DQ8), и патобиологии, стимулируемой трансглутаминазой 2 (TG2); и/или вирусной инфекции, вызванной вирусами гепатита А, В, С.

В одном варианте осуществления изобретение относится к способу защиты печени от гепатотоксичности, улучшения функции печени, защиты/восстановления повреждений печени и/или профилак-

ки или лечения расстройства/заболевания печени включающему введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I), его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли или указанной фармацевтической композиции, где соединение формулы (I), снижает уровни в сыворотке, по меньшей мере, одного печеночного фермента, при этом предпочтительно, по меньшей мере, один печеночный фермент выбирают из аланинаминотрансферазы (ALT), аспартатаминотрансферазы (AST) и щелочной фосфатазы (ALP).

В одном варианте осуществления изобретение относится к способу защиты печени от гепатотоксичности, улучшения функции печени, защиты/восстановления повреждений печени и/или для профилактики или лечения расстройства/заболевания печени, включающему введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I), его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли или указанной фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I), при этом расстройство/заболевание печени представляет собой фиброз печени, алкогольный гепатит, неалкогольный стеатогепатит (NASH), неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD), цирроз, холестатические заболевания печени, такие как первичный склерозирующий холангит (PSC) и первичный билиарный холангит (PBC), аутоиммунный гепатит (AIH), алкогольный стеатогепатит (ASH) или воспаление печени.

В одном варианте осуществления изобретение относится к способу защиты печени от гепатотоксичности, улучшения функции печени, защиты/восстановления повреждений печени и/или профилактики или лечения расстройства/заболевания печени, включающему введение субъекту эффективного количества указанной фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I), где фармацевтическая композиция дополнительно содержит, по меньшей мере, один полимерный ингибитор осаждения.

Предпочтительно, по меньшей мере, один полимерный ингибитор осаждения выбирают из группы, включающей L-гидроксипропил-целлюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, комбинацию L-гидроксипропил-целлюлозы и гидроксипропилцеллюлозы, полиэтиленгликоль, поли(этиленоксид)-поли(пропиленоксид)-поли(этиленоксид), поливиниловый спирт, поливинилпирролидон, карбоксиметилцеллюлозу, метилцеллюлозу, гидроксиметилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, этилцеллюлозу, графт-сополимер поливинил-капролактан-поливинилацетат-полиэтиленгликоль (Soluplus®) и натрий-карбоксиметилцеллюлозу.

В одном варианте осуществления изобретение относится к способу защиты печени от гепатотоксичности, улучшения функции печени, защиты/восстановления повреждений печени и/или для профилактики или лечения расстройства/заболевания печени, включающему введение субъекту эффективного количества указанной фармацевтической композиции, где фармацевтическая композиция дополнительно содержит, по меньшей мере, один подкислитель и/или, по меньшей мере, одно связующее.

Предпочтительно, по меньшей мере, один подкислитель выбирают из группы, состоящей из аскорбиновой кислоты, органической дикарбоновой кислоты, такой как щавелевая кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, глутаровая кислота, винная кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, яблочная кислота, адипиновая кислота, или глутаминовая кислота, и органической трикарбоновой кислоты, такой как лимонная кислота или гидроцитрат натрия.

Предпочтительно, по меньшей мере, одно связующее выбирают из группы, состоящей из сахара, сахарозы, полисахаридов, ксантановой камеди, гуаровой камеди, каррагинана, крахмалов, полученных из пшеницы, кукурузы, риса и картофеля, прежелатинизированного (модифицированного) крахмала, полученного из пшеницы, кукурузы, риса и картофеля, натрия крахмала гликолята, натуральных камедей, аравийской камеди, желатина, трагаканта, производных морских водорослей, альгиновой кислоты, альгината натрия, альгината аммония-кальция, целлюлозы, производных целлюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, L-гидроксипропилцеллюлозы, низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы, метилцеллюлозы, натрий-карбоксиметилцеллюлозы, гидроксипропил-метилцеллюлозы, поливинилпирролидона, повидона K25.

В одном варианте осуществления изобретение относится к способу защиты печени от гепатотоксичности, улучшения функции печени, защиты/восстановления повреждений печени и/или профилактики или лечения расстройства/заболевания печени, включающему введение субъекту эффективного количества указанной фармацевтической композиции, где частицы (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата имеют распределение частиц по размерам, которое определяют как  $d(0,95) \leq 25$  мкм.

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к способу защиты печени от гепатотоксичности, улучшения функции печени, защиты/восстановления повреждений печени и/или профилактики или лечения расстройства/заболевания печени, включающему введение субъекту эффективного количества указанной фармацевтической композиции, где фармацевтическая композиция представляет собой пероральный препарат, при этом предпочтительно пероральный препарат представляет собой таблетку, капсулу, порошок или гранулу.

В предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к способу защиты печени от гепатотоксичности, улучшения функции печени, защиты/восстановления повреждений печени и/или профилактики или лечения расстройства/заболевания печени, включающему введение субъекту эффективного

тивного количества указанной фармацевтической композиции, где фармацевтическая композиция содержит от 1 до 15 мас./мас. подкислителя, от 0,1 до 7 мас./мас. полимерного ингибитора осаждения, где мас./мас. (массовое отношение) указанных соединений рассчитывают относительно массы (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этил-бутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата.

В предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к способу защиты печени от гепатотоксичности, улучшения функции печени, защиты/восстановления повреждений печени и/или профилактики или лечения расстройства/заболевания печени, включающему введение субъекту эффективного количества фармацевтической композиции, где фармацевтическая композиция содержит от 0,1 до 45 мас.% (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутил-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата, от 3 до 75 мас.% подкислителя, от 2 до 35 мас.% полимерного ингибитора осаждения, от 0 до 12 мас.% связывающего, от 2 до 35 мас.% разрыхлителя и от 1 до 9 мас.% (смазывающего вещества)/глиданта.

В предпочтительном варианте изобретение относится к способу защиты печени от гепатотоксичности, улучшения функции печени, защиты/восстановления повреждений печени и/или профилактики или лечения расстройства/заболевания печени, включающему введение субъекту эффективного количества фармацевтической композиции, где фармацевтическая композиция содержит от 0,1 до 45 мас.% (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутил-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата, от 3 до 75 мас.% адипиновой кислоты, от 2 до 35 мас.% L-гидроксипропилцеллюлозы и/или гидроксипропилцеллюлозы, от 0 до 12 мас.% повидона K25, от 2 до 35 мас.% кроскармеллозы натрия и от 1 до 9 мас.% талька или диоксида кремния.

#### Описание фигур

Фиг. 1 показывает (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат (соединение 1) в UUO-модели.

Фиг. 2 показывает иммуногистохимическое доказательство комплекса (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата (соединение 1) и TG2 в ткани почек при разных дозировках.

Фиг. 3 показывает (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат (соединение 1) в NASH-модели.

Фиг. 4 показывает фармакокинетику (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата у мыши C57BL/6.

Фиг. 5 показывает зависимость доза-активность. Для STAM- и UUO-модели представлено антифиброзное действие в зависимости от дозы или в зависимости от экспозиции ( $C_{\text{макс}}$  в плазме или AUC в плазме).

Фиг. 6 показывает профили соединения в плазме, а также фармакокинетические данные для человека, полученные после многократного приема лекарства в соответствии с примером 7.

Фиг. 7 показывает корреляцию фармакокинетических данных для человека с данными *in vitro* для ингибирования TG2.

Фиг. 8 показывает максимальную концентрацию в плазме ( $C_{\text{макс}}$ ), достигаемую после введения разных доз соединения формулы I в препарате или в виде простого соединения. Чтобы обобщить данные по разным видам, дозы преобразуют в дозы, эквивалентные для человека (HED), с учетом различий в площади поверхности тела между видами. Используют общепринятые видоспецифичные коэффициенты преобразования, определенные в руководстве FDA "Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers" (дата выпуска 2005).

Фиг. 9 показывает антифиброзные эффекты на животных моделях в зависимости от значения  $C_{\text{макс}}$ , а также от значения AUC. Кроме того, представлено значение  $C_{\text{макс}}$ , достигаемое у человека при дозировке 10, 20 и 50 мг (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутил-амино)-2-оксо-этил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата.

Фиг. 10 показывает антифиброзные эффекты на животных моделях в зависимости от значения AUC. Кроме того, представлено значение AUC, достигаемое у человека при дозировке 10, 20 и 50 мг (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата.

На фиг. 11 показана растворимость при насыщении (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата.

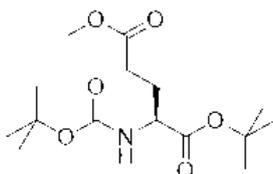
На фиг. 12 показана схема дизайна исследований примера 14.

#### Примеры

Пример 1

Получение (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксо-этил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата (Соединение формулы (I))

Пример 1.1. Получение производных 6-аминогепт-2-ендикарбоновой кислоты  
(S)-1-трет-Бутил-5-метил-2-(трет-бутоксикарбониламино)-пентандиоат



Молекулярная формула:  $C_{15}H_{27}NO_6$

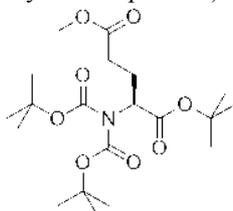
Молекулярная масса: 317,38

Растворяют 12,0 г Вос-Glu-OtBu (39,6 ммоль) в 200 мл ДМФА (DMF). В атмосфере аргона добавляют 7,09 г карбоната цезия (21,8 ммоль, 0,55 экв.) и полученную суспензию перемешивают 1 ч при КТ (RT). По прошествии этого времени добавляют 2,47 мл метил-йодида (39,6 ммоль) и перемешивают при КТ в течение ночи. Растворитель удаляют в вакууме и полученный остаток забирают в 400 мл этилацетата. Нерастворенное твердое вещество отфильтровывают и фильтрат промывают соответственно 75 мл 10%-ной лимонной кислоты, 10%-ным раствором  $NaHCO_3$  и рассолом 3 раза. После сушки органической фазы над  $Na_2SO_4$  растворитель удаляют в вакууме. Продукт получают в виде желтого масла. Продукт может быть использован без дополнительной очистки в следующей реакции.

Выход: 13,4 г, >100%

ИЭР-МС (ESI-MS): 340,2  $[M+Na]^+$

(S)-1-трет-Бутил-5-метил-2-(бис(трет-бутоксикарбонил)амино)пентандиоат



Молекулярная формула:  $C_{20}H_{35}NO_8$

Молекулярная масса: 417,49

Растворяют 13,4 г Вос-Glu(OMe)-OtBu (~39,6 ммоль) в 30 мл ацетонитрила и обрабатывают 986 мг DMAP (70,91 ммоль, 0,2 экв.). В атмосфере азота добавляют раствор 17,6 г ди-трет-бутил-бикарбоната (77,1 ммоль, 2 экв.) в 100 мл ацетонитрила. После перемешивания в течение ночи растворитель удаляют в вакууме и полученный сырой продукт очищают хроматографией на силикагеле (колонка: 31×6,0 см, петролейный эфир/этилацетат 9:1)

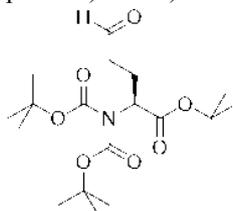
Колончатая хроматография: собирают фракции по 250 мл, продукт: фракции 6-13

Контроль ТСХ (TLC): петролейный эфир/этилацетат 8:2,  $R_f=0,70$

Выход: 13,7 г, 32,8 ммоль, 83%

ИЭР-МС: 440,3  $[M+Na]^+$

(S)-трет-Бутил-2-(бис(трет-бутоксикарбонил)амино)-5-оксопентаноат



Молекулярная формула:  $C_{19}H_{33}NO_7$

Молекулярная масса: 387,47

Растворяют 13,7 г Вос<sub>2</sub>-Glu(OMe)-OtBu (32,8 ммоль) в 200 мл абсолютного диэтилового эфира и охлаждают до  $-78^{\circ}C$  в атмосфере аргона. При этой температуре медленно по каплям добавляют 36,1 мл (36,1 ммоль, 1,1 экв.) раствора гидрида диизобутилалюминия (1 М в гексане). После добавления раствор перемешивают еще 15 мин при  $-78^{\circ}C$  перед гашением реакционной смеси путем добавления 50 мл воды при той же температуре. При интенсивном перемешивании смесь нагревают до КТ и мутный раствор фильтруют через целит. Фильтрат концентрируют досуха и оставшуюся воду удаляют совместной отгонкой с толуолом. Получают слегка окрашенное масло, которое используют без дополнительной очистки в следующей реакции.

Контроль ТСХ: петролейный эфир/этилацетат 8:2,  $R_f=0,54$

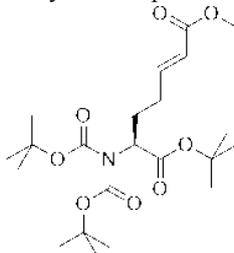
Выход: 13,3 г, >100% (чистота 86,1%)

500-МГц- $^1H$ -ЯМР-(корреляционная) (ДСМО- $d_6$ ),  $\delta$  м.д.: 9,65 (с, 1H, H-4), 4,63 (дд, 1H, H-1,  $J_{1/2a}=4,8$  Гц,  $J_{1/2b}=9,85$  Гц), 2,51-2,50 (м, 1H, H-3<sub>a</sub>), 2,48-4,40 (м, 1H, H-3<sub>b</sub>), 2,27-2,20 (м, 1H, H-2a), 1,98-1,91 (м, 1H,

H-2<sub>b</sub>), 1,44 (с, 18H, 6×CH<sub>3</sub>(Boc)), 1,92 (с, 9H, 3×CH<sub>3</sub>(O-tBu)).

ИЭР-МС: 410,4 [M+Na]<sup>+</sup>

(S,E)-7-трет-Бутил-1-метил-6-(бис(трет-бутоксикарбонил)-амино)гепт-2-ендиоат



Молекулярная формула: C<sub>22</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>8</sub>

Молекулярная масса: 443,53

Готовят 13,2 г Boc<sub>2</sub>-Glu(H)-OtBu (~32,8 ммоль) в 20 мл высушенного бензола и в атмосфере аргона при КТ добавляют раствор 11,2 г (метоксикарбонилметил)трифенилфосфорана (32,8 ммоль). После перемешивания в течение ночи растворитель удаляют в вакууме, и полученный маслянистый остаток очищают хроматографией на силикагеле (колонка: 39×6,0 см, петролейный эфир/этилацетат 9:1).

Колоночная хроматография: собирают фракции по 250 мл, продукт: фракции 2-12

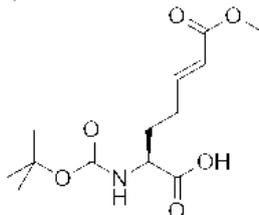
Контроль ТСХ: петролейный эфир/этилацетат 8:2, R<sub>f</sub>=0,54

Выход: 12,0 г, 27,1 ммоль, 83%

500-МГц <sup>1</sup>H-ЯМР-(корреляционная) (DMCO-d<sub>6</sub>), δ м.д.: 6,66 (дт, 1H, H-4, J<sub>4/3</sub>=6,8 Гц, J<sub>4/5</sub>=15,9 Гц), 5,64 (д, 1H, H-5, J<sub>5/4</sub>=15,9 Гц), 4,45-4,2 (м, 1H, H-1), 3,44 (с, 3H, CH<sub>3</sub>-6), 2,01-1,95 (м, 2-H, H-3<sub>a</sub>, H-3<sub>b</sub>), 1,95-1,86 (м, 1H, H-2<sub>a</sub>), 1,78-1,67 (м, 1H, H-2<sub>b</sub>), 1,24 (с, 18H, 6×CH<sub>3</sub>(Boc)).

ИЭР-МС: 466,3 [M+Na]<sup>+</sup>

(S,E)-2-(трет-Бутоксикарбониламино)-7-метокси-7-оксогепт-5-еновая кислота (1a1)



Молекулярная формула: C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>6</sub>

Молекулярная масса: 287,31

Растворяют 7,0 г (S,E)-7-трет-бутил-1-метил-6-(бис(трет-бутоксикарбонил)амино)гепт-2-ендиоата (15,8 ммоль) в 40 мл дихлорметана и добавляют в раствор 70 мл трифторуксусной кислоты. Перемешивают при КТ в течение 4 ч. Растворитель удаляют в вакууме, зеленый остаток сушат в вакууме. Полученное масло затем используют без очистки. Путем последовательного добавления DIPEA значение pH доводят до приблизительно до 7.

Масло забирают в 50 мл ДМФА и обрабатывают 5,37 мл DIPEA. Добавляют 4,08 г Boc-OSu (18,9 ммоль, 1,2 экв.) и перемешивают при КТ в течение ночи. Растворитель удаляют в вакууме, остаток суспендируют в 130 мл 5%-ного раствора KHSO<sub>4</sub>. Экстрагируют этилацетатом (1×150 мл, 2×100 мл) и собранные органические фазы промывают рассолом (75 мл). После сушки органической фазы над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (колонка: 13×6,0 см, толуол/этилацетат 65:35, 0,5% уксусной кислоты). Получают бесцветное масло.

Колоночная хроматография: собирают фракции по 200 мл, продукт: фракции 2-5, первый прогон 500 мл

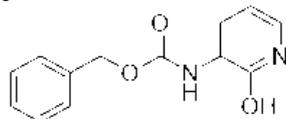
Контроль ТСХ: толуол/этилацетат 1:1, 0,5% уксусной кислоты, R<sub>f</sub>=0,35

Выход: 4,04 г, 14,1 ммоль, 89% (чистота 88,6%)

ИЭР-МС: 310,1 [M+Na]<sup>+</sup>

Пример 1.2 Получение производных пиридиона

Бензил-3-гидроксипиридин-3-илкарбамат



Молекулярная формула: C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

Молекулярная масса: 244,25

Суспендируют 15 г 2-гидроксинокотиновой кислоты (108 ммоль) в 180 мл высушенного диоксана. После добавления 14,9 мл триэтиламина (108 ммоль) суспензия становится очень прозрачной. Добавля-

ют 24 мл дифенилфосфорилазида (DPPA, 108 ммоль) и реакционный раствор кипятят с обратным холодильником (130°C) в атмосфере аргона. В результате наблюдается выделение газа. Через 16 ч последовательно добавляют еще 16,3 мл ТЭА и 12,8 мл бензилового спирта (117 ммоль, 1,1 экв.) и кипятят с обратным холодильником еще 24 ч.

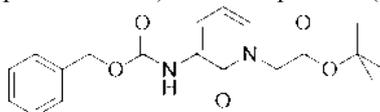
Растворитель удаляют в вакууме и полученный коричневый остаток забирают в смесь 300 мл ДХМ и 300 мл рассола. С помощью 1М раствора HCl значение pH доводят приблизительно до 1 (около 22 мл), фазы разделяют и затем водную фазу экстрагируют два раза 200 мл ДХМ. Собранные органические фазы промывают 10%-ным раствором NaHCO<sub>3</sub> (3×150 мл) и рассолом (1×150 мл), сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют в вакууме досуха. Полученное коричневое твердое вещество перекристаллизовывают из 300 мл метанола.

Контроль ТСХ: ДХМ/MeOH 9:1, Rf=0,70

Выход: 16,2 г, 66,4 ммоль, 62% (светло-коричневое, войлокообразное твердое вещество)

ИЭР-МС: 245,1 [M+H]<sup>+</sup>

трет-Бутил-2-(3-(бензилоксикарбониламино)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)ацетат



Молекулярная формула: C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>

Молекулярная масса: 358,39

Суспендируют 16,2 г бензил-3-гидрокси-2-оксопиридин-3-илкарбамата (66,4 ммоль) в 900 мл абсолютного ТГФ, охлаждают до 0°C в атмосфере аргона и добавляют 2,92 г NaNH (60% в минеральном масле, 73,1 ммоль, 1,1 экв.). К полученному раствору после окончания выделения газа (около 15 мин) добавляют 13,7 мл трет-бутилового эфира бромуксусной кислоты (89,7 ммоль, 1,35 экв.). Перемешивают 15 мин при 0°C и затем при КТ в течение ночи. Реакционную смесь фильтруют и фильтрат концентрируют досуха. Остаток забирают в 5 мл этилацетата, обрабатывают приблизительно 50 мл диэтилового эфира и полученную суспензию осаждают в холодильнике в течение ночи. Кристаллы отфильтровывают и промывают небольшим количеством эфира.

Фильтрат концентрируют и очищают хроматографией на силикагеле (слой: 20×6 см, элюент: петролейный эфир/этилацетат 8/2)

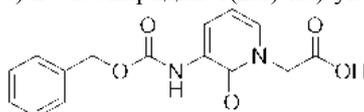
Колоночная хроматография: собирают фракции по 250 мл, продукт: фракции 10-25

Контроль ТСХ: петролейный эфир/этилацетат 7/3, Rf=0,46

Выход: 19,3 г, 54,0 ммоль, 81%

ИЭР-МС: 359,1 [M+H]<sup>+</sup>

2-(3-(Бензилоксикарбониламино)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-уксусная кислота



Молекулярная формула: C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>

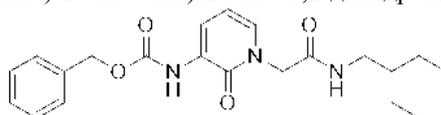
Молекулярная масса: 302,28

Растворяют 4,00 г трет-бутил-2-(3-(бензилоксикарбонил-амино)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)ацетата (11,2 ммоль) в 50 мл дихлорметана и обрабатывают 50 мл трифторуксусной кислоты. Перемешивают при КТ в течение 3 ч перед удалением летучих компонентов в вакууме. После сушки в вакууме получают коричневое твердое вещество, которое приемлемо для последующего использования без очистки.

Выход: 3,70 г, >100%

ИЭР-МС: 303,2 [M+H]<sup>+</sup>

Бензил-1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-илкарбамат



Молекулярная формула: C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

Молекулярная масса: 385,46

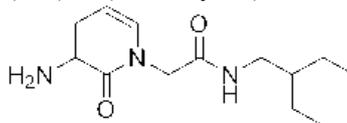
Смесь 3,70 г 2-(3-(бензилоксикарбониламино)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)уксусной кислоты (~11,2 ммоль), 3,58 г ТВТУ (11,2 ммоль) и 1,51 г НОВт (11,2 ммоль) растворяют в 60 мл ДМФА. Путем добавления 5,70 мл DIPEA (33,5 ммоль, 3 экв.) значение pH доводят до ~10. Добавляют 1,50 мл 2-этилбутиламина (11,2 ммоль) и смесь перемешивают при КТ в течение ночи. Растворитель удаляют в вакууме, полученный остаток забирают в 300 мл ДХМ, а затем промывают 10%-ной лимонной кислотой (3×75 мл), насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (3×75 мл) и рассолом (75 мл). Органическую фазу сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют досуха. Получают бледно-коричневое твердое вещество, которое

приемлемо для последующей переработки без дополнительной очистки.

Выход: 5,22 г, >100%

ИЭР-МС: 386,3 [M+H]<sup>+</sup>

2-(3-Амино-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-N-(2-этилбутил)ацетамид (2a)



Молекулярная формула: C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

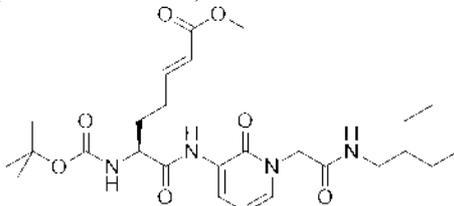
Молекулярная масса: 251,32

В атмосфере азота растворяют 5,22 г бензил-1-(2-(2-этил-бутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-илкарбамата (2,4 г, ~11,2 ммоль) в 60 мл метанола. К этому раствору добавляют 500 мг Pd/C (10%) и перемешивают в атмосфере водорода при атмосферном давлении 2,5 ч. Катализатор отфильтровывают на силикагеле перед удалением растворителя в вакууме. Получают темное масло, которое приемлемо для последующей переработки без дополнительной очистки.

Выход: 3,62 г, >100%

ИЭР-МС: 252,2 [M+H]<sup>+</sup>

Пример 1.3 Получение (S,E)-метил-6-(трет-бутоксикарбонил-амино)-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксогепт-2-еноата



Молекулярная формула: C<sub>26</sub>H<sub>40</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>;

Молекулярная масса: 520,62

Готовят раствор 3,36 г 2-(3-амино-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-N-(2-этилбутил)ацетамида (2a, ~10,4 ммоль) в 20 мл ДМФА. К этому раствору добавляют раствор 2,97 г (S,E)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-7-этокси-7-оксогепт-5-еновой кислоты (1a1, 10,4 ммоль), 3,93 г HATU (10,4 ммоль) и 3,52 мл DIPEA (20,7 ммоль, 2 экв.) в 40 мл ДМФА. Путем последовательного добавления DIPEA значение pH доводят приблизительно до 7. Реакционную смесь перемешивают при 40°C в течение 2,5 ч, а также при КТ в течение ночи, перед тем, как удалить растворитель в вакууме. Полученный коричневый остаток забирают в 250 мл этилацетата, затем промывают 10%-ной лимонной кислотой (3×75 мл), насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (3×75 мл) и рассолом (75 мл). Органическую фазу сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрируют в вакууме досуха. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (слой: 13×6 см, элюент толуол/ацетон 7/3).

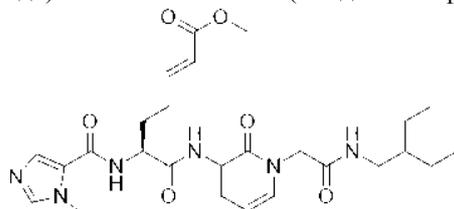
Колоночная хроматография: первый прогон 150 мл, собирают фракции по 40 мл, продукт: фракции 6-15

Контроль ТСХ: ДХМ/MeOH 97:3, R<sub>f</sub>=0,40

Выход: 3,34 г, 6,42 ммоль, 62%

ИЭР-МС: 543,4 [M+Na]<sup>+</sup>

(S,E)-Метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат (Соединение формулы (I))



Молекулярная формула: C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>;

Молекулярная масса: 528,60

Растворяют 3,14 г (S,E)-метил 6-(трет-бутоксикарбонил-амино)-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксогепт-2-еноата (3,1, 6,03 ммоль) в смеси 25 мл дихлорметана и 35 мл TFA и перемешивают 3 ч при КТ, перед тем как удалить летучие вещества в вакууме. Полученное коричневое масло сушат в высоком вакууме и растворяют в 10 мл ДМФА и добавляют 1,03 мл DIPEA (6,03 ммоль). К этому раствору добавляют 2,29 г HATU (6,03 ммоль) и 1,03 мл DIPEA (6,03 ммоль) в 30 мл ДМФА. Последовательным добавлением DIPEA значение pH доводят приблизительно до 7. Перемешивают в течение ночи при КТ. Остаток забирают в 200 мл этилацетата, затем про-

мывают 10%-ной лимонной кислотой, насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и рассолом (каждого по 75 мл). Органическую фазу сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтруют и концентрируют в вакууме досуха. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (слой:  $12 \times 6$  см, элюент ДХМ/МеОН 97:3, после 2 литров 95:5).

Колоночная хроматография: первый прогон 1000 мл, собирают фракции по 50 мл, продукт: фракции 43-66

Контроль ТСХ: ДХМ/МеОН 97:3,  $R_f=0,30$

Выход: 1,42 г, 2,69 ммоль, 45%

ИЭР-МС: 551,3  $[\text{M}+\text{Na}]^+$

$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 500 МГц):  $\delta$  м.д.: 9,29 (с, 1H), 8,63 (д, 1H), 8,21 (дд, 1H), 8,04 (т, 1H), 7,75 (д, 2H), 7,33 (дд, 1H), 6,93 (дт, 1H,  $J=15,63$ ; 6,93), 6,25 (т, 1H), 5,86 (д, 1H,  $J=15,69$ ), 4,58 (с, 2H), 3,79 (с, 3H), 3,62 (с, 3H), 3,01 (т, 2H), 2,33 (м, 2H), 2,03 (м, 1H), 1,90 (м, 1H), 1,26 (м, 5H), 0,83 (т, 6H).

Пример 2

Исследование на модели односторонней обструкции мочеточника (UUO-модель) при нефритическом фиброзе

Антифиброзный эффект в почках (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этил-бутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата (соединение формулы (I)) исследуют в UUO-модели у мыши C57BL/6. В UUO-модели в одной из почек индуцируют фиброз перевязкой одного мочеточника. Другая почка остается функциональной. Патофизиология UUO-модели напоминает хроническую нефропатию у человека (хроническая болезнь почек, СКД).

Группы из 8 UUO-мышей обрабатывают сразу после перевязки мочеточника в течение двухнедельного периода тремя разными дозировками указанного соединения: 100, 300 и 1000 мг/кг массы тела. Суточную дозу вводят перорально в виде суспензии с интервалами 8 ч. В контрольной группе UUO-мышей обрабатывают таким же образом, но только носителем метилцеллюлозой. По окончании лечения проводят гистопатологическое исследование ткани почки, а также определение количества гидроксипролина в почке. Кроме того, выполняют иммуногистохимическую локализацию комплекса (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-пиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата и TG2 посредством специфического антитела для (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутил-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата.

Результаты: Лечение с помощью (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этил-бутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата приводит к значительному, выраженному, дозозависимому уменьшению фиброзной области почки. Содержание гидроксипролина остается неизменным. Эффект (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутил-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата в UUO-модели показан на фиг. 1. Иммуногистохимическую локализацию комплекса соединения формулы (I) и TG2 в ткани почек при разных дозировках можно увидеть на фиг. 2.

Вывод: Заметное улучшение гистологии почки в сравнении с контролем показывает, что соединение формулы (I) подавляет как фиброз, так и фиброгенез. Эффекты и лежащий в их основе механизм в почках, возможно, аналогичны антифиброзным эффектам и механизму в печени.

Иммуногистохимическая локализация комплекса соединения формулы (I) и TG2 показывает, что (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этил-бутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат достигает сайта-мишени и ингибирует молекулу-мишень.

Пример 3

Исследование на статической животной модели (STAM-модели) неалкогольного стеатогепатита

Антифиброзный эффект соединения формулы (I) в печени исследуют в STAM-модели неалкогольного стеатогепатита. Модель основана на вызывании хронического фиброзного воспаления печени за счет комбинации химического токсина (стрептозотоцина) и жиросодержащей диеты у мыши C57BL/6. Патология подобна описанному NASH у человека.

Группы из 8 STAM-мышей обрабатывают в течение двухнедельного периода тремя разными дозировками указанного соединения: 100, 300 и 1000 мг/кг массы тела. Суточную дозу вводят перорально в виде суспензии в двух частях с интервалами 8 ч. В контрольной группе STAM-мышей обрабатывают таким же образом, но только носителем метилцеллюлозой. По окончании лечения проводят измерение биохимического параметра в плазме, а после вскрытия животных выполняют гистопатологическое исследование печени, определение содержания жира в печени, а также определение экспрессии маркера воспаления и фиброза.

Результаты: Лечение соединением формулы (I) приводит к значительному, выраженному, дозозависимому улучшению гистологии печени. Более подробно, показатель активности NAFLD (NAS), как показано на фиг. 3, понижен в группе со средней и высокой дозировкой. Улучшение NAS обусловлено преимущественно снижением воспаления и раздувания (вздутия) гепатоцитов. Кроме того, можно наблюдать заметное, дозозависимое уменьшение фиброзной области в печени, которое является значительным

в группе со средней и высокой дозировкой. При сравнении с историческими данными уменьшение фиброза в группе с высокой дозировкой происходит в области препарата телмисартана, который служит в качестве положительного контроля.

Вывод: Антифиброзный эффект соединения формулы (I), вероятно, обусловлен ингибированием TG2 в печени. Как результат, предотвращается сшивание коллагеновых фибрилл и снижается формирование фиброза в сравнении с необработанными контрольными животными. Уменьшение воспаления и раздувания, вероятно, вторичны относительно антифиброзного эффекта. (S,E)-Метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата не оказывает влияния на содержание жира в печени.

#### Пример 4

Фармакокинетика соединения формулы (I) у мыши C57BL/6

Исследование служит для описания фармакокинетики соединения формулы (I) у мышей C57BL/6. Дозировка аналогична дозировке в STAM-модели (пример 3) или в UUO-модели (пример 2), чтобы обеспечить оценку системного воздействия в этих моделях и корреляцию фармакокинетических данных с данными по эффективности.

Группы из 12 мышей C57BL/6 обрабатывают тремя разными дозировками соединения формулы (I) в течение 7-ми дневного периода: 100, 300 и 1000 мг/кг массы тела. Суточную дозу вводят перорально в виде суспензии в двух частях с интервалами 8 ч. На 7 день лечения отбирают три разных образца крови. Временные точки в группе распределяют так, чтобы 24-часовой профиль охватывал 12 разных временных точек (3 животных на временную точку).

Измерение соединения формулы (I) в плазме крови проводят с помощью одобренного метода ВЭЖХ-МС/МС.

Вывод: Профиль соединения формулы (I) в плазме и полученные из него фармакокинетические данные представлены на фиг. 4.

#### Пример 5

Зависимость доза-активность

Уменьшение фиброзной области в ткани в сравнении с необработанными контрольными животными можно рассматривать в качестве показателя антифиброзного эффекта соединения формулы (I) в STAM-модели, а также в UUO-модели. Для STAM- и UUO-модели антифиброзное действие в зависимости от дозы или в зависимости от экспозиции ( $C_{\text{макс}}$  в плазме или AUC в плазме) представлено на фиг. 5.

Результаты: Результаты исследования зависимости доза-активность представлены на фиг. 5.

Вывод: Хотя тканевая структура печени и почки разная, а патогенез фиброзных изменений в STAM-модели и в UUO-модели фундаментально различен, соединение формулы (I) проявляет в обеих моделях одинаковый антифиброзный эффект. Очевидная нелинейная зависимость доза-активность обусловлена, вероятно, насыщением всасывания и системной экспозицией после перорального введения применяемой здесь высокой дозировки. При учете антифиброзного эффекта в зависимости от экспозиции в плазме получают почти линейную корреляцию.

#### Пример 6

Приготовление твердой желатиновой капсулы

##### 6.1 Получение А твердой желатиновой капсулы

Получение кислого гранулята проводят мокрым гранулированием с использованием 96%-ного этанола в качестве гранулирующей жидкости. Соединение формулы (I), L-гидроксипропилцеллюлозу и кроскармелозу натрия просеивают в сухой форме и затем смешивают. При добавлении этанола происходит агломерация частиц и образование гранулированной структуры. Гранулированную массу просеивают во влажной форме, сушат при 70°C и, наконец, снова просеивают. В смесителе для сухих смесей просеянную адипиновую кислоту, а также тальк, добавляют к сухому грануляту и смешивают. После этого порошкообразную смесь заполняют твердую желатиновую капсулу.

##### 6.2 Получение В твердой желатиновой капсулы

Для изготовления твердой рецептуры для перорального введения (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат (15,0%) смешивают с поливиниловым спиртом (56,9%). Смесь перерабатывают в экструдере горячего расплава с получением экструдата. Экструдат охлаждают и измельчают. В смесителе для сухих смесей кросповидон (7,5%), L-гидроксипропилцеллюлозу (7,2%) и фумаровую кислоту (13,5%) добавляют к измельченному экструдату и смешивают. После этого порошкообразную смесь заполняют твердую желатиновую капсулу.

##### 6.3 Получение С твердой желатиновой капсулы

Гидроксипропилцеллюлозу (2,3%) растворяют в изопропанолу (96%), получают гранулирующую жидкость. Смешивают (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат (38,8%), целлюлозу (микрокристаллическая; 7,8%), графт-сополимер поливинилпропанолакт-ам-поливинилацетат-полиэтиленгликоль (7,8%), кроскармелозу натрия (7,8%) и адипиновую кислоту (34,9%). К порошкообразной смеси добавляют гранулирующую жидкость, получают гранулированную массу. Эту массу просеивают во влажном

состоянии, затем сушат. После сушки массу просеивают снова. К высушенным гранулам в смесителе для сухих смесей добавляют диоксид кремния (0,6%). После этого порошкообразной смесью заполняют капсулу.

#### Пример 7

Фармакокинетика соединения формулы (I) у человека

Фармакокинетику (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата (соединение формулы (I)) исследуют на здоровых добровольцах. Топологические группы из 18 субъектов каждую обрабатывают суточной дозой 10, 20, 50 и 100 мг соединения формулы (I) соответственно в течение 7-ми дневного периода. Проводят определение указанного соединения в плазме крови с помощью ранее валидированного метода ВЭЖХ-МС/МС.

Результаты: Профили соединения в плазме, а также фармакокинетические данные для человека, полученные после многократного приема лекарства, представлены на фиг. 6.

Вывод: Концентрация лекарства, достигаемая с помощью препарата, растет в интервале доз 10-100 мг пропорционально дозе, и при нормализации к массе тела оказывается заметно выше, чем при исследовании на животных, где лекарство вводят в виде суспензии.

Достигнутую концентрацию лекарства сравнивают с концентрациями, которые *in vitro* приводят к ингибированию активности фермента TG2 (фиг. 7). Таким образом, TG2-катализируемое включение дансилкадаверина в N,N-диметилказеин (DCC-анализ), обозначающее сшивающую функцию TG2, служит в качестве маркерной реакции. Согласно этой корреляции полумаксимальное ингибирование (IC<sub>50</sub>) TG2 достигается уже с дозой 20 мг. Доза 50 мг новой разработанной композиции приводит к уровню лекарственного средства, превышающему уже IC<sub>90</sub> ингибирования фермента. Ингибирование 90% при IC<sub>90</sub> можно рассматривать как максимальный фармакодинамический эффект.

#### Пример 8

Сравнение фармакокинетических данных препарата с фармакокинетическими данными простого соединения

Фармакокинетические данные для человека (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата (соединение формулы (I)), описанные в примере 7, получены после введения препарата в твердой желатиновой капсуле, описанной в примере 6.

Чтобы оценить влияние препарата, фармакокинетические данные препарата в твердой желатиновой капсуле сравнивают с фармакокинетическими данными, полученными после введения простого соединения без лекарственной формы. По нормативным и этическим соображениям фармакокинетические данные с простым соединением получены только для животных, но не для людей.

Фармакокинетические данные чистого соединения получают в нескольких исследованиях на обезьянах, свиньях, кроликах, крысах и мышах. Во всех исследованиях соединение вводят перорально после суспендирования в 0,5% (мас./об.) метилцеллюлозы в воде, pH 5±0,5. Образцы крови отбирают в разные временные точки в пределах 24 ч после введения лекарства и количественно оценивают с помощью ранее валидированного метода ВЭЖХ-МС/МС.

На фиг. 8 представлена максимальная концентрация в плазме (C<sub>макс</sub>), достигаемая после введения разных доз соединения формулы I в виде препарата или в виде чистого соединения. Чтобы обобщить данные по разным видам, дозы преобразуют в дозы, эквивалентные для человека (HED), с учетом различий в площади поверхности тела между видами. Используют общепринятые видоспецифичные коэффициенты преобразования, определенные в руководстве FDA "Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers" (дата выпуска 2005).

Сравнение на фиг. 7 демонстрирует в широком интервале доз, что C<sub>макс</sub>, достигаемая после введения препарата, больше чем в 10 раз выше C<sub>макс</sub>, достигаемой после введения чистого соединения. Хотя различия в C<sub>макс</sub> могут быть частично приписаны видовым различиям в фармакокинетике, большая разница между данными для человека и близкородственной обезьяны, подтверждает, что рецептура играет основную роль при достижении высокого системного воздействия.

#### Пример 9

Корреляция антифиброзного эффекта с фармакокинетикой человека

Антифиброзный эффект (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутил-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата в животной модели предполагает потенциальное применение указанного соединения в случае фиброзных заболеваний печени или почек у человека. Сравнение системного воздействия (C<sub>макс</sub>, AUC) (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-пиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата в дозе, эффективной в опытах на животных, с системным воздействием, которое достигается у человека, позволяет оценить потенциальный эффективный интервал доз.

Антифиброзные эффекты на животных моделях в зависимости от значения C<sub>макс</sub>, а также от значения AUC представлены на фиг. 9 и фиг. 10. Кроме того, показано, что C<sub>макс</sub> или AUC достигаются у человека при дозировке 10, 20 и 50 мг соединения формулы (I).

Вывод: Зависимость между фиброзной областью и значением  $C_{\text{макс}}$  (фиг. 9) или значением AUC (фиг. 10), соответственно подтверждает, что антифиброзный эффект, показанный на животной модели, может быть достигнут у человека уже с дозой 20 мг. У человека системное воздействие далее растет линейно вплоть до 100 мг. Почти линейная зависимость антифиброзного эффекта от системного воздействия предполагает, что при более высоких дозировках у человека может быть достигнут более высокий антифиброзный эффект, чем в животной модели.

#### Пример 10

Растворимость при насыщении соединения формулы (I) измеряют в интервале pH от 1 до 6,8 с использованием ВЭЖХ/УФ.

Результаты проиллюстрированы на фиг. 11.

Результаты: Очевидно, что растворимость при насыщении намного ниже при pH=6,8 (тонкий кишечник), чем при pH ~ 1.

Примечательно, что биодоступность в мышинной модели может быть измерена, хотя растворимость при насыщении намного ниже при pH=6,8, чем при pH ~ 1.

#### Пример 11

Приготовление фармацевтической композиции в форме таблетки

##### 11.1 Получение А фармацевтической композиции в форме таблетки

Для изготовления твердой рецептуры для перорального введения (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат (7,6%) смешивают с L-гидроксипропилметилцеллюлозой (18,3%), кроскармеллозой натрия (1,5%), повидоном К25 (8,4%) и целлюлозой (микрористаллическая; 36,6%). Порошкообразную смесь гранулируют этанолом (96%). После мокрого просеивания гранулы сушат. К гранулам добавляют адипиновую кислоту (13,7%), кроскармеллозу натрия (12,2%) и диоксид кремния (1,5%), получают конечную смесь, которую прессуют в таблетки.

Таблетка затем может быть покрыта пленкой, содержащей: моногидрат лактозы, гидроксипропилметилцеллюлозу (E464; также известную как гипромеллоза), диоксид титана (E171), триацетин (E1518), оксид железа желтый (E172) и карнаубский воск (E903).

##### 11.2 Получение В фармацевтической композиции в форме таблетки

Для изготовления твердой рецептуры для перорального введения (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат (22,0%) смешивают с L-гидроксипропилметилцеллюлозой (10,6%), кроскармеллозой натрия (11,0%) и маннитом (11,0%). Порошкообразную смесь гранулируют раствором гидроксипропилцеллюлозы (1,3%) в этаноле (96%). После мокрого просеивания гранулы сушат. К гранулам добавляют глутаровую кислоту (39,7%) и тальк (4,4%), получают конечную смесь, которую прессуют в таблетки.

##### 11.3 Получение С фармацевтической композиции в форме таблетки

Для изготовления твердой рецептуры для перорального введения (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат (15,4%) смешивают с поливиниловым спиртом (58,6%). Смесь перерабатывают в экструдере горячего расплава с получением экструдата. Продукт охлаждают, измельчают и смешивают с кроскармеллозой натрия (6,2%), целлюлозой (микрористаллическая; 6,2%), глутаровой кислотой (12,4%), диоксидом кремния (0,6%) и тальком (0,6%), получают конечную смесь, которую прессуют в таблетки.

Таблетка затем может быть покрыта пленкой, содержащей: моногидрат лактозы, гидроксипропилметилцеллюлозу (E464; также известную как гипромеллоза), диоксид титана (E171), триацетин (E1518), оксид железа желтый (E172) и карнаубский воск (E903).

#### Пример 12

Приготовление гранул для капсул

##### 12.1 Получение А гранул для капсул

Добавляют 50 мг L-гидроксипропилцеллюлозы и 25 мг кроскармеллозы натрия к 10 мг (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутил-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата. Соединения просеивают в сухом состоянии. Добавляют 50 мг этанола, в результате чего образуется гранулированная масса. Эту массу просеивают во влажном состоянии, затем сушат. После сушки массу просеивают снова. К высушенным гранулам в смесителе для сухих смесей добавляют 115 мг адипиновой кислоты и 12 мг талька. Затем порошкообразную смесь заполняют капсулу.

##### 12.2 Получение В гранул для капсул

Растворяют 24 мг L-гидроксипропилцеллюлозы в 22 мл этанола с получением гранулирующей жидкости. Смешивают 10 мг (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата, 3 мг L-гидроксипропилцеллюлозы (низкозамещенная), 25 мг кроскармеллозы натрия и 25 мг маннита. К порошкообразной смеси добавляют гранулирующую жидкость, в результате чего образуется гранулированная масса.

Эту массу просеивают во влажном состоянии, затем сушат. После сушки массу просеивают снова. В смесителе для сухих смесей к высушенным гранулам добавляют 18 мг адипиновой кислоты и 5 мг талька. Затем порошкообразной смесью заполняют капсулу.

### 12.3 Получение С гранул для капсулы

Растворяют гидроксипропилцеллюлозу (1,3%) в этаноле (96%) с получением гранулирующей жидкости. Смешивают (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат (22,0%), L-гидроксипропил целлюлозу (низкозамещенная; 10,6%), кроскармелозу натрия (11,0%) и маннит (11,0%). К порошкообразной смеси добавляют гранулирующую жидкость, в результате чего образуется гранулированная масса. Эту массу просеивают во влажном состоянии, затем сушат. После сушки массу просеивают снова. В смесителе для сухих смесей к высушенным гранулам добавляют адипиновую кислоту (39,7%) и тальк (4,4%). Затем порошкообразной смесью заполняют капсулу.

#### Пример 13

##### Способ микронизации

(S,E)-Метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата микронизируют, при этом распределение частиц по размерам предпочтительно определяют как d(0,1) от 0,1 до 5 мкм, d(0,5) от 0,3 до 10 мкм, d(0,95) от 3 до 25 мкм, а интервал размера частиц составляет от 0,1 до 100 мкм.

#### Пример 14

Данные по эффективности и безопасности *in vivo* и гепатопротекторный эффект фармацевтической композиции в форме капсулированной рецептуры

Эффективность и безопасность 6-ти недельного лечения соединением формулы (I) в виде рецептуры в твердой желатиновой капсуле, описанной в примере 2, исследуют на 160 взрослых пациентах с глютеновой болезнью (CeD). Пациентов, которые находятся в клинической и гистологической ремиссии в начале исследования, провоцируют употреблением 3 г глютена в день и рандомизируют для получения плацебо или одной из 3 доз соединения формулы (I), то есть, 10, 50 или 100 мг. Каждое утро после голодания не менее 6 ч пациенты принимают перорально исследуемое лекарство, а затем через 30 мин перед завтраком съедают одно печенье, содержащее 3 г глютена. В течение 6-недельного исследования пациенты должны соблюдать строгую безглютеновую диету (см. фиг. 12).

Глютеновая провокация вызывает умеренное, но статистически значимое повышение аланинаминотрансферазы (ALT) от исходного уровня к шестой 6 неделе в группе плацебо, но это повышение, к удивлению, не наблюдается в любой из групп, получавших соединение формулы (I) в виде твердой желатиновой капсулы, описанной в примере 2. Разница в ALT между каждой группой, получавшей лекарство, и плацебо, статистически значима ( $P < 0,01$  для всех сравнений), что подтверждает защитное действие соединения формулы (I) на печень пациентов с глютеновой болезнью, подвергшихся воздействию глютена. Уровни щелочной фосфатазы (ALP) также показывают аналогичную картину ( $P < 0,05$ ). В группе плацебо значения нормализуются при безглютеновой диете на 10-ой неделе (табл. 1). Обнаружение того, что соединение формулы (I) ингибирует повреждение печени, которое является одним из вызванных глютеном внекишечных проявлений при активной глютеновой болезни (CeD), что отражается в умеренном повышении ALT и ALP (ссылка 3), показывает, что соединение оказывает общее гепатопротекторное действие.

Средние уровни (стандартное отклонение) аланинаминотрансферазы (ALT), аспартатаминотрансферазы (AST) и щелочной фосфатазы (ALP) от исходного уровня к 6 неделе (выборка для оценки безопасности, единицы: ед./л)

	10 мг (N=41)	50 мг (N=41)	100 мг (N=40)	Плацебо (N=38)
<b>ALT</b>				
Исходный уровень	20,5 (7,5)	21,4 (8,3)	26,3 (16,9)	23,8 (10,2)
Неделя 6-ая	20,0 (6,1)	22,2 (9,1)	23,7 (9,3)	28,6 (11,8)
Изменение от исходного уровня	-0,5 (8,1)	0,8 (7,2)	-2,6 (13,4)	4,3 (1,8)
Разница относительно плацебо	-4,4	-3,8	-4,3	-
Значение P	0,0019	0,0069	0,0022	-
Неделя 10-ая (Контроль)	19,7 (5,9)	21,7 (10,2)	23,9 (10,1)	23,9 (10,3)
<b>AST</b>				
Исходный уровень	22,5 (8,7)	22,6 (6,8)	260,8 (11,8)	23,9 (7,2)
Неделя 6-ая	22,5 (5,5)	23,6 (7,0)	26,5 (9,6)	26,3 (6,6)
Изменение от исходного уровня	0 (6,7)	1,0 (5,6)	-0,4 (14,4)	2,1 (6,4)

Разница относительно плацебо	-3,2	-2,2	0,3	-
Значение P	0,0448	0,1423	0,8551	-
Неделя 10-ая (Контроль)	20,6 (5,1)	21,9 (5,7)	24,3 (6,5)	24,1 (8,3)
<b>ALP</b>				
Исходный уровень	60,0 (18,3)	57,8 (15,0)	62,7 (18,7)	63,6 (19,0)
Неделя 6-ая	59,3 (18,5)	57,3 (15,3)	62,3 (22,1)	67,0 (22,9)
Изменение от исходного уровня	-1,0 (5,4)	-0,5 (5,7)	-0,5 (8,4)	3,3 (7,8)
Разница относительно плацебо	-2,6	-2,8	-2,8	-

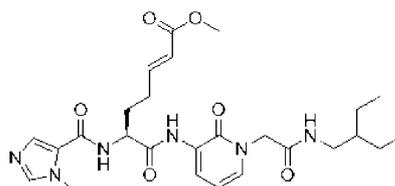
Нормальные интервалы для взрослых женщин/мужчин: ALT, AST (10-35/10-50 ед./л), ALP (35-104/40-129 ед./л)

Ссылки примера 14:

1. Korpimäki S, Kaukinen K, Collin P, et al. Gluten-sensitive hypertransaminasemia in celiac disease: an infrequent and often subclinical finding. *The American journal of gastroenterology* 2011;106:1689-96.
2. Kahaly GJ, Frommer L, Schuppan D. Celiac disease and endocrine autoimmunity - the genetic link. *Autoimmun Rev* 2018;17:1169-75.
3. Lebowitz B, Sanders DS, Green PHR. Coeliac disease. *Lancet* 2018;391:70-81.
4. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut* 2013;62:43-52.
5. Schuppan D, Junker Y, Barisani D. Celiac disease: from pathogenesis to novel therapies. *Gastroenterology* 2009;137:1912-33.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Состав системного действия, содержащий (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат формулы (I):



(I)

или его энантиомер, сольват, гидрат или фармацевтически приемлемую соль, по меньшей мере, один полимерный ингибитор осаждения и, по меньшей мере, один подкислитель, где

по меньшей мере, один полимерный ингибитор осаждения выбирают из группы, состоящей из L-гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, комбинации L-гидроксипропилцеллюлозы и гидроксипропилцеллюлозы, полиэтиленгликоля, поли(этиленоксид)-поли(пропиленоксид)-поли(этиленоксида), поливинилового спирта, поливинилпирролидона, карбоксиметилцеллюлозы, метилцеллюлозы, гидроксиэтилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, этилцеллюлозы, графт-сополимера поливинилкапролактама-поливинилацетата-полиэтиленгликоль и натрий-карбоксиметилцеллюлозы; и

по меньшей мере, один подкислитель выбирают из группы, состоящей из аскорбиновой кислоты, органической дикарбоновой кислоты, такой как щавелевая кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, глутаровая кислота, винная кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, яблочная кислота, адипиновая кислота или глутаминовая кислота, и органической трикарбоновой кислоты, такой как лимонная кислота или гидроцитрат натрия.

2. Состав системного действия по п.1, где состав системного действия представляет собой пероральный состав.

3. Состав системного действия по п.1 или 2, где состав системного действия дополнительно содержит, по меньшей мере, одно связующее.

4. Состав системного действия по п.3, в котором, по меньшей мере, одно связующее выбирают из группы, состоящей из сахара, сахарозы, полисахаридов, кантановой камеди, гуаровой камеди, каррагинана, крахмалов, полученных из пшеницы, кукурузы, риса и картофеля, прежелатинизированного (модифицированного) крахмала, полученного из пшеницы, кукурузы, риса и картофеля, натрия крахмала гликолята, натуральных камедей, аравийской камеди, желатина, трагаканта, производных морских водорослей, альгиновой кислоты, альгината натрия, альгината аммония-кальция, целлюлозы, производных целлюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, L-гидроксипропилцеллюлозы, низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы, метилцеллюлозы, натрий-карбоксиметилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, поливинилпирролидона, повидона К25.

5. Состав системного действия по любому из пп.1-4, в котором частицы (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата имеют распределение частиц по размерам, которое определяют как  $d(0,95) \leq 25$  мкм.

6. Состав системного действия по любому из пп.1-5, где состав системного действия представляет собой таблетку, таблетку с оболочкой, капсулу, порошок или гранулу.

7. Состав системного действия по любому из пп.1-6, где состав системного действия содержит от 1 до 15 мас./мас. подкислителя, от 0,1 до 7 мас./мас. полимерного ингибитора осаждения, где мас./мас. (массовое отношение) указанных соединений рассчитывают относительно массы (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата.

8. Состав системного действия по любому из пп.1-7, где состав содержит от 0,1 до 45 мас.%. (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата, от 3 до 75 мас.% подкислителя, от 2 до 35 мас.% полимерного ингибитора осаждения, от 0 до 12 мас.% связующего, от 2 до 35 мас.% разрыхлителя и от 1 до 9 мас.% смазывающего вещества/глиданта.

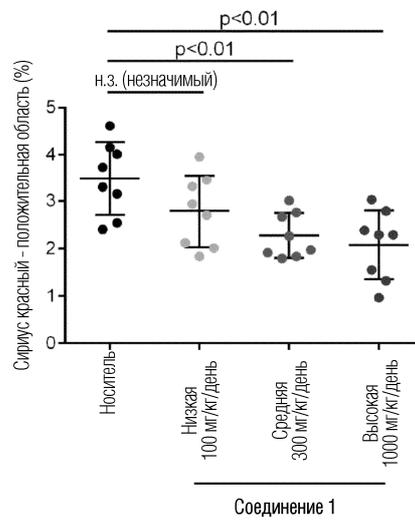
9. Состав системного действия по любому из пп.1-8, где состав системного действия содержит от 0,1 до 45 мас.% (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата, от 3 до 75 мас.% адипиновой кислоты, от 2 до 35 мас.% L-гидроксипропилцеллюлозы и/или гидроксипропилцеллюлозы, от 0 до 12 мас.% повидона К25, от 2 до 35 мас.% кроскармеллозы натрия и от 1 до 9 мас.% талька или диоксида кремния.

10. Применение состава системного действия по любому из пп.1-9 при профилактике и/или лечении заболеваний, связанных с трансглутаминазой 2 (TG2).

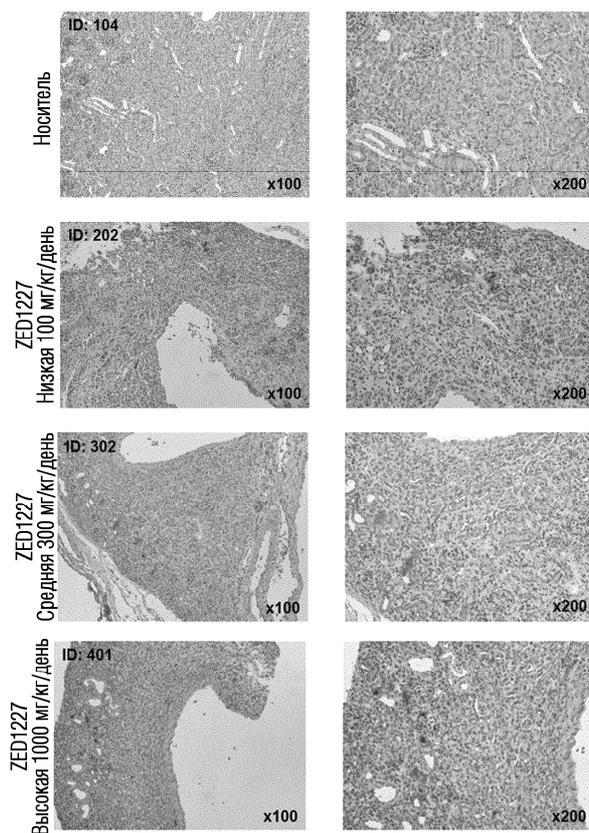
11. Применение по п.10, где связанное с TG2 заболевание выбирают из группы, состоящей из нефропатии, фиброзных заболеваний печени, включая неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD), неалкогольный стеатогепатит (NASH), цирроза, холестатических заболеваний печени, таких как первичный склерозирующий холангит и первичный билиарный холангит, аутоиммунного гепатита, алкогольного стеатогепатита, кистозного фиброза, легочного фиброза, идиопатического легочного фиброза, лучевого поражения легких, мостовидного фиброза, фиброза миокарда, системного склероза, коллаген-индуцированного артрита, ревматоидного артрита, предсердного фиброза, эндомикардиального фиброза, перенесенного инфаркта миокарда, сосудистой ригидности, сосудистой кальцификации, фибропролиферативных заболеваний, повышенного кровяного давления, глиального рубца, артериальной ригидности, артрофиброза, контрактуры Дюпюитрена, келоидного рубца, медиастинального фиброза, миелофиброза, болезни Пейрони, нефрогенного системного фиброза, IgA-нефропатии (IgA-N), массивного прогрессивного фиброза, ретроперитонеального фиброза, системного склероза и адгезивного капсулита, предпочтительно у человека.

12. Применение по п.10 или 11, где связанное с TG2 заболевание выбирают из группы, состоящей из нефропатии, NASH и/или кистозного фиброза.

13. Применение по любому из пп.10-12, где связанное с TG2 заболевание представляет собой фиброз, ассоциируемый с диабетом.

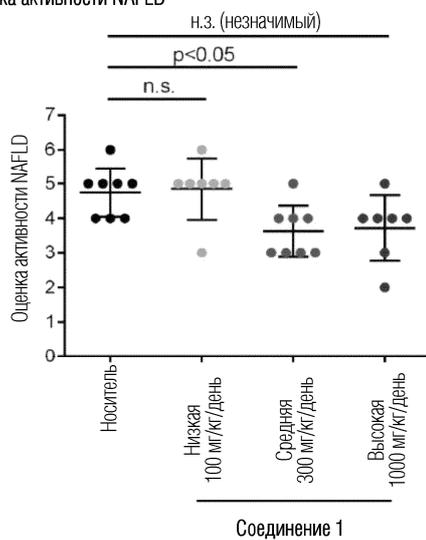


Фиг. 1

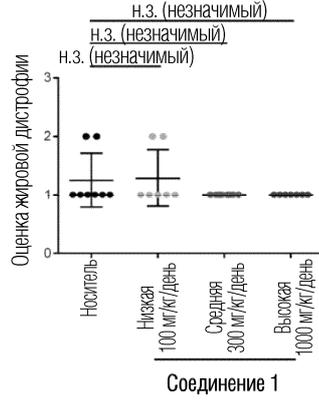


Фиг. 2

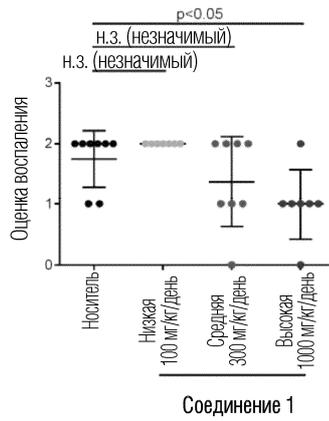
Оценка активности NAFLD



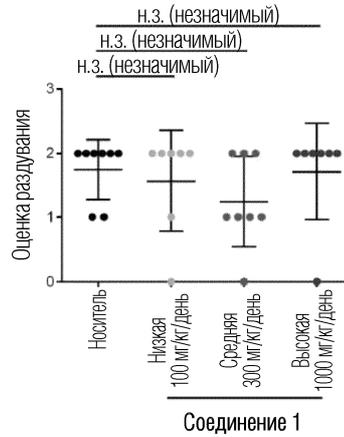
Оценка жировой дистрофии



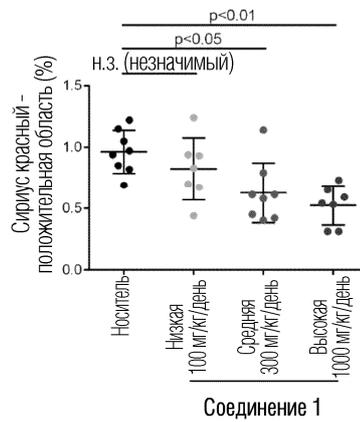
Оценка воспаления



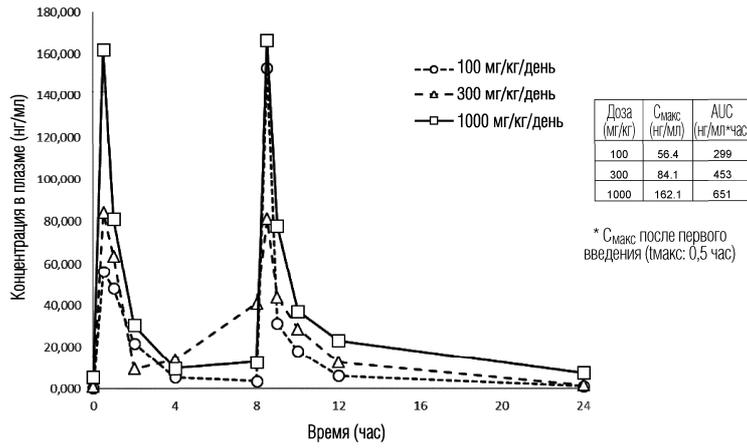
Оценка раздувания



Фиброзная область

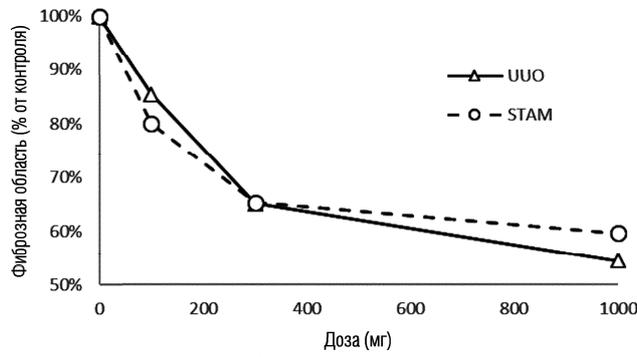


Фиг. 3

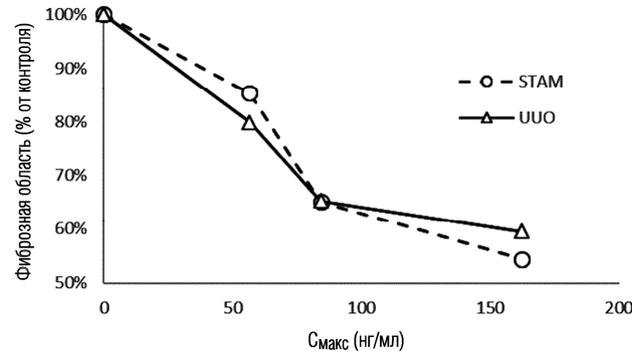


Фиг. 4

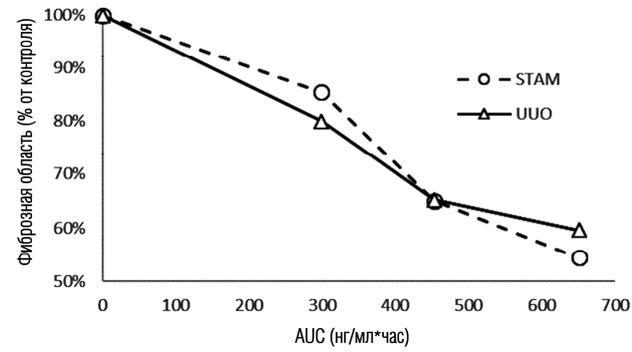
Сокращение фиброзной области относительно дозы



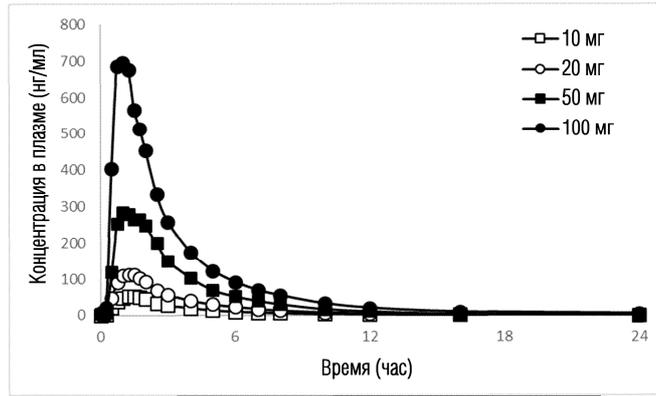
Сокращение фиброзной области относительно  $C_{\text{макс}}$



Сокращение фиброзной области относительно AUC

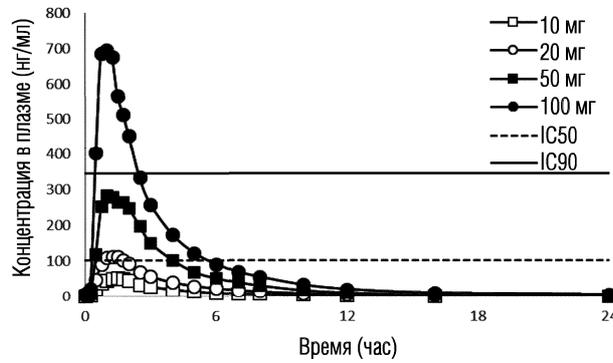


Фиг. 5



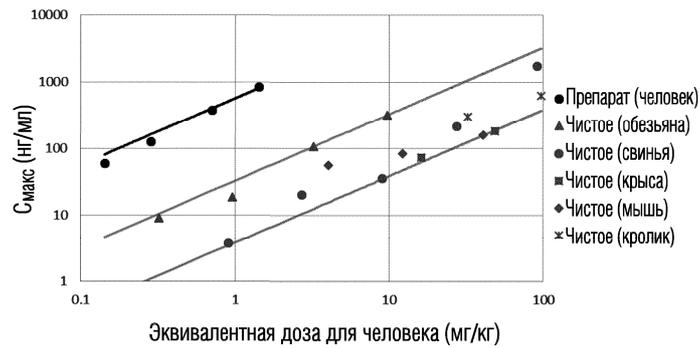
Доза	10 мг	20 мг	50 мг	100 мг
$C_{\text{макс}}$ (нг/мл)*	59.8±19.2	127±45.4	375±229	840±349
$AUC_{0-24}$ (нг/мл*час)*	205±50.3	442±159	1106±694	2211±821
$t_{\text{макс}}$ (час), Медианный интервал	1.00 0.750-2.00	1.25 0.750-2.00	1.00 0.500-2.00	1.13 0.750-2.00

Фиг. 6



Клинические ФК данные (СЕС-2/ВЮ)		$C_{\text{макс}}/IC_{(10-90)}$		
Уровень лекарства	$C_{\text{макс}}$	$IC_{10}$	$IC_{50}$	$IC_{90}$
(= концентрация лекарства на сайте-мишени)		(18 нг/мл)	(101 нг/мл)	(346,2 нг/мл)
10 мг	59,8 нг/мл	3,3	0,6	0,2
20 мг	127,0 нг/мл	7,1	1,3	0,4
50 мг	375,0 нг/мл	20,9	3,7	1,1
100 мг	840,0 нг/мл	46,7	8,3	2,4

Фиг. 7



Фиг. 8

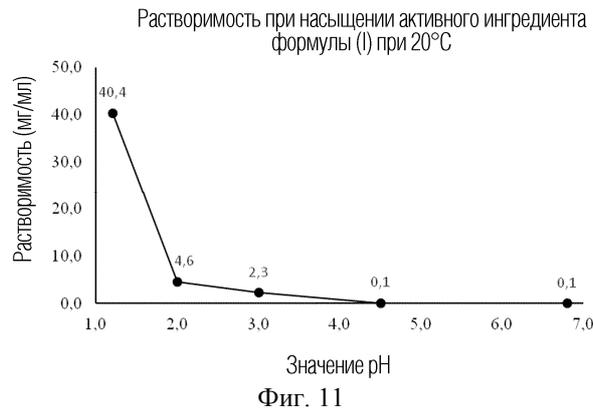
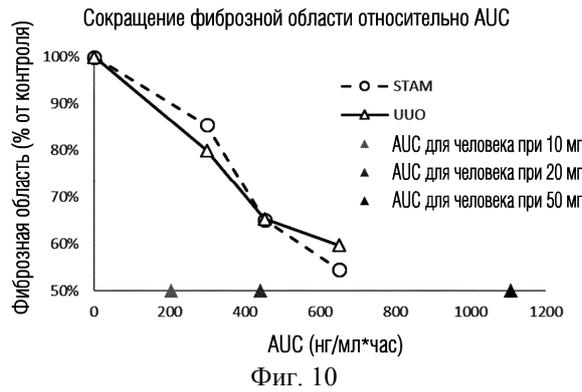
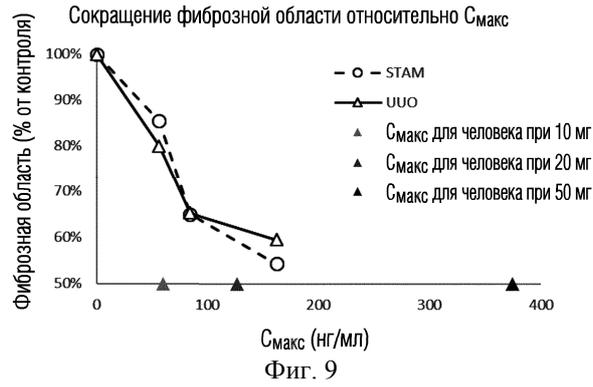


Схема дизайна исследований примера 14

