

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202393229** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2024.07.26

(22) Дата подачи заявки
2022.06.21

(51) Int. Cl. *A61P 9/10* (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)
C07C 51/00 (2006.01)
C07C 233/83 (2006.01)
C07C 309/29 (2006.01)
C07D 207/42 (2006.01)
A61K 31/402 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)

(54) **СОЛИ И СОСТАВЫ ФЕНИЛПИРРОЛАМИНОГУАНИДИНА**

(31) 21180702.9; 21180708.6; 21209855.2

(32) 2021.06.21; 2021.06.21; 2021.11.23

(33) EP

(86) PCT/EP2022/066906

(87) WO 2022/268825 2022.12.29

(71) Заявитель:
СИНАКТ ФАРМА АПС (DK)

(72) Изобретатель:

**Босен Томас, Йонассен Томас
Энгельбрехт Нордкилд, Хойгаард
Бент (DK)**

(74) Представитель:

**Строкова О.В., Гизатуллин Ш.Ф.,
Гизатуллина Е.М., Джермакян Р.В.,
Костюшенкова М.Ю., Угрюмов В.М.,
Христофоров А.А. (RU)**

(57) Настоящее изобретение относится к пероральным составам для доставки в желудок фармацевтически приемлемой соли фенилпирроламиногуанидина.

A1

202393229

202393229

A1

СОЛИ И СОСТАВЫ ФАНИЛПИРРОЛАМИНОГУАНИДИНА

ОПИСАНИЕ

Область техники, к которой относится настоящее изобретение

Настоящее изобретение относится к фармацевтически приемлемым солям AP1189 ((E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидин), которые хорошо растворимы при низком рН, например, обладают растворимостью, равной более 10 мМ при рН, равном 1,2, содержащим их фармацевтическим композициям и твердым пероральным составам, содержащим фармацевтически приемлемую соль AP1189.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

Меланокортиновые (MC) рецепторы (MC1R–MC5R), семейство связанных с белком G рецепторов класса А (GPCR), являются привлекательными терапевтическими мишенями для целого ряда патологических состояний вследствие их широкого распространения и множества физиологических процессов, которые они регулируют. MC1R регулирует вызванный UV излучением загар кожи и другие иммунные ответы вследствие его экспрессии в лейкоцитах. MC2R регулирует выработку кортизола в надпочечниках, а MC5R играет роль в секреции экзокринных желез. MC3R и MC4R оказывают избыточное воздействие на гомеостаз энергии в дополнение к специфическим противовоспалительным воздействиям; а активация MC3R, в частности, защищает от воспаления сустава, такого как артрит, MC4R обеспечивает нейрозащиту при воспалении головного мозга. Соответственно лекарственными средствами MCR можно воздействовать на целый ряд патологических состояний, включая патологические состояния кожи, сердечно-сосудистые патологии, воспаление сустава, ожирение и кахексию.

Периферические MC1R и MC3R можно фармакологически активировать для оказания противовоспалительного воздействия. Эндогенный агонист α -меланоцит-стимулирующего гормона (α MSH), как и другие защитные медиаторы, высвобождается иммунными клетками для противодействия провоспалительным сигналам и тем самым предупреждения чрезмерного повреждения тканей. Наряду с концепцией рассасывания воспаления терапевтическое нацеливание MC1R и MC3R действует путем имитации собственных защитных ресурсов организма и может характеризоваться меньшей нагрузкой от побочных эффектов.

Показанное эффективным при ревматических заболеваниях с начала 1950-х гг., применение гормона кортикотропина или аденокортикотропина (АСТН) прекратилось, когда стали доступны синтетические глюкокортикоиды. Однако обнаружение альтернативного противовоспалительного механизма для АСТН, включающего активацию периферических рецепторов МС в иммунных клетках, восстановило интерес к разработке новых АСТН-подобных молекул, не обладающих стероидогенными эффектами, для лечения заболеваний суставов, таких как подагра или РА (ревматоидный артрит). Ограничение в трансляционной доставке новых лекарственных средств МС наряду с имеющимися в продаже составами АСТН налагается вследствие имеющегося до сих пор отсутствия селективности к рецептору.

Инновационные подходы в разработке лекарственного средства, связанного с белком G рецептора, могли способствовать преодолению этого затруднения. Аллостерическая модуляция заключается в возможности молекулы усиливать (позитивная модуляция) или ослаблять (негативная модуляция) воздействие эндогенного лиганда путем связывания с особым центром рецепторного белка, называемым аллостерическим центром. Ожидается высокая степень селективности, поскольку аллостерические области менее консервативны из пяти МСR и в действительности в настоящее время разрабатываются аллостерические модуляторы МС4R для лечения ожирения.

Другой формирующейся концепцией, привлекающей значительный терапевтический интерес, является смещенный агонизм. Устарелое представление о том, что рецепторы могут существовать в двух специфических конформациях, активной и неактивной, заменено представлением о том, что может существовать множество активных конформаций, каждая из которых вырабатывает индивидуальный сигнал и приводит к многим функциональным результатам. Активация рецептора, а не линейность или статика, проявляется, как высокодинамичный и многомерный процесс, при котором разные молекулы могут индуцировать множество активных конформаций, приводящих к разным воздействиям.

Меланокортиновая терапия путем использования аденокортикотропного гормона (АСТН) или нестероидогенных меланокортиновых пептидов уменьшает протеинурию и поражение клубочков при экспериментальных гломерулярных заболеваниях и вызывает ремиссию нефротического синдрома у пациентов с разными гломерулопатиями, даже стойкими к стероидам.

Фенилпирроламиногуанидины, активные по отношению к МСR, раскрыты в WO 2007/141343.

Малая молекула AP1189 ((E)-N-транс-{3-[1-(2-нитрофенил)-1H-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидин) (или, точнее, N^m-[(E)-[(2E)-3-[1-(2-нитрофенил)-1H-пиррол-2-ил]проп-2-ен-1-илиден]амино]гуанидин) охарактеризован, как смещенный агонист рецепторов MC1R и MC3R, которые не индуцируют каноническую генерацию cAMP, а вызывают фосфорилирование ERK1/2, сигнал, ответственный за проэпифероцитный эффект в первичных макрофагах. Показано, что AP1189 уменьшает высвобождение цитокинов в макрофагах, тогда как AP1189 не вызывает меланогенез в меланоцитах. Показано, что *in vivo* AP1189 оказывает противовоспалительные воздействия при перитоните и ускоряет фазу рассасывания и значительно уменьшает макроскопические и гистологические параметры разрушения суставов при экспериментальном воспалительном артрите. Таким образом, AP1189 представляет собой смещенный двойной агонист для MC1R и MC3R с противовоспалительными характеристиками без влияния на меланогенез.

Всасывание лекарственного средства в желудке обычно составляет небольшую часть общего всасывания дозы лекарственного средства, поскольку желудок обладает небольшой площадью поверхности и лекарственное средство долго в нем не находится. Кроме того, некоторые лекарственные средства ионизируются кислотой в желудке и не очень хорошо всасываются. Некоторые лекарственные средства разлагаются кислотой в желудке, что уменьшает всасывания. Таким образом, кислота в желудке и скорость освобождения желудка могут влиять на доступность и воздействие всех пероральных лекарственных средств.

В настоящее время в клинических исследованиях изучают эффективность AP1189 при заболевании почек iMN (идиопатическая мембранозная нефропатия), при ревматоидном артрите в комбинации с метотрексатом (MTX), а также при остром респираторном дистресс-синдроме (ARDS) у пациентов с COVID19. Составами, используемыми в настоящее время в клинике, являются суспензии, содержащие щелочной инертный наполнитель, затем разработанный ранее состав таблеток с энтеросолюбильным покрытием (направленный на тонкую кишку). Таблетка с энтеросолюбильным покрытием обладает субоптимальным всасыванием и низкой биодоступностью.

Краткое раскрытие настоящего изобретения

Для преодоления разложения при низком pH, включая низкий pH в полости желудка, AP1189 готовили в виде таблетки с энтеросолюбильным покрытием и позднее в виде щелочной суспензии. В настоящее время показано, что подгруппа фармацевтически

приемлемых солей AP1189 хорошо растворимы при низком рН, включая рН, равный 1,2, имитирующий рН в желудке. Например, ацетат и сукцинат AP1189 неожиданно хорошо растворимы при низком рН, а другие солевые формы не обладают такой высокой растворимостью при низком рН (например, тозилаты AP1189).

Поэтому, на основе этих данных в настоящее время показано, что для некоторых фармацевтически приемлемых солей AP1189, включая AP1189 в его солевых формах ацетате и сукцинате, не требуется защита от низкого рН, включая низкой рН в полости желудка, как это старались обеспечить для использовавшихся ранее таблеток с энтеросолюбильным покрытием, и для использующихся в настоящее время щелочных суспензий. Напротив, в настоящее время показано, что твердый пероральный состав немедленного высвобождения обладает намного лучшей биодоступностью, чем таблетка с энтеросолюбильным покрытием и намного лучшей или сравнимой с биодоступностью щелочной суспензии AP1189 и его фармацевтически приемлемых солей и эти соли хорошо растворимы при низком рН. Высокая растворимость при низком рН, например, при рН, равном 1,2, облегчает быстрое высвобождение и всасывание в полости желудка после перорального приема внутрь.

Приготовление AP1189 и его фармацевтически приемлемых солей в виде твердого перорального состава, направляемого в полость желудка, превосходно для имеющих в настоящее время составов сточки зрения улучшения биодоступности и воздействия и обеспечения легкости приема.

Объектом настоящего раскрытия является получение фармацевтически приемлемой соли AP1189 ((E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидин), включая ее таутомерные и стереоизомерные формы, где указанная фармацевтически приемлемая соль обладает высокой растворимостью при низком рН.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтически приемлемая соль AP1189 обладает высокой растворимостью при рН в желудке, например, при рН, равном примерно от 0,5 до 3,5, например, при рН, равном примерно 1,2.

Согласно некоторым вариантам осуществления растворимость указанной фармацевтически приемлемой соли AP1189 равна не менее 10 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 12 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 15 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 20 мМ при рН, равном 1,2 или более. Согласно некоторым вариантам осуществления растворимость указанной фармацевтически приемлемой соли AP1189 равна не менее 10 мМ при рН, равном 1,2. Согласно некоторым вариантам осуществления растворимость указанной фармацевтически приемлемой соли AP1189 равна не менее 15 мМ при рН, равном 1,2. Согласно некоторым вариантам осуществления

растворимость указанной фармацевтически приемлемой соли AP1189 равна не менее 50 мМ при рН, равном 1,2.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтически приемлемая соль AP1189 выбрана из группы, состоящей из следующих:

ацетат AP1189 ((E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидинийацетат; "ацетат AP1189"),

сукцинат AP1189 ((E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидинийсукцинат; "сукцинат AP1189"),

DL-манделат AP1189 ((E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидин-DL-манделат, "DL-манделат AP1189"),

гиппурат AP1189 ((E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидингиппурат; "гиппурат AP1189"),

L-лактат AP1189 ((E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидин-L-лактат; "L-лактат AP1189"),

безилат AP1189 ((E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидинийбезилат, "безилат AP1189"),

оксоглутарат AP1189 ((E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидинийоксоглутарат; "оксоглутарат AP1189"),

формиат AP1189 ((E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидинформиат, "формиат AP1189"),

DL-лактат AP1189 ((E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидин-DL-лактат, "DL-лактат AP1189"),

глутарат AP1189 ((E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидинглутарат; "глутарат AP1189"),

адипат AP1189 ((E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидинадипат, "адипат AP1189"), и

нитрат AP1189 ((E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидинийнитрат; "нитрат AP1189").

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтически приемлемая соль AP1189 выбрана из группы, состоящей из следующих: ацетат AP1189 ((E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидинийацетат) и сукцинат AP1189 ((E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидинийсукцинат).

Объектом настоящего раскрытия также является получение перорального состава, содержащего фармацевтически приемлемую соль AP1189, раскрытую в настоящем изобретении. Согласно некоторым вариантам осуществления указанный пероральный

состав доставляет фармацевтически приемлемую соль AP1189 в основном в полость желудка и обеспечивает всасывание в желудке указанного AP1189.

Согласно некоторым вариантам осуществления пероральный состав, содержащий фармацевтически приемлемую соль AP1189, представляет собой твердую пероральную дозированную форму. Согласно некоторым вариантам осуществления пероральный состав, содержащий фармацевтически приемлемую соль AP1189, представляет собой твердую пероральную дозированную форму немедленного высвобождения.

Объектом настоящего раскрытия также является получение перорального состава, содержащего фармацевтически приемлемую соль AP1189 для применения для лечения заболевания или нарушения, включая заболевание почек, артритное заболевание, вирусное заболевание или нарушение, сердечно-сосудистое заболевание и/или атеросклероз и системные воспалительные нарушения.

Описание фигур

Фигура 1: Зависимость среднего значения концентрации AP1189 в плазме от времени для средств лечения. Средство лечения А (квадратики): ацетат AP1189, порошок в суспензии. Средство лечения В (треугольники): ацетат AP1189, состав таблетки с энтеросолюбильным покрытием, натошак. Средство лечения С (кружки): ацетат AP1189, состав таблетки с энтеросолюбильным покрытием, после приема пищи. См. пример 5.

Фигура 2: Зависимость среднего значения концентрации AP1189 в плазме (нг/мл) от времени. День 1 (кружки). День 7 (треугольники). День 14 (квадратики) (таблетки с энтеросолюбильным покрытием). См. пример 6.

Фигура 3: Зависимость AUC₀₋₂₄ (концентрация AP1189 в плазме) от состава (ацетат AP1189, пероральная суспензия, щелочная; ацетат AP1189, таблетка немедленного высвобождения "AP1189" и сукцинат AP1189, таблетка немедленного высвобождения "SP1189"). Объединены данные для дня 1 и 5. См. пример 8.

Фигура 4: Зависимость C_{max} (концентрация AP1189 в плазме) от состава (ацетат AP1189 пероральная суспензия, щелочная; ацетат AP1189 таблетка немедленного высвобождения "AP1189" и сукцинат AP1189 таблетка немедленного высвобождения "SP1189"). Объединены данные для дня 1 и 5. См. пример 8.

Фигура 5: Зависимость концентрации AP1189 в плазме от времени 0 – 24 ч. Данные приведены для ацетата AP1189, пероральная суспензия, щелочная; ацетата AP1189, таблетка немедленного высвобождения "AP1189" и сукцината AP1189, таблетка немедленного высвобождения "SP1189". См. пример 9.

Определения

Термин "фармацевтически приемлемое производное" в настоящем контексте включает фармацевтически приемлемые соли, что указывает на соль, которая не является вредной для субъектов. Такие соли включают фармацевтически приемлемые соли присоединения с основанием или кислотой, а также фармацевтически приемлемые соли металлов, соли аммония и алкилированные соли аммония. Фармацевтически приемлемое производное также включает сложные эфиры и пролекарства или другие прекурсоры соединения, которое могут подвергнуться биологическому метаболизму с образованием активного соединения или кристаллических форм соединения.

Фармацевтически приемлемую соль AP1189 считают хорошо растворимой при низком pH согласно настоящему раскрытию, если растворимость фармацевтически приемлемой соли AP1189 равна не менее 10 мМ при pH, равном 1,2, например, не менее 12 мМ при pH, равном 1,2, например, не менее 15 мМ при pH, равном 1,2, например, не менее 20 мМ при pH, равном 1,2.

Указание на фармацевтически приемлемую соль AP1189 ((E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидин), включая ее таутомерные и изомерные формы, включает указание на аморфные формы и также на любые полиморфные (кристаллические) формы таких солей. Специалист в данной области техники знает, как получить полиморфные формы солей AP1189. Полиморфные формы фармацевтически приемлемых солей AP1189 раскрыты в РСТ/EP2022/066884.

Термин "фармацевтически эффективное количество" соединения при использовании в настоящем изобретении означает количество, достаточное для излечения, облегчения, предупреждения, уменьшения опасности или частичной остановки клинических проявлений данного заболевания или нарушения и его осложнений. Достаточное для этого количество определяется, как "терапевтически эффективное количество". Эффективные количества для каждой цели зависят от тяжести заболевания или поражения, а также массы и общего состояния здоровья субъекта. Следует понимать, что определение подходящей дозировки можно провести с помощью стандартных экспериментов путем построения матрицы значений и исследования разных значений в матрице, что входит в общую подготовку врача или ветеринара.

Термины "лечение" и "лечить" при использовании в настоящем изобретении означает лечение и уход за субъектом для борьбы с патологическим состоянием, заболеванием или нарушением. Термин включает полный спектр средств лечения для данного патологического состояния, от которого страдает субъект. Проходящим лечение субъектом предпочтительно является млекопитающее, в частности, человек. Лечение

животных, таких как мыши, крысы, собаки, кошки, лошади, коровы, овцы и свиньи, также входит в объем настоящего контекста. Проходящие лечение субъекты могут быть разных возрастов.

"Артритное заболевание" при использовании в настоящем изобретении означает воспалительное заболевание, которое проявляется в виде воспаления сустава. Оно также известно, как артрит.

pH Является характеристикой кислотности или щелочности раствора, или представляет собой отрицательный логарифм концентрации иона водорода в растворе. Чем выше концентрация иона водорода, тем более кислым является раствор, что выражается меньшим значением pH. Чем ниже концентрация иона водорода, тем более щелочным является раствор, что выражается более высоким значением pH. Шкала pH находится в диапазоне от 1 (сильно кислая среда) до 7 (нейтральная среда), до 14 (сильно щелочная среда).

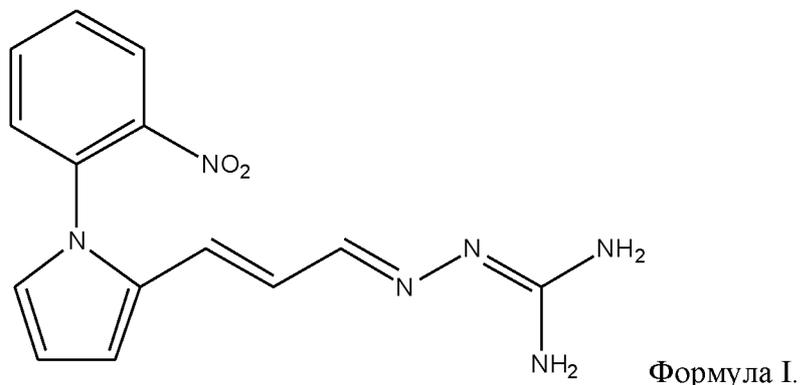
Термины "приблизительно" и "примерно" при использовании в настоящем изобретении являются синонимами. Согласно некоторым вариантам осуществления "приблизительно" и "примерно" означают указанное количество, значение или продолжительность $\pm 5\%$, $\pm 4,5\%$, $\pm 4\%$, $\pm 3,5\%$, $\pm 3\%$, $\pm 2,5\%$, $\pm 2\%$, $\pm 1,75\%$, $\pm 1,5\%$, $\pm 1,25\%$, $\pm 1\%$, $\pm 0,9\%$, $\pm 0,8\%$, $\pm 0,7\%$, $\pm 0,6\%$, $\pm 0,5\%$, $\pm 0,4\%$, $\pm 0,3\%$, $\pm 0,2\%$, $\pm 0,1\%$, $\pm 0,09\%$, $\pm 0,08\%$, $\pm 0,07\%$, $\pm 0,06\%$, $\pm 0,05\%$, $\pm 0,04\%$, $\pm 0,03\%$, $\pm 0,02\%$ или $\pm 0,01\%$. Согласно некоторым вариантам осуществления "приблизительно" и "примерно" означают указанное количество, значение или продолжительность $\pm 2,5\%$, $\pm 2\%$, $\pm 1,75\%$, $\pm 1,5\%$, $\pm 1,25\%$, $\pm 1\%$, $\pm 0,9\%$, $\pm 0,8\%$, $\pm 0,7\%$, $\pm 0,6\%$, $\pm 0,5\%$. Согласно некоторым вариантам осуществления "приблизительно" и "примерно" означают указанное количество, значение или продолжительность $\pm 1\%$. Согласно некоторым вариантам осуществления "приблизительно" и "примерно" означают указанное количество, значение или продолжительность $\pm 0,5\%$. Согласно некоторым вариантам осуществления "приблизительно" и "примерно" означают указанное количество, значение или продолжительность $\pm 0,1\%$.

Подробное раскрытие настоящего изобретения

Соединения согласно настоящему раскрытию

Настоящее раскрытие относится к особым солевым формам фенилпирроламиногуанидинов. "Соединение согласно настоящему раскрытию" означает соединение, определенное ниже в настоящем изобретении.

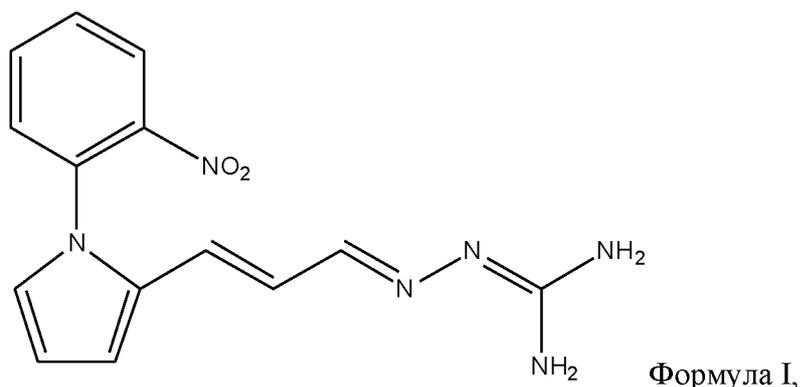
AP1189 ((E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидин) обладает химической структурой формулы I, включая его таутомерные и изомерные формы:



Согласно некоторым вариантам осуществления соединение представляет собой N"-[(E)-[(2E)-3-[1-(2-нитрофенил)-1Н-пиррол-2-ил]проп-2-ен-1-илиден]амино]гуанидин или его фармацевтически приемлемую соль, определенную по всему настоящему изобретению.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего раскрытия соединение согласно настоящему раскрытию представляет собой фармацевтически приемлемую соль AP1189.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего раскрытия предлагается фармацевтически приемлемая соль AP1189 ((E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидин) формулы I:



включая ее таутомерные и изомерные формы, которая растворима при низком pH, например, хорошо растворима при низком pH.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего раскрытия предлагается фармацевтически приемлемая соль AP1189 которая растворима при низком pH (например, в кислой среде).

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего раскрытия предлагается фармацевтически приемлемая соль AP1189, которая хорошо растворима при

низком рН (например, в кислой среде), такая как фармацевтически приемлемая соль AP1189, которая обладает высокой растворимостью при низком рН.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего раскрытия предлагается фармацевтически приемлемая соль AP1189 ((E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидин), включая ее таутомерные и изомерные формы, где указанная фармацевтически приемлемая соль обладает высокой растворимостью при низком рН.

Согласно некоторым вариантам осуществления указанная фармацевтически приемлемая соль AP1189 обладает высокой растворимостью при низком рН.

Согласно некоторым вариантам осуществления указанная фармацевтически приемлемая соль AP1189 обладает высокой растворимостью при рН в желудке.

Указание на "высокую растворимость" согласно некоторым вариантам осуществления означает "хорошо растворима".

Указание на желудочный рН в настоящем изобретении означает рН в желудке (желудочного сока, кислоты желудочного сока), рН, равный примерно от 1 до 3. Хлористоводородная кислота вырабатывается париетальными клетками желудка для уничтожения или замедления роста некоторых бактерий и для облегчения денатурации белков при их попадании в желудочно-кишечный тракт. Выработка кислоты желудочного сока регулируется с помощью системы с обратной связью для увеличения выработки при необходимости, например, после еды. Другие клетки желудка вырабатывают бикарбонат, основания для буферного воздействия на жидкость, обеспечивая регулирование рН. Эти клетки также вырабатывают слизь - вязкий барьер для предупреждения повреждения желудка кислотой желудочного сока. Значение рН кислоты желудочного сока равно от 1,5 до 3,5 в просвете желудка человека, этот уровень поддерживается протонной помпой H^+/K^+ ATPase. Уровень рН увеличивается при попадании пищи в желудок (вплоть до рН 6), но повторно снижается при проглатывании, когда в желудке вырабатывается кислота.

Согласно некоторым вариантам осуществления указанная фармацевтически приемлемая соль AP1189 растворима при рН, равном от 1 до 3, например, при рН, равном от 0,5 до 3,5. Согласно некоторым вариантам осуществления указанная фармацевтически приемлемая соль AP1189 растворима при рН, равном примерно 1,2.

Согласно некоторым вариантам осуществления указанная фармацевтически приемлемая соль AP1189 обладает высокой растворимостью при рН, равном от 1 до 3, например, при рН, равном от 0,5 до 3,5.

Согласно некоторым вариантам осуществления указанная фармацевтически приемлемая соль AP1189 обладает высокой растворимостью при рН, равном примерно 1,2.

Согласно некоторым вариантам осуществления указанная фармацевтически приемлемая соль AP1189 обладает высокой растворимостью при рН, равном 1,2.

Согласно некоторым вариантам осуществления указанная фармацевтически приемлемая соль AP1189 обладает высокой растворимостью в кислой среде. Согласно некоторым вариантам осуществления указанная фармацевтически приемлемая соль AP1189 хорошо растворима в кислой среде.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего раскрытия предлагается фармацевтически приемлемая соль AP1189 ((E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидин), включая ее таутомерные и изомерные формы, которая хорошо растворима при низком рН.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтически приемлемую соль AP1189 считают растворимой или растворимой при низком рН, когда она обладает растворимостью, равной некоторой концентрации или превышающей ее (мМ) при низком рН, например, в кислой среде, например, при рН, равном примерно 1,2.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего раскрытия предлагается фармацевтически приемлемая соль AP1189 ((E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидин), включая ее таутомерные и изомерные формы, которая обладает растворимостью, равной не менее 10 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 11 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 12 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 13 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 14 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 15 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 16 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 17 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 18 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 19 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 20 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 25 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 30 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 35 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 40 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 45 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 50 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 60 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 70 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 80 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 90 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 100 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 110 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 120 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 130 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 140 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 150 мМ при рН, равном 1,2,

например, не менее 175 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 200 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 250 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 300 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 350 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 400 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 450 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 500 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 550 мМ при рН, равном 1,2.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего раскрытия предлагается фармацевтически приемлемая соль AP1189 ((E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидин), включая ее таутомерные и изомерные формы, которая обладает растворимостью, равной не менее 10 мМ при рН, равном от 1 до 3, например, при рН, равном от 0,5 до 3,5.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего раскрытия предлагается фармацевтически приемлемая соль AP1189 ((E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидин), включая ее таутомерные и изомерные формы, которая обладает растворимостью, равной не менее 10 мМ при рН, равном 1,2.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего раскрытия предлагается фармацевтически приемлемая соль AP1189 ((E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидин), включая ее таутомерные и изомерные формы, которая обладает растворимостью, равной не менее 15 мМ при рН, равном от 1 до 3, например, при рН, равном от 0,5 до 3,5.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего раскрытия предлагается фармацевтически приемлемая соль AP1189 ((E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидин), включая ее таутомерные и изомерные формы, которая обладает растворимостью, равной не менее 15 мМ при рН, равном 1,2.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего раскрытия предлагается фармацевтически приемлемая соль AP1189 ((E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидин), включая ее таутомерные и изомерные формы, которая обладает растворимостью, равной от ≥ 15 мМ до < 50 мМ при рН, равном от 1 до 3, например, при рН, равном от 0,5 до 3,5.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего раскрытия предлагается фармацевтически приемлемая соль AP1189 ((E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидин), включая ее таутомерные и изомерные формы, которая обладает растворимостью, равной от ≥ 15 мМ до < 50 мМ при рН, равном 1,2.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего раскрытия предлагается фармацевтически приемлемая соль AP1189 ((E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидин), включая ее таутомерные и изомерные формы,

которая обладает растворимостью, равной ≥ 50 мМ при рН, равном от 1 до 3, например, при рН, равном от 0,5 до 3,5.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего раскрытия предлагается фармацевтически приемлемая соль AP1189 ((E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидин), включая ее таутомерные и изомерные формы, которая обладает растворимостью, равной ≥ 50 мМ при рН, равном 1,2.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего раскрытия предлагается фармацевтически приемлемая соль AP1189 ((E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидин), включая ее таутомерные и изомерные формы, которая обладает растворимостью, равной не менее 25 мг/мл при рН, равном 1,2, например, не менее 50 мг/мл при рН, равном 1,2, например, не менее 75 мг/мл при рН, равном 1,2, например, не менее 100 мг/мл при рН, равном 1,2, например, не менее 125 мг/мл при рН, равном 1,2, например, не менее 150 мг/мл при рН, равном 1,2, например, не менее 175 мг/мл при рН, равном 1,2, например, не менее 200 мг/мл при рН, равном 1,2.

Авторы настоящего изобретения неожиданно установили, что подмножество фармацевтически приемлемых солей AP1189 хорошо растворимо при низком рН.

В частности, авторы настоящего изобретения неожиданно установили, что ацетат AP1189, сукцинат AP1189, DL-манделат AP1189, гиппурат AP1189, L-лактат AP1189, безилат AP1189, оксоглутарат AP1189, формиат AP1189, DL-лактат AP1189, глутарат AP1189 и адипат AP1189 хорошо растворимы при низком рН, например, хорошо растворимы при рН, равном 1,2. Напротив, например, тозилат AP1189 заметно менее растворим при низком рН.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего раскрытия фармацевтически приемлемая соль AP1189 обладает более высокой растворимостью при низком рН например, при рН, равном 1,2, чем фумарат AP1189 и/или тозилат AP1189, и/или нападизилат AP1189, и/или эзилат AP1189, и/или эдизилат AP1189, и/или цикламат AP1189, и/или оксалат AP1189, и/или (+)-камфор-10-сульфонат AP1189.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего раскрытия фармацевтически приемлемая соль AP1189 обладает более высокой растворимостью при низком рН например, при рН, равном 1,2, чем тозилат AP1189.

Растворимые соли AP1189

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтически приемлемая соль AP1189 выбрана из группы, состоящей из следующих:

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидинийацетат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы;

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидинийсукцинат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы;

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидин-DL-манделат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы;

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидингиппурат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы;

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидин-L-лактат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы;

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидинийбезилат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы;

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидинийоксоглутарат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы;

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидинформиат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы;

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидин-DL-лактат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы;

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидинглутарат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы;

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидинадипат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы; и

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидинийнитрат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего раскрытия растворимость соли AP1189 равна не менее 15 мМ при низком рН, например, при рН, равном от 1 до 3, например, при рН, равном от 0,5 до 3,5, например, при рН, равном 1,2.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтически приемлемая соль AP1189 выбрана из группы, состоящей из следующих:

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидинийацетат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы;

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидинийсукцинат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы;

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидин-DL-манделат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы;

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидингиппурат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы; и

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидин-L-лактат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы.

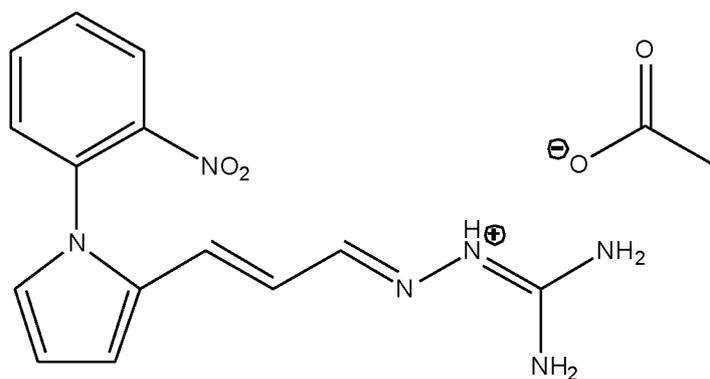
Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего раскрытия растворимость соли AP1189 равна не менее 50 мМ при низком рН, например, при рН, равном от 1 до 3, например, при рН, равном от 0,5 до 3,5, например, при рН, равном 1,2.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтически приемлемая соль AP1189 согласно настоящему раскрытию является кристаллической или полиморфной формой фармацевтически приемлемой соли AP1189, выбранной из группы, состоящей из следующих: ацетат AP1189, сукцинат AP1189, DL-манделат AP1189, гиппурат AP1189, L-лактат AP1189, безилат AP1189, оксоглутарат AP1189, формиат AP1189, DL-лактат AP1189, глутарат AP1189, адипат AP1189 и нитрат AP1189. Полиморфные формы получены и раскрыты в РСТ/EP2022/066884, раскрытие которого включено в настоящий документ посредством ссылки.

Ацетат AP1189

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтически приемлемая соль AP1189 представляет собой (E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидинийацетат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы (ацетат AP1189).

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего раскрытия предлагается ацетат AP1189 ((E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидин), формулы II:



Формула II,

включая его таутомерные и стереоизомерные формы.

Согласно некоторым вариантам осуществления указанный ацетат AP1189 обладает высокой растворимостью при низком рН, например, высокой растворимостью при рН, равном примерно от 0,5 до 3,5, например, примерно от 1 до 3, например, высокой растворимостью при рН, равном примерно 1,2.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего раскрытия растворимость ацетата AP1189 равна не менее 50 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 60 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 70 мМ при рН, равном 1,2,

например, не менее 80 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 90 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 100 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 110 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 120 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 130 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 140 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 150 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 175 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 200 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 250 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 300 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 350 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 400 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 450 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 500 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 550 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 600 мМ при рН, равном 1,2.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего раскрытия растворимость ацетата AP1189 равна примерно $617 \text{ мМ} \pm 200 \text{ мМ}$ при рН, равном 1,2. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего раскрытия растворимость ацетата AP1189 равна примерно $617 \text{ мМ} \pm 100 \text{ мМ}$ при рН, равном 1,2. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего раскрытия растворимость ацетата AP1189 равна примерно $617 \text{ мМ} \pm 50 \text{ мМ}$ при рН, равном 1,2.

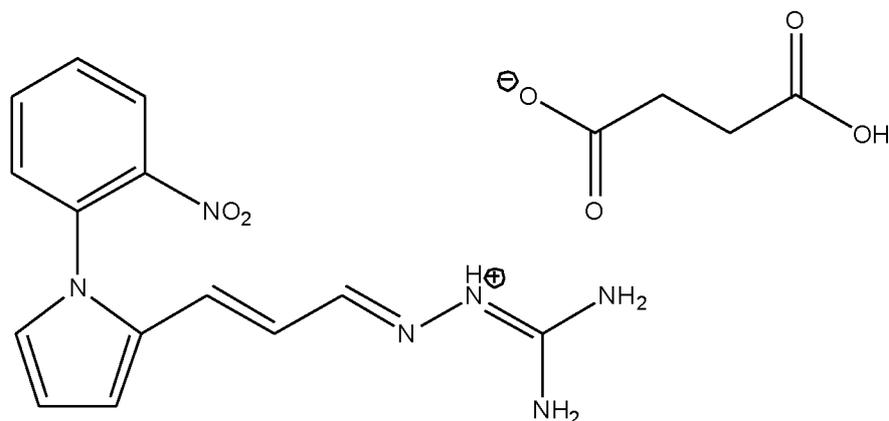
Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего раскрытия растворимость ацетата AP1189 равна не менее 25 мг/мл при рН, равном 1,2, например, не менее 50 мг/мл при рН, равном 1,2, например, не менее 75 мг/мл при рН, равном 1,2, например, не менее 100 мг/мл при рН, равном 1,2, например, не менее 125 мг/мл при рН, равном 1,2, например, не менее 150 мг/мл при рН, равном 1,2, например, не менее 175 мг/мл при рН, равном 1,2, например, не менее 200 мг/мл при рН, равном 1,2.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего раскрытия растворимость ацетата AP1189 равна примерно $223 \text{ мг/мл} \pm 100 \text{ мг/мл}$ при рН, равном 1,2. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего раскрытия растворимость ацетата AP1189 равна примерно $223 \text{ мг/мл} \pm 75 \text{ мг/мл}$ при рН, равном 1,2. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего раскрытия растворимость ацетата AP1189 равна примерно $223 \text{ мг/мл} \pm 50 \text{ мг/мл}$ при рН, равном 1,2. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего раскрытия растворимость ацетата AP1189 равна примерно $223 \text{ мг/мл} \pm 25 \text{ мг/мл}$ при рН, равном 1,2.

Сукцинат AP1189

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтически приемлемая соль AP1189 представляет собой (E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидинийсукцинат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы (сукцинат AP1189, SP1189).

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего раскрытия предлагается сукцинат AP1189 ((E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидин), формулы III:



Формула III,

включая его таутомерные и стереоизомерные формы.

Согласно некоторым вариантам осуществления указанный сукцинат AP1189 обладает высокой растворимостью при низком pH, например, высокой растворимостью при pH, равном примерно от 0,5 до 3,5, например, примерно от 1 до 3, например, высокой растворимостью при pH, равном примерно 1,2.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего раскрытия растворимость сукцината AP1189 равна не менее 20 мМ при pH, равном 1,2, например, не менее 30 мМ при pH, равном 1,2, например, не менее 35 мМ при pH, равном 1,2, например, не менее 40 мМ при pH, равном 1,2, например, не менее 50 мМ при pH, равном 1,2, например, не менее 60 мМ при pH, равном 1,2, например, не менее 70 мМ при pH, равном 1,2, например, не менее 80 мМ при pH, равном 1,2, например, не менее 90 мМ при pH, равном 1,2, например, не менее 100 мМ при pH, равном 1,2, например, не менее 110 мМ при pH, равном 1,2, например, не менее 120 мМ при pH, равном 1,2, например, не менее 130 мМ при pH, равном 1,2, например, не менее 140 мМ при pH, равном 1,2, например, не менее 150 мМ при pH, равном 1,2, например, не менее 175 мМ при pH, равном 1,2, например, не менее 200 мМ при pH, равном 1,2, например, не менее 250 мМ при pH, равном 1,2, например, не менее 300 мМ при pH, равном 1,2, например, не менее 350 мМ при pH, равном 1,2, например, не менее 400 мМ при pH, равном 1,2, например, не менее 450 мМ при pH, равном 1,2, например, не менее 500 мМ при pH, равном 1,2, например, не менее 550 мМ при pH, равном 1,2.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего раскрытия растворимость сукцината AP1189 равна примерно 593 мМ ± 200 мМ при pH, равном 1,2. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего раскрытия растворимость сукцината AP1189 равна примерно 593 мМ ± 100 мМ при pH, равном 1,2. Согласно

некоторым вариантам осуществления настоящего раскрытия растворимость сукцината AP1189 равна примерно $593 \text{ мМ} \pm 50 \text{ мМ}$ при рН, равном 1,2.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего раскрытия растворимость сукцината AP1189 равна не менее 25 мг/мл при рН, равном 1,2, например, не менее 50 мг/мл при рН, равном 1,2, например, не менее 75 мг/мл при рН, равном 1,2, например, не менее 100 мг/мл при рН, равном 1,2, например, не менее 125 мг/мл при рН, равном 1,2, например, не менее 150 мг/мл при рН, равном 1,2, например, не менее 175 мг/мл при рН, равном 1,2, например, не менее 200 мг/мл при рН, равном 1,2.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего раскрытия растворимость сукцината AP1189 равна примерно $245 \text{ мг/мл} \pm 100 \text{ мг/мл}$ при рН, равном 1,2. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего раскрытия растворимость сукцината AP1189 равна примерно $245 \text{ мг/мл} \pm 75 \text{ мг/мл}$ при рН, равном 1,2. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего раскрытия растворимость сукцината AP1189 равна примерно $245 \text{ мг/мл} \pm 50 \text{ мг/мл}$ при рН, равном 1,2. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего раскрытия растворимость сукцината AP1189 равна примерно $245 \text{ мг/мл} \pm 25 \text{ мг/мл}$ при рН, равном 1,2.

Фармацевтические композиции

Объектом настоящего раскрытия также является получение фармацевтической композиции, содержащей фармацевтически приемлемую соль (E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидина, включая ее таутомерные и стереоизомерные формы (AP1189).

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит соединение, выбранное из группы, состоящей из следующих:

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидинийацетат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы;

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидинийсукцинат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы;

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидин-DL-манделат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы;

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидингиппурат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы;

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидин-L-лактат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы;

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидинийбезилат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы;

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидинийоксоглутарат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы;

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидинформиат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы;

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидин-DL-лактат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы;

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидинглутарат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы;

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидинадипат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы; и

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидинийнитрат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит соединение, выбранное из группы, состоящей из следующих:

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидинийацетат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы;

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидинийсукцинат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы;

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидин-DL-манделат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы;

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидингиппурат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы; и

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидин-L-лактат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит (E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидинийацетат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы (ацетат AP1189).

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит (E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидинийсукцинат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы (сукцинат AP1189, "SP1189").

Термины "композиция" и "фармацевтическая композиция" можно использовать в настоящем изобретении взаимозаменяемым образом.

Объектом настоящего раскрытия также является получение разовой дозированной формы фармацевтической композиции, содержащей фармацевтически приемлемую соль (E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидина (AP1189).

Согласно некоторым вариантам осуществления разовая дозированная форма содержит фармацевтическую композицию, содержащую фармацевтически приемлемую соль AP1189, выбранную из группы, состоящей из следующих: ацетат AP1189, сукцинат AP1189, DL-манделат AP1189, гиппурат AP1189, L-лактат AP1189, безилат AP1189, оксоглутарат AP1189, формиат AP1189, DL-лактат AP1189, глутарат AP1189, адипат AP1189 и нитрат AP1189.

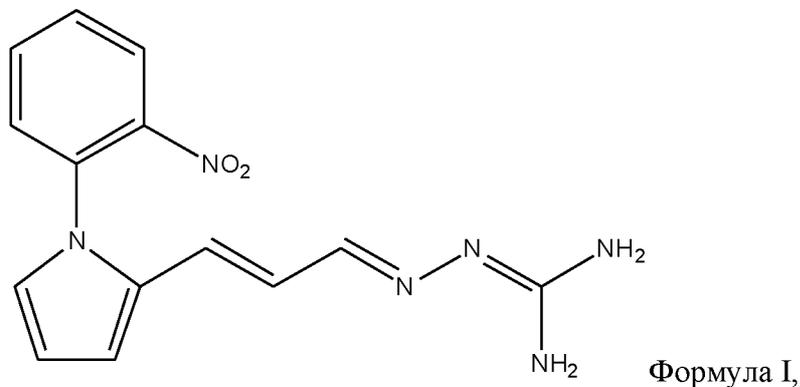
Согласно некоторым вариантам осуществления разовая дозированная форма содержит фармацевтическую композицию, содержащую (E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидинийацетат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы (ацетат AP1189).

Согласно некоторым вариантам осуществления разовая дозированная форма содержит фармацевтическую композицию, содержащую (E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидинийсукцинат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы (сукцинат AP1189, SP1189).

Пероральный состав

Объектом настоящего раскрытия является получение перорального состава, содержащего растворимую форму AP1189 или его фармацевтически приемлемую соль, которая растворима при низком pH, например, обладает высокой растворимостью при низком pH.

Объектом настоящего раскрытия является получение перорального состава, содержащего фармацевтически приемлемую соль AP1189 ((E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидин) формулы I:



включая ее таутомерные и стереоизомерные формы, где указанная фармацевтически приемлемая соль растворима при низком pH, например, обладает высокой растворимостью при низком pH.

Также раскрыт пероральный состав, содержащий фармацевтически приемлемую соль AP1189 ((E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидин), включая ее таутомерные и стереоизомерные формы, где указанная фармацевтически приемлемая соль растворима при низком рН, например, обладает высокой растворимостью при низком рН и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель.

Согласно некоторым вариантам осуществления указанный пероральный состав содержит фармацевтически приемлемую соль AP1189 ((E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидин), включая ее таутомерные и стереоизомерные формы, где указанная фармацевтически приемлемая соль обладает растворимостью, равной не менее 10 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 11 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 12 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 13 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 14 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 15 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 16 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 17 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 18 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 19 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 20 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 25 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 30 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 35 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 40 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 50 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 60 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 70 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 80 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 90 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 100 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 110 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 120 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 130 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 140 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 150 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 175 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 200 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 250 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 300 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 350 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 400 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 450 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 500 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 550 мМ при рН, равном 1,2.

Согласно некоторым вариантам осуществления указанный пероральный состав содержит фармацевтически приемлемую соль AP1189 ((E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидин), включая ее таутомерные и стереоизомерные формы, где указанная фармацевтически приемлемая соль обладает растворимостью, равной не менее 10 мМ при рН, равном 1,2; например, не менее 15 мМ при рН, равном 1,2,

например, растворимостью, равной от ≥ 15 до < 50 мМ при рН, равном 1,2, например, растворимостью, равной ≥ 50 мМ.

Согласно некоторым вариантам осуществления указанный пероральный состав содержит фармацевтически приемлемую соль AP1189 ((E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидин), включая ее таутомерные и стереоизомерные формы, где указанная фармацевтически приемлемая соль обладает растворимостью, равной не менее 25 мг/мл при рН, равном 1,2, например, не менее 50 мг/мл при рН, равном 1,2, например, не менее 75 мг/мл при рН, равном 1,2, например, не менее 100 мг/мл при рН, равном 1,2, например, не менее 125 мг/мл при рН, равном 1,2, например, не менее 150 мг/мл при рН, равном 1,2, например, не менее 175 мг/мл при рН, равном 1,2, например, не менее 200 мг/мл при рН, равном 1,2.

Объектом настоящего раскрытия также является получение перорального состава, содержащего фармацевтически приемлемую соль AP1189, выбранную из группы, состоящей из следующих:

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидинийацетат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы;

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидинийсукцинат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы;

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидин-DL-манделат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы;

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидингиппурат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы;

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидин-L-лактат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы;

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидинийбезилат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы;

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидинийоксоглутарат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы;

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидинформиат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы;

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидин-DL-лактат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы;

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидинглутарат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы;

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидинадипат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы; и

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидинийнитрат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы;

и необязательно по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель.

Объектом настоящего раскрытия также является получение перорального состава, содержащего фармацевтически приемлемую соль AP1189, выбранную из группы, состоящей из следующих:

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидинийацетат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы;

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидинийсукцинат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы;

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидин-DL-манделат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы;

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидингиппурат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы; и

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидин-L-лактат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы;

и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель.

Объектом настоящего раскрытия также является получение перорального состава, содержащего (E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидинийацетат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы (ацетат AP1189), и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель.

Объектом настоящего раскрытия также является получение перорального состава, содержащего (E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидинийсукцинат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы (сукцинат AP1189, SP1189), и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель.

Согласно некоторым вариантам осуществления указанный пероральный состав доставляет указанную фармацевтически приемлемую соль AP1189 в полость желудка (или желудок). Согласно некоторым вариантам осуществления указанный пероральный состав в первую очередь или преимущественно доставляет указанную фармацевтически приемлемую соль AP1189 в полость желудка (или желудок).

Согласно некоторым вариантам осуществления указанный пероральный состав высвобождает указанную фармацевтически приемлемую соль AP1189 в полости желудка. Согласно некоторым вариантам осуществления указанный пероральный состав в первую очередь или преимущественно высвобождает указанную фармацевтически приемлемую соль AP1189 в полости желудка.

Согласно некоторым вариантам осуществления указанный пероральный состав высвобождает указанную фармацевтически приемлемую соль AP1189 в полости желудка с помощью немедленного высвобождения, с помощью задержанного высвобождения, с помощью резкого высвобождения или с помощью любых средств высвобождения указанной фармацевтически приемлемой соли AP1189 в основном или преимущественно в полости желудка.

Согласно некоторым вариантам осуществления указанный пероральный состав доставляет и/или высвобождает не менее примерно 65% до примерно 80% фармацевтически приемлемой соли AP1189 в полости желудка.

Согласно некоторым вариантам осуществления указанный пероральный состав доставляет и/или высвобождает не менее примерно 65% фармацевтически приемлемой соли AP1189, например, не менее примерно 70%, например, не менее примерно 75%, например, не менее примерно 80%, например, не менее примерно 85%, например, не менее примерно 90%, например, не менее примерно 95% фармацевтически приемлемой соли AP1189 в полости желудка.

Согласно некоторым вариантам осуществления указанный пероральный состав немедленно высвобождает указанную фармацевтически приемлемую соль AP1189 в полости желудка.

Согласно некоторым вариантам осуществления указанный пероральный состав высвобождает указанную фармацевтически приемлемую соль AP1189 в полости желудка для всасывания в желудке указанного AP1189.

Согласно некоторым вариантам осуществления указанный пероральный состав высвобождает указанную фармацевтически приемлемую соль AP1189 в полости желудка для всасывания указанного AP1189 через слой слизистой оболочки желудка.

Согласно некоторым вариантам осуществления указанный пероральный состав предназначен для доставки в желудок.

Согласно некоторым вариантам осуществления указанный пероральный состав предназначен для высвобождения в желудке.

Согласно некоторым вариантам осуществления указанный пероральный состав предназначен для всасывания в желудке.

Согласно некоторым вариантам осуществления указанный пероральный состав является нещелочным. Согласно некоторым вариантам осуществления указанный пероральный состав не является суспензией. Согласно некоторым вариантам осуществления указанный пероральный состав не является щелочной суспензией. Согласно некоторым вариантам осуществления указанный пероральный состав не является таблеткой с энтеросолюбильным покрытием.

Согласно некоторым вариантам осуществления указанный пероральный состав представляет собой твердый пероральный состав.

Согласно предпочтительному варианту осуществления указанный пероральный состав представляет собой твердый пероральный состав.

Объектом настоящего раскрытия является получение твердого перорального состава, содержащего фармацевтически приемлемую соль (E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидиния, включая ее таутомерные и стереоизомерные формы и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель, где указанная фармацевтически приемлемая соль растворима или хорошо растворима при низком рН,

такого, что фармацевтически приемлемая соль AP1189 обладает растворимостью, равной не менее 10 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 11 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 12 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 13 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 14 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 15 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 16 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 17 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 18 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 19 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 20 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 25 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 30 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 35 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 40 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 50 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 60 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 70 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 80 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 90 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 100 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 110 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 120 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 130 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 140 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 150 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 175 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 200 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 250 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 300 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 350 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее

400 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 450 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 500 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 550 мМ при рН, равном 1,2; или такого, что фармацевтически приемлемая соль AP1189 обладает растворимостью, равной не менее 25 мг/мл при рН, равном 1,2, например, не менее 50 мг/мл при рН, равном 1,2, например, не менее 75 мг/мл при рН, равном 1,2, например, не менее 100 мг/мл при рН, равном 1,2, например, не менее 125 мг/мл при рН, равном 1,2, например, не менее 150 мг/мл при рН, равном 1,2, например, не менее 175 мг/мл при рН, равном 1,2, например, не менее 200 мг/мл при рН, равном 1,2.

Объектом настоящего раскрытия является получение твердого перорального состава, содержащего фармацевтически приемлемую соль (Е)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидиния, включая ее таутомерные и стереоизомерные формы и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель, где указанная фармацевтически приемлемая соль обладает растворимостью, равной не менее 10 мМ при рН, равном 1,2; например, не менее 15 мМ при рН, равном 1,2, например, растворимостью, равной от ≥ 15 до < 50 мМ при рН, равном 1,2, например, растворимостью, равной ≥ 50 мМ.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего раскрытия предлагается твердый пероральный состав, содержащий фармацевтически приемлемую соль AP1189, выбранную из группы, состоящей из следующих:

(Е)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидинийацетат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы;

(Е)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидинийсукцинат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы;

(Е)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидин-DL-манделат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы;

(Е)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидингиппурат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы;

(Е)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидин-L-лактат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы;

(Е)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидинийбезилат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы;

(Е)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидинийоксоглутарат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы;

(Е)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидинформиат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы;

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидин-DL-лактат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы;

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидинглутарат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы;

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидинадипат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы; и

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидинийнитрат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы,

и необязательно по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель.

Объектом настоящего раскрытия является получение твердого перорального состава, содержащего (E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидинийацетат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы (ацетат AP1189), и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель.

Объектом настоящего раскрытия является получение твердого перорального состава, содержащего (E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидинийсукцинат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы (сукцинат AP1189, SP1189), и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель.

Согласно некоторым вариантам осуществления указанный твердый пероральный состав представляет собой твердую пероральную дозированную форму.

Согласно некоторым вариантам осуществления указанный твердый пероральный состав представляет собой твердый пероральный состав задержанного высвобождения, содержащий фармацевтически приемлемую соль AP1189, направленный для высвобождения в полости желудка.

Согласно некоторым вариантам осуществления указанный твердый пероральный состав представляет собой твердый пероральный состав немедленного высвобождения.

Согласно некоторым вариантам осуществления указанная твердая пероральная дозированная форма представляет собой твердую пероральную дозированную форму немедленного высвобождения.

Согласно некоторым вариантам осуществления указанный пероральный состав представляет собой таблетку. Согласно некоторым вариантам осуществления указанный твердый пероральный состав представляет собой таблетку. Согласно некоторым вариантам осуществления указанная твердая пероральная дозированная форма представляет собой таблетку.

Объектом настоящего раскрытия является получение твердой пероральной дозированной формы, такой как таблетка, содержащая фармацевтически приемлемую соль AP1189, выбранную из группы, состоящей из следующих:

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидинийацетат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы;

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидинийсукцинат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы;

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидин-DL-манделат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы;

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидингиппурат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы;

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидин-L-лактат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы;

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидинийбезилат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы;

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидинийоксоглутарат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы;

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидинформиат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы;

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидин-DL-лактат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы;

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидинглутарат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы;

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидинадипат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы; и

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидинийнитрат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы,

и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящее раскрытие относится к твердой пероральной дозированной форме, такой как таблетка, содержащая фармацевтически приемлемую соль AP1189, выбранную из группы, состоящей из следующих:

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидинийацетат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы;

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидинийсукцинат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы;

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидин-DL-манделат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы;

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидингиппурат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы; и

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидин-L-лактат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы;

и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель.

Объектом настоящего раскрытия является получение твердой пероральной дозированной формы, такой как таблетка, содержащая (E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидинийацетат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы (ацетат AP1189), и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель.

Объектом настоящего раскрытия является получение твердой пероральной дозированной формы, такой как таблетка, содержащая (E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидинийсукцинат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы (сукцинат AP1189, SP1189), и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель.

Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается твердый пероральный состав, твердая пероральная дозированная форма или таблетка, содержащая фармацевтически приемлемую соль AP1189, раскрытую в настоящем изобретении, где не менее от примерно 65% до примерно 80% фармацевтически приемлемой соли AP1189 растворяется в растворе в полости желудка.

Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается твердый пероральный состав, твердая пероральная дозированная форма или таблетка, содержащая фармацевтически приемлемую соль AP1189, раскрытую в настоящем изобретении, где не менее примерно 65%, например, не менее примерно 70%, например, не менее примерно 75%, например, не менее примерно 80%, например, не менее примерно 85%, например, не менее примерно 90%, например, не менее примерно 95% фармацевтически приемлемой соли AP1189 растворяется в растворе в полости желудка.

Согласно некоторым вариантам осуществления указанный пероральный состав представляет собой таблетку задержанного высвобождения, содержащую фармацевтически приемлемую соль AP1189, раскрытую в настоящем изобретении, направленный для высвобождения в полости желудка.

Согласно некоторым вариантам осуществления указанный пероральный состав представляет собой гастроретентивный состав задержанного высвобождения. Согласно некоторым вариантам осуществления указанный пероральный состав представляет собой гастроретентивную таблетку. Согласно некоторым вариантам осуществления указанная гастроретентивная таблетка представляет собой состав гастроретентивной двуслойной таблетки. Согласно некоторым вариантам осуществления указанный состав гастроретентивной двуслойной таблетки представляет собой набухающую в желудке систему (GSS), такую как GSS, состоящую из набухающего слоя и слоя высвобождения лекарственного средства.

Объектом настоящего раскрытия является получение гастроретентивного твердого перорального состава задержанного высвобождения, дозированной формы или таблетки, содержащей фармацевтически приемлемую соль AP1189, выбранную из группы, состоящей из следующих:

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидинийацетат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы;

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидинийсукцинат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы;

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидин-DL-манделат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы;

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидингиппурат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы;

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидин-L-лактат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы;

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидинийбезилат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы;

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидинийоксоглутарат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы;

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидинформиат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы;

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидин-DL-лактат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы;

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидинглутарат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы;

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидинадипат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы; и

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидинийнитрат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель.

Объектом настоящего раскрытия является получение гастроретентивного твердого перорального состава задержанного высвобождения, дозированной формы или таблетки, содержащей (E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидинийацетат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы (ацетат AP1189), и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель.

Объектом настоящего раскрытия является получение гастроретентивного твердого перорального состава задержанного высвобождения, дозированной формы или таблетки, содержащей (E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидинийсукцинат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы (сукцинат AP1189, SP1189), и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель.

Согласно некоторым вариантам осуществления указанный пероральный состав представляет собой таблетку немедленного высвобождения. Согласно некоторым вариантам осуществления указанный твердый пероральный состав представляет собой таблетку немедленного высвобождения.

Объектом настоящего раскрытия является получение твердого перорального состава немедленного высвобождения, такого как твердая пероральная дозированная форма немедленного высвобождения, такая как таблетка немедленного высвобождения, содержащая фармацевтически приемлемую соль AP1189, выбранную из группы, состоящей из следующих:

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидинийацетат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы;

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидинийсукцинат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы;

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидин-DL-манделат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы;

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидингиппурат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы;

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидин-L-лактат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы;

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидинийбезилат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы;

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидинийоксоглутарат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы;

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидинформат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы;

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидин-DL-лактат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы;

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидинглутарат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы;

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидинадипат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы; и

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидинийнитрат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы.

и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель.

Объектом настоящего раскрытия является получение твердого перорального состава немедленного высвобождения, такого как твердая пероральная дозированная форма немедленного высвобождения, такая как таблетка немедленного высвобождения, содержащая фармацевтически приемлемую соль AP1189, выбранную из группы, состоящей из следующих:

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидинийацетат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы;

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидинийсукцинат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы;

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидин-DL-манделат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы;

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидингиппурат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы;

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидин-L-лактат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы;

и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель.

Объектом настоящего раскрытия является получение твердого перорального состава немедленного высвобождения, такого как твердая пероральная дозированная форма немедленного высвобождения, такая как таблетка немедленного высвобождения, содержащая

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидинийацетат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы (ацетат AP1189), и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель.

Объектом настоящего раскрытия является получение твердого перорального состава немедленного высвобождения, такого как твердая пероральная дозированная форма немедленного высвобождения, такая как таблетка немедленного высвобождения, содержащая (E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидинийсукцинат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы (сукцинат AP1189, SP1189), и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель.

Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается пероральный состав, такой как твердый пероральный состав, такой как твердый пероральный состав немедленного высвобождения, содержащий фармацевтически приемлемую соль AP1189, раскрытую в настоящем изобретении, где не менее от примерно 65% до примерно 80% фармацевтически приемлемой соли AP1189 растворяется в растворе примерно за 5 мин.

Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается пероральный состав, такой как твердый пероральный состав, такой как твердый пероральный состав немедленного высвобождения, содержащий ацетат AP1189, сукцинат AP1189, DL-манделат AP1189, гиппурат AP1189, L-лактат AP1189, безилат AP1189, оксоглутарат AP1189, формиат AP1189, DL-лактат AP1189, глутарат AP1189, адипат AP1189 или нитрат AP1189, где не менее от примерно 65% до примерно 80% ацетата AP1189 или сукцината AP1189 растворяется в растворе примерно за 5 мин.

Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается пероральный состав, такой как твердый пероральный состав, такой как твердый пероральный состав немедленного высвобождения, содержащий ацетат AP1189, сукцинат AP1189, DL-манделат AP1189, гиппурат AP1189, или L-лактат AP1189, где не менее от примерно 65% до примерно 80% ацетата AP1189 или сукцината AP1189 растворяется в растворе примерно за 5 мин.

Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается пероральный состав, такой как твердый пероральный состав, такой как твердый пероральный состав немедленного высвобождения, содержащий ацетат AP1189 или сукцинат AP1189, где не менее от примерно 65% до примерно 80% ацетата AP1189 или сукцината AP1189 растворяется в растворе примерно за 5 мин.

Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается пероральный состав, такой как твердый пероральный состав, такой как твердый пероральный состав немедленного высвобождения, содержащий фармацевтически приемлемую соль AP1189, раскрытую в настоящем изобретении, где не менее от примерно 65 до примерно 80% фармацевтически приемлемой соли AP1189 растворяется в растворе примерно за 5 мин

при рН, равном примерно от 1 до 3, например, при рН, равном примерно от 0,5 до 3,5; например, при рН, равном примерно от 0,5 до 1, например, при рН, равном примерно от 1 до 1,5, например, при рН, равном примерно от 1,5 до 2, например, при рН, равном примерно от 2 до 2,5, например, при рН, равном примерно от 2,5 до 3, например, при рН, равном примерно от 3 до 3,5.

Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается пероральный состав, такой как твердый пероральный состав, такой как твердый пероральный состав немедленного высвобождения, содержащий фармацевтически приемлемую соль AP1189, выбранную из группы, состоящей из следующих: ацетат AP1189, сукцинат AP1189, DL-манделат AP1189, гиппурат AP1189, L-лактат AP1189, безилат AP1189, оксоглутарат AP1189, формиат AP1189, DL-лактат AP1189, глутарат AP1189, адипат AP1189 и нитрат AP1189, где не менее от примерно 65 до примерно 80% фармацевтически приемлемой соли AP1189 растворяется в растворе примерно за 5 мин при рН, равном примерно от 1 до 3, например, при рН, равном примерно от 0,5 до 3,5; например, при рН, равном примерно от 0,5 до 1, например, при рН, равном примерно от 1 до 1,5, например, при рН, равном примерно от 1,5 до 2, например, при рН, равном примерно от 2 до 2,5, например, при рН, равном примерно от 2,5 до 3, например, при рН, равном примерно от 3 до 3,5.

Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается пероральный состав, такой как твердый пероральный состав, такой как твердый пероральный состав немедленного высвобождения, содержащий ацетат AP1189 или сукцинат AP1189, где не менее от примерно 65 до примерно 80% ацетата AP1189 или сукцината AP1189 растворяется в растворе примерно за 5 мин при рН, равном примерно от 1 до 3, например, при рН, равном примерно от 0,5 до 3,5; например, при рН, равном примерно от 0,5 до 1, например, при рН, равном примерно от 1 до 1,5, например, при рН, равном примерно от 1,5 до 2, например, при рН, равном примерно от 2 до 2,5, например, при рН, равном примерно от 2,5 до 3, например, при рН, равном примерно от 3 до 3,5.

Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается пероральный состав, такой как твердый пероральный состав, такой как твердый пероральный состав немедленного высвобождения, содержащий фармацевтически приемлемую соль AP1189, раскрытую в настоящем изобретении, где не менее от примерно 65 до примерно 80% фармацевтически приемлемой соли AP1189 растворяется в растворе примерно за 5 мин при рН, равном примерно 1,2.

Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается пероральный состав, такой как твердый пероральный состав, такой как твердый пероральный состав немедленного высвобождения, содержащий фармацевтически приемлемую соль AP1189,

выбранную из группы, состоящей из следующих: ацетат AP1189, сукцинат AP1189, DL-манделат AP1189, гиппурат AP1189, L-лактат AP1189, безилат AP1189, оксоглутарат AP1189, формиат AP1189, DL-лактат AP1189, глутарат AP1189, адипат AP1189 и нитрат AP1189, где не менее от примерно 65 до примерно 80% фармацевтически приемлемой соли AP1189 растворяется в растворе примерно за 5 мин при pH, равном примерно 1,2.

Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается пероральный состав, такой как твердый пероральный состав, такой как твердый пероральный состав немедленного высвобождения, содержащий ацетат AP1189 или сукцинат AP1189, где не менее от примерно 65 до примерно 80% ацетата AP1189 или сукцината AP1189 растворяется в растворе примерно за 5 мин при pH, равном примерно 1,2.

Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается пероральный состав, такой как твердый пероральный состав, такой как твердый пероральный состав немедленного высвобождения, содержащий фармацевтически приемлемую соль AP1189, раскрытую в настоящем изобретении, где не менее от примерно 65% до примерно 80% номинальной дозы AP1189 высвобождается примерно за 5 мин при исследовании растворения в соответствии с Фармакопеей.

Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается пероральный состав, такой как твердый пероральный состав, такой как твердый пероральный состав немедленного высвобождения, содержащий фармацевтически приемлемую соль AP1189, выбранную из группы, состоящей из следующих: ацетат AP1189, сукцинат AP1189, DL-манделат AP1189, гиппурат AP1189, L-лактат AP1189, безилат AP1189, оксоглутарат AP1189, формиат AP1189, DL-лактат AP1189, глутарат AP1189, адипат AP1189 и нитрат AP1189, где не менее от примерно 65% до примерно 80% номинальной дозы AP1189 высвобождается примерно за 5 мин при исследовании растворения в соответствии с Фармакопеей.

Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается пероральный состав, такой как твердый пероральный состав, такой как твердый пероральный состав немедленного высвобождения, содержащий ацетат AP1189 или сукцинат AP1189, где не менее от примерно 65% до примерно 80% номинальной дозы AP1189 высвобождается примерно за 5 мин при исследовании растворения в соответствии с Фармакопеей.

Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается пероральный состав, такой как твердый пероральный состав, такой как твердый пероральный состав немедленного высвобождения, содержащий фармацевтически приемлемую соль AP1189, раскрытую в настоящем изобретении, где не менее от примерно 65% до примерно 80%

фармацевтически приемлемой соли AP1189 растворяется в растворе примерно за 5 мин при рН, равном 1 (0,1 н. HCl).

Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается пероральный состав, такой как твердый пероральный состав, такой как твердый пероральный состав немедленного высвобождения, содержащий фармацевтически приемлемую соль AP1189, раскрытую в настоящем изобретении, где не менее от примерно 65% до примерно 80% фармацевтически приемлемой соли AP1189 растворяется в растворе примерно за 5 мин при рН, равном 1.

Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается пероральный состав, такой как твердый пероральный состав, такой как твердый пероральный состав немедленного высвобождения, содержащий фармацевтически приемлемую соль AP1189, выбранную из группы, состоящей из следующих: ацетат AP1189, сукцинат AP1189, DL-манделат AP1189, гиппурат AP1189, L-лактат AP1189, безилат AP1189, оксоглутарат AP1189, формиат AP1189, DL-лактат AP1189, глутарат AP1189, адипат AP1189 и нитрат AP1189, где не менее от примерно 65 до примерно 80% фармацевтически приемлемой соли AP1189 растворяется в растворе примерно за 5 мин при рН, равном 1.

Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается пероральный состав, такой как твердый пероральный состав, такой как твердый пероральный состав немедленного высвобождения, содержащий ацетат AP1189 или сукцинат AP1189, где не менее от примерно 65 до примерно 80% ацетата AP1189 или сукцината AP1189 растворяется в растворе примерно за 5 мин при рН, равном 1.

Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается пероральный состав, такой как твердый пероральный состав, такой как твердый пероральный состав немедленного высвобождения, содержащий фармацевтически приемлемую соль AP1189, раскрытую в настоящем изобретении, где не менее примерно 80% фармацевтически приемлемой соли AP1189 растворяется в растворе примерно за 10 мин.

Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается пероральный состав, такой как твердый пероральный состав, такой как твердый пероральный состав немедленного высвобождения, содержащий фармацевтически приемлемую соль AP1189, раскрытую в настоящем изобретении, где не менее примерно 80% фармацевтически приемлемой соли AP1189 растворяется в растворе примерно за 15 мин.

Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается пероральный состав, такой как твердый пероральный состав, такой как твердый пероральный состав немедленного высвобождения, содержащий фармацевтически приемлемую соль AP1189, выбранную из группы, состоящей из следующих: ацетат AP1189, сукцинат AP1189, DL-

манделат AP1189, гиппурат AP1189, L-лактат AP1189, безилат AP1189, оксоглутарат AP1189, формиат AP1189, DL-лактат AP1189, глутарат AP1189, адипат AP1189 и нитрат AP1189, где не менее примерно 80% фармацевтически приемлемой соли AP1189 растворяется в растворе примерно за 10 мин, например, примерно за 15 мин.

Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается пероральный состав, такой как твердый пероральный состав, такой как твердый пероральный состав немедленного высвобождения, содержащий ацетат AP1189 или сукцинат AP1189, где не менее примерно 80% ацетата AP1189 или сукцината AP1189 растворяется в растворе примерно за 10 мин.

Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается пероральный состав, такой как твердый пероральный состав, такой как твердый пероральный состав немедленного высвобождения, содержащий ацетат AP1189 или сукцинат AP1189, где не менее примерно 80% ацетата AP1189 или сукцината AP1189 растворяется в растворе примерно за 15 мин.

Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается пероральный состав, такой как твердый пероральный состав, такой как твердый пероральный состав немедленного высвобождения, содержащий фармацевтически приемлемую соль AP1189, раскрытую в настоящем изобретении, где не менее примерно 80% фармацевтически приемлемой соли AP1189 растворяется в растворе примерно за 10 мин при рН, равном примерно от 1 до 3, например, при рН, равном примерно от 0,5 до 3,5; например, при рН, равном примерно от 0,5 до 1, например, при рН, равном примерно от 1 до 1,5, например, при рН, равном примерно от 1,5 до 2, например, при рН, равном примерно от 2 до 2,5, например, при рН, равном примерно от 2,5 до 3, например, при рН, равном примерно от 3 до 3,5,

например, растворяется в растворе примерно за 15 мин при рН, равном примерно от 1 до 3, например, при рН, равном примерно от 0,5 до 3,5; например, при рН, равном примерно от 0,5 до 1, например, при рН, равном примерно от 1 до 1,5, например, при рН, равном примерно от 1,5 до 2, например, при рН, равном примерно от 2 до 2,5, например, при рН, равном примерно от 2,5 до 3, например, при рН, равном примерно от 3 до 3,5.

Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается пероральный состав, такой как твердый пероральный состав, такой как твердый пероральный состав немедленного высвобождения, содержащий фармацевтически приемлемую соль AP1189, выбранную из группы, состоящей из следующих: ацетат AP1189, сукцинат AP1189, DL-манделат AP1189, гиппурат AP1189, L-лактат AP1189, безилат AP1189, оксоглутарат AP1189, формиат AP1189, DL-лактат AP1189, глутарат AP1189, адипат AP1189 и нитрат

AP1189, где не менее примерно 80% фармацевтически приемлемой соли AP1189 растворяется в растворе примерно за 10 мин при рН, равном примерно от 1 до 3, например, при рН, равном примерно от 0,5 до 3,5; например, при рН, равном примерно от 0,5 до 1, например, при рН, равном примерно от 1 до 1,5, например, при рН, равном примерно от 1,5 до 2, например, при рН, равном примерно от 2 до 2,5, например, при рН, равном примерно от 2,5 до 3, например, при рН, равном примерно от 3 до 3,5, например, растворяется в растворе примерно за 15 мин при рН, равном примерно от 1 до 3, например, при рН, равном примерно от 0,5 до 3,5; например, при рН, равном примерно от 0,5 до 1, например, при рН, равном примерно от 1 до 1,5, например, при рН, равном примерно от 1,5 до 2, например, при рН, равном примерно от 2 до 2,5, например, при рН, равном примерно от 2,5 до 3, например, при рН, равном примерно от 3 до 3,5.

Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается пероральный состав, такой как твердый пероральный состав, такой как твердый пероральный состав немедленного высвобождения, содержащий ацетат AP1189 или сукцинат AP1189, где не менее примерно 80% ацетата AP1189 или сукцината AP1189 растворяется в растворе примерно за 10 мин при рН, равном примерно от 1 до 3, например, при рН, равном примерно от 0,5 до 3,5; например, при рН, равном примерно от 0,5 до 1, например, при рН, равном примерно от 1 до 1,5, например, при рН, равном примерно от 1,5 до 2, например, при рН, равном примерно от 2 до 2,5, например, при рН, равном примерно от 2,5 до 3, например, при рН, равном примерно от 3 до 3,5.

Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается пероральный состав, такой как твердый пероральный состав, такой как твердый пероральный состав немедленного высвобождения, содержащий фармацевтически приемлемую соль AP1189, раскрытую в настоящем изобретении, где не менее примерно 80% фармацевтически приемлемой соли AP1189 растворяется в растворе примерно за 10 мин при рН, равном примерно 1,2, например, примерно за 15 мин при рН, равном примерно 1,2.

Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается пероральный состав, такой как твердый пероральный состав, такой как твердый пероральный состав немедленного высвобождения, содержащий фармацевтически приемлемую соль AP1189, выбранную из группы, состоящей из следующих: ацетат AP1189, сукцинат AP1189, DL-манделат AP1189, гиппурат AP1189, L-лактат AP1189, безилат AP1189, оксоглутарат AP1189, формиат AP1189, DL-лактат AP1189, глутарат AP1189, адипат AP1189 и нитрат AP1189, где не менее примерно 80% фармацевтически приемлемой соли AP1189 растворяется в растворе примерно за 10 мин при рН, равном примерно 1,2, например, примерно за 15 мин при рН, равном примерно 1,2.

Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается пероральный состав, такой как твердый пероральный состав, такой как твердый пероральный состав немедленного высвобождения, содержащий ацетат AP1189 или сукцинат AP1189, где не менее примерно 80% ацетата AP1189 или сукцината AP1189 растворяется в растворе примерно за 10 мин при pH, равном примерно 1,2.

Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается пероральный состав, такой как твердый пероральный состав, такой как твердый пероральный состав немедленного высвобождения, содержащий фармацевтически приемлемую соль AP1189, раскрытую в настоящем изобретении, где не менее примерно 80% номинальной дозы AP1189 высвобождается примерно за 10 мин при исследовании растворения в соответствии с Фармакопеей.

Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается пероральный состав, такой как твердый пероральный состав, такой как твердый пероральный состав немедленного высвобождения, содержащий фармацевтически приемлемую соль AP1189, выбранную из группы, состоящей из следующих: ацетат AP1189, сукцинат AP1189, DL-манделат AP1189, гиппурат AP1189, L-лактат AP1189, безилат AP1189, оксоглутарат AP1189, формиат AP1189, DL-лактат AP1189, глутарат AP1189, адипат AP1189 и нитрат AP1189, где не менее примерно 80% номинальной дозы AP1189 высвобождается примерно за 10 мин при исследовании растворения в соответствии с Фармакопеей.

Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается пероральный состав, такой как твердый пероральный состав, такой как твердый пероральный состав немедленного высвобождения, содержащий ацетат AP1189 или сукцинат AP1189, где не менее примерно 80% номинальной дозы AP1189 высвобождается примерно за 10 мин при исследовании растворения в соответствии с Фармакопеей.

Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается пероральный состав, такой как твердый пероральный состав, такой как твердый пероральный состав немедленного высвобождения, содержащий фармацевтически приемлемую соль AP1189, раскрытую в настоящем изобретении, где не менее примерно 80% фармацевтически приемлемой соли AP1189 растворяется в растворе примерно за 10 мин при pH, равном примерно 1, например, примерно за 15 мин при pH, равном примерно 1.

Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается пероральный состав, такой как твердый пероральный состав, такой как твердый пероральный состав немедленного высвобождения, содержащий фармацевтически приемлемую соль AP1189, выбранную из группы, состоящей из следующих: ацетат AP1189, сукцинат AP1189, DL-манделат AP1189, гиппурат AP1189, L-лактат AP1189, безилат AP1189, оксоглутарат

AP1189, формиат AP1189, DL-лактат AP1189, глутарат AP1189, адипат AP1189 и нитрат AP1189, где не менее примерно 80% фармацевтически приемлемой соли AP1189 растворяется в растворе примерно за 10 мин при pH, равном примерно 1, например, примерно за 15 мин при pH, равном примерно 1.

Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается пероральный состав, такой как твердый пероральный состав, такой как твердый пероральный состав немедленного высвобождения, содержащий ацетат AP1189 или сукцинат AP1189, где не менее примерно 80% ацетата AP1189 или сукцината AP1189 растворяется в растворе примерно за 10 мин при pH, равном примерно 1.

Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается пероральный состав, такой как твердый пероральный состав, такой как твердый пероральный состав немедленного высвобождения, содержащий фармацевтически приемлемую соль AP1189, раскрытую в настоящем изобретении, где время разрыхления указанного перорального состава, такого как твердый пероральный состав, равно от ½ мин до 10 мин, например, от ½ мин до 1 мин, например, от 1 до 2 мин, например, от 2 до 3 мин, например, от 3 до 4 мин, например, от 4 до 5 мин, например, от 5 до 6 мин, например, от 6 до 7 мин, например, от 7 до 8 мин, например, от 8 до 9 мин, например, от 9 до 10 мин.

Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается пероральный состав, такой как твердый пероральный состав, такой как твердый пероральный состав немедленного высвобождения, содержащий фармацевтически приемлемую соль AP1189, выбранную из группы, состоящей из следующих: ацетат AP1189, сукцинат AP1189, DL-манделат AP1189, гиппурат AP1189, L-лактат AP1189, безилат AP1189, оксоглутарат AP1189, формиат AP1189, DL-лактат AP1189, глутарат AP1189, адипат AP1189 и нитрат AP1189, где время разрыхления указанного перорального состава, такого как твердый пероральный состав, равно от ½ мин до 10 мин, например, от ½ мин до 1 мин, например, от 1 до 2 мин, например, от 2 до 3 мин, например, от 3 до 4 мин, например, от 4 до 5 мин, например, от 5 до 6 мин, например, от 6 до 7 мин, например, от 7 до 8 мин, например, от 8 до 9 мин, например, от 9 до 10 мин.

Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается пероральный состав, такой как твердый пероральный состав, такой как твердый пероральный состав немедленного высвобождения, содержащий ацетат AP1189 или сукцинат AP1189, где время разрыхления указанного перорального состава, такого как твердый пероральный состав, равно от ½ мин до 10 мин, например, от ½ мин до 1 мин, например, от 1 до 2 мин, например, от 2 до 3 мин, например, от 3 до 4 мин, например, от 4 до 5 мин, например, от 5

до 6 мин, например, от 6 до 7 мин, например, от 7 до 8 мин, например, от 8 до 9 мин, например, от 9 до 10 мин.

Согласно некоторым вариантам осуществления указанный пероральный состав, такой как твердый пероральный состав, обеспечивает T_{\max} , равное примерно от 1 до 6 ч после введения, например, примерно от 1 до 4 ч после введения, например, примерно от 1 до 3 ч после введения, например, примерно от 1 до 2 ч после введения.

Согласно некоторым вариантам осуществления указанный пероральный состав, такой как твердый пероральный состав, обеспечивает T_{\max} , равное примерно 6 ч после введения, например, примерно 5 ч после введения, например, примерно 4 ч после введения, например, примерно 3 ч после введения, например, примерно 2,5 ч после введения, например, примерно 2 ч после введения, например, примерно 1 ч после введения.

Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается пероральный состав, такой как твердый пероральный состав, содержащий фармацевтически приемлемую соль AP1189, выбранную из группы, состоящей из следующих: ацетат AP1189, сукцинат AP1189, DL-манделат AP1189, гиппурат AP1189, L-лактат AP1189, безилат AP1189, оксоглутарат AP1189, формиат AP1189, DL-лактат AP1189, глутарат AP1189, адипат AP1189 и нитрат AP1189, где T_{\max} равно примерно от 1 до 4 ч после введения, например, примерно от 1 до 3 ч после введения, например, примерно от 1 до 2 ч после введения.

Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается пероральный состав, такой как твердый пероральный состав, содержащий ацетат AP1189 или сукцинат AP1189, где T_{\max} равно примерно от 1 до 4 ч после введения, например, примерно от 1 до 3 ч после введения, например, примерно от 1 до 2 ч после введения.

Согласно некоторым вариантам осуществления время полувыведения указанного перорального состава, такого как твердый пероральный состав, равно примерно от 5 до 25 ч, например, от 5 до 10 ч, например, от 10 до 15 ч, например, от 15 до 20 ч, например, от 20 до 25 ч.

Согласно некоторым вариантам осуществления время полувыведения указанного перорального состава, такого как твердый пероральный состав, равно от примерно 4 до примерно 5 ч.

Согласно некоторым вариантам осуществления время полувыведения указанного перорального состава, такого как твердый пероральный состав, равно примерно 15 ч, например, примерно 16 ч, например, примерно 17 ч, например, примерно 18 ч, например, примерно 19 ч, например, примерно 20 ч, например, примерно 21 ч, например, примерно 22 ч, например, примерно 23 ч, например, примерно 24 ч, например, примерно 25 ч.

Согласно некоторым вариантам осуществления воздействие (C_{\max} и/или AUC) больше для твердого перорального состава, содержащего AP1189 или его фармацевтически приемлемую соль, чем воздействие таблетки с энтеросолюбильным покрытием и/или щелочной суспензии, содержащей AP1189 или его фармацевтически приемлемую соль.

Согласно некоторым вариантам осуществления воздействие (C_{\max} и/или AUC) для твердого перорального состава, содержащего AP1189 или его фармацевтически приемлемую соль, сравнимо с воздействием щелочной суспензии, содержащей AP1189 или его фармацевтически приемлемую соль.

Согласно некоторым вариантам осуществления воздействие (C_{\max} и/или AUC) больше для твердого перорального состава, содержащего ацетат AP1189 или сукцинат AP1189, чем воздействие таблетки с энтеросолюбильным покрытием и/или щелочной суспензии, содержащей ацетат AP1189 или сукцинат AP1189.

Согласно некоторым вариантам осуществления воздействие (C_{\max} и/или AUC) для твердого перорального состава, содержащего ацетат AP1189 или сукцинат AP1189, сравнимо с воздействием щелочной суспензии, содержащей ацетат AP1189 или сукцинат AP1189.

Согласно некоторым вариантам осуществления относительная биодоступность твердого перорального состава, содержащего фармацевтически приемлемую соль AP1189, раскрытую в настоящем изобретении, такую как фармацевтически приемлемая соль AP1189, выбранная из группы, состоящей из следующих: ацетат AP1189, сукцинат AP1189, DL-манделат AP1189, гиппурат AP1189, L-лактат AP1189, безилат AP1189, оксоглутарат AP1189, формиат AP1189, DL-лактат AP1189, глутарат AP1189, адипат AP1189 и нитрат AP1189, по сравнению со щелочной суспензией, содержащей указанную фармацевтически приемлемую соль AP1189, равна примерно от 0,7 до 1,8, например, примерно 0,7, например, примерно 0,8, например, примерно 0,9, например, примерно 1,0, например, примерно 1,1, например, примерно 1,2, например, примерно 1,3, например, примерно 1,4, например, примерно 1,5, например, примерно 1,6, например, примерно 1,7, например, примерно 1,8.

Согласно некоторым вариантам осуществления относительная биодоступность твердого перорального состава, содержащего ацетат AP1189 или сукцинат AP1189, по сравнению со щелочной суспензией, содержащей ацетат AP1189 или сукцинат AP1189, равна примерно от 0,7 до 1,8, например, примерно 0,7, например, примерно 0,8, например, примерно 0,9, например, примерно 1,0, например, примерно 1,1, например, примерно 1,2,

например, примерно 1,3, например, примерно 1,4, например, примерно 1,5, например, примерно 1,6, например, примерно 1,7, например, примерно 1,8.

Согласно некоторым вариантам осуществления AUC_{0-24} твердого перорального состава согласно настоящему раскрытию равна не менее 1000 ч×нг/мл, например, не менее 1200 ч×нг/мл, например, не менее 1400 ч×нг/мл, например, не менее 1600 ч×нг/мл, например, не менее 1800 ч×нг/мл, например, не менее 2000 ч×нг/мл, например, не менее 2500 ч×нг/мл, например, не менее 3000 ч×нг/мл, например, не менее 3500 ч×нг/мл, например, не менее 4000 ч×нг/мл, например, не менее 4500 ч×нг/мл, например, не менее 5000 ч×нг/мл, например, не менее 5500 ч×нг/мл, например, не менее 6000 ч×нг/мл, например, не менее 6500 ч×нг/мл, например, не менее 7000 ч×нг/мл, например, не менее 7500 ч×нг/мл, например, не менее 8000 ч×нг/мл после введения одной дозы фармацевтически приемлемой соли AP1189;

например, после введения одной дозы фармацевтически приемлемой соли AP1189, выбранной из группы, состоящей из следующих: ацетат AP1189, сукцинат AP1189, DL-манделат AP1189, гиппурат AP1189, L-лактат AP1189, безилат AP1189, оксоглутарат AP1189, формиат AP1189, DL-лактат AP1189, глутарат AP1189, адипат AP1189 и нитрат AP1189;

например, после введения одной дозы ацетата AP1189 или сукцината AP1189.

AUC_{0-t} в настоящем изобретении определяется как площадь под кривой концентрация-время от времени 0 (до введения) до времени расчета последней измеримой количественно концентрации по линейной трапецеидальной методике.

Согласно некоторым вариантам осуществления среднее геометрическое значение AUC_{0-t} для твердого перорального состава, содержащего ацетат AP1189, составляет от примерно 80,00% до примерно 125,00% от AUC_{0-t} , равного 4423,40 (CV 20,8%) ч×нг/мл, после введения одной дозы.

Согласно некоторым вариантам осуществления среднее геометрическое значение AUC_{0-t} для твердого перорального состава, содержащего сукцинат AP1189, составляет от примерно 80,00% до примерно 125,00% от AUC_{0-t} , равного 3526,23 (CV 23,0%) ч×нг/мл, после введения одной дозы.

Согласно некоторым вариантам осуществления нормированное на дозу среднее геометрическое значение AUC_{0-t}/D для твердого перорального состава, содержащего ацетат AP1189, составляет от примерно 80,00% до примерно 125,00% от AUC_{0-t} , равного 44,23 (CV 20,8%) ч×нг/мл, после введения одной дозы.

Согласно некоторым вариантам осуществления нормированное на дозу среднее геометрическое значение AUC_{0-t}/D для твердого перорального состава, содержащего сукцинат AP1189, составляет от примерно 80,00% до примерно 125,00% от AUC_{0-t} , равного 35,26 (CV 23,0%) ч×нг/мл, после введения одной дозы.

Согласно некоторым вариантам осуществления AUC_{0-t} определяют в диапазоне 0-24 ч.

$AUC_{0-бесконечность}$: $AUC_{0-\infty}$ в настоящем изобретении определяется как $AUC_{0-t} + AUC_{t-\infty}$, где $AUC_{t-\infty} = Ct/k_e$, где Ct означает измеренную концентрацию во время последней измеримой количественно концентрации t и k_e означает конечную константу скорости выведения из плазмы.

Согласно некоторым вариантам осуществления среднее геометрическое значение $AUC_{0-бесконечность}$ для твердого перорального состава, содержащего ацетат AP1189, составляет от примерно 80,00% до примерно 125,00% от $AUC_{0-бесконечность}$, равной 4840,61 (CV 18,2%) ч×нг/мл, после введения одной дозы.

Согласно некоторым вариантам осуществления среднее геометрическое значение $AUC_{0-бесконечность}$ для твердого перорального состава, содержащего сукцинат AP1189, составляет от примерно 80,00% до примерно 125,00% от $AUC_{0-бесконечность}$, равной 4013,18 (CV 20,2%) ч×нг/мл, после введения одной дозы.

Согласно некоторым вариантам осуществления нормированное на дозу среднее геометрическое значение $AUC_{0-бесконечность}/D$ для твердого перорального состава, содержащего ацетат AP1189, составляет от примерно 80,00% до примерно 125,00% от $AUC_{0-бесконечность}$, равной 48,41 (CV 18,2%) ч×нг/мл, после введения одной дозы.

Согласно некоторым вариантам осуществления нормированное на дозу среднее геометрическое значение $AUC_{0-бесконечность}/D$ для твердого перорального состава, содержащего сукцинат AP1189, составляет от примерно 80,00% до примерно 125,00% от $AUC_{0-бесконечность}$, равной 40,13 (CV 20,2%) ч×нг/мл, после введения одной дозы.

Согласно некоторым вариантам осуществления указанную AUC измеряют после введения одной дозы, равной 100 мг ацетата AP1189 (в пересчете на свободное основание). Согласно некоторым вариантам осуществления указанную AUC измеряют после введения одной дозы, равной 50 мг ацетата AP1189 (в пересчете на свободное основание). Согласно некоторым вариантам осуществления указанную AUC измеряют после введения одной дозы, равной 200 мг ацетата AP1189 (в пересчете на свободное основание). Согласно некоторым вариантам осуществления указанную AUC измеряют после введения одной дозы, равной 83 мг ацетата AP1189 (в пересчете на свободное основание).

Согласно некоторым вариантам осуществления указанную AUC измеряют после введения одной дозы, равной 100 мг сукцината AP1189 (в пересчете на свободное основание). Согласно некоторым вариантам осуществления указанную AUC измеряют после введения одной дозы, равной 50 мг сукцината AP1189 (в пересчете на свободное основание). Согласно некоторым вариантам осуществления указанную AUC измеряют после введения одной дозы, равной 200 мг сукцината AP1189 (в пересчете на свободное основание).

Согласно некоторым вариантам осуществления указанную AUC измеряют после введения одной дозы человеку, такому как здоровый мужчина-европеоид.

Согласно некоторым вариантам осуществления указанную AUC измеряют после введения одной дозы человеку, такому как здоровый мужчина-европеоид, натошак.

Согласно некоторым вариантам осуществления натошак включает голодание в течение ночи в течение не менее 10 ч.

Согласно некоторым вариантам осуществления указанную AUC измеряют после введения одной дозы человеку, такому как здоровый мужчина-европеоид, после приема пищи.

???

Согласно некоторым вариантам осуществления после приема пищи включает получение стандартного завтрака с высоким содержанием жира за 30 мин до введения и после взятия пробы крови для определения РК до введения.

Согласно некоторым вариантам осуществления C_{max} твердого перорального состава равна не менее 180 нг/мл, например, не менее 200 нг/мл, например, не менее 225 нг/мл, например, не менее 250 нг/мл, например, не менее 275 нг/мл, например, не менее 300 нг/мл, например, не менее 350 нг/мл, например, не менее 400 нг/мл, например, не менее 450 нг/мл, например, не менее 500 нг/мл, например, не менее 600 нг/мл, например, не менее 700 нг/мл, например, не менее 800 нг/мл, например, не менее 900 нг/мл, например, не менее 1000 нг/мл, например, не менее 1200 нг/мл, например, не менее 1400 нг/мл, например, не менее 1600 нг/мл, например, не менее 1800 нг/мл, например, не менее 2000 нг/мл, например, не менее 2200 нг/мл, например, не менее 2400 нг/мл, например, не менее 2600 нг/мл, например, не менее 2800 нг/мл, например, не менее 3000 нг/мл, например, не менее 3200 нг/мл, например, не менее 3400 нг/мл, например, не менее 3600 нг/мл, после введения одной дозы фармацевтически приемлемой соли AP1189; например, после введения одной дозы фармацевтически приемлемой соли AP1189, выбранной из группы, состоящей из следующих: ацетат AP1189, сукцинат AP1189, DL-манделат AP1189, гиппурат AP1189, L-лактат AP1189, безилат AP1189, оксоглутарат

AP1189, формиат AP1189, DL-лактат AP1189, глутарат AP1189, адипат AP1189 и нитрат AP1189;

например, после введения одной дозы ацетата AP1189 или сукцината AP1189.

Согласно некоторым вариантам осуществления среднее геометрическое значение C_{\max} для твердого перорального состава, содержащего ацетат AP1189, составляет от примерно 80,00% до примерно 125,00% от C_{\max} , равной 302,70 (CV 31,1%) нг/мл, после введения одной дозы.

Согласно некоторым вариантам осуществления среднее геометрическое значение C_{\max} для твердого перорального состава, содержащего сукцинат AP1189, составляет от примерно 80,00% до примерно 125,00% от C_{\max} , равной 255,93 (CV 18,6%) нг/мл, после введения одной дозы.

Согласно некоторым вариантам осуществления нормированное на дозу среднее геометрическое значение C_{\max}/D для твердого перорального состава, содержащего ацетат AP1189, составляет от примерно 80,00% до примерно 125,00% от C_{\max}/D , равного 3,03 (CV 31,1%) нг/мл/мг, после введения одной дозы.

Согласно некоторым вариантам осуществления нормированное на дозу среднее геометрическое значение C_{\max}/D для твердого перорального состава, содержащего сукцинат AP1189, составляет от примерно 80,00% до примерно 125,00% от C_{\max}/D , равного 2,56 (CV 18,6%) нг/мл/мг, после введения одной дозы.

Согласно некоторым вариантам осуществления указанную AUC измеряют после введения одной дозы, равной 100 мг ацетата AP1189 (в пересчете на свободное основание). Согласно некоторым вариантам осуществления указанную AUC измеряют после введения одной дозы, равной 50 мг ацетата AP1189 (в пересчете на свободное основание). Согласно некоторым вариантам осуществления указанную AUC измеряют после введения одной дозы, равной 200 мг ацетата AP1189 (в пересчете на свободное основание). Согласно некоторым вариантам осуществления указанную AUC измеряют после введения одной дозы, равной 83 мг ацетата AP1189 (в пересчете на свободное основание).

Согласно некоторым вариантам осуществления указанную AUC измеряют после введения одной дозы, равной 100 мг сукцината AP1189 (в пересчете на свободное основание). Согласно некоторым вариантам осуществления указанную AUC измеряют после введения одной дозы, равной 50 мг сукцината AP1189 (в пересчете на свободное основание). Согласно некоторым вариантам осуществления указанную AUC измеряют после введения одной дозы, равной 200 мг сукцината AP1189 (в пересчете на свободное основание).

Согласно некоторым вариантам осуществления указанную C_{\max} измеряют после введения одной дозы человеку, такому как здоровый мужчина-европеоид.

Согласно некоторым вариантам осуществления указанную C_{\max} измеряют после введения одной дозы человеку, такому как здоровый мужчина-европеоид, натошак.

Согласно некоторым вариантам осуществления указанную C_{\max} измеряют после введения одной дозы человеку, такому как здоровый мужчина-европеоид, после приема пищи.

Согласно некоторым вариантам осуществления твердая пероральная дозированная форма содержит фармацевтически приемлемую соль AP1189 в дозе, равной от примерно 25 мг до примерно 650 мг на таблетку, например, примерно 25 мг, например, примерно 50 мг, например, примерно 100 мг, например, примерно 150 мг, например, примерно 200 мг, например, примерно 250 мг, например, примерно 300 мг, например, примерно 350 мг, например, примерно 400 мг, например, примерно 450 мг, например, примерно 500 мг, например, примерно 550 мг, например, примерно 600 мг, например, примерно 650 мг AP1189 (в пересчете на свободное основание AP1189).

Согласно некоторым вариантам осуществления твердая пероральная дозированная форма содержит фармацевтически приемлемую соль AP1189, выбранную из группы, состоящей из следующих: ацетат AP1189, сукцинат AP1189, DL-манделат AP1189, гиппурат AP1189, L-лактат AP1189, безилат AP1189, оксоглутарат AP1189, формиат AP1189, DL-лактат AP1189, глутарат AP1189, адипат AP1189 и нитрат AP1189 в дозе, равной от примерно 25 мг до примерно 650 мг на таблетку, например, примерно 25 мг, например, примерно 50 мг, например, примерно 100 мг, например, примерно 150 мг, например, примерно 200 мг, например, примерно 250 мг, например, примерно 300 мг, например, примерно 350 мг, например, примерно 400 мг, например, примерно 450 мг, например, примерно 500 мг, например, примерно 550 мг, например, примерно 600 мг, например, примерно 650 мг AP1189 (в пересчете на свободное основание AP1189).

Согласно некоторым вариантам осуществления твердая пероральная дозированная форма содержит ацетат AP1189 в дозе, равной от примерно 25 мг до примерно 650 мг на таблетку, например, примерно 25 мг, например, примерно 50 мг, например, примерно 100 мг, например, примерно 150 мг, например, примерно 200 мг, например, примерно 250 мг, например, примерно 300 мг, например, примерно 350 мг, например, примерно 400 мг, например, примерно 450 мг, например, примерно 500 мг, например, примерно 550 мг, например, примерно 600 мг, например, примерно 650 мг AP1189 (в пересчете на свободное основание AP1189). Для ясности следует отметить, что таблетка, содержащая примерно 100 мг AP1189, содержит примерно 120 мг ацетата AP1189.

Согласно некоторым вариантам осуществления твердая пероральная дозированная форма содержит ацетат AP1189 в дозе, равной примерно 25 мг на таблетку, например, примерно 50 мг, например, примерно 100 мг, например, примерно 150 мг, например, примерно 200 мг на таблетку.

Согласно некоторым вариантам осуществления твердая пероральная дозированная форма содержит сукцинат AP1189 в дозе, равной от примерно 25 мг до примерно 650 мг на таблетку, например, примерно 25 мг, например, примерно 50 мг, например, примерно 100 мг, например, примерно 150 мг, например, примерно 200 мг, например, примерно 250 мг, например, примерно 300 мг, например, примерно 350 мг, например, примерно 400 мг, например, примерно 450 мг, например, примерно 500 мг, например, примерно 550 мг, например, примерно 600 мг, например, примерно 650 мг AP1189 (в пересчете на свободное основание AP1189). Для ясности следует отметить, что таблетка, содержащая примерно 100 мг AP1189, содержит примерно 140 мг сукцината AP1189.

Согласно некоторым вариантам осуществления твердая пероральная дозированная форма содержит сукцинат AP1189 в дозе, равной примерно 25 мг на таблетку, например, примерно 50 мг, например, примерно 100 мг, например, примерно 150 мг, например, примерно 200 мг на таблетку.

Объектом настоящего раскрытия является получение твердого перорального состава, содержащего фармацевтически приемлемую соль AP1189, выбранную из группы, состоящей из следующих: ацетат AP1189, сукцинат AP1189, DL-манделат AP1189, гиппурат AP1189, L-лактат AP1189, безилат AP1189, оксоглутарат AP1189, формиат AP1189, DL-лактат AP1189, глутарат AP1189, адипат AP1189 и нитрат AP1189 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель; например, один или большее количество гастроретентивных инертных наполнителей; например, один или большее количество инертных наполнителей немедленного высвобождения.

Объектом настоящего раскрытия является получение твердого перорального состава, содержащего (E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидинийацетат (ацетат AP1189), и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель.

Объектом настоящего раскрытия является получение твердого перорального состава, содержащего (E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидинийацетат (ацетат AP1189), и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель, например, один или большее количество гастроретентивных инертных наполнителей.

Объектом настоящего раскрытия является получение твердого перорального состава, содержащего (E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидинийацетат (ацетат AP1189), и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель, например, один или большее количество инертных наполнителей немедленного высвобождения.

Объектом настоящего раскрытия является получение твердого перорального состава, содержащего (E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидинийсукцинат (сукцинат AP1189), и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель, например, один или большее количество инертных наполнителей немедленного высвобождения.

Твердый пероральный состав, такой как твердый пероральный состав немедленного высвобождения согласно настоящему раскрытию можно приготовить любыми средствами, известными специалисту в данной области техники, и обеспечить немедленное высвобождение указанной фармацевтически приемлемой соли AP1189.

Твердый пероральный состав, такой как твердый пероральный состав немедленного высвобождения согласно настоящему раскрытию можно приготовить любыми средствами, известными специалисту в данной области техники, и обеспечить немедленное высвобождение указанной фармацевтически приемлемой соли AP1189 в полости желудка.

Согласно некоторым вариантам осуществления пероральный состав, такой как твердый пероральный состав согласно настоящему раскрытию содержит указанный по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель.

Согласно некоторым вариантам осуществления указанный по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель содержит наполнитель. Согласно некоторым вариантам осуществления указанный по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель содержит один или большее количество наполнителей.

Согласно некоторым вариантам осуществления указанный по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель содержит наполнитель, которым является микрокристаллическая целлюлоза (МСС).

Согласно некоторым вариантам осуществления указанный по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель содержит наполнитель, выбранный из группы, состоящей из следующих: микрокристаллическая целлюлоза (МСС), силицифицированная микрокристаллическая целлюлоза и маннит.

Согласно некоторым вариантам осуществления указанный по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель содержит один или большее количество связующих.

Согласно некоторым вариантам осуществления указанный по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель содержит один или большее количество связующих, которым является мальтодекстрин.

Согласно некоторым вариантам осуществления указанный по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель содержит один или большее количество разрыхлителей.

Согласно некоторым вариантам осуществления указанный по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель содержит один или большее количество межгранулярных разрыхлителей.

Согласно некоторым вариантам осуществления указанный по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель содержит один или большее количество разрыхлителей, которым является натриевая соль гликолята крахмала.

Согласно некоторым вариантам осуществления указанный по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель содержит один или большее количество смачивающих агентов.

Согласно некоторым вариантам осуществления указанный по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель содержит один или большее количество смачивающих агентов, которым является полисорбат 80.

Согласно некоторым вариантам осуществления указанный по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель содержит один или большее количество агентов, обеспечивающих сыпучесть, или смазывающих веществ.

Согласно некоторым вариантам осуществления указанный по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель содержит один или большее количество агентов, обеспечивающих сыпучесть, или смазывающих веществ, которым является стеарат магния.

Согласно некоторым вариантам осуществления пероральный состав сначала готовят в виде гранулята, содержащего указанную фармацевтически приемлемую соль AP1189, и этот гранулят затем прессуют в таблетки.

Согласно некоторым вариантам осуществления гранулят представляет собой мокрый гранулят.

Согласно некоторым вариантам осуществления пероральный состав сначала готовят в виде гранулята, содержащего указанную фармацевтически приемлемую соль

AP1189 и один или большее количество фармацевтически приемлемых инертных наполнителей, и этот гранулят затем прессуют в таблетки.

Согласно некоторым вариантам осуществления пероральный состав сначала готовят в виде гранулята, содержащего указанную фармацевтически приемлемую соль AP1189 и один или большее количество фармацевтически приемлемых инертных наполнителей, и этот гранулят дополнительно смешивают с одним или большим количеством фармацевтически приемлемых инертных наполнителей (или наполнителей) и затем прессуют в таблетки.

Согласно некоторым вариантам осуществления гранулят содержит от примерно 30% до примерно 70% мас./мас. AP1189 (свободное основание); например, примерно от 30 до 35% мас./мас., например, примерно от 35 до 40% мас./мас., например, примерно от 40 до 45% мас./мас., например, примерно от 45 до 50% мас./мас., например, примерно от 50 до 55% мас./мас., например, примерно от 55 до 60% мас./мас., например, примерно от 60 до 65% мас./мас., например, примерно от 65 до 70% мас./мас., например, примерно от 60 до 65% мас./мас., например, примерно от 65 до 70% мас./мас. AP1189 (свободное основание).

Согласно некоторым вариантам осуществления гранулят содержит примерно 50% мас./мас., например, примерно 55% мас./мас., например, примерно 60% мас./мас., например, примерно 65% мас./мас., например, примерно 70% мас./мас., например, примерно 75% мас./мас. AP1189 (свободное основание).

Согласно некоторым вариантам осуществления гранулят содержит от примерно 60% до примерно 90% мас./мас. фармацевтически приемлемой соли AP1189, например, от примерно 65% до примерно 85% мас./мас. фармацевтически приемлемой соли AP1189; например, примерно от 60 до 65% мас./мас., например, примерно от 65 до 70% мас./мас., например, примерно от 70 до 75% мас./мас., например, примерно от 70 до 75% мас./мас., например, примерно от 75 до 80% мас./мас., например, примерно от 80 до 85% мас./мас., например, примерно от 85 до 90% мас./мас. фармацевтически приемлемой соли AP1189; например, фармацевтически приемлемой соли AP1189, выбранной из группы, состоящей из следующих: ацетат AP1189, сукцинат AP1189, DL-манделат AP1189, гиппурат AP1189, L-лактат AP1189, безилат AP1189, оксоглутарат AP1189, формиат AP1189, DL-лактат AP1189, глутарат AP1189, адипат AP1189 и нитрат AP1189; например, ацетат AP1189 или сукцинат AP1189.

Согласно некоторым вариантам осуществления гранулят содержит примерно 60% мас./мас., например, примерно 65% мас./мас., например, примерно 70% мас./мас., например, примерно 75% мас./мас., например, примерно 80% мас./мас., например,

примерно 85% мас./мас., например, примерно 90% мас./мас. фармацевтически приемлемой соли AP1189; например, фармацевтически приемлемой соли AP1189, выбранной из группы, состоящей из следующих: ацетат AP1189, сукцинат AP1189, DL-манделат AP1189, гиппурат AP1189, L-лактат AP1189, безилат AP1189, оксоглутарат AP1189, формиат AP1189, DL-лактат AP1189, глутарат AP1189, адипат AP1189 и нитрат AP1189; например, ацетат AP1189 или сукцинат AP1189.

Согласно некоторым вариантам осуществления гранулят содержит примерно 75% мас./мас. фармацевтически приемлемой соли AP1189, выбранной из группы, состоящей из следующих: ацетат AP1189, сукцинат AP1189, DL-манделат AP1189, гиппурат AP1189, L-лактат AP1189, безилат AP1189, оксоглутарат AP1189, формиат AP1189, DL-лактат AP1189, глутарат AP1189, адипат AP1189 и нитрат AP1189.

Согласно некоторым вариантам осуществления гранулят содержит примерно 75% мас./мас. ацетата AP1189.

Согласно некоторым вариантам осуществления гранулят содержит примерно 75% мас./мас. сукцината AP1189.

Согласно некоторым вариантам осуществления гранулят содержит примерно 62,4% мас./мас. AP1189 (свободное основание).

Согласно некоторым вариантам осуществления гранулят содержит указанный по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель.

Согласно некоторым вариантам осуществления гранулят содержит по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель, выбранный из группы, состоящей из следующих: наполнитель, связующее, разрыхлитель и смачивающий агент.

Согласно некоторым вариантам осуществления гранулят содержит фармацевтически приемлемую соль AP1189, такую как фармацевтически приемлемая соль AP1189, выбранная из группы, состоящей из следующих: ацетат AP1189, сукцинат AP1189, DL-манделат AP1189, гиппурат AP1189, L-лактат AP1189, безилат AP1189, оксоглутарат AP1189, формиат AP1189, DL-лактат AP1189, глутарат AP1189, адипат AP1189 и нитрат AP1189 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель, выбранный из группы, состоящей из следующих: наполнитель, связующее, разрыхлитель и смачивающий агент.

Согласно некоторым вариантам осуществления гранулят содержит ацетат AP1189 или сукцинат AP1189 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель, выбранный из группы, состоящей из следующих: наполнитель, связующее, разрыхлитель и смачивающий агент.

Согласно некоторым вариантам осуществления гранулят содержит наполнитель, связующее, разрыхлитель и смачивающий агент.

Согласно некоторым вариантам осуществления гранулят смешивают с одним или большим количеством дополнительных наполнителей.

Согласно некоторым вариантам осуществления гранулят смешивают с одним или большим количеством дополнительных наполнителей до прессования в таблетку

Согласно некоторым вариантам осуществления гранулят смешивают с одним или большим количеством дополнительных наполнителей и одним или большим количеством агентов, обеспечивающих сыпучесть, или смазывающих веществ.

Согласно некоторым вариантам осуществления гранулят смешивают с одним или большим количеством дополнительных наполнителей и одним или большим количеством агентов, обеспечивающих сыпучесть, или смазывающих веществ до прессования в таблетку

Согласно некоторым вариантам осуществления один или большее количество наполнителей выбраны из группы, состоящей из следующих: силицифицированная микрокристаллическая целлюлоза и маннит.

Согласно некоторым вариантам осуществления гранулят смешивают с наполнителями силицифицированной микрокристаллической целлюлозой и маннитом в отношении примерно 3:1.

Согласно некоторым вариантам осуществления одним или большим количеством агентов, обеспечивающих сыпучесть, или смазывающих веществ является стеарат магния.

Согласно некоторым вариантам осуществления гранулят прессуют в таблетку.

Согласно некоторым вариантам осуществления толщина таблетки равна примерно от 1 до 20 мм, например, примерно от 1 до 2 мм, например, примерно от 2 до 3 мм, например, примерно от 3 до 4 мм, например, примерно от 4 до 5 мм, например, примерно от 5 до 6 мм, например, примерно от 6 до 7 мм, например, примерно от 7 до 8 мм, например, примерно от 8 до 9 мм, например, примерно от 9 до 10 мм, например, примерно от 10 до 11 мм, например, примерно от 11 до 12 мм, например, примерно от 12 до 13 мм, например, примерно от 13 до 14 мм, например, примерно от 14 до 15 мм, например, примерно от 15 до 16 мм, например, примерно от 16 до 17 мм, например, примерно от 17 до 18 мм, например, примерно от 18 до 19 мм, например, примерно от 19 до 20 мм.

Согласно некоторым вариантам осуществления толщина таблетки равна примерно 2 мм, например, примерно 2,5 мм, например, примерно 3 мм, например, примерно 3,5 мм, например, примерно 4 мм, например, примерно 4,5 мм, например, примерно 5 мм, например, примерно 5,5 мм, например, примерно 6 мм, например, примерно 6,5 мм,

например, примерно 7 мм, например, примерно 7,5 мм, например, примерно 8 мм, например, примерно 8,5 мм, например, примерно 9 мм.

Согласно некоторым вариантам осуществления толщина таблетки равна примерно 5,5 мм.

Согласно некоторым вариантам осуществления таблетка обладает овальной формой.

Согласно некоторым вариантам осуществления таблетку прессуют в овальную форму. Согласно некоторым вариантам осуществления таблетка обладает овальной формой.

Согласно некоторым вариантам осуществления таблетка обладает размером, равным примерно 15,5×7,1 мм. Согласно некоторым вариантам осуществления таблетка обладает размером, равным примерно от 10 до 20 мм×5 до 10 мм.

Согласно некоторым вариантам осуществления на таблетку нанесено покрытие. Согласно некоторым вариантам осуществления на таблетку нанесено пленочное покрытие.

Согласно некоторым вариантам осуществления на таблетку нанесено покрытие из гипромеллозы.

Согласно некоторым вариантам осуществления на таблетку нанесено покрытие для обеспечения увеличения массы, равного примерно 4%. Согласно некоторым вариантам осуществления на таблетку нанесено покрытие для обеспечения увеличения массы, равного примерно от 2 до 6%, например, от 2 до 3%, например, от 3 до 4%, например, от 4 до 5%, например, от 5 до 6%.

Согласно некоторым вариантам осуществления на таблетку нанесено покрытие для обеспечения увеличения массы, равного примерно 1%, например, примерно 2%, например, примерно 3%, например, примерно 4%, например, примерно 5%, например, примерно 6%, например, примерно 7%, например, примерно 8%, например, примерно 9%, например, примерно 10%.

Дозировка

Согласно настоящему раскрытию пероральный состав, содержащий соединение согласно настоящему раскрытию, вводят индивидуумам, нуждающимся в лечении, в фармацевтически эффективных дозах. Терапевтически эффективное количество соединения означает количество, достаточное для излечения, предупреждения, уменьшения опасности, облегчения или частичной остановки клинических проявлений данного заболевания или нарушения и его осложнений. Количество, которое эффективно для конкретной терапевтической цели, зависит от тяжести и типа нарушения а также от

массы и общего состояния здоровья субъекта. Соединение можно вводить один или несколько раз в сутки, например, от 1 до 8 раз в сутки, например, от 1 до 6 раз в сутки, например, от 1 до 5 раз в сутки, например, от 1 до 4 раз в сутки, например, от 1 до 3 раз в сутки, например, от 1 до 2 раз в сутки, например, от 2 до 4 раз в сутки, например, от 2 до 3 раз в сутки. Альтернативно, соединение можно вводить менее одного раза в сутки, например, один раз в сутки, например, один раз в двое суток, например, один раз в трое суток, например, один раз в четверо суток, например, один раз в пятеро суток, например, один раз в шестеро суток, например, один раз в неделю.

Согласно некоторым вариантам осуществления пероральный состав, содержащий соединение согласно настоящему раскрытию вводят в терапевтически эффективном количестве, например, в количестве, равном от 1 мг до 1000 мг AP1189 в сутки (в пересчете на свободное основание).

Следовательно, согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтически приемлемую соль AP1189 вводят в количестве, равном от 1 мг до 1000 мг, например, от 1 до 5 мг, от 5 до 10 мг, от 10 до 15 мг, от 15 до 20 мг, от 20 до 25 мг, от 25 до 50 мг, от 50 до 75 мг, от 75 до 100 мг, от 100 до 125 мг, от 125 до 150 мг, от 150 до 175 мг, от 175 до 200 мг, от 200 до 250 мг, от 250 до 300 мг, от 300 до 350 мг, от 350 до 400 мг, от 400 до 450 мг, от 450 до 500 мг, от 500 до 600 мг, от 600 до 700 мг, от 700 до 800 мг, от 800 до 900 мг или от 900 до 1000 мг в сутки. Все дозы фармацевтически приемлемых солей AP1189, указанные в настоящем изобретении, при ведены в пересчете на свободное основание, если явно не указано иное.

Согласно некоторым вариантам осуществления "в сутки" означает, что дозу вводят в виде одной дозы или разделяют на несколько доз в сутки, в том числе один раз в сутки (QD), два раза в сутки (BID) и/или три раза в сутки (TID).

Согласно некоторым вариантам осуществления пероральный состав согласно настоящему раскрытию вводят один раз в сутки.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтически приемлемую соль AP1189 вводят в количестве, равном от 1 мг до 1000 мг, например, от 1 до 5 мг, от 5 до 10 мг, от 10 до 15 мг, от 15 до 20 мг, от 20 до 25 мг, от 25 до 50 мг, от 50 до 75 мг, от 75 до 100 мг, от 100 до 125 мг, от 125 до 150 мг, от 150 до 175 мг, от 175 до 200 мг, от 200 до 250 мг, от 250 до 300 мг, от 300 до 350 мг, от 350 до 400 мг, от 400 до 450 мг, от 450 до 500 мг, от 500 до 600 мг, от 600 до 700 мг, от 700 до 800 мг, от 800 до 900 мг или от 900 до 1000 мг на дозу.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтически приемлемую соль AP1189 вводят в количестве, равном 25 мг, один раз в сутки, 50 мг один раз в сутки, 100

мг один раз в сутки, 200 мг один раз в сутки, 300 мг один раз в сутки, 400 мг один раз в сутки, 500 мг один раз в сутки, 600 мг один раз в сутки, 700 мг один раз в сутки, 800 мг один раз в сутки, 900 мг один раз в сутки или 1000 мг один раз в сутки.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтически приемлемую соль AP1189 вводят в количестве, равном 50 мг, один раз в сутки.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтически приемлемую соль AP1189 вводят в количестве, равном 50 мг, два раза в сутки (BID) или 50 мг три раза в сутки (TID).

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтически приемлемую соль AP1189 вводят в количестве, равном 100 мг, один раз в сутки.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтически приемлемую соль AP1189 вводят в количестве, равном 100 мг, два раза в сутки (BID) или 100 мг три раза в сутки (TID).

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтически приемлемую соль AP1189 вводят в количестве, равном 200 мг, один раз в сутки.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтически приемлемую соль AP1189 вводят в количестве, равном 200 мг, два раза в сутки (BID) или 200 мг три раза в сутки (TID).

Согласно некоторым вариантам осуществления AP1189 или его фармацевтически приемлемую соль, вводят в количестве, равном 400 мг, один раз в сутки.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтически приемлемую соль AP1189 вводят в количестве, равном 400 мг два раза в сутки (BID) или 200 мг три раза в сутки (TID).

Согласно некоторым вариантам осуществления суточную дозу фармацевтически приемлемой соли AP1189 разделяют на несколько дозированных форм и/или введений.

В другом варианте осуществления фармацевтически приемлемую соль AP1189 вводят в количестве, равном от 0,1 до 0,5 мг/(кг массы тела), например, от 0,5 мг до 1 мг/(кг массы тела), например, от 1 до 2 мг/(кг массы тела), например, от 2 до 3 мг/(кг массы тела), например, от 3 до 5 мг/(кг массы тела), например, от 5 до 10 мг/(кг массы тела), например, от 10 до 15 мг/(кг массы тела), например, от 15 до 20 мг/(кг массы тела), например, от 20 до 25 мг/(кг массы тела), например, от 25 до 30 мг/(кг массы тела).

Применение в медицине

Объектом настоящего раскрытия является получение перорального состава, раскрытого в настоящем изобретении, содержащего фармацевтически приемлемую соль AP1189, раскрытую в настоящем изобретении, растворимую или хорошо растворимую

при рН, равном 1,2, такую как фармацевтически приемлемая соль AP1189, выбранная из группы, состоящей из следующих: ацетат AP1189, сукцинат AP1189, DL-манделат AP1189, гиппурат AP1189, L-лактат AP1189, безилат AP1189, оксоглутарат AP1189, формиат AP1189, DL-лактат AP1189, глутарат AP1189, адипат AP1189 и нитрат AP1189, в частности ацетат AP1189 или сукцинат AP1189, для применения для лечения заболевания или нарушения.

Объектом настоящего раскрытия является получение перорального состава, раскрытого в настоящем изобретении, содержащего фармацевтически приемлемую соль AP1189, раскрытую в настоящем изобретении, растворимую или хорошо растворимую при рН, равном 1,2, для применения для лечения заболевания или нарушения у субъекта, где проходящим лечение субъектом является млекопитающее. Согласно некоторому варианту осуществления млекопитающим является человек. Согласно некоторым вариантам осуществления млекопитающим является домашнее животное. Согласно некоторым вариантам осуществления млекопитающее выбрано из группы, состоящей из следующих: мыши, крысы, собаки, кошки, лошади, коровы, овцы и свиньи.

Согласно некоторым вариантам осуществления заболевание или нарушение выбрано из группы, состоящей из следующих: заболевание почек, артритное заболевание, вирусное заболевание или нарушение, сердечно-сосудистое заболевание и/или атеросклероз и системные воспалительные нарушения.

Заболевание почек

Объектом настоящего раскрытия является получение перорального состава, фармацевтической композиции или разовой дозированной формы согласно настоящему раскрытию для применения для лечения или предупреждения заболевания почек.

Также раскрыт способ лечения или предупреждения заболевания почек у нуждающегося в нем субъекта, где субъекту вводят терапевтически эффективное количество перорального состава, фармацевтической композиции или разовой дозированной формы согласно настоящему раскрытию.

Также раскрыто применение перорального состава, фармацевтической композиции или разовой дозированной формы согласно настоящему раскрытию для применения для приготовления лекарственного средства для лечения или предупреждения заболевания почек.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего раскрытия предлагается пероральный состав, такой как твердый пероральный состав, содержащий фармацевтически приемлемую соль AP1189, раскрытую в настоящем изобретении, такую как ацетат AP1189 или сукцинат AP1189 и по меньшей мере один фармацевтически

приемлемый инертный наполнитель, раскрытый в настоящем изобретении, для применения для лечения или предупреждения заболевания почек.

Согласно некоторым вариантам осуществления указанное заболевание почек проявляется, как протеинурия. Согласно некоторым вариантам осуществления указанное заболевание почек представляет собой протеинурическое заболевание почек.

Согласно некоторым вариантам осуществления указанное заболевание почек представляет собой гломерулярное заболевание

Согласно некоторым вариантам осуществления указанное заболевание почек представляет собой нефротический синдром (гломерулонефроз).

Согласно некоторым вариантам осуществления указанное заболевание почек представляет собой первичный нефротический синдром (первичный гломерулонефроз).

Согласно некоторым вариантам осуществления указанный первичный нефротический синдром представляет собой мембранозный гломерулонефрит (MGN) (или мембранозная нефропатия (MN)).

Согласно некоторым вариантам осуществления указанный первичный нефротический синдром представляет собой фокально-сегментарный гломерулосклероз (FSGS).

Согласно некоторым вариантам осуществления указанный первичный нефротический синдром представляет собой мембранознопролиферативный гломерулонефрит (MPGN) (мезангиокапиллярный гломерулонефрит).

Согласно некоторым вариантам осуществления указанный мембранознопролиферативный гломерулонефрит (MPGN) выбран из группы, состоящей из следующих: тип 1 MPGN и тип 2 MPGN.

Согласно некоторым вариантам осуществления указанный первичный нефротический синдром представляет собой быстро прогрессирующий гломерулонефрит (RPGN) (полулунный GN).

Согласно некоторым вариантам осуществления указанный первичный нефротический синдром представляет собой болезнь минимальных изменений (MCD).

Согласно некоторым вариантам осуществления указанное заболевание почек представляет собой вторичный нефротический синдром (вторичный гломерулонефроз).

Согласно некоторым вариантам осуществления указанный вторичный нефротический синдром вызван первичным аутоиммунным заболеванием, первичным раковым заболеванием, первичным генетическим нарушением или первичным заболеванием, выбранным из группы, состоящей из следующих: системная красная волчанка (SLE), диабетическая нефропатия, саркоидоз, синдром Шегрена, амилоидоз,

множественная миелома, васкулит, раковые и генетические нарушения (такие как наследственный нефротический синдром).

Согласно некоторым вариантам осуществления указанный вторичный нефротический синдром вызван диабетической нефропатией, инфекцией, такой как инфекция мочевых путей, такой как инфекция, выбранная из группы, состоящей из следующих: HIV, сифилис, гепатит, такой как гепатит А, В и С, постстрептококковая инфекция, мочеполовой шистозоматоз и вирус Эбола. Согласно некоторым вариантам осуществления указанный вторичный нефротический синдром вызван лекарственным средством.

Согласно некоторым вариантам осуществления указанное заболевание почек представляет собой воспалительное заболевание почек.

Согласно некоторым вариантам осуществления указанное заболевание почек представляет собой гломерулонефрит (GN). Согласно некоторым вариантам осуществления указанный гломерулонефрит выбран из группы, состоящей из следующих: IgA нефропатия (болезнь Бергера), IgM нефропатия, постинфекционный гломерулонефрит и заболевание тонкой базальной мембраны.

Согласно некоторому варианту осуществления указанное заболевание почек представляет собой идиопатическую мембранозную нефропатию (iMN).

Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается пероральный состав, фармацевтическая композиция или разовая дозированная форма согласно настоящему раскрытию для применения для лечения или предупреждения идиопатической мембранозной нефропатии (iMN).

Артритное заболевание

Объектом настоящего раскрытия является получение перорального состава, фармацевтической композиции или разовой дозированной формы согласно настоящему раскрытию для применения для лечения или предупреждения артритного заболевания.

Также раскрыт способ лечения или предупреждения артритного заболевания у нуждающегося в нем субъекта, где субъекту вводят терапевтически эффективное количество перорального состава, фармацевтической композиции или разовой дозированной формы согласно настоящему раскрытию.

Также раскрыто применение перорального состава, фармацевтической композиции или разовой дозированной формы согласно настоящему раскрытию для применения для приготовления лекарственного средства для лечения или предупреждения артритного заболевания.

Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается пероральный состав, раскрытый в настоящем изобретении, содержащий фармацевтически приемлемую соль AP1189, раскрытую в настоящем изобретении, растворимую или хорошо растворимую при pH, равном 1,2, для применения для лечения артритного заболевания у субъекта, где проходящим лечение субъектом является млекопитающее. Согласно некоторому варианту осуществления млекопитающим является человек. Согласно некоторым вариантам осуществления млекопитающим является домашнее животное. Согласно некоторым вариантам осуществления млекопитающее выбрано из группы, состоящей из следующих: мыши, крысы, собаки, кошки, лошади, коровы, овцы и свиньи.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего раскрытия предлагается пероральный состав, такой как твердый пероральный состав, содержащий фармацевтически приемлемую соль AP1189, раскрытую в настоящем изобретении, такую как ацетат AP1189 или сукцинат AP1189, и необязательно по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель, раскрытый в настоящем изобретении, для применения для лечения или предупреждения артритного заболевания.

Согласно одному варианту осуществления артритное заболевание представляет собой аутоиммунопатологическое заболевание и/или воспалительное заболевание, которое проявляется в виде воспаления сустава.

Согласно одному варианту осуществления артритное заболевание выбрано из группы, состоящей из следующих: воспалительный артрит, дегенеративный артрит, обменный артрит, реактивный артрит и инфекционный артрит.

Согласно одному варианту осуществления артритное заболевание представляет собой воспалительный артрит.

Согласно одному варианту осуществления воспалительный артрит выбран из группы, состоящей из следующих: ревматоидный артрит (RA), псориатический артрит и анкилозирующий спондилит.

Согласно одному варианту осуществления воспалительный артрит представляет собой ревматоидный артрит (RA).

Согласно одному варианту осуществления ревматоидный артрит представляет собой тяжелый активный RA (CDAI > 22). Согласно одному варианту осуществления ревматоидный артрит представляет собой RA с CDAI > 22.

Согласно одному варианту осуществления ревматоидный артрит представляет собой RA с показателем DAS28, равным более 5,1.

Согласно одному варианту осуществления ревматоидный артрит представляет собой ювенильный ревматоидный артрит (JRA).

Согласно одному варианту осуществления дегенеративный артрит представляет собой остеоартрит.

Согласно одному варианту осуществления обменный артрит представляет собой подагрический артрит.

Согласно одному варианту осуществления реактивный и/или инфекционный артрит представляет собой артрит, связанный с инфекцией одним или большим количеством следующих: гепатит С, хламидия, гонорея, сальмонелла или шигеллы.

Согласно одному варианту осуществления артритное заболевание представляет собой артрит, как часть системного воспалительного заболевания.

Согласно одному варианту осуществления артрит представляет собой часть системного воспалительного заболевания, такого как воспалительное заболевание, выбранное из группы, состоящей из следующих: системная красная волчанка, смешанное заболевание соединительной ткани, болезнь Стилла и ревматическая полимиалгия.

Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается пероральный состав, фармацевтическая композиция или разовая дозированная форма согласно настоящему раскрытию для применения для лечения или предупреждения ревматоидного артрита.

Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается пероральный состав, фармацевтическая композиция или разовая дозированная форма согласно настоящему раскрытию в комбинации с МТХ (метотрексат) для применения для лечения или предупреждения ревматоидного артрита.

Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается пероральный состав, фармацевтическая композиция или разовая дозированная форма согласно настоящему раскрытию по отдельности или в комбинации с МТХ (метотрексат), для применения для лечения или предупреждения ревматоидного артрита у пациентов с неадекватным ответом на МТХ (таких как пациенты с ослабленным ответом на лечение с помощью МТХ, такой как не отвечающий на МТХ).

Вирусное заболевание или нарушение

Объектом настоящего раскрытия является получение перорального состава, фармацевтической композиции или разовой дозированной формы согласно настоящему раскрытию для применения для лечения или предупреждения вирусного заболевания или нарушения.

Также раскрыт способ лечения или предупреждения вирусного заболевания или нарушения у нуждающегося в нем субъекта, где субъекту вводят терапевтически эффективное количество перорального состава, фармацевтической композиции или разовой дозированной формы согласно настоящему раскрытию.

Также раскрыто применение перорального состава, фармацевтической композиции или разовой дозированной формы согласно настоящему раскрытию для применения для приготовления лекарственного средства для лечения или предупреждения вирусного заболевания или нарушения.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего раскрытия предлагается пероральный состав, такой как твердый пероральный состав, содержащий фармацевтически приемлемую соль AP1189, раскрытую в настоящем изобретении, такую как ацетат AP1189 или сукцинат AP1189, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель, раскрытый в настоящем изобретении, для применения для лечения или предупреждения вирусного заболевания или нарушения.

Согласно некоторым вариантам осуществления указанное вирусное заболевание или нарушение представляет собой симптоматическое вирусное заболевание или нарушение.

Согласно некоторым вариантам осуществления указанное вирусное заболевание или нарушение представляет собой симптоматическое вирусное заболевание или нарушение с воспалением, таким как гипервоспаление.

Согласно некоторым вариантам осуществления указанное вирусное заболевание или нарушение представляет собой симптоматическое вирусное заболевание или нарушение с воспалением, таким как гипервоспаление, в одном или большем количестве органов. Воспаление в одном или большем количестве органов также можно назвать, как локальное воспаление.

Согласно некоторым вариантам осуществления указанные один или большее количество органов выбраны из группы, состоящей из следующих: легкие, дыхательные пути, почки, печень, поджелудочная железа, селезенка, экзокринные железы, эндокринные железы, лимфатические узлы, головной мозг, сердце, мышцы, костный мозг, кожа, скелет, мочевого пузырь, репродуктивные органы, включая фаллопиевы трубы, глаз, ухо, сосудистая система, желудочно-кишечный тракт, включая тонкий кишечник, толстую кишку, прямую кишку, анальный канал и предстательную железу.

Согласно некоторым вариантам осуществления указанное вирусное заболевание или нарушение представляет собой воспалительные вирусные заболевания или нарушения.

Согласно некоторым вариантам осуществления указанное вирусное заболевание или нарушение представляет собой вирусную инфекцию дыхательных путей, такую как вирусная инфекция нижних дыхательных путей.

Согласно некоторым вариантам осуществления указанное вирусное заболевание или нарушение представляет собой вирусные респираторные заболевания или нарушения.

Согласно некоторым вариантам осуществления указанное вирусное заболевание или нарушение представляет собой вирусные заболевания или нарушения легких.

Согласно некоторым вариантам осуществления указанное вирусное заболевание или нарушение представляет собой вирусные заболевания или нарушения с воспалением в дыхательной системе, например, в легких и/или дыхательных путях.

Согласно некоторым вариантам осуществления указанное вирусное заболевание или нарушение представляет собой вирусные заболевания или нарушения с одним или большим количеством дыхательных симптомов. Согласно одному варианту осуществления указанные один или большее количество дыхательных симптомов выбраны из группы, состоящей из следующих: кашель, сухой кашель, одышка, нарушенная оксигенация, заболевание дыхательных путей, дисфункция дыхательных путей, нарушение дыхания, респираторный синдром и острое респираторное заболевание (ARD).

Согласно некоторым вариантам осуществления указанное вирусное заболевание или нарушение представляет собой тяжелое заболевание. Тяжелое заболевание проявляется, как диспноэ, повышенная частота дыхания, пониженное насыщение крови кислородом и/или инфильтраты в легких.

Согласно некоторым вариантам осуществления указанное вирусное заболевание или нарушение представляет собой критическое заболевание. Критическое заболевание проявляется, как нарушение дыхания, септический шок и/или полиорганная дисфункция (MOD) или полиорганная недостаточность (MOF).

Согласно некоторым вариантам осуществления указанное вирусное заболевание или нарушение представляет собой вирусную пневмонию.

Согласно некоторым вариантам осуществления указанное вирусное заболевание или нарушение представляет собой вирусный бронхиолит.

Согласно некоторым вариантам осуществления указанное вирусное заболевание или нарушение представляет собой вирусные заболевания или нарушения с нарушением дыхания.

Согласно некоторым вариантам осуществления указанное вирусное заболевание или нарушение представляет собой острый респираторный дистресс-синдром (ARDS).

Согласно некоторым вариантам осуществления указанное вирусное заболевание или нарушение представляет собой вирусный острый респираторный дистресс-синдром (ARDS), такой как вызванный вирусом ARDS.

Согласно некоторым вариантам осуществления указанное вирусное заболевание или нарушение представляет собой симптоматический COVID-19 с острым респираторным дистресс-синдромом (ARDS).

Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается пероральный состав, фармацевтическая композиция или разовая дозированная форма согласно настоящему раскрытию для применения для лечения или предупреждения ARDS, такого как вирусный ARDS.

Согласно некоторым вариантам осуществления указанное вирусное заболевание или нарушение представляет собой вирусные заболевания или нарушения с системным воспалительным дистресс-синдромом (SIDS) и/или сепсисом.

Согласно некоторым вариантам осуществления указанное вирусное заболевание или нарушение представляет собой вирусные заболевания или нарушения с легочной недостаточностью.

Согласно некоторым вариантам осуществления указанное вирусное заболевание или нарушение представляет собой вирусные заболевания или нарушения с синдромом высвобождения цитокинов (CRS) и/или цитокиновый шторм (гиперцитокинемия).

Согласно некоторым вариантам осуществления указанное вирусное заболевание или нарушение вызвано вирусной инфекцией, выбранной из группы, состоящей из следующих: тяжелый острый респираторный синдром коронавируса 2 (SARS-CoV-2), часто называемый, как вирус COVID-19; SARS-CoV, MERS-CoV, вирус денге и вирус гриппа (включая типы А, В и С).

Сердечно-сосудистое заболевание и/или атеросклероз

Объектом настоящего раскрытия является получение перорального состава, фармацевтической композиции или разовой дозированной формы согласно настоящему раскрытию для применения для лечения или предупреждения сердечно-сосудистого заболевания и/или атеросклероза.

Также раскрыт способ лечения или предупреждения сердечно-сосудистого заболевания и/или атеросклероза у нуждающегося в нем субъекта, где субъекту вводят терапевтически эффективное количество перорального состава, фармацевтической композиции или разовой дозированной формы согласно настоящему раскрытию.

Также раскрыто применение перорального состава, фармацевтической композиции или разовой дозированной формы согласно настоящему раскрытию для применения для приготовления лекарственного средства для лечения или предупреждения сердечно-сосудистого заболевания и/или атеросклероза.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего раскрытия предлагается пероральный состав, такой как твердый пероральный состав, содержащий фармацевтически приемлемую соль AP1189, раскрытую в настоящем изобретении, такую как ацетат AP1189 или сукцинат AP1189, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель, раскрытый в настоящем изобретении, для применения для лечения или предупреждения сердечно-сосудистого заболевания и/или атеросклероза.

Согласно некоторым вариантам осуществления указанное сердечно-сосудистое заболевание выбрано из группы, состоящей из следующих: заболевания коронарной артерии (CAD), такие как стенокардия и инфаркт миокарда (общеизвестный, как сердечный приступ); удар, сердечная недостаточность, гипертензивное заболевание сердца, ревматическая болезнь сердца, кардиомиопатия, нерегулярные сердечные сокращения, врожденное заболевание сердца, порок клапана сердца, кардит, аневризмы аорты, заболевание периферической артерии, заболевание сосудов, тромбоэмболическое заболевание и венозный тромбоз.

Согласно некоторым вариантам осуществления указанное сердечно-сосудистое заболевание представляет собой атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание.

Согласно некоторым вариантам осуществления указанное атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание выбрано из группы, состоящей из следующих: заболевание коронарной артерии, удар (цереброваскулярное заболевание) и заболевание периферической артерии.

Согласно некоторым вариантам осуществления указанное сердечно-сосудистое заболевание представляет собой воспаление сосудов.

Системные воспалительные нарушения

Объектом настоящего раскрытия является получение перорального состава, фармацевтической композиции или разовой дозированной формы согласно настоящему раскрытию для применения для лечения или предупреждения системного воспалительного нарушения.

Также раскрыт способ лечения или предупреждения системного воспалительного нарушения у нуждающегося в нем субъекта, где субъекту вводят терапевтически эффективное количество перорального состава, фармацевтической композиции или разовой дозированной формы согласно настоящему раскрытию.

Также раскрыто применение перорального состава, фармацевтической композиции или разовой дозированной формы согласно настоящему раскрытию для применения для

приготовления лекарственного средства для лечения или предупреждения системного воспалительного нарушения.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего раскрытия предлагается пероральный состав, такой как твердый пероральный состав, содержащий фармацевтически приемлемую соль AP1189, раскрытую в настоящем изобретении, такую как ацетат AP1189 или сукцинат AP1189, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель, раскрытый в настоящем изобретении, для применения для лечения или предупреждения системного воспалительного нарушения.

Системные нарушения с возможным участием нервной системы включают множество заболеваний с предполагаемыми воспалительными и аутоиммунными патологическими механизмами, в число которых входят болезнь Бехчета, саркоидоз, системная красная волчанка, ювенильный идиопатический артрит, склеродермия и синдром Шегрена. Эта группа заболеваний включает системные воспалительные нарушения с генетически определенным нарушением регуляции врожденной иммунной системы, а также системные аутоиммунные нарушения, характеризующиеся изменениями приобретенного иммунитета, например, аутоантител и аутореактивных Т-клеток.

Согласно некоторым вариантам осуществления указанное системное воспалительное нарушение представляет собой аутоиммунное нарушение.

Согласно некоторым вариантам осуществления указанное системное воспалительное нарушение выбрано из группы, состоящей из следующих: болезнь Бехчета, саркоидоз, системная красная волчанка, ювенильный идиопатический артрит, склеродермия, синдром Шегрена, миозит, включая дерматомиозит и полимиозит, васкулит, гигантоклеточный артериит, анкилозирующий спондилит, ревматическая полимиалгия и псориатический артрит.

Примеры

Пример 1: Растворимость солей AP1189

Методики

Растворимость ацетата, тозилата, fumarата и сукцината AP1189 оценивали в 0,2 М буферных растворах, обладающих рН, равным 1,2, 4,5 и 6,8; или в 0,5 М буферных растворах, обладающих рН, равным 1,2 и 4,5. Количество соли суспендировали в буфере и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 24 ч, затем отбирали образец надосадочной жидкости и определяли содержание AP1189 с помощью HPLC.

Типичная методика образования ацетата

0,9 экв. Уксусной кислоты медленно при перемешивании добавляли к 3-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил]-пропанолу и гидрокарбонату аминогуанидина в этаноле.

Нагревали при 50-55°C в течение 1 ч, затем добавляли еще 0,11 экв. уксусной кислоты и смесь кипятили с обратным холодильником в течение не менее 2 ч. Суспензию охлаждали до 60°C, затем добавляли трет-бутилметиловый эфир. Охлаждали и выдерживали при 2-5°C в течение 10-16 ч. Фильтровали и промывали трет-бутилметиловым эфиром, затем перекристаллизовывали из этанола.

Методика давала полиморф ацетата AP1189, соответствующий рентгенограмме 1 ("форма А" в таблице 1b).

Типичная методика образования сукцината AP1189

Смесь 2-пропанол:вода 90:10 об./об. добавляли к ацетату AP1189 для получения суспензии. Смесь 2-пропанол:вода 90:10 об./об. добавляли к 1,1 экв. янтарной кислоты. К суспензии ацетата добавляли суспензию противоиона. Проводили циклическое изменение температуры от температуры окружающей среды до 40°C в течение примерно 18 ч с периодами выдерживания по 4 ч при температуре окружающей среды и периодами выдерживания по 4 ч при 40°C. Затем всю суспензию отделяли фильтрованием через воронку Бюхнера и промывали деионизированной водой. Твердые вещества сушили в вакууме при температуре окружающей среды.

Методика давала полиморф сукцината AP1189, соответствующий рентгенограмме 1 ("форма В" в таблице 1b).

Тозилат AP1189, обладающий рентгенограммой 1, получали кристаллизацией из метанола.

Фумарат AP1189, обладающий рентгенограммой 1 ("форма D" в таблице 1b), получали кристаллизацией из смеси изопропиловый спирт:вода 90:10 об./об.

Результаты

Результаты исследования приведены в таблице 1a и таблице 1b.

Таблица 1a: Результаты термодинамического исследования растворимости с использованием 0,2 М буферов

Исследуемое соединение	Буфер	Начальное значение pH	24 ч pH	Исходная концентрация соли или свободного основания (мМ)	Растворимость за 24 ч (мМ свободного основания)
Ацетат	pH 1,2	3,74 → 1,24	3,44 → 1,23	210*	134,10
	pH 4,5	4,52	4,54	74	2,23
	pH 6,8	6,85	6,81	69	1,18
Тозилат	pH 1,2	1,22	1,26	31	0,31
	pH 4,5	4,91 → 4,45	4,47	34	0,17
	pH 6,8	6,77	6,87	30	- †

Фумарат	pH 1,2	1,35 → 1,18	1,29	38	10,90
	pH 4,5	4,47	4,48	39	2,73
	pH 6,8	6,61 → 11,24 → 6,84	6,65 → 6,74	39	0,86
Сукцинат	pH 1,2	1,62 → 1,21	1,36 → 1,26	89 *	>36,26**
	pH 4,5	4,48	4,56	36	4,26
	pH 6,8	6,61 → 6,80	6,42 → 7,03 → 6,82	41	0,78

→: pH регулировали с помощью хлористоводородной кислоты или гидроксида натрия

*: Оцененная исходная концентрация

** : Полностью растворимого исходного вещества было недостаточно для поддержания суспензии

‡: Не обнаружено

В экспериментах с сукцинатом при pH 1,2 имеющегося материала было недостаточно для поддержания суспензии.

Таблица 1b: Результаты термодинамического исследования растворимости с использованием 0,5 М буферов

Исследуемое соединение	Буфер	Начальное значение pH	24 ч pH	Растворимость (мМ свободного основания)
Ацетат (форма А)	pH 1,2	4,06 → 1,16	3,73 → 1,24	243,85
	pH 4,5	4,60	4,60	1,05
Фумарат (форма D)	pH 1,2	1,46 → 1,19	1,23	7,84
	pH 4,5	4,55	4,50	1,64
Сукцинат (форма B)	pH 1,2	2,06 → 1,30	2,23 → 1,26	98,20
	pH 4,5	4,58	4,54	1,71

Заключение

Исследуемые соединения заметно различающимися растворимостями, особенно при низком pH. В частности, ацетат и сукцинат обладали высокой растворимостью при pH, равном 1,2, что указывает на возможность применения этих соединений в случаях, когда желательна высокая растворимость при низком pH, таких как применение в фармацевтических составах немедленного высвобождения для доставки в желудок.

Пример 2: Дополнительные исследования растворимости солей AP1189

Растворимость ацетата AP1189 и сукцината AP1189

Материалы и методики

3,4 г Сукцината AP1189 и 2,9 г ацетата AP1189 добавляли в отдельные флаконы, содержащие 10,0 мл буферного раствора с pH 1,2 (одно определение для каждой соли). В растворах ацетата AP1189 и сукцината AP1189 значения pH найдены равными 3,9 и 2,2 соответственно. В результате значение pH устанавливали равным 1,2 концентрированной хлористоводородной кислотой в обоих растворах. Оба образца препаратов разбавляли в 500 раз разбавителем для образцов (ацетонитрил:вода 1:1 об./об.).

Разбавленные образцы препаратов анализировали с помощью HPLC не позже, чем через 5 ч после приготовления и содержание AP1189 определяли по площади под кривой путем сопоставления со стандартными растворами ацетата AP1189 и сукцината AP1189 соответственно.

Равновесные растворимости также оценивали при pH, равном 4,5, и pH 6,8, по методике, описанной в WHO Technical Report Series 1019, 2019 annex 4: Protocol to conduct equilibrium solubility experiments for the purpose of Biopharmaceutics Classification System-based classification of active pharmaceutical ingredients for biowaiver.

Результаты

Образцы вещества в обоих флаконах полностью растворялись до разбавления. Растворимости исследуемых соединений при pH, равном 1,2 приведены в таблице 2. Растворимости исследуемых соединений при pH, равном 4,5 и pH 6,8 приведены в таблице 3, где все значения чистоты найдены равными от 92% до 95%.

Таблица 2. Установленная концентрация ацетата AP1189 и сукцината AP1189 в образцах при pH 1,2. Значения чистоты по данным HPLC также включены в таблицу. Первые результаты для чистоты получены на основании CoAs для партий и вторые результаты для чистоты получены из измерений в эксперименте по определению растворимости.

Образец	pH 1,2 (время)	Чистота по данным HPLC
Ацетат AP1189	> 617 мМ (5 ч) > 223 мг/мл	99,3% → 92,5%
Сукцинат AP1189	> 593 мМ (0,5 ч) > 245 мг/мл	99,4% → 91,9%

Таблица 3. Сводка данных по равновесной растворимости (включая стандартные отклонения) для ацетата AP1189 и сукцината AP1189 при 37°C в буферных растворах, обладающих pH, равным 4,5 и 6,8. Значения чистоты по данным HPLC также включены в таблицу. Первые результаты для чистоты получены на основании CoAs для партий и

вторые результаты для чистоты получены из измерений в эксперименте по определению растворимости.

Образец	pH 4,5 (время)	pH 6,8 (время)
Ацетат AP1189	3,2 мМ ± 0,0 мМ (22 ч) 284 мг ± 3 мг/250 мл 99,3% → 91,9%	2,4 мМ ± 0,0 мМ (22 ч) 216 мг ± 2 мг/250 мл 99,3% → 94,5%
Сукцинат AP1189	3,6 мМ ± 0,0 мМ (22 ч) 370 мг ± 3 мг/250 мл 99,4% → 92,2%	2,5 мМ ± 0,1 мМ (22 ч) 261 мг ± 13 мг/250 мл 99,4% → 93,7%

Растворимость дополнительных солей AP1189

Форма соли AP1189	Тривиальное и/или системное название противоиона	Растворимость в HCl/KCl буфере 0,5 М pH 1,2	Солевая форма кристаллизована из
Нападизилат (форма III, IV)	Нафталин-1,5-дисульфоновая кислота	<15 мМ	2-пропанол:вода 90:10%об./об. (форма III) или THF (форма IV)
Эзилат (форма V)	Этансульфовая кислота	<15 мМ	метилэтилкетон
Эдизилат (форма VII)	Этан-1,2-дисульфоновая кислота	<15 мМ	метилэтилкетон
Нитрат (форма X)	Азотная кислота		THF
Цикламат (форма XI, XII)	Циклогексил-сульфаминовая кислота	<15 мМ	THF (форма XI) или ацетон (форма XII)
Безилат (форма XIV)	Бензолсульфовая кислота	от ≥ 15 до < 50 мМ	2-Пропанол:вода 80:20%об./об.
Оксалат (форма XV, XVI, XVII)	Щавелевая кислота	<15 мМ	2-Пропанол:вода 80:20%об./об. (форма XV) или ацетон (форма XVI) или THF (форма XVII)
(+)-Камфор-10-сульфовая	(+)-Камфор-10-сульфовая	<15 мМ	2-Пропанол:вода 80:20%об./об.

кислота (форма XVIII)	кислота		
Оксоглутарат (форма XIXI)	2-Оксоглутаровая кислота, кетоглутаровая кислота, 2-оксопентандикарбоновая кислота	от ≥ 15 до < 50 мМ	ацетон
DL-Миндальная кислота (форма XX)	Гидрокси(фенил)-уксусная кислота	≥ 50 мМ	метилэтилкетон
Гиппуровая кислота (форма XXII)	N-Бензоилглицин	≥ 50 мМ	метилэтилкетон
Муравьиная кислота (форма XXIII)	Муравьиная кислота	от ≥ 15 до < 50 мМ	ацетон
L-Молочная кислота (форма XXIV)	2-Гидроксипропанкарбоновая кислота	≥ 50 мМ	ацетон
DL-Молочная кислота (форма XXV)	2-Гидроксипропанкарбоновая кислота	от ≥ 15 до < 50 мМ	2-пропанол:вода 80:20%об./об.
Глутаровая кислота (форма XXVI)	Пентандикарбоновая кислота	от ≥ 15 до < 50 мМ	ацетон
Адипиновая кислота (форма XXIX)	Гександикарбоновая кислота	от ≥ 15 до < 50 мМ	2-Пропанол:вода 80:20%об./об.

Пример 3: Растворение таблетки ацетата AP1189 и сукцината AP1189

В эксперименте по растворению сопоставляли характеристики растворения порошкообразного состава на основе ацетата AP1189 с характеристиками растворения таблетки массой 200 мг, приготовленной на основе AP1189 и сукцината AP1189.

Материалы и методики

Таблетки: RDT2101-6-T3-C1, ацетат AP1189 (200 мг ацетата AP1189, эквивалентно 167 мг AP1189)

Таблетки: RD2103-2-T1-C1, сукцинат AP1189 (эквивалентно 200 мг ацетата AP1189, 167 мг AP1189)

Порошок: ацетат AP1189 (200 мг ацетата AP1189) + Syrspend® SF Alka, суспендирован в 50 мл воды.

Эксперимент по растворению проводили в лопастном устройстве USP 2 при 37°C. Растворяющие среды, состоящие из 500 мл 0,1 н. HCl + 50 мл воды, добавляют в камеру после добавления таблетки. Скорость вращения: 50 об/мин. Времена отбора образцов: 5, 10, 15, 30, 45 и 60 мин.

Результаты

Эти три продукта при воздействии кислой среды, имитирующей условия в желудке, вели себя почти одинаковым образом. Все они являлись продуктами немедленного высвобождения. Через 5 мин растворялось 65 – 80% API. Через 10 мин растворение всех 3 продуктов достигало максимальной степени, составляющей примерно 80%. Установлено, что составляющее менее 100% высвобождение обусловлено нестабильностью растворяемых образцов до последующего анализа с помощью HPLC.

Заключение

2 Прототипа таблеток AP1189 на основе соответственно сукцината или ацетата обладали почти одинаковыми характеристиками растворения в сопоставлении с порошкообразным составом.

Пример 4: Разложение фенилпирроламиногуанидинов в кислой среде

Кислая среда, вероятно приводит к разложению производных аминоксидина, раскрытых в WO 2007/141343, включая разложение иминного фрагмента.

Исследовали стабильность AP1189 в Ora-Sweet и Ora-Sweet SF. Примерно 3,75 мг AP1189 суспендировали в 5 мл Ora-Sweet или Ora-Sweet SF и суспензию анализировали с помощью HPLC. Не обнаружено мешающего влияния пика Ora-Sweet или Ora-Sweet SF на AP1189. Однако обнаружен узкий пик при RRT 0,88 (>5,1% полной площади), который показывает, что AP1189 нестабилен в Ora-sweet и Ora-Sweet SF.

Проводили небольшое исследование для дополнительного определения стабильности AP1189 в Ora-Sweet SF.

Готовили суспензию при концентрациях 20 мг/мл и 3,5 мг/мл (соответственно для составов 400 мг и 15 мг) и ее анализировали с помощью HPLC в моменты времени начальный (T=0) и T=1 ч. Результаты показывают, что разложение AP1189 в Ora-Sweet SF происходит за 1 ч, что может быть обусловлено его pH (pH 4,25):

Образец	Начальное значение	Через T=1 ч
20 мг/мл	<LOQ	0,26% (RRT 0,87)
3,5 мг/мл	-	1,74% (RRT 0,87)

В дополнение к установлению того, что AP1189 нестабилен в Ora Sweet SF, для суспендирования AP1189 использовали альтернативный щелочной разбавитель (pH >7,0) Syrspend SF Alka. Эксперимент проводили при наименьшей (15 мг) и наибольшей (400 мг) дозе для оценки диспергируемости и физической стабильности суспензии. Химическую стабильность суспензии оценивали с помощью HPLC в течение 90 мин с интервалами по 30 мин. Результаты показывают, что API стабилен в Syrspend SF Alka в течение 90 мин (комнатная температура):

Доза (мг)	Полное содержание примесей (площадь, %)			
	Исходная	T = 30 мин	T = 60 мин	T = 90 мин
15	0,89*	0,94*	0,88*	0,87*
400	0,45	0,45	0,45	0,45

*Содержание ни одной отдельной примеси не превышало 0,5% от полной площади.

Исследование усиленного разложения AP1189 также показало разложение при низком pH, когда в течение не более 24 ч происходило разложение не менее, чем на 20%. Быстрое зависимое от pH разложение также было показано в приведенных примерах 2 и 3.

Таким образом, предпринята попытка защиты AP1189 от разложения путем суспендирования ацетата AP1189 в щелочной среде (суспензия Syrspend® SF Alka) и от кислот желудочного сока с помощью энтеросолюбильного покрытия таблетки (см. примеры ниже).

Пример 5: Таблетка с энтеросолюбильным покрытием обеспечивает низкое всасывание AP1189 при использовании одной дозы

На основании данных о том, что AP1189 разлагается в кислой среде (см. пример 4), предпринята попытка защиты AP1189 от кислот желудочного сока путем приготовления таблетки с энтеросолюбильным покрытием. Энтеросолюбильное покрытие является полимерным барьером, наносимым на пероральные лекарственные средства, который препятствует их растворению или разрыхлению в среде желудка и таким образом защищает лекарственные средства от воздействия кислоты в желудке. Лекарственное средство высвобождается после прохождения желудка (обычно в верхнем отделе кишечника).

Материалы и методики

Порошкообразный ацетат AP1189 для пероральной суспензии помещали в отдельные флаконы, каждый флакон содержал 200 мг. Порошкообразный ацетат AP1189

диспергировали в разбавителе (Syrspend® SF Alka) и вводили в виде пероральной суспензии. Для защиты API от разложения кислотой использовали щелочной инертный разбавитель.

Таблетки с энтеросолюбильным покрытием 100 мг AP1189, приготовленные мокрым гранулированием с последующим прессованием и нанесением покрытия, содержали компоненты, указанные в таблице 4:

Таблица 4: Компоненты таблетки AP1189 100 мг с энтеросолюбильным покрытием.

	Компонент (торговое название)	Содержание в составе (%мас./мас.)	Содержание на таблетку (мг)
	AP1189, ацетат	30,645	122,58
	Гидрофосфат кальция безводный (порошок A-comprez)	37,105	148,42
Внутригранулярный	Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH101)	20,00	80,00
	Кросповидон (Kollidon CL)	5,00	20,00
	Гидроксипропилцеллюлоза (Klucel EXF)	5,00	20,00
Гранулирующая жидкость	Лаурилсульфат натрия (Empicol LXN)	1,00	4,00
	Стерилизованная вода **	N/A	N/A
Внегранулярный	Стеарат магния (Ligamed)	1,25	5,00
	Всего в ядре таблетки	100,00	400,00
Энтеросолюбильное покрытие	Acryl-EZE II Yellow (493Z210006)	N/A	48,00
	Стерилизованная вода	N/A	N/A
	Всего	N/A	448,00

Средство для лечения вводили в виде пероральной суспензии натошак и в виде таблетки с энтеросолюбильным покрытием после приема пищи или натошак в соответствии с назначенной последовательностью средств лечения. Таблетки AP1189 вводили вместе с 240 мл негазированной минеральной воды при комнатной температуре. Субъектам вводили в положении стоя или полулежа и им не давали ложиться в течение 4

ч после введения за исключением проведения процедур исследования или случаев клинического показания.

В исследовании участвовали 8 здоровых добровольцев мужчин в возрасте от 22 до 38 лет и с ВМІ, равным от 21,6 и 28,7 кг/м². Каждый субъект в 3 отдельных случаях, разделенных равными не менее 7 дням периодами вымывания, получал одну пероральную дозу AP1189, равную 200 мг. Каждый субъект в рандомизированном порядке получал каждое из следующих средств лечения:

Средство лечения А: AP1189 пероральная суспензия (щелочная), соответствующая 200 мг, натошак,

Средство лечения В: 2 таблетки с энтеросолюбильным покрытием в дозе 100 мг AP1189 на таблетку, соответствующей 200 мг AP1189, пероральным путем натошак,

Средство лечения С: 2 таблетки с энтеросолюбильным покрытием в дозе 100 мг AP1189 на таблетку, соответствующей 200 мг AP1189, пероральным путем после приема пищи (завтрак с высоким содержанием жира).

В каждый период лечения брали пробы крови для определения содержания AP1189 (и его идентифицированных метаболитов, если они имелись) в следующие моменты времени: до введения, затем через 0,25, 0,50, 0,75, 1,00, 1,50, 2,00, 3,00, 4,00, 6,00, 8,00, 12,00, 16,00, 24,00, 36,00, 48,00, 72,00, 96,00 и 120,00 ч после введения (N = 57).

Результаты

На фигуре 1 приведена зависимость среднего значения концентрации AP1189 в плазме от времени для средств лечения.

??? Результаты для РК, у 3 субъектов из 8 не обнаружены измеримые концентрации AP1189 после введения таблетки натошак, но у всех субъектов наблюдались измеримые уровни после введения суспензии.

В случае таблетки с энтеросолюбильным покрытием среднее значение C_{\max} уменьшалось в 9,2 раза по сравнению с пероральной суспензией (63,84 нг/мл и 589,40 нг/мл). Общее воздействие, выраженное посредством AUC_{0-t} , также уменьшалось в 5,6 раза (среднее значение AUC_{0-t} равно примерно 8401 нг×ч/мл в случае суспензии и 1501 нг×ч/мл в случае таблетки). $AUC_{0-\infty}$ можно было определить только у 2 субъектов, получавших таблетку. Относительная биодоступность по данным медианного значения AUC_{0-t} равнялась 10% с большой вариабельностью между индивидуумами (104%). Медианное значение t_{\max} уменьшалось случае таблетки (4 ч и 2 ч). Отдельные значения равнялись от 1,5 до 3 ч после введения в случае суспензии и от 3 до 4 ч после введения в случае таблетки. Среднее значение $t_{1/2}$ равно примерно 19,8 ч в случае суспензии и 17,0 ч в случае таблетки (определяли только для 4 субъектов из 8). Вариабельность между

индивидуумами была низкой с CV% менее 21% для 2 составов. Для C_{\max} и AUC_{0-t} , вариабельность между индивидуумами, выраженная посредством CV%, была низкой в случае суспензии (примерно 19%), но она была очень большой в случае таблетки (от 116 до 142%). В случае суспензии среднее значение Vd/F равно примерно 667 л и CL/F равно примерно 23 л/ч с вариабельностью между индивидуумами примерно 20%.

Натошак C_{\max} примерно в 3 раза меньше, чем после приема пищи (63,84 нг/мл и 194,95 нг/мл). Общее воздействие, выраженное с помощью AUC_{0-t} , также было меньше (1501,22 нг×ч/мл натошак и 3550,08 нг×ч/мл после приема пищи). $AUC_{0-\infty}$ можно было определить только у 2 субъектов натошак. Относительная биодоступность по данным медианного значения AUC_{0-t} равнялась 718% с большой вариабельностью между индивидуумами (90%).

Медианное значение t_{\max} уменьшалось после приема пищи (12 ч и 4 ч). Отдельные значения равнялись от 3 до 4 ч после введения натошак и от 4 до 24 ч после введения после приема пищи. Среднее значение $t_{1/2}$ равно примерно 17,0 ч в случае таблетки натошак (только у 4 субъектов из 8) и 19,6 ч в случае таблетки после приема пищи. Вариабельность между индивидуумами была низкой с CV% менее 22% независимо от условий при введении. Для C_{\max} и AUC_{0-t} вариабельность между индивидуумами, выраженная посредством CV%, была очень большой натошак (от 116 до 142%), но она была умеренной после приема пищи (от 43 до 45%). После приема пищи среднее значение Vd/F равно примерно 1297 л и CL/F примерно 50 л/ч с вариабельностью между индивидуумами примерно 25%.

В случае таблетки с энтеросолюбильным покрытием после приема пищи среднее значение C_{\max} уменьшалось в 3 раза по сравнению с пероральной суспензией натошак (194,95 нг/мл и 589,40 нг/мл). Общее воздействие, выраженное посредством AUC_{0-t} , также уменьшалось в 2,4 раза (среднее значение AUC_{0-t} равно примерно 8401 нг×ч/мл в случае суспензии натошак и 3550 нг×ч/мл в случае таблетки после приема пищи). $AUC_{0-\infty}$ уменьшалось в 1,9 раза (среднее значение $AUC_{0-\infty}$ равно примерно 8812 нг×ч/мл в случае суспензии натошак и 4522 нг×ч/мл в случае таблетки после приема пищи). Относительная биодоступность по данным медианного значения AUC_{0-t} равнялась 40% с большой вариабельностью между индивидуумами (53%). Медианное значение t_{\max} уменьшалось в случае таблетки после приема пищи по сравнению со случаем суспензии натошак (12 ч и 2 ч). Отдельные значения равнялись от 1,5 до 3 ч после введения в случае суспензии и от 4 до 24 ч после введения в случае таблетки. Среднее значение $t_{1/2}$ равно примерно 19,8 ч в случае суспензии и 19,6 ч в случае таблетки. Вариабельность между индивидуумами была низкой с CV% менее 22% для 2 составов. Для C_{\max} и AUC_{0-t} вариабельность между

индивидуумами, выраженная посредством CV%, была низкой в случае суспензии (примерно 19%), но она была умеренной в случае таблетки после приема пищи (от 26 до 45%).

Заключение

Воздействие ацетата AP1189 (C_{\max} и AUC) значительно уменьшалось в случае состава таблетки с энтеросолюбильным покрытием по сравнению с пероральной суспензией натошак и t_{\max} уменьшалось (4 ч и 2 ч). По данным AUC_{0-t} относительная биодоступность различалась на 10% между суспензией и таблеткой с энтеросолюбильным покрытием натошак. Натошак формальная статистика показывала, что биодоступность статистически и значимо уменьшалась в случае таблетки по сравнению с пероральной суспензией. Прием пищи приводит к значительному увеличению воздействия AP1189 после введения состава таблетки в 2,4 раза для C_{\max} и 3,9 раза для AUC_{0-t}. Кроме того t_{\max} уменьшалось (12 ч и 4 ч). Введение одной дозы AP1189 200 мг в виде суспензии, таблетки натошак или таблетки после приема пищи здоровым мужчинам переносилось очень хорошо.

Данные для введения таблетки с энтеросолюбильным покрытием свидетельствовали и меньшем воздействии с большей вариабельностью, чем в случае суспензии и высокой и непредсказуемой степени биодоступности для субъектов и между ними.

Эти данные показывают, что приготовление AP1189 в виде состава таблетки с энтеросолюбильным покрытием приводит к субоптимальному всасыванию и поэтому низкой биодоступности API.

Пример 6: Таблетка с энтеросолюбильным покрытием приводит к низкому всасыванию при повторяющихся введениях API

Материалы и методики

Таблетки с энтеросолюбильным покрытием 100 мг AP1189 готовили, как описано в примере 5, и таблетки плацебо готовили аналогичным образом и они содержали компоненты, указанные в таблице 5:

Таблица 5: Компоненты таблетки AP1189 плацебо 100 мг с энтеросолюбильным покрытием.

	Компонент (торговое название)	Содержание в составе (мас./мас.)	Содержание в таблетку (мг)
	Гидрофосфат кальция безводный	57,40	264,04

	(порошок A-compres)		
Внутригранулярный	Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH101)	30,35	139,61
	Кросповидон (Kollidon CL)	5,00	23,00
	Гидроксипропилцеллюлоза (Klucel EXF)	5,00	23,00
Гранулирующая жидкость	Лаурилсульфат натрия (Empicol LXN)	1,00	4,60
	Стерилизованная вода *	N/A	N/A
Внегранулярный	Стеарат магния (Ligamed)	1,25	5,75
	Всего в ядре таблетки	100,00	460,00
Энтеросолюбильное покрытие**	Acryl-EZE II Yellow (493Z210006)		55,20
	Стерилизованная вода *		N/A
	Всего		515,20

В исследовании участвовали 12 субъектов в возрасте от 20 до 39 лет с ВМІ, равным от 19,6 до 27,4 кг/м². Каждый субъект получал в день -8 одну 400 мг пероральную дозу моксифлоксацина, затем 14 дней повторно q.d. ацетат AP1189 (200 мг, две таблетки) или плацебо в виде таблетки с энтеросолюбильным покрытием. Пробы крови брали в следующие моменты времени:

Для определения содержания моксифлоксацина в день -8 до введения, затем через 1,0, 2,0, 3,0, 4,0 и 5,0 ч после введения (N = 6),

В день -1 с идеальной имитацией условия дня 14 до введения, затем через 0,5, 1,0, 1,5, 2,0, 2,5, 3,0, 4,0, 5,0, 6,0, 8,0, 10,0, 12,0 и 16,0 ч после введения (N = 14).

Для определения содержания AP1189 (и его идентифицированных метаболитов, если они имелись):

в день 1: до введения, затем через 0,5, 1,0, 1,5, 2,0, 2,5, 3,0, 4,0, 5,0, 6,0, 8,0, 10,0, 12,0 и 16,0 ч после введения,

от дня 2 до дня 6: до введения,

в день 7: до введения, затем через 1,0, 2,0, 3,0, 4,0, 6,0, 8,0 и 12,0 ч после введения,

от дня 8 до дня 13: до введения,

в день 14: до введения, затем через 0,5, 1,0, 1,5, 2,0, 2,5, 3,0, 4,0, 5,0, 6,0, 8,0, 10,0, 12,0 и 16,0 ч после введения,

в день 15: 24,0 и 36,0 ч после дня 14 введения,

в день 16: 48,0 ч после дня 14 введения,

в дни 17, 18 и 19: 72,0, 96,0 и 120,0 ч после дня 14 введения (N = 53).

Результаты

Средние значения концентрации AP1189 в плазме приведены на фигуре 2. Для всех субъектов в день 1 до введения в образце не обнаружен измеримый количественно AP1189. Образцы до введения отсутствовали. В день 1 после введения у 3 субъектов не наблюдалась измеримая концентрация. У других субъектов первая измеримая количественно концентрация наблюдалась через от 1 до 12 ч. У этих субъектов концентрации были измеримыми в течение до 24 ч после введения (время следующего введения). В день 7 после введения у 1 субъекта не наблюдалась измеримая концентрация. У других субъектов первая измеримая количественно концентрация наблюдалась через от 0 до 12 ч. У (2) субъектов измеримая концентрация наблюдалась только до введения и через 12 ч после введения. У 6 субъектов концентрации были измеримыми в течение до 24 ч после введения (время следующего введения). В день 14 первая измеримая количественно концентрация наблюдалась через от 0 до 10 ч. Концентрации были измеримыми в течение до 16 ч у 1 субъекта, 24 ч у 3 субъектов, 36 ч у 2 субъектов, 48 ч у 1 субъекта и 72 ч у последнего субъекта.

Заключение

После введения состава таблетки с энтеросолюбильным покрытием 200 мг ацетата AP1189 РК были сильно непредсказуемы. РК моксифлоксацина согласовались с описанными в литературе. Введение нескольких доз ацетата AP1189 200 мг в виде таблетки после приема пищи здоровым мужчинам хорошо переносилось.

Пример 7: Таблетки немедленного высвобождения ацетата A1189 и сукцината AP1189

Материалы и методики

Таблетки немедленного высвобождения ацетата A1189 и сукцината AP1189 готовили, как в качестве примера описано для таблеток 200 мг. Таблетки с другой дозой можно приготовить в основном таким же образом, регулируя количества гранулята и инертных наполнителей на стадии прессования.

Гранулирование проводили таким же образом в смесителе объемом 1 л с большим сдвиговым усилием и сушили в сушильной камере при 40°C.

Соль AP1189 смешивали с наполнителем (микрористаллическая целлюлоза), связующим (мальтодекстрин), полисорбатом 80 и натриевой солью гликолята крахмала и смачивали очищенной водой до получения гранулята.

Таблица 6: Состав партии гранулята с солями AP1189.

Компонент	Ацетат AP1189	Сукцинат AP1189
	Партия: RD2101-6	Партия: RD2103-2
	г (%)	г (%)
Ацетат AP1189	150 (75)	-
Сукцинат AP1189	-	151,06 (75,53)
Микрокристаллическая целлюлоза	29,5 (14,75)	28,44 (14,22)
Мальтодекстрин	20 (10)	20 (10)
Натриевая соль гликолята крахмала	0,5 (0,25)	0,5 (0,25)
Полисорбат 80	0,2 (0,10)	0,2 (0,10)
Очищенная вода	78,40 (N/A)	80,00 (N/A)
Всего	200 (100)	200 (100)

Прессование таблеток AP1189

Грануляты AP1189 смешивали с наполнителями силицифицированной микрокристаллической целлюлозой и маннитом в смесителе Turbula. Добавляли стеарат магния и продолжали перемешивание. Прессование всегда проводили с помощью пресса с одним пуансоном Diaf с использованием овального пуансона 15,5×7,1.

Таблица 7: Состав партии и параметры процесса прессования

Соль	Ацетат AP1189	Сукцинат AP1189
Партия №	RD2101-6-T3	RD2103-2-T1
Доза (заявлен, как ацетат AP1189)	200 мг	200 мг
Гранулят AP1189	174,20 г/67,00%	156,05 г/60,00%
Силицифицированная микрокристаллическая целлюлоза	62,40 г/24,00%	76,05 г/29,25%
Маннит	20,80 г/8,00%	25,40 г/9,75%
Стеарат магния	2,60 г/1,0%	2,61 г/1,0%
Величина партии	260 г/650 таблеток	260 г/506 таблеток
Установка прессования	5 ½	6 2/3

Скорость прессования	36 таблеток/мин	41 таблетка/мин
Масса таблетки/RSD	405,28 мг/0,20%	512,90 мг/0,25%
Толщина таблетки	5,48 мм	6,48 мм
Твердость	84,3 Н	99,0 Н

Пленочное покрытие

На таблетки нанесено пленочное покрытие из стандартной белой пленки гипромеллозы, содержащей диоксид титана (таблица 8). Пленку дозировали для обеспечения увеличения массы, равного примерно 4%, с обеспечением равномерной окраски.

Таблица 8: Состав пленки

Opadry 03F180011 WHITE	30 г
Очищенная вода	270 г
Всего	300 г

В таблице 9 приведены параметры процесса, измеренные во время процессов нанесения пленочного покрытия, и реальные увеличения массы. Все таблетки выглядели тонкими и гладкими с равномерной окраской.

Таблица 9: Параметры процесса прессования.

Соль	Ацетат AP1189	Сукцинат AP1189
Партия №	RD2101-6-T3-C1	RD2103-2-T1-C1
Доза (AP1189 в виде основания)	166,7 мг	166,7 мг
Номинальная доза (в виде ацетата)	200 мг	200 мг
Температура воздуха на входе (°C)	55,0	55,3
Температура воздуха на выходе (°C)	44,7	42,4
Скорость распыления раствора покрытия (г/мин)	3,4	3,4
Величина партии (г ядер таблеток)	200 г	220 г
Количество раствора покрытия (г)	103,0	105,9
Масса таблетки с покрытием (мг)	418,29	537,88
Увеличение массы (%)	3,5	4,1
Время разрыхления	< 1 мин	1 мин 20 с

Результаты анализа

Проводили анализ, исследовали однородность содержания, растворение и разрыхление партий. Результаты приведены в таблице 10.

Таблица 10: Результаты анализа таблеток немедленного высвобождения А1189

Соль	Ацетат AP1189	Сукцинат AP1189
Партия №	RD2101-6-T3-C1	RD2103-2-T1-C1
Доза (AP1189 в виде основания)	166,7 мг	166,7 мг
Внешний вид	Белая овальная таблетка	Белая овальная таблетка
Результат анализа	163,82 мг 98,4%	165,75 мг 99,45%
CoU (n=10)	170,7 мг	162,1 мг
Относительное стандартное отклонение, %:	4,04%	1,62%
Значение AV (<15):	10,8	5,0
Примеси (площадь, %):	Наибольшее содержание: 0,41% Всего 1,16%	Наибольшее содержание: 2,42%* Всего 5,15%*
Растворение:		
5 мин:	68,6%	73,3%
10 мин:	79,9%	82,2%
15 мин:	81,9%	83,8%
Разрыхление:	< 1 мин	1 мин 20 с

* Чистота использованной партии сукцината AP1189 была сравнимой

Растворение было склонно стабилизироваться около 85%. Это могло быть обусловлено нестабильностью AP1189 в кислой среде во время анализа с помощью HPLC.

Аналогичным образом готовили таблетки 50 мг AP1189 (см. таблицы 11-12 ниже):

Таблица 11: Состав партии гранулята с солями AP1189.

Компонент	Ацетат AP1189	Сукцинат AP1189
-----------	---------------	-----------------

	г (%)	г (%)
Ацетат AP1189	150 (75)	-
Сукцинат AP1189	-	153,58 (76,79)
Микрокристаллическая целлюлоза	29,3 (14,65)	25,72 (12,86)
Мальтодекстрин	20 (10)	20 (10)
Натриевая соль гликолята крахмала	0,5 (0,25)	0,5 (0,25)
Полисорбат 80	0,2 (0,10)	0,2 (0,10)
Очищенная вода	79,80 (N/A)	79,80 (N/A)
Всего	200 (100)	200 (100)

Таблица 12: Состав партии для прессования

Состав	Ацетат AP1189	Сукцинат AP1189
Доза (заявлен, как AP1189)	50 мг	50 мг
Гранулят AP1189	105,35 г/21,07%	113,64 г/22,73%
Силицифицированная Микрокристаллическая Целлюлоза	292,25 г/58,45%	286,02 г/57,20%
Маннит	97,40 г/19,48%	94,34 г/19,07%
Стеарат магния	5,00 г/1,0%	5,00 г/1,0%
Величина партии	500 г	500 г

Заключение:

Успешно продемонстрирован способ приготовления таблеток немедленного высвобождения, содержащих ацетат AP1189 и сукцинат AP1189 соответственно.

Пример 8: Биодоступность состава немедленного высвобождения ацетата AP1189 и сукцината

Фармакокинетический профиль состава немедленного высвобождения ацетата AP1189 и сукцината исследовали, как подробно описано ниже.

Материалы и методики**Исследуемые объекты**

ацетат AP1189 (200 мг), суспензия в SyrSpend SF Alka® в воде

ацетат AP1189 (AP1189, таблетки, 200 мг, партия RD2101-6-T3-C1)

сукцинат AP1189 (SP1189 таблетки, 200 мг, партия RD2103-2-T1-C1)

Препарат дозированной формы

Состав Sytspend SF ALKA (суспензия) готовили для каждой отдельной дозы путем смешивания 200 мг ацетата AP1189 с 3,15 г Sytspend SF ALKA Unflavored (Fagron item no 33736-104). Добавляли 50 мл воды при комнатной температуре и суспензию энергично встряхивали вручную. Готовый состав вводили не позже, чем через 90 мин после приготовления. Все препараты готовили в стеклянных контейнерах.

Животные

Исследование проводили с использованием 10 самок карликовых свиней Göttingen SPF (Ellegaard Göttingen Minipigs A/S, Denmark). В начале в исследование включали 9 животных. В день 9 исследования включали одно дополнительное животное из собственного стада. Использовали животных в возрасте от 3 до 4 месяцев с массой тела при поступлении, равной от 7,5 до 9 кг. Использовали предварительный период до лечения продолжительностью 15 дней (включая период акклиматизации продолжительностью 5 дней).

Размещение, корм

Исследование проводили в отфильтрованном воздухе при температуре, равной 21°C ±3°C. Помещение освещали в цикле 12 ч освещение и 12 ч затемнение.

Корм для карликовых свиней SDS (SMP (E) SQC) фирмы Special Diets Services, Witham Essex, CM8 3AD, U.K. давали два раза в сутки в количестве, равном примерно 125 г на животное за один прием. Для обеспечения достаточного роста животных количество корма немного изменяли. Животным предоставляли неограниченный доступ к бытовой питьевой воде.

Рандомизация и деление животных на группы

В день поступления животных разделяли на окончательные группы по схеме рандомизации.

Лечение

Группы, величины доз и количества животных указаны ниже в таблице 13.

Таблица 13: Режим лечения

Животное №	Группа	Количество дней лечения	Доза*, AP1189 экв. мг/животное (дозированная форма)
1	1	5	200 (Суспензия, ацетат AP1189)
2	1	5	200 (Суспензия, ацетат AP1189)
3	1	5	200 (Суспензия, ацетат AP1189)

4	2	5	200 (1 таблетка AP1189)
5	2	5	200 (1 таблетка AP1189)
6	2	5	200 (1 таблетка AP1189)
7	3	5	200 (1 таблетка SP1189)
8	3	2#	200 (1 таблетка SP1189)
9	3	5	200 (1 таблетка SP1189)
10	4	2#	200 (1 таблетка SP1189)

*- Номинальная доза (мг) (эквивалентно указанному количеству миллиграммов ацетата AP1189)

- Животное № 8 исключали по этическим причинам в день 2 исследования и заменяли животным № 10 для обеспечения профиля РК, но его также исключили раньше времени.

Лечение проводили в течение 5 дней. Первый день лечения обозначали, как день 1.

Животным группы 1 суточную дозу давали перорально в течение 5 дней через желудочный зонд в постоянном объеме по 50 мл/животное. После введения исследуемого состава в суспензии давали примерно 10 мл водопроводной воды.

Животным группы 2 и группы 3 суточную дозу давали перорально в виде таблетки состава. После введения одной таблетки давали 60 мл водопроводной воды (10 мл шприцем для обеспечения прохождения таблетки и 50 мл через желудочный зонд). В течение 5 дней животные получали 1 таблетку в сутки.

Результаты

На фигуре 3 сопоставлено влияние трех разных составов на AUC. На фигуре 4 сопоставлено влияние трех разных составов на C_{max} .

Заключение

Воздействие AP1189 подтверждено для всех получавших средство животных независимо от введенного состава. Воздействие (C_{max} и AUC_{0-24}) суспензии AP1189 оказалось меньшим, чем воздействие обеих таблеток AP1189 (ацетат AP1189) и SP1189 (сукцинат AP1189). Для всех составов T_{max} найдено равным 1 или 2 ч после введения и время полувыведения оценено равным примерно до 4-5 ч. Эти данные показывают, что твердый пероральный состав немедленного высвобождения ацетата AP1189 или сукцината AP1189, направленный в полость желудка, облегчает хорошее всасывание AP1189.

Пример 9: Исследование сравнительной биодоступности для людей

Проводили одноцентровое открытое 3-стадийное фармакокинетическое (PK) исследование. Рандомизировали 12 здоровых европеоидов мужчин. Каждый субъект в

трех разных случаях в рандомизированном порядке получал одну следующую пероральную дозу:

Средство лечения А: 100 мг AP1189 порошка для суспензии, соответствующего 83 мг AP1189, натошак,

Средство лечения В: Две таблетки по 50 мг AP1189 (ацетат AP1189), соответствующие 100 мг AP1189, натошак.

Средство лечения С: Две таблетки по 50 мг SP1189 таблетки (сукцинат P1189), соответствующие 100 мг AP1189, натошак.

Пробы крови брали у всех субъектов для определения РК для AP1189 в каждый период исследования в следующие моменты времени: до введения, затем через 0,25, 0,5, 0,75, 1,0, 1,5, 2,0, 3,0, 4,0, 6,0, 8,0, 12,0, 16,0, 24,0, 36,0, 48,0, 72,0, 96,0 и 120,0 ч после введения.

После 2 циклов введения (n=8 для каждой дозированной формы) анализировали содержание AP1189 в плазме. Параметры РК определяли с помощью программного обеспечения Phoenix WinNonlin® (Version Phoenix 8.1 – Certara – Princeton – USA). Использовали методику некомпартментного анализа (NCA). Результаты приведены ниже в таблицах 14 и 15 и представлены на фигуре 5.

У трех субъектов в группе лечения средством А (принимавшие ацетат AP1189 в суспензии) после введения наблюдалась тошнота и у одного из субъектов рвота. Эти эффекты не наблюдались в группах лечения средством В и С.

Следующие параметры РК для AP1189 определяли для каждого субъекта, принимавшего AP1189 в день 1 каждого периода лечения:

t_{lag} : Время до начала всасывания также получали прямо из данных концентрация-время; это был момент времени непосредственно перед первой измеримой количественно концентрации в плазме.

C_{max} : Наблюдающуюся максимальную концентрацию, измеренную в плазме, получали прямо из данных концентрация-время.

C_{max}/D : C_{max} , деленная на дозу

t_{max} : Время, в которое C_{max} была очевидна, определяли исследованием данных зависимости концентраций лекарственного средства в плазме от времени с помощью программного обеспечения Phoenix® WinNonlin®.

AUC_{0-t} : Площадь под кривой концентрация-время от времени 0 (до введения) до времени расчета последней измеримой количественно концентрации по линейной трапецеидальной методике (необходимы не менее 3 концентраций, превышающих LOQ).

AUC_{0-t}/D : AUC_{0-t} , деленная на дозу

k_e : Конечную константу скорости выведения из плазмы оценивали с помощью логарифмически-линейного регрессионного анализа конечной фазы профиля концентрация в плазме-время. Количество точек, включенных в конечную фазу, определяли путем визуального изучения полулогарифмических зависимостей профилей концентрация в плазме-время. Для аппроксимации регрессии необходимы не менее 3 значений данных, включая последнее измеренное значение и исключая C_{max} . Для того, чтобы значение считалось достоверным, коэффициент определения степени согласия аппроксимации зависимости регрессии, проходящий через значения данных (r^2) должен равняться 0,90 или более. Определения производных параметров ($t_{1/2}$, экстраполяция AUC, Vd/F или CL/F) не проводили с недостоверными константами скорости выведения (следовательно, считали, что из невозможно рассчитать – NC).

$t_{1/2}$: Кажущееся конечное время полувыведения рассчитывали, как $\ln 2/k_e$, где k_e означает константу скорости выведения, определенную выше.

$AUC_{0-\infty}$: AUC от времени 0 до бесконечности рассчитывали, как $AUC_{0-\infty} = AUC_{0-t} + AUC_{t-\infty}$, где AUC_{0-t} означает площадь под кривой концентрация-время от времени 0 (до введения) до времени расчета последней измеримой количественно концентрации по линейной трапецеидальной методике и $AUC_{t-\infty} = Ct/k_e$, где Ct означает измеренную концентрацию в момент времени последней измеримой количественно концентрации t . AUC рассчитывали только если имелись не менее 3 концентраций, превышающих LOQ. Для того, чтобы значение считалось достоверным, экстраполированная часть $AUC_{0-\infty}$ должна быть $< 20\%$.

$AUC_{0-\infty}/D$: $AUC_{0-\infty}$, деленная на дозу

CL/F : Кажущийся объем центральной полости, из которого удалено лекарственное средство за единицу времени, оценивали по формуле: $CL/F = \text{доза}/AUC_{0-\infty}$

Vd/F : Кажущийся объем распределения на основании конечной фазы выведения. Оценка не учитывала биодоступность (F , как доли 1) и поэтому ее номинально делили на это значение, когда лекарственное средство вводили внесосудистыми путями. $Vd/F = CL/F/k_e$

F_{rel} : Относительная биодоступность состава таблетки по сравнению с раствором, получали по отношению нормированных значений $AUC_{0-\infty}$ для отдельных доз, полученных после введения каждого состава (раствор являлся эталонным составом).

Таблица 14: Сводка основных ПК параметров для средств лечения:

Средство лечения		t_{lag}^* (ч)	t_{max}^* (ч)	C_{max} (нг/мл)	AUC_{0-t} (ч×нг/мл)	$AUC_{0-\infty}$ (ч×нг/мл)

А	N	8	8	8	8	8
	Среднее значение	0,00	2,00	257,27	3192,50	3705,07
	SD	0,09	1,02	41,319	590,14	675,55
	CV%	0,00-0,25	1,00-4,00	16,1	18,5	18,2
	GM		1,86	254,48	3143,82	3650,17
В	N	8	8	8	8	8
	Среднее значение	0,25	3,00	314,52	4500,78	4905,81
	SD	0,13	0,62	97,709	937,86	894,26
	CV%	0,00-0,25	1,50-3,00	31,1	20,8	18,2
	GM		2,49	302,70	4423,40	4840,61
С	N	8	8	8	8	8
	Среднее значение	0,25	2,00	260,28	3605,80	4084,24
	SD	0,12	0,88	48,448	827,97	825,53
	CV%	0,00-0,25	1,50-4,00	18,6	23,0	20,2
	GM		2,25	255,93	3526,23	4013,18

Средство лечения		$t_{1/2}$ (ч)	Vd/F (л)	CL/F [л/ч)
А	N	8	8	8
	Среднее значение	21,46	696,70	23,09
	SD	5,46	125,70	4,31
	CV%	25,5	18,0	18,7
	GM	20,89	685,44	22,74
В	N	8	8	8
	Среднее значение	20,58	629,30	20,92
	SD	2,65	170,45	3,38

	CV%	12,9	27,1	16,2
	GM	20,43	609,00	20,66
С	N	8	8	8
	Среднее значение	19,64	703,86	25,35
	SD	3,08	95,92	4,93
	CV%	15,7	13,6	19,5
	GM	19,42	698,27	24,92

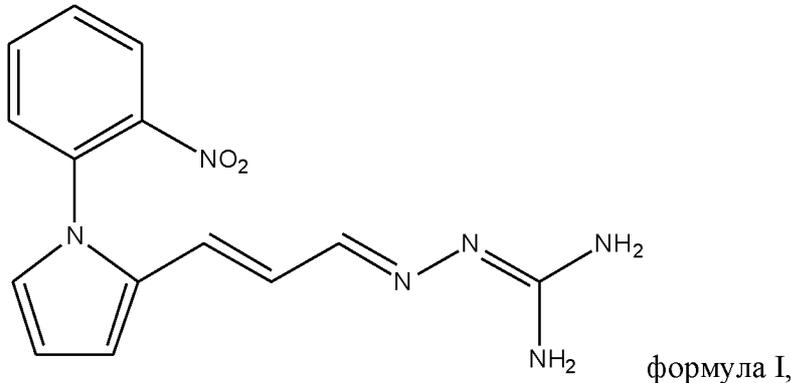
*Медианное и минимальное-максимальное значение вместо среднего значения и CV% соответственно.

Таблица 15: Сводка нормированных на дозу PK параметров и F_{rel} для средств лечения:

Средство лечения		C _{max} /D (нг/мл/мг)	AUC _{0-t} /D (ч×нг/мл/мг)	AUC _{0-∞} /D (ч×нг/мл/мг)	F _{rel}
А	N	8	8	8	-
	Среднее значение	3,10	38,46	44,64	-
	SD	0,50	7,11	8,14	-
	CV%	16,1	18,5	18,2	-
	GM	3,07	37,88	43,98	-
В	N	8	8	8	4
	Среднее значение	3,15	45,01	49,06	1,01
	SD	0,98	9,38	8,94	0,21
	CV%	31,1	20,8	18,2	20,8
	GM	3,03	44,23	48,41	1,00
С	N	8	8	8	4
	Среднее значение	2,60	36,06	40,84	0,94
	SD	0,48	8,28	8,26	0,08
	CV%	18,6	23,0	20,2	8,4
	GM	2,56	35,26	40,13	0,93

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтически приемлемая соль AP1189 ((E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидин) формулы I:



включая ее таутомерные и стереоизомерные формы, где указанная фармацевтически приемлемая соль обладает высокой растворимостью при низком рН.

2. Фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где указанная соль обладает высокой растворимостью при рН в желудке.

3. Фармацевтически приемлемая соль по любому из предыдущих пунктов, где указанная соль обладает высокой растворимостью при рН, равном примерно от 1 до 3, например, примерно при рН, равном от 0,5 до 3,5; например, при рН, равном примерно от 0,5 до 1, например, при рН, равном примерно от 1 до 1,5, например, при рН, равном примерно от 1,5 до 2, например, при рН, равном примерно от 2 до 2,5, например, при рН, равном примерно от 2,5 до 3, например, при рН, равном примерно от 3 до 3,5.

4. Фармацевтически приемлемая соль по любому из предыдущих пунктов, где указанная соль обладает высокой растворимостью при рН, равном примерно 1,2.

5. Фармацевтически приемлемая соль по любому из предыдущих пунктов, где указанная соль обладает высокой растворимостью при рН, равном 1,2.

6. Фармацевтически приемлемая соль по любому из предыдущих пунктов, где растворимость фармацевтически приемлемой соли AP1189 равна не менее 10 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 11 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 12 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 13 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 14 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 15 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 16 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 17 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 18 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 19 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 20 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 25 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 30 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 35 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 40 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 50 мМ при

pH, равном 1,2, например, не менее 60 мМ при pH, равном 1,2, например, не менее 70 мМ при pH, равном 1,2, например, не менее 80 мМ при pH, равном 1,2, например, не менее 90 мМ при pH, равном 1,2, например, не менее 100 мМ при pH, равном 1,2, например, не менее 110 мМ при pH, равном 1,2, например, не менее 120 мМ при pH, равном 1,2, например, не менее 130 мМ при pH, равном 1,2, например, не менее 140 мМ при pH, равном 1,2, например, не менее 150 мМ при pH, равном 1,2, например, не менее 175 мМ при pH, равном 1,2, например, не менее 200 мМ при pH, равном 1,2, например, не менее 250 мМ при pH, равном 1,2, например, не менее 300 мМ при pH, равном 1,2, например, не менее 350 мМ при pH, равном 1,2, например, не менее 400 мМ при pH, равном 1,2, например, не менее 450 мМ при pH, равном 1,2, например, не менее 500 мМ при pH, равном 1,2, например, не менее 550 мМ при pH, равном 1,2.

7. Фармацевтически приемлемая соль по любому из предыдущих пунктов, где растворимость фармацевтически приемлемой соли AP1189 равна не менее 10 мМ при pH, равном от 1 до 3, например, при pH, равном от 0,5 до 3,5; например, растворимость равна не менее 10 мМ при pH, равном 1,2.

8. Фармацевтически приемлемая соль по любому из предыдущих пунктов, где растворимость фармацевтически приемлемой соли AP1189 равна не менее 15 мМ при pH, равном от 1 до 3, например, при pH, равном от 0,5 до 3,5; например, растворимость равна не менее 15 мМ при pH, равном 1,2.

9. Фармацевтически приемлемая соль по любому из предыдущих пунктов, где растворимость фармацевтически приемлемой соли AP1189 равна от ≥ 15 мМ до < 50 мМ при pH, равном от 1 до 3, например, при pH, равном от 0,5 до 3,5; например, растворимость равна от ≥ 15 мМ до < 50 мМ при pH, равном 1,2.

10. Фармацевтически приемлемая соль по любому из предыдущих пунктов, где растворимость фармацевтически приемлемой соли AP1189 равна ≥ 50 мМ при pH, равном от 1 до 3, например, при pH, равном от 0,5 до 3,5; например, растворимость равна ≥ 50 мМ при pH, равном 1,2.

11. Фармацевтически приемлемая соль по любому из предыдущих пунктов, где растворимость фармацевтически приемлемой соли AP1189 равна не менее 25 мг/мл при pH, равном 1,2, например, не менее 50 мг/мл при pH, равном 1,2, например, не менее 75 мг/мл при pH, равном 1,2, например, не менее 100 мг/мл при pH, равном 1,2, например, не менее 125 мг/мл при pH, равном 1,2, например, не менее 150 мг/мл при pH, равном 1,2, например, не менее 175 мг/мл при pH, равном 1,2, например, не менее 200 мг/мл при pH, равном 1,2.

12. Фармацевтически приемлемая соль по любому из предыдущих пунктов, где указанная соль обладает более высокой растворимостью при низком рН, таком как рН, равный 1,2, чем фумарат AP1189 и/или тозилат AP1189, и/или нападизилат AP1189, и/или эзилат AP1189, и/или эдизилат AP1189, и/или цикламат AP1189, и/или оксалат AP1189 и/или (+)-камфор-10-сульфонат AP1189.

13. Фармацевтически приемлемая соль по любому из предыдущих пунктов, где указанная соль обладает более высокой растворимостью при низком рН, таком как рН, равный 1,2, чем тозилат AP1189.

14. Фармацевтически приемлемая соль по любому из предыдущих пунктов, где указанная фармацевтически приемлемая соль AP1189 выбрана из группы, состоящей из следующих:

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидинийацетат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы;

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидинийсукцинат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы;

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидин-DL-манделат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы;

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидингиппурат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы;

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидин-L-лактат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы;

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидинийбезилат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы;

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидинийоксоглутарат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы;

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидинформиат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы;

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидин-DL-лактат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы;

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидинглутарат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы;

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидинадипат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы; и

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидинийнитрат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы.

15. Фармацевтически приемлемая соль по любому из предыдущих пунктов, где указанная фармацевтически приемлемая соль AP1189 выбрана из группы, состоящей из следующих:

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидинийацетат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы;

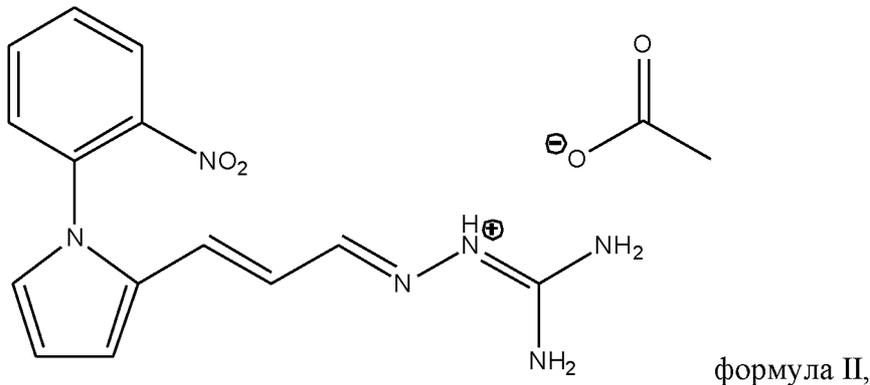
(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидинийсукцинат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы;

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидин-DL-манделат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы;

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидингиппурат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы; и

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидин-L-лактат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы.

16. Фармацевтически приемлемая соль по любому из предыдущих пунктов, где указанная соль представляет собой ацетат AP1189 ((E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидинийацетат) формулы II:



включая его таутомерные и стереоизомерные формы.

17. Фармацевтически приемлемая соль по любому из предыдущих пунктов, где растворимость ацетата AP1189 равна не менее 50 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 60 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 70 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 80 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 90 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 100 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 110 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 120 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 130 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 140 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 150 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 175 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 200 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 250 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 300 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 350 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 400 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 450 мМ

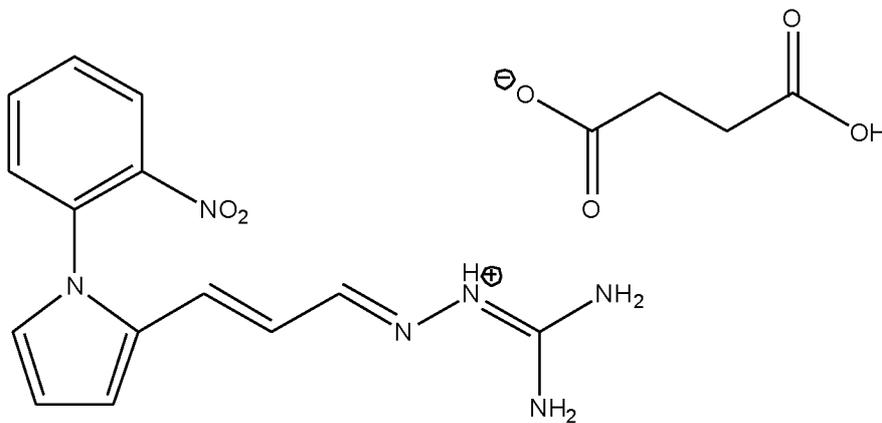
при рН, равном 1,2, например, не менее 500 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 550 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 600 мМ при рН, равном 1,2.

18. Фармацевтически приемлемая соль по любому из предыдущих пунктов, где растворимость ацетата AP1189 равна примерно 617 мМ \pm 200 мМ при рН, равном 1,2, например, 617 мМ \pm 100 мМ при рН, равном 1,2, например, 617 мМ \pm 50 мМ при рН, равном 1,2.

19. Фармацевтически приемлемая соль по любому из предыдущих пунктов, где растворимость ацетата AP1189 равна не менее 25 мг/мл при рН, равном 1,2, например, не менее 50 мг/мл при рН, равном 1,2, например, не менее 75 мг/мл при рН, равном 1,2, например, не менее 100 мг/мл при рН, равном 1,2, например, не менее 125 мг/мл при рН, равном 1,2, например, не менее 150 мг/мл при рН, равном 1,2, например, не менее 175 мг/мл при рН, равном 1,2, например, не менее 200 мг/мл при рН, равном 1,2.

20. Фармацевтически приемлемая соль по любому из предыдущих пунктов, где растворимость ацетата AP1189 равна 223 мг/мл \pm 100 мг/мл при рН, равном 1,2, например, 223 мг/мл \pm 75 мг/мл при рН, равном 1,2, например, 223 мг/мл \pm 50 мг/мл при рН, равном 1,2, например, 223 мг/мл \pm 25 мг/мл при рН, равном 1,2.

21. Фармацевтически приемлемая соль по любому из предыдущих пунктов, где указанная соль представляет собой сукцинат AP1189 ((E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидинийсукцинат) формулы III:



формула III,

включая его таутомерные и стереоизомерные формы.

22. Фармацевтически приемлемая соль по любому из предыдущих пунктов, где растворимость сукцината AP1189 равна не менее 20 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 30 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 35 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 40 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 50 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 60 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 70 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 80 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 90 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 100 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 110

мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 120 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 130 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 140 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 150 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 175 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 200 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 250 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 300 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 350 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 400 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 450 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 500 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 550 мМ при рН, равном 1,2.

23. Фармацевтически приемлемая соль по любому из предыдущих пунктов, где растворимость сукцината АР1189 равна $593 \text{ мМ} \pm 200 \text{ мМ}$ при рН, равном 1,2, например, $593 \text{ мМ} \pm 100 \text{ мМ}$ при рН, равном 1,2, например, $593 \text{ мМ} \pm 50 \text{ мМ}$ при рН, равном 1,2.

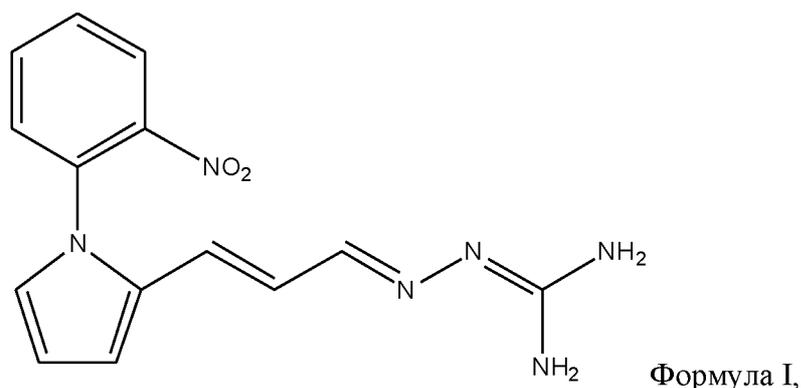
24. Фармацевтически приемлемая соль по любому из предыдущих пунктов, где растворимость сукцината АР1189 равна не менее 25 мг/мл при рН, равном 1,2, например, не менее 50 мг/мл при рН, равном 1,2, например, не менее 75 мг/мл при рН, равном 1,2, например, не менее 100 мг/мл при рН, равном 1,2, например, не менее 125 мг/мл при рН, равном 1,2, например, не менее 150 мг/мл при рН, равном 1,2, например, не менее 175 мг/мл при рН, равном 1,2, например, не менее 200 мг/мл при рН, равном 1,2.

25. Фармацевтически приемлемая соль по любому из предыдущих пунктов, где растворимость сукцината АР1189 равна $245 \text{ мг/мл} \pm 100 \text{ мг/мл}$ при рН, равном 1,2, например, $245 \text{ мг/мл} \pm 75 \text{ мг/мл}$ при рН, равном 1,2, например, $245 \text{ мг/мл} \pm 50 \text{ мг/мл}$ при рН, равном 1,2, например, $245 \text{ мг/мл} \pm 25 \text{ мг/мл}$ при рН, равном 1,2.

26. Фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемую соль по любому из предыдущих пунктов.

27. Разовая дозированная форма фармацевтической композиции по п. 26 и фармацевтически приемлемый носитель или инертный наполнитель.

28. Пероральный состав, содержащий фармацевтически приемлемую соль АР1189 ((Е)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидин) формулы I:



включая ее таутомерные и стереоизомерные формы, где указанная фармацевтически приемлемая соль обладает высокой растворимостью при низком рН, и необязательно по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель.

29. Пероральный состав по п. 28, где растворимость фармацевтически приемлемой соли AP1189 равна не менее 10 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 11 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 12 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 13 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 14 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 15 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 16 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 17 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 18 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 19 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 20 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 25 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 30 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 35 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 40 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 50 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 60 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 70 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 80 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 90 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 100 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 110 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 120 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 130 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 140 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 150 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 175 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 200 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 250 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 300 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 350 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 400 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 450 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 500 мМ при рН, равном 1,2, например, не менее 550 мМ при рН, равном 1,2.

30. Пероральный состав по п. 28, где растворимость фармацевтически приемлемой соли AP1189 равна не менее 10 мМ при рН, равном от 1 до 3, например, при рН, равном от 0,5 до 3,5; например, не менее 10 мМ при рН, равном 1,2.

31. Пероральный состав по п. 28, где растворимость фармацевтически приемлемой соли AP1189 равна не менее 15 мМ при рН, равном от 1 до 3, например, при рН, равном от 0,5 до 3,5; например, не менее 15 мМ при рН, равном 1,2.

32. Пероральный состав по п. 28, где растворимость фармацевтически приемлемой соли AP1189 равна от ≥ 15 мМ до < 50 мМ при рН, равном от 1 до 3, например, при рН, равном от 0,5 до 3,5; например, от ≥ 15 мМ до < 50 мМ при рН, равном 1,2.

33. Пероральный состав по п. 28, где растворимость фармацевтически приемлемой соли AP1189 равна ≥ 50 мМ при рН, равном от 1 до 3, например, при рН, равном от 0,5 до 3,5; например, ≥ 50 мМ при рН, равном 1,2.

34. Пероральный состав по п. 28, где растворимость фармацевтически приемлемой соли AP1189 равна не менее 25 мг/мл при рН, равном 1,2, например, не менее 50 мг/мл при рН, равном 1,2, например, не менее 75 мг/мл при рН, равном 1,2, например, не менее 100 мг/мл при рН, равном 1,2, например, не менее 125 мг/мл при рН, равном 1,2, например, не менее 150 мг/мл при рН, равном 1,2, например, не менее 175 мг/мл при рН, равном 1,2, например, не менее 200 мг/мл при рН, равном 1,2.

35. Пероральный состав по любому из п.п. 28-34, где фармацевтически приемлемая соль AP1189 выбрана из группы, состоящей из следующих:

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидинийацетат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы;

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидинийсукцинат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы;

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидин-DL-манделат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы;

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидингиппурат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы;

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидин-L-лактат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы;

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидинийбезилат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы;

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидинийоксоглутарат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы;

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидинформиат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы;

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидин-DL-лактат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы;

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидинглутарат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы;

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидинадипат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы; и

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидинийнитрат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы.

36. Пероральный состав по любому из п.п. 28-35, где фармацевтически приемлемая соль AP1189 представляет собой (E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидинийацетат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы (ацетат AP1189).

37. Пероральный состав по любому из п.п. 28-35, где фармацевтически приемлемая соль AP1189 представляет собой (E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидинийсукцинат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы (сукцинат AP1189).

38. Пероральный состав по любому из п.п. 28-37, где указанный пероральный состав доставляет указанную фармацевтически приемлемую соль AP1189 в полость желудка (или желудок), например, в основном доставляет указанную фармацевтически приемлемую соль AP1189 в полость желудка.

39. Пероральный состав по любому из п.п. 28-38, где указанный пероральный состав высвобождает указанную фармацевтически приемлемую соль AP1189 в полости желудка, например, в основном высвобождает указанную фармацевтически приемлемую соль AP1189 в полости желудка.

40. Пероральный состав по любому из п.п. 28-39, где указанный пероральный состав высвобождает указанную фармацевтически приемлемую соль AP1189 в полости желудка путем немедленного высвобождения и/или задержанного высвобождения.

41. Пероральный состав по любому из п.п. 28-40, где не менее от примерно 65% до примерно 80% фармацевтически приемлемой соли AP1189 растворяется в растворе в полости желудка.

42. Пероральный состав по любому из п.п. 28-41, где не менее примерно 65%, например, не менее примерно 70%, например, не менее примерно 75%, например, не менее примерно 80%, например, не менее примерно 85%, например, не менее примерно 90%, например, не менее примерно 95% фармацевтически приемлемой соли AP1189 растворяется в растворе в полости желудка.

43. Пероральный состав по любому из п.п. 28-42, где указанный пероральный состав высвобождает указанную фармацевтически приемлемую соль AP1189 в полости желудка путем задержанного высвобождения.

44. Пероральный состав по любому из п.п. 28-43, где указанный пероральный состав представляет собой гастроретентивный состав задержанного высвобождения, такой как гастроретентивная таблетка.

45. Пероральный состав по любому из п.п. 28-44, где указанная гастроретентивная таблетка представляет собой гастроретентивную двуслойную таблетку.

46. Пероральный состав по п. 45, где указанный состав гастроретентивной двуслойной таблетки представляет собой набухающую в желудке систему (GSS), состоящую из набухающего слоя и слоя высвобождения лекарственного средства.

47. Пероральный состав по любому из п.п. 28-42, где указанный пероральный состав немедленно высвобождает указанную фармацевтически приемлемую соль AP1189 в полости желудка.

48. Пероральный состав по любому из п.п. 28-47, где указанный пероральный состав высвобождает указанную фармацевтически приемлемую соль AP1189 в полости желудка для всасывания AP1189 в желудке; например, для всасывания AP1189 через слой слизистой оболочки желудка.

49. Пероральный состав по любому из п.п. 28-48, где указанный пероральный состав предназначен для доставки в желудок и/или всасывания в желудке AP1189.

50. Пероральный состав по любому из п.п. 28-49, где указанный пероральный состав является нещелочным.

51. Пероральный состав по любому из п.п. 28-50, где указанный пероральный состав представляет собой твердый пероральный состав, такой как твердая пероральная дозированная форма.

52. Пероральный состав по любому из п.п. 28-51, где указанный твердый пероральный состав представляет собой твердую пероральную дозированную форму немедленного высвобождения.

53. Пероральный состав по любому из п.п. 28-52, где указанная твердая пероральная дозированная форма представляет собой твердую пероральную дозированную форму немедленного высвобождения.

54. Пероральный состав по любому из п.п. 28-53, где указанный пероральный состав представляет собой таблетку.

55. Пероральный состав по любому из п.п. 28-54, где указанный пероральный состав представляет собой таблетку немедленного высвобождения.

56. Пероральный состав по любому из п.п. 28-55, где не менее от примерно 65% до примерно 80% фармацевтически приемлемой соли AP1189 растворяется в растворе примерно за 5 мин.

57. Пероральный состав по любому из п.п. 28-56, где не менее примерно 80% фармацевтически приемлемой соли AP1189 растворяется в растворе примерно за 10 мин.

58. Пероральный состав по любому из п.п. 28-57, где не менее примерно 80% фармацевтически приемлемой соли AP1189 растворяется в растворе примерно за 15 мин.

59. Пероральный состав по любому из п.п. 28-58, где не менее от примерно 65% до примерно 80% фармацевтически приемлемой соли AP1189 растворяется в растворе примерно за 5 мин при рН, равном примерно от 1 до 3, например, при рН, равном примерно от 0,5 до 3,5; например, при рН, равном примерно от 0,5 до 1, например, при рН, равном примерно от 1 до 1,5, например, при рН, равном примерно от 1,5 до 2, например, при рН, равном примерно от 2 до 2,5, например, при рН, равном примерно от 2,5 до 3, например, при рН, равном примерно от 3 до 3,5.

60. Пероральный состав по любому из п.п. 28-59, где не менее примерно 80% фармацевтически приемлемой соли AP1189 растворяется в растворе примерно за 10 мин при рН, равном примерно от 1 до 3, например, при рН, равном примерно от 0,5 до 3,5; например, при рН, равном примерно от 0,5 до 1, например, при рН, равном примерно от 1 до 1,5, например, при рН, равном примерно от 1,5 до 2, например, при рН, равном примерно от 2 до 2,5, например, при рН, равном примерно от 2,5 до 3, например, при рН, равном примерно от 3 до 3,5.

61. Пероральный состав по любому из п.п. 28-60, где не менее от примерно 65% до примерно 80% фармацевтически приемлемой соли AP1189 растворяется в растворе примерно за 5 мин при рН, равном примерно 1,2.

62. Пероральный состав по любому из п.п. 28-61, где не менее примерно 80% фармацевтически приемлемой соли AP1189 растворяется в растворе примерно за 10 мин при рН, равном примерно 1,2.

63. Пероральный состав по любому из п.п. 28-62, где не менее от примерно 65% до примерно 80% номинальной дозы AP1189 высвобождается примерно за 5 мин при исследовании растворения в соответствии с Фармакопеей.

64. Пероральный состав по любому из п.п. 28-63, где не менее примерно 80% номинальной дозы AP1189 высвобождается примерно за 10 мин при исследовании растворения в соответствии с Фармакопеей.

65. Пероральный состав по любому из п.п. 28-64, где не менее примерно 80% номинальной дозы AP1189 высвобождается примерно за 15 мин при исследовании растворения в соответствии с Фармакопеей.

66. Пероральный состав по любому из п.п. 28-65, где время разрыхления указанного перорального состава равно от $\frac{1}{2}$ мин до 10 мин, например, от $\frac{1}{2}$ мин до 1 мин, например, от 1 до 2 мин, например, от 2 до 3 мин, например, от 3 до 4 мин, например, от 4 до 5 мин, например, от 5 до 6 мин, например, от 6 до 7 мин, например, от 7 до 8 мин, например, от 8 до 9 мин, например, от 9 до 10 мин.

67. Пероральный состав по любому из п.п. 28-66, где T_{max} равно примерно от 1 до 6 ч после введения, например, примерно от 1 до 4 ч после введения, например, примерно от 1 до 3 ч после введения, например, примерно от 1 до 2 ч после введения.

68. Пероральный состав по любому из п.п. 28-67, где T_{max} равно примерно 6 ч после введения, например, примерно 5 ч после введения, например, примерно 4 ч после введения, например, примерно 3 ч после введения, например, примерно 2,5 ч после введения, например, примерно 2 ч после введения, например, примерно 1 ч после введения.

69. Пероральный состав по любому из п.п. 28-68, где время полувыведения равно примерно от 4 до 5 ч.

70. Пероральный состав по любому из п.п. 28-69, где время полувыведения равно примерно от 5 до 25 ч, например, от 5 до 10 ч, например, от 10 до 15 ч, например, от 15 до 20 ч, например, от 20 до 25 ч.

71. Пероральный состав по любому из п.п. 28-70, где воздействие (C_{max} и/или AUC) больше для твердого перорального состава, содержащего фармацевтически приемлемую соль AP1189 чем воздействие таблетки с энтеросолюбильным покрытием и/или щелочной суспензии, содержащей фармацевтически приемлемую соль AP1189.

72. Пероральный состав по любому из п.п. 28-71, где воздействие (C_{max} и/или AUC) для твердого перорального состава, содержащего фармацевтически приемлемую соль AP1189, сравнимо с воздействием щелочной суспензии, содержащей фармацевтически приемлемую соль AP1189.

73. Пероральный состав по любому из п.п. 28-72, где относительная биодоступность твердого перорального состава, содержащего фармацевтически приемлемую соль AP1189, такую как ацетат AP1189 или сукцинат AP1189, по сравнению со щелочной суспензией, содержащей фармацевтически приемлемую соль AP1189, такую как ацетат AP1189 или сукцинат AP1189, равна примерно от 0,7 до 1,8, например, примерно 0,7, например, примерно 0,8, например, примерно 0,9, например, примерно 1,0, например, примерно 1,1, например, примерно 1,2, например, примерно 1,3, например, примерно 1,4, например, примерно 1,5, например, примерно 1,6, например, примерно 1,7, например, примерно 1,8.

74. Пероральный состав по любому из п.п. 28-73, где AUC_{0-24} твердого перорального состава равна не менее 1000 ч×нг/мл, например, не менее 1200 ч×нг/мл, например, не менее 1400 ч×нг/мл, например, не менее 1600 ч×нг/мл, например, не менее 1800 ч×нг/мл, например, не менее 2000 ч×нг/мл, например, не менее 2500 ч×нг/мл, например, не менее 3000 ч×нг/мл, например, не менее 3500 ч×нг/мл, например, не менее

4000 ч×нг/мл, например, не менее 4500 ч×нг/мл, например, не менее 5000 ч×нг/мл, например, не менее 5500 ч×нг/мл, например, не менее 6000 ч×нг/мл, например, не менее 6500 ч×нг/мл, например, не менее 7000 ч×нг/мл, например, не менее 7500 ч×нг/мл, например, не менее 8000 ч×нг/мл после введения одной дозы фармацевтически приемлемой соли AP1189.

75. Пероральный состав по любому из п.п. 28-74, где C_{\max} твердого перорального состава равна не менее 180 нг/мл, например, не менее 200 нг/мл, например, не менее 225 нг/мл, например, не менее 250 нг/мл, например, не менее 275 нг/мл, например, не менее 300 нг/мл, например, не менее 350 нг/мл, например, не менее 400 нг/мл, например, не менее 450 нг/мл, например, не менее 500 нг/мл, например, не менее 600 нг/мл, например, не менее 700 нг/мл, например, не менее 800 нг/мл, например, не менее 900 нг/мл, например, не менее 1000 нг/мл, например, не менее 1200 нг/мл, например, не менее 1400 нг/мл, например, не менее 1600 нг/мл, например, не менее 1800 нг/мл, например, не менее 2000 нг/мл, например, не менее 2200 нг/мл, например, не менее 2400 нг/мл, например, не менее 2600 нг/мл, например, не менее 2800 нг/мл, например, не менее 3000 нг/мл, например, не менее 3200 нг/мл, например, не менее 3400 нг/мл, например, не менее 3600 нг/мл после введения одной дозы фармацевтически приемлемой соли AP1189.

76. Пероральный состав по любому из п.п. 28-75, где среднее геометрическое значение AUC_{0-t} для твердого перорального состава, содержащего ацетат AP1189, составляет от примерно 80,00% до примерно 125,00% от AUC_{0-t} , равного 4423,40 (CV 20,8%) ч×нг/мл, после введения одной дозы.

77. Пероральный состав по любому из п.п. 28-76, где нормированное на дозу среднее геометрическое значение AUC_{0-t}/D для твердого перорального состава, содержащего ацетат AP1189, составляет от примерно 80,00% до примерно 125,00% от AUC_{0-t} , равного 44,23 (CV 20,8%) ч×нг/мл, после введения одной дозы.

78. Пероральный состав по любому из п.п. 28-77, где среднее геометрическое значение AUC_{0-t} для твердого перорального состава, содержащего сукцинат AP1189, составляет от примерно 80,00% до примерно 125,00% от AUC_{0-t} , равного 3526,23 (CV 23,0%) ч×нг/мл, после введения одной дозы.

79. Пероральный состав по любому из п.п. 28-78, где нормированное на дозу среднее геометрическое значение AUC_{0-t}/D для твердого перорального состава, содержащего сукцинат AP1189, составляет от примерно 80,00% до примерно 125,00% от AUC_{0-t} , равного 35,26 (CV 23,0%) ч×нг/мл, после введения одной дозы.

80. Пероральный состав по любому из п.п. 28-79, где среднее геометрическое значение $AUC_{0-\infty}$ для твердого перорального состава, содержащего ацетат

AP1189, составляет от примерно 80,00% до примерно 125,00% от $AUC_{0-\infty}$, равной 4840,61 (CV 18,2%) ч×нг/мл, после введения одной дозы.

81. Пероральный состав по любому из п.п. 28-80, где нормированное на дозу среднее геометрическое значение $AUC_{0-\infty}/D$ для твердого перорального состава, содержащего ацетат AP1189, составляет от примерно 80,00% до примерно 125,00% от $AUC_{0-\infty}$, равной 48,41 (CV 18,2%) ч×нг/мл, после введения одной дозы.

82. Пероральный состав по любому из п.п. 28-81, где среднее геометрическое значение $AUC_{0-\infty}$ для твердого перорального состава, содержащего сукцинат AP1189, составляет от примерно 80,00% до примерно 125,00% от $AUC_{0-\infty}$, равной 4013,18 (CV 20,2%) ч×нг/мл, после введения одной дозы.

83. Пероральный состав по любому из п.п. 28-82, где нормированное на дозу среднее геометрическое значение $AUC_{0-\infty}/D$ для твердого перорального состава, содержащего сукцинат AP1189, составляет от примерно 80,00% до примерно 125,00% от $AUC_{0-\infty}$, равной 40,13 (CV 20,2%) ч×нг/мл, после введения одной дозы.

84. Пероральный состав по любому из п.п. 28-83, где указанную AUC или C_{max} измеряют после введения одной дозы, равной 100 мг ацетата AP1189 (в пересчете на свободное основание).

85. Пероральный состав по любому из п.п. 28-84, где указанную AUC или C_{max} измеряют после введения одной дозы, равной 50 мг ацетата AP1189 (в пересчете на свободное основание).

86. Пероральный состав по любому из п.п. 28-85, где указанную AUC или C_{max} измеряют после введения одной дозы, равной 200 мг ацетата AP1189 (в пересчете на свободное основание).

87. Пероральный состав по любому из п.п. 28-86, где указанную AUC или C_{max} измеряют после введения одной дозы, равной 83 мг ацетата AP1189 (в пересчете на свободное основание).

88. Пероральный состав по любому из п.п. 28-87, где указанную AUC или C_{max} измеряют после введения одной дозы, равной 100 мг сукцината AP1189 (в пересчете на свободное основание).

89. Пероральный состав по любому из п.п. 28-88, где указанную AUC или C_{max} измеряют после введения одной дозы, равной 50 мг сукцината AP1189 (в пересчете на свободное основание).

90. Пероральный состав по любому из п.п. 28-89, где указанную AUC или C_{max} измеряют после введения одной дозы, равной 200 мг сукцината AP1189 (в пересчете на свободное основание).

91. Пероральный состав по любому из п.п. 28-90, где указанную AUC или C_{\max} измеряют после введения одной дозы человеку, такому как здоровый мужчина-европеоид.

92. Пероральный состав по любому из п.п. 28-91, где указанную AUC или C_{\max} измеряют после введения натошак.

93. Пероральный состав по любому из п.п. 28-92, где указанную AUC или C_{\max} измеряют после введения после приема пищи.

94. Пероральный состав по любому из п.п. 28-93, где фармацевтически приемлемая соль AP1189 содержится в дозе, равной от примерно 25 мг до примерно 650 мг AP1189 на таблетку, например, примерно 25 мг, например, примерно 50 мг, например, примерно 100 мг, например, примерно 150 мг, например, примерно 200 мг, например, примерно 250 мг, например, примерно 300 мг, например, примерно 350 мг, например, примерно 400 мг, например, примерно 450 мг, например, примерно 500 мг, например, примерно 550 мг, например, примерно 600 мг, например, примерно 650 мг фармацевтически приемлемой соли AP1189 .

95. Пероральный состав по любому из предыдущих пунктов, где указанный по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель содержит один или большее количество инертных наполнителей немедленного высвобождения.

96. Пероральный состав по любому из предыдущих пунктов, где указанный по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель содержит один или большее количество наполнителей.

97. Пероральный состав по любому из предыдущих пунктов, где указанный по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель содержит один или большее количество наполнителей, которым является микрокристаллическая целлюлоза (МСС).

98. Пероральный состав по любому из предыдущих пунктов, где указанный по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель содержит один или большее количество наполнителей, выбранных из группы, состоящей из следующих: микрокристаллическая целлюлоза (МСС), силицифицированная микрокристаллическая целлюлоза и маннит.

99. Пероральный состав по любому из предыдущих пунктов, где указанный по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель содержит один или большее количество связующих.

100. Пероральный состав по любому из предыдущих пунктов, где указанный по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель содержит один или большее количество связующих, которым является мальтодекстрин.

101. Пероральный состав по любому из предыдущих пунктов, где указанный по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель содержит один или большее количество разрыхлителей.

102. Пероральный состав по любому из предыдущих пунктов, где указанный по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель содержит один или большее количество межгранулярных разрыхлителей.

103. Пероральный состав по любому из предыдущих пунктов, где указанный по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель содержит один или большее количество разрыхлителей, которым является натриевая соль гликолята крахмала.

104. Пероральный состав по любому из предыдущих пунктов, где указанный по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель содержит один или большее количество смачивающих агентов.

105. Пероральный состав по любому из предыдущих пунктов, где указанный по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель содержит один или большее количество смачивающих агентов, которым является полисорбат 80.

106. Пероральный состав по любому из предыдущих пунктов, где пероральный состав готовят в виде гранулята, содержащего фармацевтически приемлемую соль AP1189 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель, и этот гранулят прессуют в таблетки.

107. Пероральный состав по любому из предыдущих пунктов, где указанный гранулят представляет собой мокрый гранулят.

108. Пероральный состав по любому из предыдущих пунктов, где пероральный состав готовят в виде гранулята, содержащего фармацевтически приемлемую соль AP1189 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель, и этот гранулят смешивают с одним или более, чем с одним, или с большим количеством дополнительных фармацевтически приемлемых инертных наполнителей и прессуют в таблетки.

109. Пероральный состав по любому из предыдущих пунктов, где гранулят содержит от примерно 30% до примерно 70% мас./мас. AP1189 (свободное основание); например, примерно от 30 до 35% мас./мас., например, примерно от 35 до 40% мас./мас. например, примерно от 40 до 45% мас./мас., например, примерно от 45 до 50% мас./мас. например, примерно от 50 до 55% мас./мас., например, примерно от 55 до 60% мас./мас. например, примерно от 60 до 65% мас./мас., например, примерно от 65 до 70% мас./мас.

например, примерно от 60 до 65% мас./мас., например, примерно от 65 до 70% мас./мас. AP1189.

110. Пероральный состав по любому из предыдущих пунктов, где гранулят содержит примерно 50% мас./мас., например, примерно 55% мас./мас., например, примерно 60% мас./мас., например, примерно 65% мас./мас., например, примерно 70% мас./мас., например, примерно 75% мас./мас. AP1189 (свободное основание).

111. Пероральный состав по любому из предыдущих пунктов, где гранулят содержит примерно 62,4% мас./мас. AP1189 (свободное основание).

112. Пероральный состав по любому из предыдущих пунктов, где гранулят содержит от примерно 60% до примерно 90% мас./мас. фармацевтически приемлемой соли AP1189, например, примерно от 65% до примерно 85% мас./мас. фармацевтически приемлемой соли AP1189; например, примерно от 60 до 65% мас./мас., например, примерно от 65 до 70% мас./мас., например, примерно от 70 до 75% мас./мас., например, примерно от 70 до 75% мас./мас., например, примерно от 75 до 80% мас./мас., например, примерно от 80 до 85% мас./мас., например, примерно от 85 до 90% мас./мас. фармацевтически приемлемой соли AP1189.

113. Пероральный состав по любому из предыдущих пунктов, где гранулят содержит примерно 60% мас./мас., например, примерно 65% мас./мас., например, примерно 70% мас./мас., например, примерно 75% мас./мас., например, примерно 80% мас./мас., например, примерно 85% мас./мас., например, примерно 90% мас./мас. фармацевтически приемлемой соли AP1189.

114. Пероральный состав по любому из предыдущих пунктов, где гранулят содержит примерно 75% мас./мас. фармацевтически приемлемой соли AP1189, такой как ацетат AP1189.

115. Пероральный состав по любому из предыдущих пунктов, где гранулят содержит примерно 75% мас./мас. фармацевтически приемлемой соли AP1189, такой как сукцинат AP1189.

116. Пероральный состав по любому из предыдущих пунктов, где гранулят содержит по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель, выбранный из группы, состоящей из следующих: наполнитель, связующее, разрыхлитель и смачивающий агент.

117. Пероральный состав по любому из предыдущих пунктов, где гранулят смешивают с одним или большим количеством дополнительных наполнителей.

118. Пероральный состав по любому из предыдущих пунктов, где гранулят смешивают с одним или большим количеством дополнительных наполнителей до прессования в таблетку

119. Пероральный состав по любому из предыдущих пунктов, где один или большее количество наполнителей выбраны из группы, состоящей из следующих: силицифицированная микрокристаллическая целлюлоза и маннит.

120. Пероральный состав по любому из предыдущих пунктов, где гранулят смешивают с наполнителями силицифицированной микрокристаллической целлюлозой и маннитом в отношении примерно 3:1.

121. Пероральный состав по любому из предыдущих пунктов, где гранулят смешивают с одним или большим количеством агентов, обеспечивающих сыпучесть, или смазывающих веществ.

122. Пероральный состав по любому из предыдущих пунктов, где гранулят смешивают со смазывающим веществом, которым является стеарат магния.

123. Пероральный состав по любому из предыдущих пунктов, где гранулят прессуют в таблетку.

124. Пероральный состав по любому из предыдущих пунктов, где толщина таблетки равна примерно от 1 до 20 мм, например, примерно от 1 до 2 мм, например, примерно от 2 до 3 мм, например, примерно от 3 до 4 мм, например, примерно от 4 до 5 мм, например, примерно от 5 до 6 мм, например, примерно от 6 до 7 мм, например, примерно от 7 до 8 мм, например, примерно от 8 до 9 мм, например, примерно от 9 до 10 мм, например, примерно от 10 до 11 мм, например, примерно от 11 до 12 мм, например, примерно от 12 до 13 мм, например, примерно от 13 до 14 мм, например, примерно от 14 до 15 мм, например, примерно от 15 до 16 мм, например, примерно от 16 до 17 мм, например, примерно от 17 до 18 мм, например, примерно от 18 до 19 мм, например, примерно от 19 до 20 мм.

125. Пероральный состав по любому из предыдущих пунктов, где толщина таблетки равна примерно 2 мм, например, примерно 2,5 мм, например, примерно 3 мм, например, примерно 3,5 мм, например, примерно 4 мм, например, примерно 4,5 мм, например, примерно 5 мм, например, примерно 5,5 мм, например, примерно 6 мм, например, примерно 6,5 мм, например, примерно 7 мм, например, примерно 7,5 мм, например, примерно 8 мм, например, примерно 8,5 мм, например, примерно 9 мм.

126. Пероральный состав по любому из предыдущих пунктов, где толщина таблетки равна примерно 5,5 мм.

127. Пероральный состав по любому из предыдущих пунктов, где таблетка обладает овальной формой.

128. Пероральный состав по любому из предыдущих пунктов, где таблетка обладает размером, равным примерно $15,5 \times 7,1$ мм, например, примерно от 10 до 20 мм \times 5 до 10 мм.

129. Пероральный состав по любому из предыдущих пунктов, где на таблетку нанесено покрытие, такое как пленочное покрытие.

130. Пероральный состав по любому из предыдущих пунктов, где на таблетку нанесено покрытие из гипромеллозы.

131. Пероральный состав по любому из предыдущих пунктов, где на таблетку нанесено покрытие для обеспечения увеличения массы, равного примерно от 1 до 10%, например, примерно от 2 до 6%, например, примерно 4%.

132. Пероральный состав, фармацевтическая композиция или разовая дозированная форма по любому из предыдущих пунктов для применения для лечения или предупреждения заболевания почек.

133. Пероральный состав, фармацевтическая композиция или разовая дозированная форма для применения по любому из предыдущих пунктов, где указанное заболевание почек представляет собой нефротический синдром (гломерулонефроз), включая первичный нефротический синдром (первичный гломерулонефроз) и вторичный нефротический синдром (вторичный гломерулонефроз).

134. Пероральный состав, фармацевтическая композиция или разовая дозированная форма для применение по п. 133, где указанный первичный нефротический синдром выбран из группы, состоящей из следующих: мембранозный гломерулонефрит (MGN) (или мембранозная нефропатия (MN)), идиопатическая мембранозная нефропатия (iMN), фокально-сегментарный гломерулосклероз (FSGS), мембранознопролиферативный гломерулонефрит (MPGN) (мезангиокапиллярный гломерулонефрит), быстро прогрессирующий гломерулонефрит (RPGN) (полулунный GN) и болезнь минимальных изменений (MCD).

135. Пероральный состав, фармацевтическая композиция или разовая дозированная форма для применение по п. 133, где указанный вторичный нефротический синдром вызван первичным аутоиммунным заболеванием, первичным раковым заболеванием, первичным генетическим нарушением, первичной инфекцией или первичным заболеванием, выбранным из группы, состоящей из следующих: системная красная волчанка (SLE), диабетическая нефропатия, саркоидоз, синдром Шегрена, амилоидоз,

множественная миелома, васкулит, раковые и генетические нарушения (такие как наследственный нефротический синдром).

136. Пероральный состав, фармацевтическая композиция или разовая дозированная форма по любому из предыдущих пунктов для применения для лечения или предупреждения артритного заболевания.

137. Пероральный состав, фармацевтическая композиция или разовая дозированная форма для применения по любому из предыдущих пунктов, где указанное артритное заболевание выбрано из группы, состоящей из следующих: воспалительный артрит, дегенеративный артрит, обменный артрит, реактивный артрит и инфекционный артрит.

138. Пероральный состав, фармацевтическая композиция или разовая дозированная форма для применения по любому из предыдущих пунктов, где указанное артритное заболевание представляет собой ревматоидный артрит (RA).

139. Пероральный состав, фармацевтическая композиция или разовая дозированная форма по любому из предыдущих пунктов, для применения для лечения или предупреждения ревматоидного артрита у пациентов с неадекватным ответом на МТХ.

140. Пероральный состав, фармацевтическая композиция или разовая дозированная форма по любому из предыдущих пунктов для применения для лечения или предупреждения вирусного заболевания или нарушения, такого как воспалительное вирусное заболевание или нарушение; такое как вирусное респираторное заболевание или нарушение, включая ARDS.

141. Пероральный состав, фармацевтическая композиция или разовая дозированная форма по любому из предыдущих пунктов для применения для лечения или предупреждения сердечно-сосудистого заболевания и/или атеросклероза.

142. Пероральный состав, фармацевтическая композиция или разовая дозированная форма по любому из предыдущих пунктов для применения для лечения или предупреждения системного воспалительного нарушения, такого как аутоиммунное нарушение.

143. Пероральный состав, фармацевтическая композиция или разовая дозированная форма для применения по любому из предыдущих пунктов, где указанное системное воспалительное нарушение выбрано из группы, состоящей из следующих: болезнь Бехчета, саркоидоз, системная красная волчанка, ювенильный идиопатический артрит, склеродермия, синдром Шегрена, миозит, включая дерматомиозит и полимиозит, васкулит, гигантоклеточный артериит, анкилозирующий спондилит, ревматическая полимиалгия и псориатический артрит.

144. Пероральный состав, фармацевтическая композиция или разовая дозированная форма по любому из предыдущих пунктов, где указанную фармацевтически приемлемую соль AP1189 вводят в количестве, равном от 1 мг до 1000 мг, например, от 1 до 5 мг, от 5 до 10 мг, от 10 до 15 мг, от 15 до 20 мг, от 20 до 25 мг, от 25 до 50 мг, от 50 до 75 мг, от 75 до 100 мг, от 100 до 125 мг, от 125 до 150 мг, от 150 до 175 мг, от 175 до 200 мг, от 200 до 250 мг, от 250 до 300 мг, от 300 до 350 мг, от 350 до 400 мг, от 400 до 450 мг, от 450 до 500 мг, от 500 до 600 мг, от 600 до 700 мг, от 700 до 800 мг, от 800 до 900 мг или от 900 до 1000 мг фармацевтически приемлемой соли AP1189, на дозу (в пересчете на свободное основание).

145. Пероральный состав, фармацевтическая композиция или разовая дозированная форма по любому из предыдущих пунктов, где указанную фармацевтически приемлемую соль AP1189 вводят один раз в сутки (QD), два раза в сутки (BID) или три раза в сутки (TID).

146. Пероральный состав, фармацевтическая композиция или разовая дозированная форма по любому из предыдущих пунктов, где указанную фармацевтически приемлемую соль AP1189 вводят в ежесуточной дозе, равной 25 мг, 50 мг, 100 мг, 200 мг, 400 мг, 600 мг или 800 мг AP1189.

147. Пероральный состав, фармацевтическая композиция или разовая дозированная форма по любому из предыдущих пунктов, где указанную фармацевтически приемлемую соль AP1189 вводят в ежесуточной дозе, равной 50 мг.

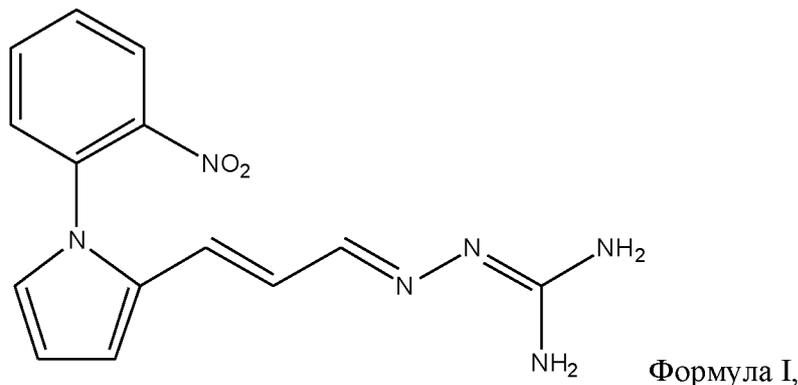
148. Пероральный состав, фармацевтическая композиция или разовая дозированная форма по любому из предыдущих пунктов, где указанную фармацевтически приемлемую соль AP1189 вводят в ежесуточной дозе, равной 83 мг.

149. Пероральный состав, фармацевтическая композиция или разовая дозированная форма по любому из предыдущих пунктов, где указанную фармацевтически приемлемую соль AP1189 вводят в ежесуточной дозе, равной 100 мг.

150. Пероральный состав, фармацевтическая композиция или разовая дозированная форма по любому из предыдущих пунктов, где указанную фармацевтически приемлемую соль AP1189 вводят в ежесуточной дозе, равной 200 мг.

**ИЗМЕНЕННАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ,
ПОДАННАЯ ПО СТ. 34 РСТ**

1. Твердая пероральная дозированная форма немедленного высвобождения, содержащая фармацевтически приемлемую соль AP1189 ((E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидин) формулы I:



включая ее таутомерные и стереоизомерные формы,

где указанная фармацевтически приемлемая соль выбрана из группы, состоящей из:

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидинийацетат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы; и

(E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидинийсукцинатвключая его таутомерные и стереоизомерные формы;

и дополнительно содержащая по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель, выбранный из группы, состоящей из связующего, разрыхлителя и смачивающего агента.

2. Твердая пероральная дозированная форма немедленного высвобождения по п.1, где фармацевтически приемлемая соль AP1189 представляет собой (E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидинийацетат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы (AP1189 ацетат).

3. Твердая пероральная дозированная форма немедленного высвобождения по п.1, где фармацевтически приемлемая соль AP1189 представляет собой (E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидинийсукцинат, включая его таутомерные и стереоизомерные формы (AP1189 сулцинат).

4. Твердая пероральная дозированная форма немедленного высвобождения по любому из п.п. 1-3, где указанная твердая пероральная дозированная форма доставляет указанную фармацевтически приемлемую соль AP1189 в полость желудка (или желудок),

5. Твердая пероральная дозированная форма немедленного высвобождения по любому из п.п. 1-4, где указанная твердая пероральная дозированная форма высвобождает указанную фармацевтически приемлемую соль AP1189 в полости желудка.

6. Твердая пероральная дозированная форма немедленного высвобождения по любому из п.п. 1-5, где не менее от примерно 65% до примерно 80% фармацевтически приемлемой соли AP1189 растворяется в растворе в полости желудка.

7. Твердая пероральная дозированная форма немедленного высвобождения по любому из п.п. 1-6, где не менее примерно 65%, например, не менее примерно 70%, например, не менее примерно 75%, например, не менее примерно 80%, например, не менее примерно 85%, например, не менее примерно 90%, например, не менее примерно 95% фармацевтически приемлемой соли AP1189 растворяется в растворе в полости желудка.

8. Твердая пероральная дозированная форма немедленного высвобождения по любому из п.п. 1-7, где указанная твердая пероральная дозированная форма высвобождает указанную фармацевтически приемлемую соль AP1189 в полости желудка для всасывания AP1189 в желудке; например, для всасывания AP1189 через слой слизистой оболочки желудка.

9. Твердая пероральная дозированная форма немедленного высвобождения по любому из п.п. 1-8, где указанная твердая пероральная дозированная форма предназначена для доставки в желудок и/или всасывания в желудке AP1189.

10. Твердая пероральная дозированная форма немедленного высвобождения по любому из п.п. 1-9, где указанная твердая пероральная дозированная форма представляет собой таблетку немедленного высвобождения.

11. Твердая пероральная дозированная форма немедленного высвобождения по любому из п.п. 1-10, где не менее от примерно 65% до примерно 80% фармацевтически приемлемой соли AP1189 растворяется в растворе примерно за 5 мин.

12. Твердая пероральная дозированная форма немедленного высвобождения по любому из п.п. 1-11, где не менее примерно 80% фармацевтически приемлемой соли AP1189 растворяется в растворе примерно за 10 мин.

13. Твердая пероральная дозированная форма немедленного высвобождения по любому из п.п. 1-12, где не менее примерно 80% фармацевтически приемлемой соли AP1189 растворяется в растворе примерно за 15 мин.

14. Твердая пероральная дозированная форма немедленного высвобождения по любому из п.п. 1-13, где не менее от примерно 65% до примерно 80% фармацевтически приемлемой соли AP1189 растворяется в растворе примерно за 5 мин при рН, равном примерно от 1 до 3, например, при рН, равном примерно от 0,5 до 3,5; например, при рН, равном примерно от 0,5 до 1, например, при рН, равном примерно от 1 до 1,5, например, при рН, равном примерно от 1,5 до 2, например, при рН, равном примерно от 2 до 2,5, например, при рН, равном примерно от 2,5 до 3, например, при рН, равном примерно от 3 до 3,5.

15. Твердая пероральная дозированная форма немедленного высвобождения по любому из п.п. 1-14, где не менее от примерно 65% до примерно 80% фармацевтически приемлемой соли AP1189 растворяется в растворе примерно за 5 мин при рН, равном примерно от 1 до 3.

16. Твердая пероральная дозированная форма немедленного высвобождения по любому из п.п. 1-15, где не менее чем примерно 80% фармацевтически приемлемой соли AP1189 растворяется в растворе примерно за 10 минут при рН, равном примерно от 0,5 до 3,5; например, при рН, равном примерно от 0,5 до 1, например, при рН, равном примерно от 1 до 1,5, например, при рН, равном примерно от 1,5 до 2, например, при рН, равном примерно от 2 до 2,5, например, при рН, равном примерно от 2,5 до 3, например, при рН, равном примерно от 3 до 3,5.

17. Твердая пероральная дозированная форма немедленного высвобождения по любому из п.п. 1-16, где не менее чем примерно 80% фармацевтически приемлемой соли AP1189 растворяется в растворе примерно за 10 минут при рН, равном примерно от 1 до 3.

18. Твердая пероральная дозированная форма немедленного высвобождения по любому из п.п. 1-17, где не менее чем примерно 80% фармацевтически приемлемой соли AP1189 растворяется в растворе примерно за 15 минут при рН, равном примерно от 0,5 до 3,5; например, при рН, равном примерно от 0,5 до 1, например, при рН, равном примерно от 1 до 1,5, например, при рН, равном примерно от 1,5 до 2, например, при рН, равном примерно от 2 до 2,5, например, при рН, равном примерно от 2,5 до 3, например, при рН, равном примерно от 3 до 3,5.

19. Твердая пероральная дозированная форма немедленного высвобождения по любому из п.п. 1-18, где не менее чем примерно 80% фармацевтически приемлемой соли AP1189 растворяется в растворе примерно за 15 минут при рН, равном примерно от 1 до 3.

20. Твердая пероральная дозированная форма немедленного высвобождения по любому из п.п. 1-19, где не менее от примерно 65% до примерно 80% фармацевтически приемлемой соли AP1189 растворяется в растворе примерно за 5 мин при рН, равном примерно 1,2.

21. Твердая пероральная дозированная форма немедленного высвобождения по любому из п.п. 1-20, где не менее 80% фармацевтически приемлемой соли AP1189 растворяется в растворе за 10 мин при рН, равном примерно 1,2.

22. Твердая пероральная дозированная форма немедленного высвобождения по любому из п.п. 1-21, где не менее 80% фармацевтически приемлемой соли AP1189 растворяется в растворе за 15 мин при рН, равном примерно 1,2.

23. Твердая пероральная дозированная форма немедленного высвобождения по любому из п.п. 1-22, где не менее от 65% до 80% фармацевтически приемлемой соли AP1189 растворяется в растворе за 5 мин при желудочном рН в желудочной кислоте в желудке.

24. Твердая пероральная дозированная форма немедленного высвобождения по любому из п.п. 1-23, где не менее 80% фармацевтически приемлемой соли AP1189 растворяется в растворе за 10 мин при желудочном рН в желудочной кислоте в желудке.

25. Твердая пероральная дозированная форма немедленного высвобождения по любому из п.п. 1-24, где не менее 80% фармацевтически приемлемой соли AP1189 растворяется в растворе за 15 мин при желудочном рН в желудочной кислоте в желудке.

26. Твердая пероральная дозированная форма немедленного высвобождения по любому из п.п. 1-25, где не менее от примерно 65% до примерно 80% номинальной дозы AP1189 растворяется в растворе примерно за 5 мин при исследовании растворения в соответствии с Фармакопеей.

27. Твердая пероральная дозированная форма немедленного высвобождения по любому из п.п. 1-26, где не менее примерно 80% номинальной дозы AP1189 растворяется в растворе примерно за 10 мин при исследовании растворения в соответствии с Фармакопеей.

28. Твердая пероральная дозированная форма немедленного высвобождения по любому из п.п. 1-27, где не менее примерно 80% номинальной дозы AP1189 растворяется в растворе примерно за 15 мин при исследовании растворения в соответствии с Фармакопеей.

29. Твердая пероральная дозированная форма немедленного высвобождения по любому из п.п. 1-28, где не менее 80% соли растворяется в водном растворе за 15 мин при рН от 1 до 3 с использованием лопастного устройства USP 2 при 37°C при скорости вращения 50 об/мин.

30. Твердая пероральная дозированная форма немедленного высвобождения по любому из п.п. 1-29, где не менее 80% соли растворяется в водном растворе за 15 мин при рН 1,2 с использованием лопастного устройства USP 2 при 37°C при скорости вращения 50 об/мин.

31. Твердая пероральная дозированная форма немедленного высвобождения по любому из п.п. 1-30, где указанная твердая пероральная дозированная форма содержит

содержит указанную фармацевтически приемлемую соль AP1189 в количестве от 25 мг до 250 мг (в пересчете на свободное основание).

32. Твердая пероральная дозированная форма немедленного высвобождения по любому из пп. 1-31, где указанная твердая пероральная дозированная форма содержит указанную фармацевтически приемлемую соль AP1189 в количестве от 25 мг до 250 мг (в пересчете на свободное основание), и где не менее 80% соли растворяется в водном растворе за 15 мин при рН от 1 до 3 с использованием лопастного устройства USP 2 при 37°C при скорости вращения 50 об/мин.

33. Твердая пероральная дозированная форма немедленного высвобождения по любому из п.п. 1-32, где время разрыхления указанной твердой пероральной дозированной формы равно от ½ мин до 10 мин, например, от ½ мин до 1 мин, например, от 1 до 2 мин, например, от 2 до 3 мин, например, от 3 до 4 мин, например, от 4 до 5 мин, например, от 5 до 6 мин, например, от 6 до 7 мин, например, от 7 до 8 мин, например, от 8 до 9 мин, например, от 9 до 10 мин.

34. Твердая пероральная дозированная форма немедленного высвобождения по любому из п.п. 1-33, где T_{max} равно примерно от 1 до 6 ч после введения, например, примерно от 1 до 4 ч после введения, например, примерно от 1 до 3 ч после введения, например, примерно от 1 до 2 ч после введения.

35. Твердая пероральная дозированная форма немедленного высвобождения по любому из п.п. 1-34, где T_{max} равно примерно 6 ч после введения, например, примерно 5 ч после введения, например, примерно 4 ч после введения, например, примерно 3 ч после введения, например, примерно 2,5 ч после введения, например, примерно 2 ч после введения, например, примерно 1 ч после введения.

36. Твердая пероральная дозированная форма немедленного высвобождения по любому из п.п. 1-35, где время полувыведения равно примерно от 4 до 5 ч.

37. Твердая пероральная дозированная форма немедленного высвобождения по любому из п.п. 1-36, где время полувыведения равно примерно от 5 до 25 ч, например, от 5 до 10 ч, например, от 10 до 15 ч, например, от 15 до 20 ч, например, от 20 до 25 ч.

38. Твердая пероральная дозированная форма немедленного высвобождения по любому из п.п. 1-37, где воздействие (C_{\max} и/или AUC) больше для твердого пероральной дозированной формы, содержащей фармацевтически приемлемую соль AP1189 чем воздействие таблетки с энтеросолюбильным покрытием и/или щелочной суспензии, содержащей фармацевтически приемлемую соль AP1189.

39. Твердая пероральная дозированная форма немедленного высвобождения по любому из п.п. 1-38, где воздействие (C_{\max} и/или AUC) для твердой пероральной дозированной формы, содержащей фармацевтически приемлемую соль AP1189, сравнимо с воздействием щелочной суспензии, содержащей фармацевтически приемлемую соль AP1189.

40. Твердая пероральная дозированная форма немедленного высвобождения по любому из п.п. 1-39, где относительная биодоступность твердой пероральной дозированной формы, содержащей фармацевтически приемлемую соль AP1189, такую как ацетат AP1189 или сукцинат AP1189, по сравнению со щелочной суспензией, содержащей фармацевтически приемлемую соль AP1189, такую как ацетат AP1189 или сукцинат AP1189, равна примерно от 0,7 до 1,8, например, примерно 0,7, например, примерно 0,8, например, примерно 0,9, например, примерно 1,0, например, примерно 1,1, например, примерно 1,2, например, примерно 1,3, например, примерно 1,4, например, примерно 1,5, например, примерно 1,6, например, примерно 1,7, например, примерно 1,8.

41. Твердая пероральная дозированная форма немедленного высвобождения по любому из п.п. 1-40, где AUC_{0-24} твердой пероральной дозированной формы равна не менее 1000 ч×нг/мл, например, не менее 1200 ч×нг/мл, например, не менее 1400 ч×нг/мл, например, не менее 1600 ч×нг/мл, например, не менее 1800 ч×нг/мл, например, не менее 2000 ч×нг/мл, например, не менее 2500 ч×нг/мл, например, не менее 3000 ч×нг/мл, например, не менее 3500 ч×нг/мл, например, не менее 4000 ч×нг/мл, например, не менее 4500 ч×нг/мл, например, не менее 5000 ч×нг/мл, например, не менее 5500 ч×нг/мл, например, не менее 6000 ч×нг/мл, например, не менее 6500 ч×нг/мл, например, не менее 7000 ч×нг/мл, например, не менее 7500 ч×нг/мл, например, не менее 8000 ч×нг/мл после введения одной дозы фармацевтически приемлемой соли AP1189.

42. Твердая пероральная дозированная форма немедленного высвобождения по любому из п.п. 1-41, где C_{\max} твердой пероральной дозированной формы равна не менее

180 нг/мл, например, не менее 200 нг/мл, например, не менее 225 нг/мл, например, не менее 250 нг/мл, например, не менее 275 нг/мл, например, не менее 300 нг/мл, например, не менее 350 нг/мл, например, не менее 400 нг/мл, например, не менее 450 нг/мл, например, не менее 500 нг/мл, например, не менее 600 нг/мл, например, не менее 700 нг/мл, например, не менее 800 нг/мл, например, не менее 900 нг/мл, например, не менее 1000 нг/мл, например, не менее 1200 нг/мл, например, не менее 1400 нг/мл, например, не менее 1600 нг/мл, например, не менее 1800 нг/мл, например, не менее 2000 нг/мл, например, не менее 2200 нг/мл, например, не менее 2400 нг/мл, например, не менее 2600 нг/мл, например, не менее 2800 нг/мл, например, не менее 3000 нг/мл, например, не менее 3200 нг/мл, например, не менее 3400 нг/мл, например, не менее 3600 нг/мл после введения одной дозы фармацевтически приемлемой соли AP1189.

43. Твердая пероральная дозированная форма немедленного высвобождения по любому из п.п. 1-42, где среднее геометрическое значение AUC_{0-t} для твердой пероральной дозированной формы, содержащей ацетат AP1189, составляет от примерно 80,00% до примерно 125,00% от AUC_{0-t} , равного 4423,40 (CV 20,8%) ч×нг/мл, после введения одной дозы.

44. Твердая пероральная дозированная форма немедленного высвобождения по любому из п.п. 1-43, где нормированное на дозу среднее геометрическое значение AUC_{0-t}/D для твердой пероральной дозированной формы, содержащей ацетат AP1189, составляет от примерно 80,00% до примерно 125,00% от AUC_{0-t} , равного 44,23 (CV 20,8%) ч×нг/мл, после введения одной дозы.

45. Твердая пероральная дозированная форма немедленного высвобождения по любому из п.п. 1-44, где среднее геометрическое значение AUC_{0-t} для твердой пероральной дозированной формы, содержащей сукцинат AP1189, составляет от примерно 80,00% до примерно 125,00% от AUC_{0-t} , равного 3526,23 (CV 23,0%) ч×нг/мл, после введения одной дозы.

46. Твердая пероральная дозированная форма немедленного высвобождения по любому из п.п. 1-45, где нормированное на дозу среднее геометрическое значение AUC_{0-t}/D для твердой пероральной дозированной формы, содержащей сукцинат AP1189, составляет от примерно 80,00% до примерно 125,00% от AUC_{0-t} , равного 35,26 (CV 23,0%) ч×нг/мл, после введения одной дозы.

47. Твердая пероральная дозированная форма немедленного высвобождения по любому из п.п. 1-46, где среднее геометрическое значение $AUC_{0-\infty}$ для твердой пероральной дозированной формы, содержащей ацетат AP1189, составляет от примерно 80,00% до примерно 125,00% от $AUC_{0-\infty}$, равной 4840,61 (CV 18,2%) ч×нг/мл, после введения одной дозы.

48. Твердая пероральная дозированная форма немедленного высвобождения по любому из п.п. 1-47, где нормированное на дозу среднее геометрическое значение $AUC_{0-\infty}/D$ для твердой пероральной дозированной формы, содержащей ацетат AP1189, составляет от примерно 80,00% до примерно 125,00% от $AUC_{0-\infty}$, равной 48,41 (CV 18,2%) ч×нг/мл, после введения одной дозы.

49. Твердая пероральная дозированная форма немедленного высвобождения по любому из п.п. 1-48, где среднее геометрическое значение $AUC_{0-\infty}$ для твердой пероральной дозированной формы, содержащей сукцинат AP1189, составляет от примерно 80,00% до примерно 125,00% от $AUC_{0-\infty}$, равной 4013,18 (CV 20,2%) ч×нг/мл, после введения одной дозы.

50. Твердая пероральная дозированная форма немедленного высвобождения по любому из п.п. 1-49, где нормированное на дозу среднее геометрическое значение $AUC_{0-\infty}/D$ для твердой пероральной дозированной формы, содержащей сукцинат AP1189, составляет от примерно 80,00% до примерно 125,00% от $AUC_{0-\infty}$, равной 40,13 (CV 20,2%) ч×нг/мл, после введения одной дозы.

51. Твердая пероральная дозированная форма немедленного высвобождения по любому из п.п. 1-50, где указанную AUC или C_{\max} измеряют после введения одной дозы, равной 100 мг ацетата AP1189 (в пересчете на свободное основание).

52. Твердая пероральная дозированная форма немедленного высвобождения по любому из п.п. 1-51, где указанную AUC или C_{\max} измеряют после введения одной дозы, равной 50 мг ацетата AP1189 (в пересчете на свободное основание).

53. Твердая пероральная дозированная форма немедленного высвобождения по любому из п.п. 1-52, где указанную AUC или C_{\max} измеряют после введения одной дозы, равной 200 мг ацетата AP1189 (в пересчете на свободное основание).

54. Твердая пероральная дозированная форма немедленного высвобождения по любому из п.п. 1-53, где указанную AUC или C_{\max} измеряют после введения одной дозы, равной 83 мг ацетата AP1189 (в пересчете на свободное основание).

55. Твердая пероральная дозированная форма немедленного высвобождения по любому из п.п. 1-54, где указанную AUC или C_{\max} измеряют после введения одной дозы, равной 100 мг сукцината AP1189 (в пересчете на свободное основание).

56. Твердая пероральная дозированная форма немедленного высвобождения по любому из п.п. 1-55, где указанную AUC или C_{\max} измеряют после введения одной дозы, равной 50 мг сукцината AP1189 (в пересчете на свободное основание).

57. Твердая пероральная дозированная форма немедленного высвобождения по любому из п.п. 1-56, где указанную AUC или C_{\max} измеряют после введения одной дозы, равной 200 мг сукцината AP1189 (в пересчете на свободное основание).

58. Твердая пероральная дозированная форма немедленного высвобождения по любому из п.п. 1-57, где указанную AUC или C_{\max} измеряют после введения одной дозы человеку, такому как здоровый мужчина-европеоид.

59. Твердая пероральная дозированная форма немедленного высвобождения по любому из п.п. 1-58, где указанную AUC или C_{\max} измеряют после введения натошак.

60. Твердая пероральная дозированная форма немедленного высвобождения по любому из п.п. 1-59, где указанную AUC или C_{\max} измеряют после введения после приема пищи.

61. Твердая пероральная дозированная форма немедленного высвобождения по любому из п.п. 1-60, где фармацевтически приемлемая соль AP1189 содержится в дозе, равной от примерно 25 мг до примерно 650 мг AP1189 на дозированную форму, например, примерно 25 мг, например, примерно 50 мг, например, примерно 100 мг, например,

примерно 150 мг, например, примерно 200 мг, например, примерно 250 мг, например, примерно 300 мг, например, примерно 350 мг, например, примерно 400 мг, например, примерно 450 мг, например, примерно 500 мг, например, примерно 550 мг, например, примерно 600 мг, например, примерно 650 мг фармацевтически приемлемой соли AP1189 (в пересчете на свободное основание).

62. Твердая пероральная дозированная форма немедленного высвобождения по любому из предыдущих пунктов, где указанный по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель содержит один или большее количество инертных наполнителей немедленного высвобождения.

63. Твердая пероральная дозированная форма немедленного высвобождения по любому из предыдущих пунктов, где указанный по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель содержит один или большее количество наполнителей.

64. Твердая пероральная дозированная форма немедленного высвобождения по любому из предыдущих пунктов, где указанный по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель содержит один или большее количество наполнителей, которым является микрокристаллическая целлюлоза (МСС).

65. Твердая пероральная дозированная форма немедленного высвобождения по любому из предыдущих пунктов, где указанный по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель содержит один или большее количество наполнителей, выбранных из группы, состоящей из следующих: микрокристаллическая целлюлоза (МСС), силицифицированная микрокристаллическая целлюлоза и маннит.

66. Твердая пероральная дозированная форма немедленного высвобождения по любому из предыдущих пунктов, где указанный по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель содержит один или большее количество связующих.

67. Твердая пероральная дозированная форма немедленного высвобождения по любому из предыдущих пунктов, где указанный по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель содержит один или большее количество связующих, которым является мальтодекстрин.

68. Твердая пероральная дозированная форма немедленного высвобождения по любому из предыдущих пунктов, где указанный по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель содержит один или большее количество разрыхлителей.

69. Твердая пероральная дозированная форма немедленного высвобождения по любому из предыдущих пунктов, где указанный по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель содержит один или большее количество межгранулярных разрыхлителей.

70. Твердая пероральная дозированная форма немедленного высвобождения по любому из предыдущих пунктов, где указанный по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель содержит один или большее количество разрыхлителей, которым является натриевая соль гликолята крахмала.

71. Твердая пероральная дозированная форма немедленного высвобождения по любому из предыдущих пунктов, где указанный по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель содержит один или большее количество смачивающих агентов.

72. Твердая пероральная дозированная форма немедленного высвобождения по любому из предыдущих пунктов, где указанный по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель содержит один или большее количество смачивающих агентов, которым является полисорбат 80.

73. Твердая пероральная дозированная форма немедленного высвобождения по любому из предыдущих пунктов, где твердую пероральную дозированную форму готовят в виде гранулята, содержащего фармацевтически приемлемую соль AP1189 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель, и этот гранулят прессуют в таблетки.

74. Твердая пероральная дозированная форма немедленного высвобождения по пункту 75, где указанный гранулят представляет собой мокрый гранулят.

75. Твердая пероральная дозированная форма немедленного высвобождения по любому из предыдущих пунктов, где твердую пероральную дозированную форму готовят в виде гранулята, содержащего фармацевтически приемлемую соль AP1189 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель, и этот гранулят смешивают с одним или более, чем с одним, или с большим количеством дополнительных фармацевтически приемлемых инертных наполнителей и прессуют в таблетки.

76. Твердая пероральная дозированная форма немедленного высвобождения по любому из пунктов 73-75, где гранулят содержит от примерно 30% до примерно 70% мас./мас. AP1189 (в пересчете на свободное основание); например, примерно от 30 до 35% мас./мас., например, примерно от 35 до 40% мас./мас. например, примерно от 40 до 45% мас./мас., например, примерно от 45 до 50% мас./мас. например, примерно от 50 до 55% мас./мас., например, примерно от 55 до 60% мас./мас. например, примерно от 60 до 65% мас./мас., например, примерно от 65 до 70% мас./мас. например, примерно от 60 до 65% мас./мас., например, примерно от 65 до 70% мас./мас. AP1189.

77. Твердая пероральная дозированная форма немедленного высвобождения по любому из пунктов 73-76, где гранулят содержит примерно 50% мас./мас., например, примерно 55% мас./мас., например, примерно 60% мас./мас., например, примерно 65% мас./мас., например, примерно 70% мас./мас., например, примерно 75% мас./мас. AP1189 (в пересчете на свободное основание).

78. Твердая пероральная дозированная форма немедленного высвобождения по любому из пунктов 73-77, где гранулят содержит примерно 62,4% мас./мас. AP1189 (в пересчете на свободное основание).

79. Твердая пероральная дозированная форма немедленного высвобождения по любому из пунктов 73-78, где гранулят содержит от примерно 60% до примерно 90% мас./мас. фармацевтически приемлемой соли AP1189, например, примерно от 65% до примерно 85% мас./мас. фармацевтически приемлемой соли AP1189; например, примерно от 60 до 65% мас./мас., например, примерно от 65 до 70% мас./мас., например, примерно от 70 до 75% мас./мас., например, примерно от 70 до 75% мас./мас., например, примерно от 75 до 80% мас./мас., например, примерно от 80 до 85% мас./мас., например, примерно от 85 до 90% мас./мас. фармацевтически приемлемой соли AP1189.

80. Твердая пероральная дозированная форма немедленного высвобождения по любому из пунктов 73-79, где гранулят содержит примерно 60% мас./мас., например, примерно 65% мас./мас., например, примерно 70% мас./мас., например, примерно 75% мас./мас., например, примерно 80% мас./мас., например, примерно 85% мас./мас., например, примерно 90% мас./мас. фармацевтически приемлемой соли AP1189.

81. Твердая пероральная дозированная форма немедленного высвобождения по любому из пунктов 73-80, где гранулят содержит примерно 75% мас./мас. фармацевтически приемлемой соли AP1189, такой как ацетат AP1189.

82. Твердая пероральная дозированная форма немедленного высвобождения по любому из пунктов 73-81, где гранулят содержит примерно 75% мас./мас. фармацевтически приемлемой соли AP1189, такой как сукцинат AP1189.

83. Твердая пероральная дозированная форма немедленного высвобождения по любому из пунктов 73-82, где гранулят содержит по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель, выбранный из группы, состоящей из следующих: наполнитель, связующее, разрыхлитель и смачивающий агент.

84. Твердая пероральная дозированная форма немедленного высвобождения по любому из пунктов 73-83, где гранулят смешивают с одним или большим количеством дополнительных наполнителей.

85. Твердая пероральная дозированная форма немедленного высвобождения по любому из пунктов 73-84, где гранулят смешивают с одним или большим количеством дополнительных наполнителей до прессования в таблетку.

86. Твердая пероральная дозированная форма немедленного высвобождения по любому из пунктов 73-85, где один или большее количество наполнителей выбраны из группы, состоящей из следующих: силицифицированная микрокристаллическая целлюлоза и маннит.

87. Твердая пероральная дозированная форма немедленного высвобождения по любому из пунктов 73-86, где гранулят смешивают с наполнителями

силицифицированной микрокристаллической целлюлозой и маннитом в отношении примерно 3:1.

88. Твердая пероральная дозированная форма немедленного высвобождения по любому из пунктов 73-87, где гранулят смешивают с одним или большим количеством агентов, обеспечивающих сыпучесть, или смазывающих веществ.

89. Твердая пероральная дозированная форма немедленного высвобождения по любому из пунктов 73-88, где гранулят смешивают со смазывающим веществом, которым является стеарат магния.

90. Твердая пероральная дозированная форма немедленного высвобождения по любому из пунктов 73-89, где гранулят прессуют в таблетку.

91. Твердая пероральная дозированная форма немедленного высвобождения по любому из пунктов 10-90, где толщина таблетки равна примерно от 1 до 20 мм, например, примерно от 1 до 2 мм, например, примерно от 2 до 3 мм, например, примерно от 3 до 4 мм, например, примерно от 4 до 5 мм, например, примерно от 5 до 6 мм, например, примерно от 6 до 7 мм, например, примерно от 7 до 8 мм, например, примерно от 8 до 9 мм, например, примерно от 9 до 10 мм, например, примерно от 10 до 11 мм, например, примерно от 11 до 12 мм, например, примерно от 12 до 13 мм, например, примерно от 13 до 14 мм, например, примерно от 14 до 15 мм, например, примерно от 15 до 16 мм, например, примерно от 16 до 17 мм, например, примерно от 17 до 18 мм, например, примерно от 18 до 19 мм, например, примерно от 19 до 20 мм.

92. Твердая пероральная дозированная форма немедленного высвобождения по любому из пунктов 10-91, где толщина таблетки равна примерно 2 мм, например, примерно 2,5 мм, например, примерно 3 мм, например, примерно 3,5 мм, например, примерно 4 мм, например, примерно 4,5 мм, например, примерно 5 мм, например, примерно 5,5 мм, например, примерно 6 мм, например, примерно 6,5 мм, например, примерно 7 мм, например, примерно 7,5 мм, например, примерно 8 мм, например, примерно 8,5 мм, например, примерно 9 мм.

93. Твердая пероральная дозированная форма немедленного высвобождения по любому из пунктов 10-92, где толщина таблетки равна примерно 5,5 мм.

94. Твердая пероральная дозированная форма немедленного высвобождения по любому из пунктов 10-93, где таблетка обладает овальной формой.

95. Твердая пероральная дозированная форма немедленного высвобождения по любому из пунктов 10-94, где таблетка обладает размером, равным примерно $15,5 \times 7,1$ мм, например, примерно от 10 до 20 мм \times 5 до 10 мм.

96. Твердая пероральная дозированная форма немедленного высвобождения по любому из пунктов 10-95, где на таблетку нанесено покрытие, такое как пленочное покрытие.

97. Твердая пероральная дозированная форма немедленного высвобождения по любому из пунктов 10-96, где на таблетку нанесено покрытие из гипромеллозы.

98. Твердая пероральная дозированная форма немедленного высвобождения по любому из пунктов 10-97, где на таблетку нанесено покрытие для обеспечения увеличения массы, равного примерно от 1 до 10%, например, примерно от 2 до 6%, например, примерно 4%.

99. Твердая пероральная дозированная форма немедленного высвобождения по любому из предыдущих пунктов для применения для лечения или предупреждения заболевания почек.

100. Твердая пероральная дозированная форма немедленного высвобождения по любому из предыдущих пунктов для применения в лечении заболевания почек, выбранного из группы состоящей из следующих: нефротический синдром (гломерулонефроз), включая первичный нефротический синдром (первичный гломерулонефроз) и вторичный нефротический синдром (вторичный гломерулонефроз).

101. Твердая пероральная дозированная форма немедленного высвобождения для применение по п. 100, где указанный первичный нефротический синдром выбран из группы, состоящей из следующих: мембранозный гломерулонефрит (MGN) (или мембранозная нефропатия (MN)), идиопатическая мембранозная нефропатия (iMN), фокально-сегментарный гломерулосклероз (FSGS), мембранознопролиферативный гломерулонефрит (MPGN) (мезангиокапиллярный гломерулонефрит), быстро

прогрессирующий гломерулонефрит (RPGN) (полулунный GN) и болезнь минимальных изменений (MCD).

102. Твердая пероральная дозированная форма немедленного высвобождения для применение по п. 100, где указанный вторичный нефротический синдром вызван первичным аутоиммунным заболеванием, первичным раковым заболеванием, первичным генетическим нарушением, первичной инфекцией или первичным заболеванием, выбранным из группы, состоящей из следующих: системная красная волчанка (SLE), диабетическая нефропатия, саркоидоз, синдром Шегрена, амилоидоз, множественная миелома, васкулит, раковые и генетические нарушения (такие как наследственный нефротический синдром).

103. Твердая пероральная дозированная форма немедленного высвобождения по любому из пунктов 1-98 для применения для лечения или предупреждения артритного заболевания.

104. Твердая пероральная дозированная форма немедленного высвобождения по любому из пунктов 1-98 для применения для лечения артритного заболевания, выбранного из группы, состоящей из следующих: воспалительный артрит, дегенеративный артрит, обменный артрит, реактивный артрит и инфекционный артрит.

105. Твердая пероральная дозированная форма немедленного высвобождения по любому из пунктов 1-98 для применения для лечения ревматоидного артрита (RA).

106. Твердая пероральная дозированная форма немедленного высвобождения по любому из пунктов 1-98, для применения для лечения или предупреждения ревматоидного артрита у пациентов с неадекватным ответом на MTX.

107. Твердая пероральная дозированная форма немедленного высвобождения по любому из пунктов 1-98 для применения для лечения или предупреждения вирусного заболевания или нарушения, такого как воспалительное вирусное заболевание или нарушение; такое как вирусное респираторное заболевание или нарушение, включая ARDS.

108. Твердая пероральная дозированная форма немедленного высвобождения по любому из пунктов 1-98 для применения для лечения или предупреждения сердечно-сосудистого заболевания и/или атеросклероза.

109. Твердая пероральная дозированная форма немедленного высвобождения по любому из пунктов 1-98 для применения для лечения или предупреждения системного воспалительного нарушения, такого как аутоиммунное нарушение.

110. Твердая пероральная дозированная форма немедленного высвобождения по любому из пунктов 1-98 для применения для лечения системного воспалительного нарушения, выбранного из группы, состоящей из следующих: болезнь Бехчета, саркоидоз, системная красная волчанка, ювенильный идиопатический артрит, склеродермия, синдром Шегрена, миозит, включая дерматомиозит и полимиозит, васкулит, гигантоклеточный артериит, анкилозирующий спондилит, ревматическая полимиалгия и псориатический артрит.

111. Твердая пероральная дозированная форма немедленного высвобождения по любому из предыдущих пунктов, где указанную фармацевтически приемлемую соль AP1189 вводят в количестве, равном от 1 мг до 1000 мг, например, от 1 до 5 мг, от 5 до 10 мг, от 10 до 15 мг, от 15 до 20 мг, от 20 до 25 мг, от 25 до 50 мг, от 50 до 75 мг, от 75 до 100 мг, от 100 до 125 мг, от 125 до 150 мг, от 150 до 175 мг, от 175 до 200 мг, от 200 до 250 мг, от 250 до 300 мг, от 300 до 350 мг, от 350 до 400 мг, от 400 до 450 мг, от 450 до 500 мг, от 500 до 600 мг, от 600 до 700 мг, от 700 до 800 мг, от 800 до 900 мг или от 900 до 1000 мг фармацевтически приемлемой соли AP1189, на дозу (в пересчете на свободное основание).

112. Твердая пероральная дозированная форма немедленного высвобождения по любому из предыдущих пунктов, где указанную фармацевтически приемлемую соль AP1189 вводят один раз в сутки (QD), два раза в сутки (BID) или три раза в сутки (TID).

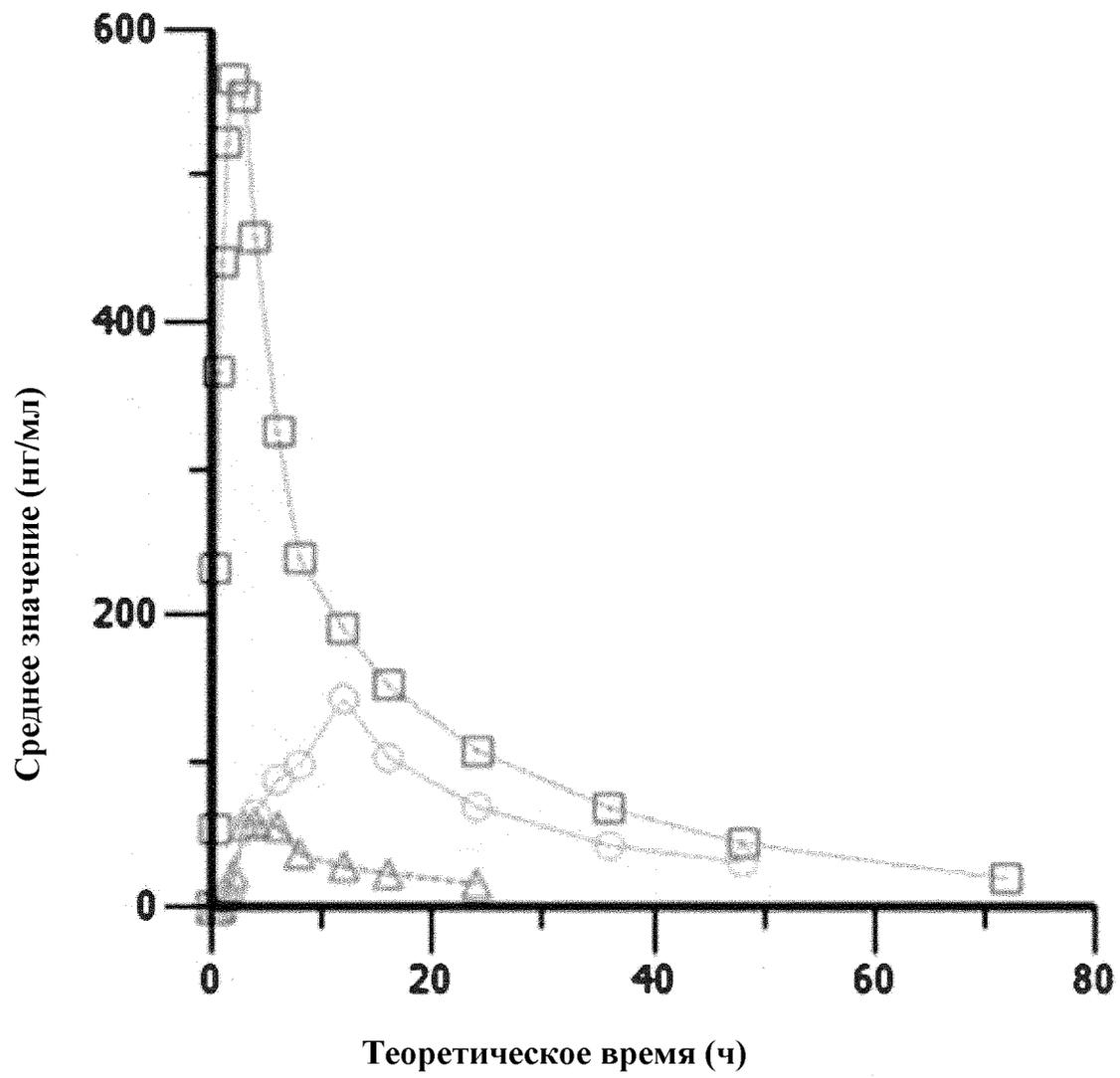
113. Твердая пероральная дозированная форма немедленного высвобождения по любому из предыдущих пунктов, где указанную фармацевтически приемлемую соль AP1189 вводят в ежесуточной дозе, равной 25 мг, 50 мг, 100 мг, 200 мг, 400 мг, 600 мг или 800 мг AP1189.

114. Твердая пероральная дозированная форма немедленного высвобождения по любому из предыдущих пунктов, где указанную фармацевтически приемлемую соль AP1189 вводят в ежесуточной дозе, равной 50 мг.

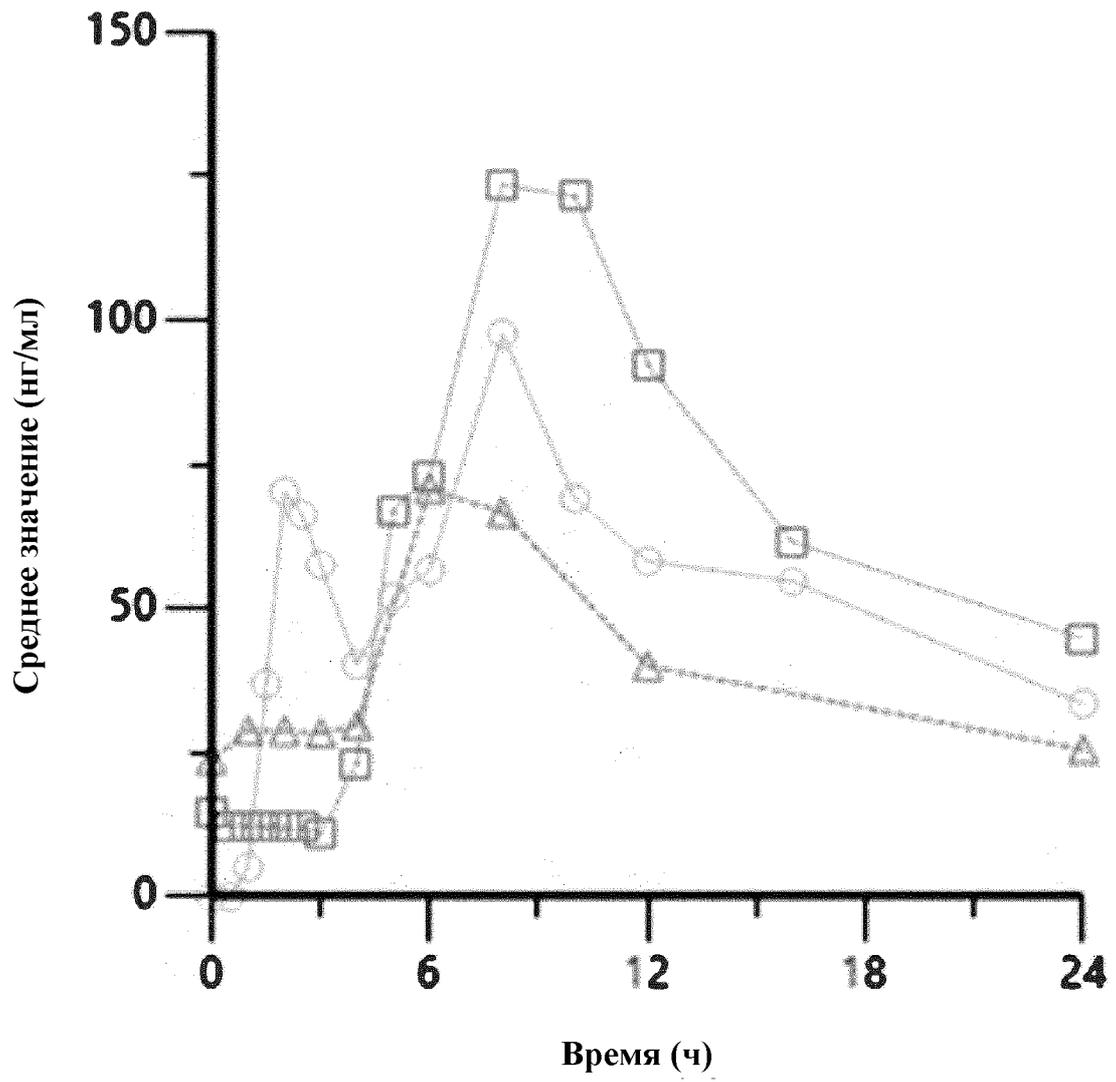
115. Твердая пероральная дозированная форма немедленного высвобождения по любому из предыдущих пунктов, где указанную фармацевтически приемлемую соль AP1189 вводят в ежесуточной дозе, равной 83 мг.

116. Твердая пероральная дозированная форма немедленного высвобождения по любому из предыдущих пунктов, где указанную фармацевтически приемлемую соль AP1189 вводят в ежесуточной дозе, равной 100 мг.

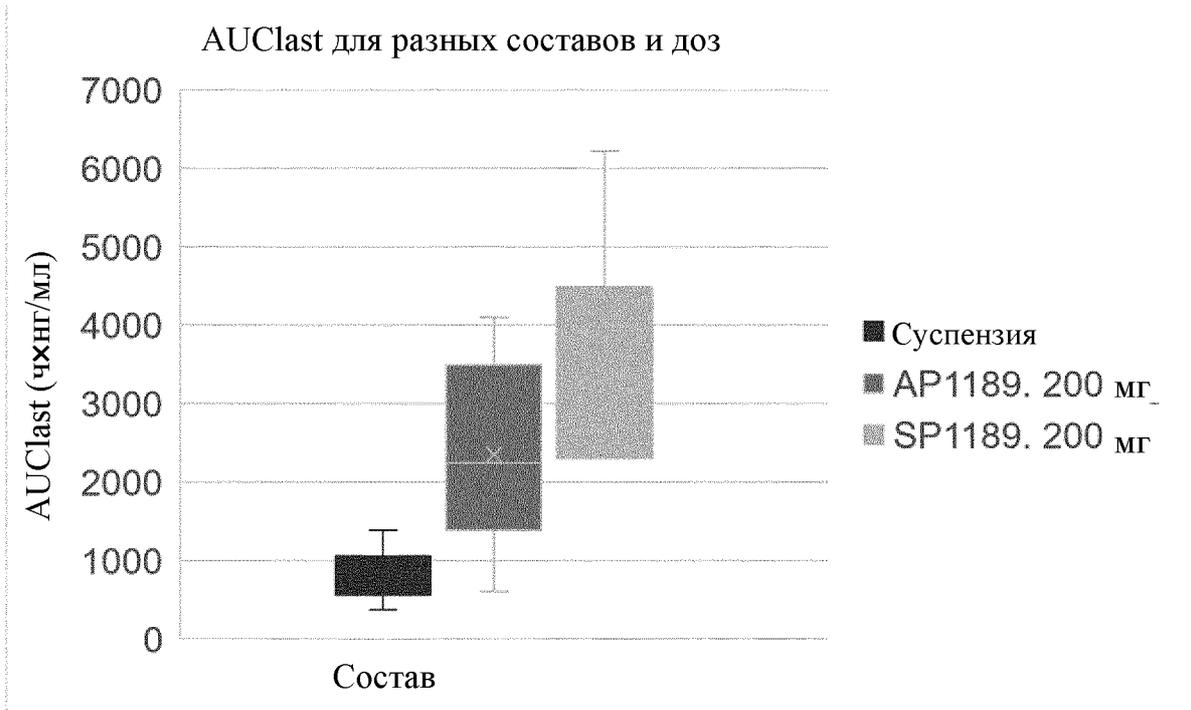
117. Твердая пероральная дозированная форма немедленного высвобождения по любому из предыдущих пунктов, где указанную фармацевтически приемлемую соль AP1189 вводят в ежесуточной дозе, равной 200 мг.



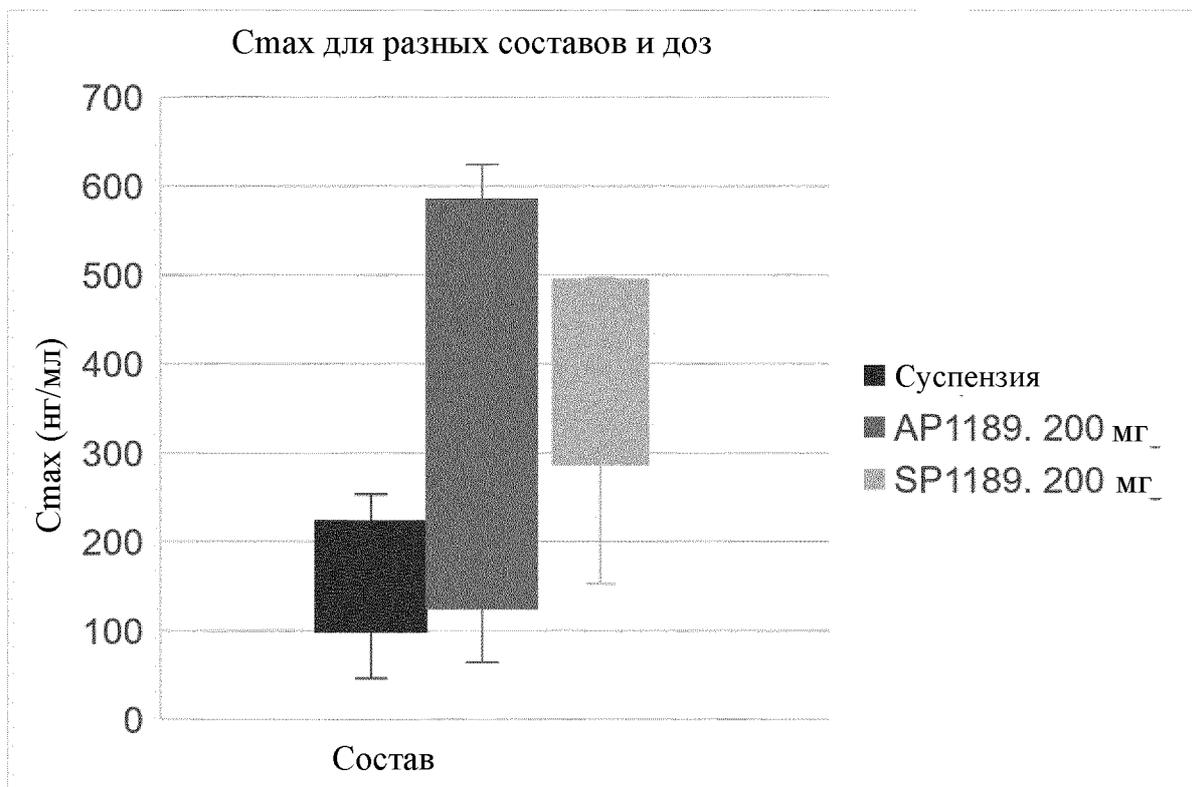
Фигура 1



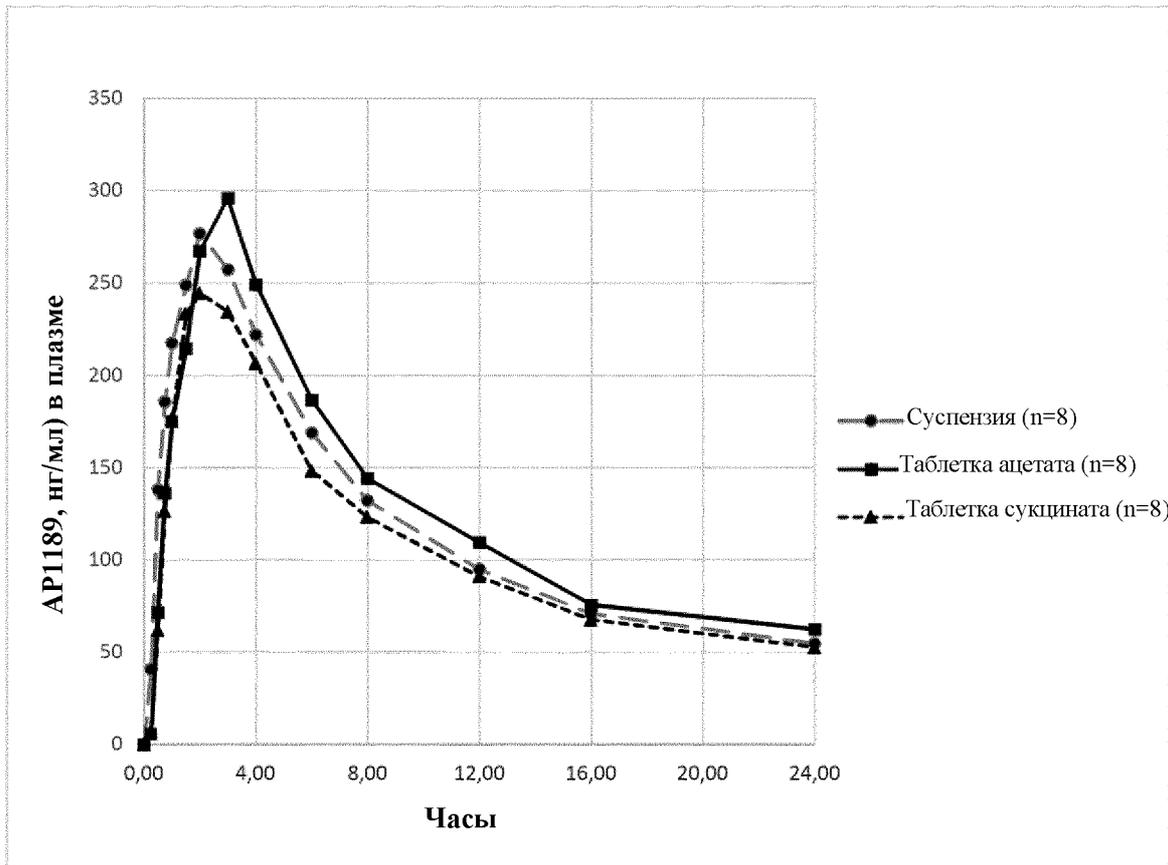
Фигура 2



Фигура 3



Фигура 4



Фигура 5