



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **120499** (13) **C2**

(51) МПК (2019.01)

A61K 31/519 (2006.01)**A61K 31/4045** (2006.01)**A61K 9/22** (2006.01)

A61P 35/00

A61P 37/00

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2016 02100	(72) Винахідник(и):	Елесварам Крішнасвами (US), Паріх Бхавніш (US), Моді Діліп П. (US), Шетх Трупті (US)
(22) Дата подання заявки:	06.08.2014	(73) Власник(и):	ІНСАЙТ КОРПОРЕЙШН, 1801 Augustine Cut-Off, Wilmington, Delaware 19803, United States of America (US)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	26.12.2019	(74) Представник:	Бочаров Максим Анатолійович, реєстр. №367
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	61/863,325, 61/913,066	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2011/112662 A1, 15.09.2011 WO 2010/039939 A1, 08.04.2010 US 2009/233903 A1, 17.09.2009 Manish J. Chauhan, Satish A. Patel A concise review on sustained drug delivery system and its opportunities / Chauhan Manish J., Patel Satish A. // Am. J. PharmTech Res. – 01.03.2012. - vol. 2, no. 2. – P.227 - 238
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	07.08.2013, 06.12.2013		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US, US		
(41) Публікація відомостей про заявку:	24.06.2016, Бюл.№ 12		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	26.12.2019, Бюл.№ 24		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/US2014/049940, 06.08.2014		

(54) ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ З УПОВІЛЬНЕНИМ ВИВІЛЬНЕННЯМ ДЛЯ ІНГІБІТОРА JAK1**(57) Реферат:**

Винахід стосується способу лікування захворювання вибраного з псоріазу, ревматоїдного артриту, первинного мієлофіброзу (ПМФ), мієлофіброзу, викликаного справжньою поліцитемією, та мієлофіброзу, викликаного есенціальною тромбоцитемією, із застосуванням лікарських форм із уповільненим вивільненням, що містять сполуку {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноїл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил або її фармацевтично прийнятну сіль.

UA 120499 C2

Дана заявка претендує на пріоритет на основі попередньої заявки на патент США

№ 61/863325, що подана 7 серпня 2013 р., і попередньої заявки на патент США № 61/913066, що подана 6 грудня 2013 р., повний зміст кожної з яких включений до даного опису за допомогою посилання.

5 Область техніки

Дана заявка відноситься до лікарської форми з уповільненим вивільненням, що містить {1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил або її фармацевтично прийнятну сіль, і до пов'язаних із нею доз і способів.

10 Рівень техніки

Протеїнкінази (PK) регулюють різні біологічні процеси, включаючи ріст, виживання, диференціювання клітин, формування органів, морфогенез, неоваскуляризацію, репарацію та регенерацію тканин й інші. Протеїнкінази також відіграють конкретні ролі у багатьох захворюваннях людини, включаючи рак. Цитокіни, поліпептиди або глікопротеїни з низькою молекулярною масою регулюють множину шляхів, що приймають участь у запальних реакціях організму хазяїна на сепсис. Цитокіни впливають на диференціювання, проліферацію й активацію клітин і можуть модулювати як прозапальні, так і протизапальні реакції, забезпечуючи адекватну реакцію організму хазяїна на патогени. У передачі сигналу широкого спектру цитокінів приймає участь сімейство Янус-кіназ (JAK), що відноситься до протеїнтирозинкіназ, і переносники сигналу й активатори транскрипції (STAT). Існують чотири відомі JAK ссавців: JAK1 (Янус-кіназа-1), JAK2, JAK3 (також відома як Янус-кіназа лейкоцитів; JAKL і L-JAK) і TYK2 (протеїнтирозинкіназа 2).

Стимульовані цитокінами імунні та запальні реакції роблять внесок у патогенез захворювань: патології, такі як важкий комбінований імунodefіцит (ВКІД), виникають внаслідок придушення імунної системи, тоді як гіперактивна або неадекватна імунна/запальна реакція робить внесок у патологію аутоімунних захворювань (наприклад, астми, системного червоного вовчаку, тиреоїдиту, міокардиту) і хвороб, таких як склеродермія й остеоартрит [Ortmann, R. A., T. Cheng, et al. (2000) Arthritis Res 2(1): 16-32].

Недостатня експресія JAK асоційована з багатьма хворобливими станами. Наприклад, миші Jak1-/- є карликовими при народженні, не піддаються вигодовуванню та гинуть у перинатальному періоді [Rodig, S. J., M. A. Meraz, et al. (1998) Cell 93(3): 373-83]. Ембріони мишей Jak2-/- анемічні та гинуть приблизно на 12,5 добу після спарювання внаслідок відсутності кінцевого еритропоезу.

Сигнальний шлях JAK/STAT і, зокрема, усіх чотирьох JAK, як вважають, відіграє роль у патогенезі астматичної відповіді, хронічної обструктивної хвороби легень, бронхіту та інших пов'язаних запальних захворювань нижніх дихальних шляхів. Для множини цитокінів, які передають сигнал за допомогою JAK, був встановлений зв'язок із запальними захворюваннями/станами верхніх дихальних шляхів, такими як ті, що вражають ніс і носові пазухи (наприклад, риніт і синусит) з класичними алергічними реакціями або їх відсутністю. Сигнальний шлях JAK/STAT також пов'язують із запальними захворюваннями/станами очей і хронічними алергічними реакціями.

Активация JAK/STAT при ракових захворюваннях може відбуватися за допомогою стимуляції цитокінами (наприклад, ІЛ-6 або ГМ-КСФ) або за рахунок зниження ендогенних супресорів передачі сигналу JAK, таких як SOCS (супресор цитокінових сигналів) або PIAS (білковий інгібітор активованого STAT) [Boudny, V. and Kovarik, J., Neoplasia. 49:349-355, 2002]. Активация передачі сигналу STAT, а також інших нижчележачих від JAK сигнальних шляхів (наприклад, Akt) була скорельована з несприятливим прогнозом при багатьох типах ракових захворювань (Bowman, T., et al. Oncogene 19:2474-2488, 2000). Підвищені рівні циркулюючих цитокінів, які передають сигнал за допомогою JAK/STAT, відіграють причинну роль при кахексії та/або хронічній втомі. У зв'язку з цим, інгібування JAK може бути корисним для хворих на рак через причини, які виходять за рамки потенційної протипухлинної активності.

Тирозинкіназа JAK2 може бути корисною для пацієнтів із мієлопроліферативними порушеннями, наприклад, справжньою поліцитемією (СП), есенціальною тромбоцитемією (ЕТ), мієлоїдною метаплазією з мієлофіброзом (МММ) [Levin, et al., Cancer Cell, vol. 7, 2005: 387-397]. Інгібування кінази JAK2V617F зменшує проліферацію кровотворних клітин, що дає підставу пропонувати JAK2 як потенціальну мішень для фармакологічного інгібування у пацієнтів із СП, ЕТ і МММ.

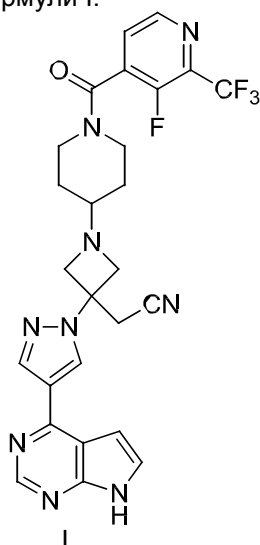
Інгібування JAK може бути корисним для пацієнтів, що страждають від шкірних проявів розладів імунної системи, таких як псоріаз і сенсibiliзація шкіри. Терапія псоріазу, як вважають, залежить від ряду запальних цитокінів на додаток до різних хемокінів і факторів росту [JCI,

113:1664-1675], багато з яких передають сигнал за допомогою JAK [Adv Pharmacol. 2000;47:113-74].

З огляду на практичну значимість сполук, що інгібують JAK при спрямованому посиленні або подавленні імунних і запальних сигнальних шляхів (таких як імуносупресори для пересадки органів), а також при лікуванні аутоімунних захворювань, захворювань, при яких задіяна гіперактивна запальна реакція (наприклад, екземи), алергій, раку (наприклад, раку передміхурової залози, лейкозу, множинної мієломи) і деяких імунних реакцій (наприклад, шкірного висипу, або контактного дерматиту, або діареї), викликаних іншими лікарськими засобами, існує потреба у поліпшених складах для введення кіназ JAK. Лікарські форми, що описані в даному документі, а також описані вище дози та способи спрямовані на задоволення цієї потреби та вирішення інших завдань.

Короткий опис винаходу

Інгібітори JAK описані в заявці на патент США № 13/043986 [US 2011/0224190], що подана 9 березня 2011 р., повний зміст якої включений до даного опису за допомогою посилання, включаючи {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил, який зображений нижче у вигляді формули I.



У даній заявці запропоновані, між іншим, лікарські форми з уповільненим вивільненням, що містять від приблизно 25 мг до приблизно 600 мг (наприклад, 25 мг, 100 мг, 200 мг, 300 мг або 600 мг) {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу або її фармацевтично прийнятної солі з розрахунку на вільну основу.

Згідно з даним винаходом також запропоновані одна або більше лікарських форм із уповільненим вивільненням, кожна з яких містить {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил або її фармацевтично прийнятну сіль; при цьому зазначені одна або більше лікарських форм із уповільненим вивільненням спільно забезпечують пацієнта одноразовою добовою пероральною дозою {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу або її фармацевтично прийнятної солі, що становить від приблизно 400 мг до приблизно 600 мг з розрахунку на вільну основу.

Згідно з даним винаходом також запропонована доза, що включає одну або більше лікарських форм із уповільненим вивільненням, кожна з яких містить {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил або її фармацевтично прийнятну сіль; при цьому зазначена доза забезпечує пацієнта одноразовою добовою пероральною дозою {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу або її фармацевтично прийнятної солі, що становить від приблизно 400 мг до приблизно 600 мг з розрахунку на вільну основу.

У даній заявці також запропонована одна або більше лікарських форм із уповільненим вивільненням, що описані в даному документі, які спільно забезпечують пацієнта одноразовою добовою пероральною дозою {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу або її

фармацевтично прийнятної солі, що становить приблизно 600 мг з розрахунку на вільну основу.

У даній заявці також запропонована доза, що включає одну або більше лікарських форм із уповільненим вивільненням, що описані в даному документі, які спільно забезпечують пацієнта одноразовою добовою пероральною дозою {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу або її фармацевтично прийнятної солі, що становить приблизно 600 мг з розрахунку на вільну основу.

У даній заявці також запропоновані способи лікування аутоімунного захворювання, раку, мієлопроліферативного порушення, запального захворювання, захворювання, пов'язаного з резорбцією кісткової тканини, або відторгнення трансплантату органу у пацієнта, що потребує цього, які включають пероральне введення зазначеному пацієнту однієї або більше лікарських форм із уповільненим вивільненням, що описані в даному документі.

У даній заявці також запропоновані способи лікування аутоімунного захворювання, раку, мієлопроліферативного порушення, запального захворювання, захворювання, пов'язаного з резорбцією кісткової тканини, або відторгнення трансплантату органу у пацієнта, що потребує цього, які включають пероральне введення зазначеному пацієнту одноразової добової дози {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу або її фармацевтично прийнятної солі, що становить від приблизно 400 мг до приблизно 600 мг з розрахунку на вільну основу, при цьому зазначена доза включає одну або більше лікарських форм із уповільненим вивільненням, кожна з яких містить {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил або її фармацевтично прийнятну сіль.

У даній заявці також запропоновані способи лікування аутоімунного захворювання, раку, мієлопроліферативного порушення, запального захворювання, захворювання, пов'язаного з резорбцією кісткової тканини, або відторгнення трансплантату органу у пацієнта, що потребує цього, які включають пероральне введення зазначеному пацієнту однієї або більше лікарських форм із уповільненим вивільненням, що описані в даному документі.

У даній заявці також запропоновані способи лікування аутоімунного захворювання, раку, мієлопроліферативного порушення, запального захворювання, захворювання, пов'язаного з резорбцією кісткової тканини, або відторгнення трансплантату органу у пацієнта, що потребує цього, які включають пероральне введення зазначеному пацієнту однієї або більше лікарських форм із уповільненим вивільненням у вигляді одноразової добової дози {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу або її фармацевтично прийнятної солі, що становить приблизно 600 мг з розрахунку на вільну основу.

Опис креслень

На Фіг. 1А-С представлені концентрації у плазмі для сполуки формули I (середнє значення \pm СВ) у здорових суб'єктів, що отримували одноразові дози у вигляді капсул із негайним вивільненням (IR; англ.: immediate release), що містять 300 мг (1А: когорти 1-4, введення натще), і таблеток із уповільненим вивільненням (SR; англ.: sustained release) SR1, SR2, SR3, SR4 (2В: когорти 1-4, введення натще; і 2С: когорти 1-4, введення після прийому їжі з високим вмістом жиру).

На Фіг. 2А-В представлені фармакокінетичні (ФК) профілі для SR3, що містить одноразову дозу 300 мг (середнє значення \pm СВ) (2А: когорта 3, SR3, введення натще у порівнянні з введенням після прийому їжі з високим вмістом жиру; і 2В: когорта 5, SR3, введення натще у порівнянні з введенням після прийому їжі з середнім вмістом жиру).

На Фіг. 3 представлено порівняння ФК профілів (середнє значення \pm СВ) між таблетками SR3, що містять 25 мг і 100 мг (порівняння схем лікування А і С), і вплив їжі з високим вмістом жиру на ефект таблетки SR3, що містить 25 мг (порівняння схем лікування В і А).

На Фіг. 4 представлена відсоткова зміна рівня гемоглобіну відносно вихідних значень для декількох режимів дозування для таблеток із уповільненим вивільненням у порівнянні з плацебо.

Фіг. 5(а) ілюструє відсоток пацієнтів, у яких спостерігалось зниження на ≥ 50 % за загальним балом симптомів (TSS; англ.: total symptom score) на 12 тижні в дослідних когортах (100 мг два рази на добу (BID), 200 мг BID і 600 мг один раз на добу (QD)).

Фіг. 5(б) ілюструє відсоткову зміну за загальним балом симптомів (TSS) відносно вихідних значень на 12 тижні в дослідних когортах (100 мг BID, 200 мг BID і 600 мг QD).

На Фіг. 6(а) представлені середні рівні гемоглобіну в динаміці в дослідних когортах (100 мг BID, 200 мг BID і 600 мг QD).

На Фіг. 6(b) представлені середні рівні гемоглобіну (г/дл) в динаміці в дослідних когортах (100 мг BID, 200 мг BID і 600 мг QD) протягом 48 тижнів.

На Фіг. 6(c) представлені середні рівні гемоглобіну (г/дл) в динаміці в дослідних когортах протягом 48 тижнів у вигляді середнього значення для трьох дослідних когорт у порівнянні з індивідуумами, що отримували плацебо або руксолітиніб.

Докладний опис винаходу

У даній заявці запропоновані лікарські форми з уповільненим вивільненням, що містять {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3- d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил або її фармацевтично прийнятну сіль. У деяких варіантах реалізації в даній заявці запропонована лікарська форма з уповільненим вивільненням, що містить від приблизно 25 мг до приблизно 600 мг {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3- d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу або її фармацевтично прийнятної солі з розрахунку на вільну основу.

У деяких варіантах реалізації лікарська форма з уповільненим вивільненням містить приблизно 300 мг {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}- 3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу або її фармацевтично прийнятної солі з розрахунку на вільну основу.

У деяких варіантах реалізації лікарська форма з уповільненим вивільненням містить приблизно 200 мг {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}- 3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу або її фармацевтично прийнятної солі з розрахунку на вільну основу.

У деяких варіантах реалізації лікарська форма з уповільненим вивільненням містить приблизно 100 мг {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}- 3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу або її фармацевтично прийнятної солі з розрахунку на вільну основу.

У деяких варіантах реалізації лікарська форма з уповільненим вивільненням містить приблизно 300 мг з розрахунку на вільну основу солі {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н- піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу з адипіновою кислотою.

У деяких варіантах реалізації лікарська форма з уповільненим вивільненням містить приблизно 200 мг з розрахунку на вільну основу солі {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н- піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу з адипіновою кислотою.

У деяких варіантах реалізації лікарська форма з уповільненим вивільненням містить приблизно 100 мг з розрахунку на вільну основу солі {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н- піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу з адипіновою кислотою.

У деяких варіантах реалізації лікарської форми з уповільненим вивільненням, що містить приблизно 100 мг, пероральне введення індивідууму в стані натще трьох зазначених лікарських форм забезпечує середню пікову концентрацію у плазмі (C_{max}) {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3- d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу, що становить від приблизно 100 нМ до приблизно 1000 нМ. У цьому контексті пероральне введення означає, що індивідууму вводять одноразову дозу (у даному випадку, 3 x 100 мг), і ФК параметр розраховують на основі вимірювань концентрації у плазмі впродовж часу. У цьому контексті ФК параметр (у даному випадку, C_{max}) використовують для характеристики одиної лікарської форми з уповільненим вивільненням (тобто заявлені властивості відносяться до одиної лікарської форми, а не до трьох лікарських форм).

У деяких варіантах реалізації лікарської форми з уповільненим вивільненням, що містить приблизно 100 мг, пероральне введення індивідууму в стані натще трьох зазначених лікарських форм забезпечує середню пікову концентрацію у плазмі (C_{max}) {1-

{1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3- d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу, що становить від приблизно 400 нМ до приблизно 700 нМ.

У деяких варіантах реалізації лікарської форми з уповільненим вивільненням, що містить приблизно 100 мг, пероральне введення індивідууму в стані натще трьох зазначених лікарських форм забезпечує середній час досягнення пікової концентрації у плазмі (T_{max}) {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7Н- піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу, що становить від приблизно 0,5 години до приблизно 3 годин.

d[піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу, що становить від приблизно 500 нМ до приблизно 1500 нМ.

У деяких варіантах реалізації лікарської форми з уповільненим вивільненням, що містить приблизно 100 мг, пероральне введення трьох зазначених лікарських форм індивідууму в стані після прийому їжі з високим вмістом жиру забезпечує середній час досягнення пікової концентрації у плазмі (Tmax) {1-{1-[3-фтор-2- (трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-1Н- піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу, що становить від приблизно 1 години до приблизно 9 годин.

У деяких варіантах реалізації лікарської форми з уповільненим вивільненням, що містить 100 мг, пероральне введення трьох зазначених лікарських форм індивідууму в стані після прийому їжі з високим вмістом жиру забезпечує середній час досягнення пікової концентрації у плазмі (Tmax) {1-[1-[3-фтор-2- (трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу, що становить щонайменше 1,5 години.

15 У деяких варіантах реалізації лікарської форми з уповільненим вивільненням, що містить
приблизно 100 мг, пероральне введення трьох зазначених лікарських форм індивідууму в стані
після прийому їжі з високим вмістом жиру забезпечує відношення середньої пікової концентрації
у плазмі (C_{max}) до середньої концентрації у плазмі в момент часу 12 годин (C_{12h}) {1-[1-[3-фтор-
2-(трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл]-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-
20 1-іл]азетидин-3-іл]ацетонітрилу, що становить від приблизно 10 до приблизно 70.

У деяких варіантах реалізації лікарської форми з уповільненим вивільненням, що містить приблизно 100 мг, пероральне введення трьох зазначених лікарських форм індивідууму в стані після прийому їжі з високим вмістом жиру забезпечує відношення середньої пікової концентрації у плазмі (C_{max}) до середньої концентрації у плазмі в момент часу 12 годин (C_{12h}) {1-[1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл]-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл]ацетонітрилу, що становить від приблизно 15 до приблизно 50.

У деяких варіантах реалізації лікарської форми з уповільненим вивільненням, що містить приблизно 100 мг, пероральне введення трьох зазначених лікарських форм індивідууму в стані після прийому їжі з високим вмістом жиру забезпечує відношення середньої пікової концентрації у плазмі (C_{max}) до середньої концентрації у плазмі в момент часу 12 годин (C_{12h}) {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу, що становить від приблизно 25 до приблизно 45.

У деяких варіантах реалізації лікарської форми з уповільненим вивільненням, що містить приблизно 100 мг, пероральне введення трьох зазначених лікарських форм індивідууму в стані після прийому їжі з високим вмістом жиру забезпечує середній період напіввиведення ($t_{1/2}$) {1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу, що становить від приблизно 1 години до приблизно 7 годин.

У деяких варіантах реалізації лікарської форми з уповільненим вивільненням, що містить приблизно 100 мг, пероральне введення трьох зазначених лікарських форм індивідууму в стані після прийому їжі з високим вмістом жиру забезпечує середній період напіввиведення ($t_{1/2}$) {1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу, що становить від приблизно 2 годин до приблизно 5 годин.

У деяких варіантах реалізації лікарської форми з уповільненим вивільненням, що містить приблизно 100 мг, пероральне введення трьох зазначених лікарських форм індивідууму в стані після прийому їжі з високим вмістом жиру забезпечує середню біодоступність ($AUC_{0-\infty}$) {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл]ацетонітрилу, що становить від приблизно 2000 нМ × год до приблизно 5000 нМ × год.

У деяких варіантах реалізації лікарської форми з уповільненим вивільненням, що містить приблизно 100 мг, пероральне введення трьох зазначених лікарських форм індивідууму в стані після прийому їжі з високим вмістом жиру забезпечує середню біодоступність ($AUC_{0-\infty}$) {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу, що становить від приблизно 3000 нМ × год до приблизно 4000 нМ × год.

У деяких варіантах реалізації відсоток середнього геометричного відношення лікарської форми з уповільненим вивільненням щодо лікарської форми з негайним вивільненням для Стах становить від приблизно 15 % до приблизно 30 %, при цьому одну або більше лікарських 60 форм із негайним вивільненням й одну або більше лікарських форм із уповільненим

вивільненням незалежно вводять перорально індивідуумам у стані натще у вигляді одноразової дози, при цьому вводять одну і ту саму величину дози {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл]ацетонітрилу або її фармацевтично прийнятної солі.

5 У деяких варіантах реалізації відсоток середнього геометричного відношення лікарської форми з уповільненим вивільненням щодо лікарської форми з негайним вивільненням для Стмах становить від приблизно 15 % до приблизно 30 %, при цьому одну або більше лікарських форм із негайним вивільненням й одну або більше лікарських форм із уповільненим вивільненням незалежно вводять перорально індивідуумам у стані натще у вигляді одноразової
10 дози, при цьому вводять одну і ту саму величину дози {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл]ацетонітрилу або її фармацевтично прийнятної солі.

У деяких варіантах реалізації відсоток середнього геометричного відношення лікарської форми з уповільненим вивільненням щодо лікарської форми з негайним вивільненням для AUC_{0-∞} становить від приблизно 40 % до приблизно 55 %, при цьому одну або більше
15 лікарських форм із негайним вивільненням й одну або більше лікарських форм із уповільненим вивільненням незалежно вводять перорально індивідуумам у стані натще у вигляді одноразової дози, при цьому вводять одну і ту саму величину дози {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл]ацетонітрилу або її фармацевтично прийнятної солі.
20

У деяких варіантах реалізації відсоток середнього геометричного відношення для Стмах лікарської форми з уповільненим вивільненням, що вводиться перорально індивідууму в стані після прийому їжі з високим вмістом жиру, щодо лікарської форми з уповільненим вивільненням, що вводиться перорально індивідууму в стані натще, становить від приблизно 150 % до
25 приблизно 250 %.

У деяких варіантах реалізації відсоток середнього геометричного відношення для AUC_{0-∞} лікарської форми з уповільненим вивільненням, що вводиться перорально індивідууму в стані після прийому їжі з високим вмістом жиру, щодо лікарської форми з уповільненим вивільненням, що вводиться перорально індивідууму в стані натще, становить від приблизно 125 % до
30 приблизно 170 %.

У деяких варіантах реалізації лікарські форми з уповільненим вивільненням згідно з даним винаходом можуть включати матрицеутворюючу речовину для уповільненого вивільнення. Приклади матрицеутворюючої речовини для уповільненого вивільнення включають прості ефіри целюлози, такі як гідроксипропілметилцелюлоза (ГПМЦ, гіпромелоза), яка являє собою
35 полімер із високою в'язкістю, і метилцелюлози. Приклади гідроксипропілметилцелюлоз включають Methocel™ K15M, Methocel™ K4M, Methocel™ K100LV, Methocel™ E3, Methocel™ E5, Methocel™ E6, Methocel™ E15, Methocel™ E50, Methocel™ E10M, Methocel™ E4M і Methocel™ E10M. У деяких варіантах реалізації лікарська форма з уповільненим вивільненням містить одну або більше гіпромелоз. У деяких варіантах реалізації лікарська форма з уповільненим вивільненням містить першу гіпромелозу, що характеризується значенням уявної в'язкості при концентрації 2 % у воді, що становить від приблизно 80 сПз до приблизно 120 сПз, і другу гіпромелозу, що характеризується значенням уявної в'язкості при концентрації 2 % у воді, що становить від приблизно 3000 сПз до приблизно 5600 сПз. У деяких варіантах реалізації лікарська форма з уповільненим вивільненням містить від приблизно 8 % до
40 приблизно 20 % за масою однієї або більше гіпромелоз. У деяких варіантах реалізації лікарська форма з уповільненим вивільненням містить від приблизно 10 % до приблизно 15 % за масою однієї або більше гіпромелоз.
45

У деяких варіантах реалізації лікарські форми з уповільненим вивільненням згідно з даним винаходом можуть додатково містити один або більше наповнювачів, агентів, що сприяють ковзанню, розпушувачів, сполучних речовин або змашувальних речовин як неактивні інгредієнти. У деяких варіантах реалізації наповнювач містить мікрокристалічну целюлозу, моногідрат лактози або і те, і інше. У деяких варіантах реалізації лікарська форма з уповільненим вивільненням містить від приблизно 16 % до приблизно 22 % за масою мікрокристалічної целюлози. У деяких варіантах реалізації лікарська форма з уповільненим
50 вивільненням містить від приблизно 45 % до приблизно 55 % за масою моногідрату лактози.
55

У деяких варіантах реалізації змашувальні речовини можуть бути присутніми в лікарських формах згідно з даним винаходом у кількості від 0 до приблизно 5 % за масою. Необмежуючі приклади змашувальних речовин включають стеарат магнію, стеаринову кислоту (стеарин), гідрогенізовану олію, поліетиленгліколь, стеарилфумарат натрію та гліцерилбегенат. У деяких
60 варіантах реалізації складі включають стеарат магнію, стеаринову кислоту або і те, і інше.

У деяких варіантах реалізації лікарська форма з уповільненим вивільненням містить від приблизно 0,3 % до приблизно 0,7 % за масою стеарату магнію.

У деяких варіантах реалізації в лікарських формах можуть бути присутніми агенти, що сприяють ковзанню. У деяких варіантах реалізації агенти, що сприяють ковзанню, можуть бути присутніми в лікарських формах згідно з даним винаходом у кількості від 0 до приблизно 5 % за масою. Необмежуючі приклади агентів, що сприяють ковзанню, включають тальк, колоїдний діоксид кремнію та кукурудзяний крохмаль. У деяких варіантах реалізації агент, що сприяє ковзанню, являє собою колоїдний діоксид кремнію.

У деяких варіантах реалізації плівкоутворюючі агенти можуть бути присутніми в кількості від 0 до приблизно 5 % за масою. Необмежуючі приклади плівкоутворюючих агентів включають покриття на основі гіпромелози або полівінілового спирту з діоксином титану, тальком і, необов'язково, барвниками, що доступні в деяких комерційно доступних повних системах покриття.

У деяких варіантах реалізації лікарська форма з уповільненим вивільненням містить прежелатинізований крохмаль.

У деяких варіантах реалізації лікарська форма з уповільненим вивільненням являє собою таблетку.

У деяких варіантах реалізації лікарська форма з уповільненим вивільненням отримана способом, що включає вологе гранулювання.

У деяких варіантах реалізації лікарська форма з уповільненим вивільненням містить одну або більше допоміжних речовин, незалежно вибраних із гіпромелоз і мікрокристалічних целюлоз.

У деяких варіантах реалізації лікарська форма з уповільненим вивільненням містить одну або більше допоміжних речовин, незалежно вибраних із гіпромелоз, мікрокристалічних целюлоз, стеарату магнію, лактози та моногідрату лактози.

У деяких варіантах реалізації лікарська форма з уповільненим вивільненням містить одну або більше допоміжних речовин, незалежно вибраних із гіпромелоз, мікрокристалічних целюлоз, стеарату магнію, лактози, моногідрату лактози та прежелатинізованого крохмалю.

Згідно з даним винаходом також запропоновані одна або більше лікарських форм із уповільненим вивільненням, кожна з яких містить {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил або її фармацевтично прийнятну сіль; при цьому зазначені одна або більше лікарських форм спільно забезпечують пацієнта одноразовою добовою пероральною дозою {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу або її фармацевтично прийнятної солі, що становить від приблизно 400 мг до приблизно 600 мг з розрахунку на вільну основу.

Згідно з даним винаходом також запропонована доза, що містить одну або більше лікарських форм із уповільненим вивільненням, кожна з яких містить {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил або її фармацевтично прийнятну сіль; при цьому зазначена доза забезпечує пацієнта одноразовою добовою пероральною дозою {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу або її фармацевтично прийнятної солі, що становить від приблизно 400 мг до приблизно 600 мг з розрахунку на вільну основу.

У даній заявці також запропоновані одна або більше лікарських форм із уповільненим вивільненням, що описані в даному документі, які спільно забезпечують пацієнта одноразовою добовою пероральною дозою {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу або її фармацевтично прийнятної солі, що становить приблизно 600 мг з розрахунку на вільну основу.

У даній заявці також запропоновані одна або більше лікарських форм із уповільненим вивільненням, що описані в даному документі, які спільно забезпечують пацієнта одноразовою добовою пероральною дозою {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу або її фармацевтично прийнятної солі, що становить приблизно 500 мг з розрахунку на вільну основу.

У даній заявці також запропоновані одна або більше лікарських форм із уповільненим вивільненням, що описані в даному документі, які спільно забезпечують пацієнта одноразовою добовою пероральною дозою {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу або її фармацевтично прийнятної солі, що становить приблизно 400 мг з розрахунку на вільну основу.

прийнятної солі з розрахунку на вільну основу.

У даній заявці також запропонований набір, що містить одну або більше лікарських форм із уповільненим вивільненням, що описані в даному документі, які спільно забезпечують пацієнта одноразовою добовою пероральною дозою, що становить приблизно 600 мг {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу або її фармацевтично прийнятної солі з розрахунку на вільну основу. У деяких варіантах реалізації зазначений набір додатково містить інструкцію щодо введення однієї або більше лікарських форм із уповільненим вивільненням у вигляді одноразової добової дози, що становить приблизно 600 мг {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу або її фармацевтично прийнятної солі з розрахунку на вільну основу.

У даній заявці також запропонований набір, що містить одну або більше лікарських форм із уповільненим вивільненням, що описані в даному документі, які спільно забезпечують пацієнта одноразовою добовою пероральною дозою, що становить приблизно 500 мг {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу або її фармацевтично прийнятної солі з розрахунку на вільну основу. У деяких варіантах реалізації зазначений набір додатково містить інструкцію щодо введення однієї або більше лікарських форм із уповільненим вивільненням у вигляді одноразової добової дози, що становить приблизно 600 мг {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу або її фармацевтично прийнятної солі з розрахунку на вільну основу.

У даній заявці також запропонований набір, що містить одну або більше лікарських форм із уповільненим вивільненням, що описані в даному документі, які спільно забезпечують пацієнта одноразовою добовою пероральною дозою, що становить приблизно 400 мг {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу або її фармацевтично прийнятної солі з розрахунку на вільну основу. У деяких варіантах реалізації зазначений набір додатково містить інструкцію щодо введення однієї або більше лікарських форм із уповільненим вивільненням у вигляді одноразової добової дози, що становить приблизно 600 мг {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу або її фармацевтично прийнятної солі з розрахунку на вільну основу.

У деяких варіантах реалізації набір містить шість лікарських форм, що містять приблизно 100 мг {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу або її фармацевтично прийнятної солі з розрахунку на вільну основу. У деяких варіантах реалізації набір містить три лікарські форми, що містять приблизно 200 мг {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу або її фармацевтично прийнятної солі з розрахунку на вільну основу. У деяких варіантах реалізації набір містить дві лікарські форми, що містять приблизно 300 мг {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу або її фармацевтично прийнятної солі з розрахунку на вільну основу. У деяких варіантах реалізації набір містить одну лікарську форму, що містить приблизно 600 мг {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу або її фармацевтично прийнятної солі з розрахунку на вільну основу.

У даному описі термін «із уповільненим вивільненням» застосовується так, як його зазвичай розуміють в даній області техніки, і відноситься до складу, розробленому для повільного вивільнення активного інгредієнта в організмі пацієнта після перорального введення.

У даному описі термін «доза» відноситься до загальної кількості сполуки формули I, що вводиться перорально індивідууму або пацієнту. Доза може знаходитися в одиничній лікарській формі або в декількох лікарських формах (наприклад, доза 600 мг може являти собою одну лікарську форму, що містить 600 мг, дві лікарські форми по 300 мг, три лікарські форми по 200 мг, шість лікарських форм по 100 мг тощо). Отже, доза може відноситися до декількох пілюль, що приймаються пацієнтом майже одночасно.

У даному описі термін «індивідуум в стані натще» означає індивідуума, який не приймав їжу протягом щонайменше 10 годин перед введенням дози.

У даному описі термін «середній», коли передує фармакокінетичній величині (наприклад,

середня C_{max}), являє собою середнє арифметичне значення фармакокінетичної величини, що отримане від сукупності пацієнтів, якщо не зазначено інше.

У даному описі « C_{max} » означає максимальну спостережувану концентрацію у плазмі.

У даному описі « C_{12h} » відноситься до концентрації у плазмі, яка виміряна через 12 годин після введення.

У даному описі « T_{max} » відноситься до моменту часу, в який спостерігається максимальна концентрація у плазмі крові.

У даному описі « $t_{1/2}$ » відноситься до моменту часу, в який концентрація у плазмі становить половину спостережуваної максимальної концентрації.

У даному описі « AUC » відноситься до площі під кривою залежності концентрації у плазмі від часу, яка є мірою загальної біодоступності.

У даному описі « $AUC_{0-\infty}$ » відноситься до площі під кривою залежності концентрації у плазмі від часу, яка екстрапольована на нескінченність.

У даному описі « AUC_{0-t} » відноситься до площі під кривою залежності концентрації у плазмі від часу від моменту часу 0 до останньої часової точки, в якій концентрація у плазмі може бути кількісно виміряна, зазвичай приблизно в 12-36 годин.

У даному описі « AUC_{0-t} » відноситься до площі під кривою залежності концентрації у плазмі від часу від моменту часу 0 до моменту введення наступної дози.

У даному описі « Cl/F » відноситься до кліренсу при пероральному введенні.

Даний винахід також включає фармацевтично прийнятні солі сполук, що описані в даному документі. У даному описі термін «фармацевтично прийнятні солі» відноситься до похідних розкритих сполук, де вихідну сполуку модифікують шляхом перетворення існуючого фрагмента кислоти або основи в форму її солі. Приклади фармацевтично прийнятних солей включають, але не обмежуються переліченими, солі мінеральних або органічних кислот основних залишків, таких як аміни; солі лужних металів або органічні солі кислотних залишків, таких як карбонові кислоти, і т. п. Фармацевтично прийнятні солі згідно з даним винаходом включають нетоксичні солі вихідної сполуки, що утворені, наприклад, із нетоксичних неорганічних або органічних кислот. Фармацевтично прийнятні солі згідно з даним винаходом можуть бути одержані стандартними хімічними способами з вихідної сполуки, яка містить основний або кислотний фрагмент. Як правило, такі солі можуть бути одержані шляхом проведення реакції вільних кислотних або основних форм цих сполук із стехіометричною кількістю підходящої основи або кислоти у воді або в органічному розчиннику або в їх сумішах; як правило, переважними є неводні середовища, такі як ефір, етилацетат, спирти (наприклад, метанол, етанол, ізопропанол або бутанол) або ацетонітрил (ACN). Переліки підходящих солей можна знайти у публікаціях [Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 і Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977)], повний зміст кожної з яких включений в даний опис за допомогою посилання. У деяких варіантах реалізації сполуки, що описані в даному документі, включають форми N-оксидів.

Способи

У даній заявці також запропоновані способи лікування аутоімунного захворювання, раку, мієлопроліферативного порушення, запального захворювання, захворювання, пов'язаного з резорбцією кісткової тканини, або відторгнення трансплантату органу у пацієнта, що потребує цього, які включають пероральне введення зазначеному пацієнту однієї або більше лікарських форм із уповільненим вивільненням, що описані в даному документі.

У даній заявці також запропонований спосіб лікування аутоімунного захворювання, раку, мієлопроліферативного порушення, запального захворювання, захворювання, пов'язаного з резорбцією кісткової тканини, або відторгнення трансплантату органу у пацієнта, що потребує цього, який включає пероральне введення зазначеному пацієнту одноразової добової дози, що містить від приблизно 400 мг до приблизно 600 мг {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиніоїл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу або її фармацевтично прийнятної солі, що становить від приблизно 400 мг до приблизно 600 мг з розрахунку на вільну основу, при цьому зазначена доза включає одну або більше лікарських форм із уповільненим вивільненням, кожна з яких містить {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиніоїл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил або її фармацевтично прийнятну сіль. У даній заявці також запропонований спосіб лікування аутоімунного захворювання, раку, мієлопроліферативного порушення, запального захворювання, захворювання, пов'язаного з резорбцією кісткової тканини, або відторгнення трансплантату органу у пацієнта, що потребує цього, який включає пероральне введення зазначеному пацієнту однієї або більше лікарських форм із уповільненим вивільненням, що описані в даному документі.

У даній заявці також запропонований спосіб лікування аутоімунного захворювання, раку, мієлопроліферативного порушення, запального захворювання, захворювання, пов'язаного з резорбцією кісткової тканини, або відторгнення трансплантату органу у пацієнта, що потребує цього, де зазначений спосіб включає пероральне введення зазначеному пацієнту однієї або

5 більше лікарських форм із уповільненим вивільненням у вигляді одноразової добової дози, що містить приблизно 600 мг {1-{1-[3-фтор-2- (трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-1Н- піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу або її фармацевтично прийнятної солі з розрахунку на вільну основу.

У даній заявці також запропонований спосіб лікування аутоімунного захворювання, раку, мієлопроліферативного порушення, запального захворювання, захворювання, пов'язаного з резорбцією кісткової тканини, або відторгнення трансплантату органу у пацієнта, що потребує цього, де зазначений спосіб включає пероральне введення зазначеному пацієнту однієї або

10 більше лікарських форм із уповільненим вивільненням у вигляді одноразової добової дози, що містить приблизно 500 мг {1-{1-[3-фтор-2- (трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-1Н- піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу або її фармацевтично прийнятної солі з розрахунку на вільну основу.

У даній заявці також запропонований спосіб лікування аутоімунного захворювання, раку, мієлопроліферативного порушення, запального захворювання, захворювання, пов'язаного з резорбцією кісткової тканини, або відторгнення трансплантату органу у пацієнта, що потребує цього, де зазначений спосіб включає пероральне введення зазначеному пацієнту однієї або

20 більше лікарських форм із уповільненим вивільненням у вигляді одноразової добової дози, що містить приблизно 400 мг {1-{1-[3-фтор-2- (трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-1Н- піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу або її фармацевтично прийнятної солі з розрахунку на вільну основу.

У деяких варіантах реалізації способів, що описані у трьох попередніх абзацах, запропоновані одна або більше лікарських форм із уповільненим вивільненням, які являють собою шість лікарських форм, що містять приблизно 100 мг {1-{1-[3-фтор-2- (трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-1Н- піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу або її фармацевтично прийнятної солі з розрахунку на вільну

30 основу. У деяких варіантах реалізації способів, що описані у трьох попередніх абзацах, запропоновані одна або більше лікарських форм із уповільненим вивільненням, які являють собою три лікарські форми, що містять приблизно 200 мг {1-{1-[3-фтор-2- (трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу або її фармацевтично прийнятної солі з розрахунку на вільну

35 основу. У деяких варіантах реалізації способів, що описані у трьох попередніх абзацах, запропоновані одна або більше лікарських форм із уповільненим вивільненням, які являють собою дві лікарські форми, що містять приблизно 300 мг {1-{1-[3-фтор-2- (трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7Н- піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу або її фармацевтично прийнятної солі з розрахунку на вільну

40 основу. У деяких варіантах реалізації способів, що описані у трьох попередніх абзацах, запропоновані одна або більше лікарських форм із уповільненим вивільненням, яка являє собою одну лікарську форму, що містить приблизно 600 мг {1-{1-[3-фтор-2- (трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-1Н- піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу або її фармацевтично прийнятної солі з розрахунку на вільну

45 основу.

У деяких варіантах реалізації пероральне введення індивідууму в стані натще однієї або більше лікарських форм із уповільненим вивільненням забезпечує середній час досягнення пікової концентрації у плазмі (T_{max}) {1-{1-[3-фтор-2- (трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-1Н- піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу, що

50 становить від приблизно 0,5 години до приблизно 3 годин.

У деяких варіантах реалізації пероральне введення індивідууму в стані натще однієї або більше лікарських форм із уповільненим вивільненням забезпечує середній час досягнення пікової концентрації у плазмі (T_{max}) {1-{1-[3-фтор-2- (трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-1Н- піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу, що

55 становить щонайменше 0,5 години.

У деяких варіантах реалізації пероральне введення індивідууму в стані натще однієї або більше лікарських форм із уповільненим вивільненням забезпечує відношення середньої пікової концентрації у плазмі (C_{max}) до середньої концентрації у плазмі в момент часу 12 годин (C_{12h}) {1-{1-[3-фтор-2- (трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}-3-[4- (7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу, що становить від приблизно 5 до приблизно 50.

60

У деяких варіантах реалізації пероральне введення індивідууму в стані натще однієї або більше лікарських форм із уповільненим вивільненням забезпечує відношення

середньої пікової концентрації у плазмі (C_{max}) до середньої концентрації у плазмі в момент часу 12 годин (C_{12h}) {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу, що становить від 5 приблизно 9 до приблизно 40.

У деяких варіантах реалізації пероральне введення індивідууму в стані натще однієї або
 10 більше лікарських форм із уповільненим вивільненням забезпечує відношення середньої пікової
 концентрації у плазмі (C_{max}) до середньої концентрації у плазмі в момент часу 12 годин (C_{12h})
 {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}-3-[4- (7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-
 іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу, що становить від приблизно 15 до приблизно 30.

У деяких варіантах реалізації пероральне введення індивідууму в стані натще однієї або більше лікарських форм із уповільненим вивільненням забезпечує середній період напіввиведення ($t_{1/2}$) {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиніол]піперидин-4-іл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу, що становить від 15 приблизно 1 години до приблизно 20 годин.

У деяких варіантах реалізації пероральне введення індивідууму в стані після прийому їжі з високим вмістом жиру однієї або більше лікарських форм із уповільненим вивільненням забезпечує середній час досягнення пікової концентрації у плазмі (Tmax) {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3- d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу, що становить від приблизно 1 години до приблизно 9 годин.

У деяких варіантах реалізації пероральне введення індивідууму в стані після прийому їжі з високим вмістом жиру однієї або більше лікарських форм із уповільненим вивільненням забезпечує середній час досягнення пікової концентрації у плазмі (Tmax) {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3- d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу, що становить щонайменше 1,5 години.

У деяких варіантах реалізації пероральне введення індивідууму в стані після прийому їжі з високим вмістом жиру однієї або більше лікарських форм із уповільненим вивільненням забезпечує відношення середньої пікової концентрації у плазмі (C_{max}) до середньої концентрації у плазмі в момент часу 12 годин (C_{12h}) {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу, що становить від приблизно 10 до приблизно 70.

У деяких варіантах реалізації пероральне введення індивідууму в стані після прийому їжі з високим вмістом жиру однієї або більше лікарських форм із уповільненим вивільненням забезпечує відношення середньої пікової концентрації у плазмі (C_{max}) до середньої концентрації у плазмі в момент часу 12 годин (C_{12h}) {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу, що становить від приблизно 15 до приблизно 50.

У деяких варіантах реалізації пероральне введення індивідууму в стані після прийому їжі з високим вмістом жиру однієї або більше лікарських форм із уповільненим вивільненням забезпечує відношення середньої пікової концентрації у плазмі (C_{max}) до середньої концентрації у плазмі в момент часу 12 годин (C_{12h}) {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу, що становить від приблизно 25 до приблизно 45.

45 У деяких варіантах реалізації пероральне введення індивідууму в стані після прийому їжі з високим вмістом жиру однієї або більше лікарських форм із уповільненим вивільненням забезпечує середній період напіввиведення ($t_{1/2}$) {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу, що становить від приблизно 1 години до приблизно 7 годин.

У деяких варіантах реалізації пероральне введення індивідууму в стані після прийому їжі з високим вмістом жиру однієї або більше лікарських форм із уповільненим вивільненням забезпечує середній період напіввиведення ($t_{1/2}$) {1-[1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл]ацетонітрилу, що становить від приблизно 2 годин до приблизно 5 годин.

55 У деяких варіантах реалізації кожна з однієї або більше лікарських форм із уповільненим вивільненням являє собою таблетку. У деяких варіантах реалізації одну або більше лікарських форм із уповільненим вивільненням одержують способом, що включає етап вологого гранулювання.

У деяких варіантах реалізації кожна з однієї або більше лікарських форм із уповільненим вивільненням містить одну або більше гіпромелоз. У деяких варіантах реалізації кожна з однієї

або більше лікарських форм із уповільненим вивільненням містить одну або більше допоміжних речовин, незалежно вибраних із гіпромелоз і мікрокристалічних целюлоз. У деяких варіантах реалізації кожна з однієї або більше лікарських форм із уповільненим вивільненням містить одну або більше допоміжних речовин, незалежно вибраних із гіпромелоз, мікрокристалічних целюлоз, стеарату магнію, лактози та моногідрату лактози. У деяких варіантах реалізації кожна з однієї або більше лікарських форм із уповільненим вивільненням містить першу гіпромелозу, що характеризується значенням уявної в'язкості при концентрації 2 % у воді, що становить від приблизно 80 сПз до приблизно 120 сПз, і другу гіпромелозу, що характеризується значенням уявної в'язкості при концентрації 2 % у воді, що становить від приблизно 3000 сПз до приблизно 5600 сПз.

У деяких варіантах реалізації кожна з однієї або більше лікарських форм із уповільненим вивільненням містить від приблизно 10 % до приблизно 15 % за масою однієї або більше гіпромелоз. У деяких варіантах реалізації кожна з однієї або більше лікарських форм із уповільненим вивільненням містить від приблизно 16 % до приблизно 22 % за масою мікрокристалічної целюлози. У деяких варіантах реалізації кожна з однієї або більше лікарських форм із уповільненим вивільненням містить від приблизно 45 % до приблизно 55 % за масою моногідрату лактози. У деяких варіантах реалізації кожна з однієї або більше лікарських форм із уповільненим вивільненням містить від приблизно 0,3 % до приблизно 0,7 % за масою стеарату магнію.

У деяких варіантах реалізації даної заявки запропонований спосіб лікування мієлофіброзу у пацієнта, який включає пероральне введення зазначеному пацієнту одноразової добової дози, що становить від приблизно 400 мг до приблизно 600 мг {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноїл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу або її фармацевтично прийнятної солі з розрахунку на вільну основу, при цьому зазначена доза включає одну або більше лікарських форм із уповільненим вивільненням, кожна з яких містить {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноїл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил або її фармацевтично прийнятну сіль; при цьому зазначений спосіб призводить до зниження загального балу симптомів (TSS) зазначеного пацієнта у порівнянні з початковим рівнем. У деяких варіантах реалізації даної заявки запропонований спосіб лікування мієлофіброзу у пацієнта, який включає пероральне введення зазначеному пацієнту однієї або більше лікарських форм із уповільненим вивільненням у вигляді одноразової добової дози, що містить приблизно 600 мг {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноїл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу або її фармацевтично прийнятної солі з розрахунку на вільну основу; при цьому зазначений спосіб призводить до зниження загального балу симптомів (TSS) зазначеного пацієнта у порівнянні з його вихідним рівнем.

У деяких варіантах реалізації даної заявки запропонований спосіб лікування мієлофіброзу у пацієнта, який включає пероральне введення зазначеному пацієнту однієї або більше лікарських форм із уповільненим вивільненням у вигляді одноразової добової дози, що містить приблизно 500 мг {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноїл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу або її фармацевтично прийнятної солі з розрахунку на вільну основу; при цьому зазначений спосіб призводить до зниження загального балу симптомів (TSS) зазначеного пацієнта у порівнянні з його вихідним рівнем.

У деяких варіантах реалізації даної заявки запропонований спосіб лікування мієлофіброзу у пацієнта, який включає пероральне введення зазначеному пацієнту однієї або більше лікарських форм із уповільненим вивільненням у вигляді одноразової добової дози, що містить приблизно 400 мг {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноїл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу або її фармацевтично прийнятної солі з розрахунку на вільну основу; при цьому зазначений спосіб призводить до зниження загального балу симптомів (TSS) зазначеного пацієнта у порівнянні з його вихідним рівнем.

У деяких варіантах реалізації способів, що описані у трьох попередніх абзацах, запропоновані одна або більше лікарських форм із уповільненим вивільненням, які являють собою шість лікарських форм, що містять приблизно 100 мг {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноїл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу або її фармацевтично прийнятної солі з розрахунку на вільну основу. У деяких варіантах реалізації способів, що описані у трьох попередніх абзацах, запропоновані одна або більше лікарських форм із уповільненим вивільненням, які являють

собою три лікарські форми, що містять приблизно 200 мг {1-

{1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3- d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу або її фармацевтично прийнятної солі з розрахунку на вільну основу. У деяких варіантах реалізації способів, що описані у трьох попередніх абзацах, запропоновані одна або більше лікарських форм із уповільненим вивільненням, які являють собою дві лікарські форми, що містять приблизно 300 мг {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7Н- піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу або її фармацевтично прийнятної солі з розрахунку на вільну основу. У деяких варіантах реалізації способів, що описані у трьох попередніх абзацах, запропоновані одна або більше лікарських форм із уповільненим вивільненням, яка являє собою одну лікарську форму, що містить приблизно 600 мг {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н- піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу або її фармацевтично прийнятної солі з розрахунку на вільну основу.

У деяких варіантах реалізації «загальний бал симптомів (TSS)» відноситься до TSS, отриманому з модифікованої електронної форми-щоденника оцінки симптомів мієлофіброзу (MFSAF; англ.: modified myelofibrosis symptom assessment form) (наприклад, версія 3.0) у порівнянні з вихідним станом (вихідний стан являє собою вихідний TSS пацієнта до лікування). У деяких варіантах реалізації мієлофіброз являє собою первинний мієлофіброз (ПМФ), мієлофіброз, що викликаний справжньою поліцитемією, або мієлофіброз, що викликаний есенціальною тромбоцитемією.

У даній заявці також запропонований спосіб лікування аутоімунного захворювання, раку, мієлопроліферативного порушення, запального захворювання, захворювання, що пов'язане з резорбцією кісткової тканини, або відторгнення трансплантату органу у пацієнта, що потребує цього, який включає пероральне введення зазначеному пацієнту одноразової добової дози, що містить від приблизно 400 мг до приблизно 600 мг {1-{1-[3- фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу або її фармацевтично прийнятної солі з розрахунку на вільну основу, при цьому зазначена доза включає одну або більше лікарських форм із уповільненим вивільненням, кожна з яких містить {1-{1-[3-фтор-2- (трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н- піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил або її фармацевтично прийнятну сіль; при цьому зазначений спосіб призводить до зменшення анемії.

У даній заявці також запропонований спосіб лікування аутоімунного захворювання, раку, мієлопроліферативного порушення, запального захворювання, захворювання, що пов'язане з резорбцією кісткової тканини, або відторгнення трансплантату органу у пацієнта, що потребує цього, де зазначений спосіб включає пероральне введення зазначеному пацієнту однієї або більше лікарських форм із уповільненим вивільненням у вигляді одноразової добової дози, що містить приблизно 600 мг {1-{1-[3-фтор-2- (трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н- піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу або її фармацевтично прийнятної солі з розрахунку на вільну основу; при цьому зазначений спосіб призводить до зменшення анемії.

У даній заявці також запропонований спосіб лікування аутоімунного захворювання, раку, мієлопроліферативного порушення, запального захворювання, захворювання, що пов'язане з резорбцією кісткової тканини, або відторгнення трансплантату органу у пацієнта, що потребує цього, де зазначений спосіб включає пероральне введення зазначеному пацієнту однієї або більше лікарських форм із уповільненим вивільненням у вигляді одноразової добової дози, що містить приблизно 500 мг {1-{1-[3-фтор-2- (трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н- піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу або її фармацевтично прийнятної солі з розрахунку на вільну основу; при цьому зазначений спосіб призводить до зменшення анемії.

У даній заявці також запропонований спосіб лікування аутоімунного захворювання, раку, мієлопроліферативного порушення, запального захворювання, захворювання, що пов'язане з резорбцією кісткової тканини, або відторгнення трансплантату органу у пацієнта, що потребує цього, де зазначений спосіб включає пероральне введення зазначеному пацієнту однієї або більше лікарських форм із уповільненим вивільненням у вигляді одноразової добової дози, що містить приблизно 400 мг {1-{1-[3-фтор-2- (трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н- піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу або її фармацевтично прийнятної солі з розрахунку на вільну основу; при цьому зазначений спосіб призводить до зменшення анемії. У деяких варіантах реалізації запропоновані одна або більше лікарських форм із уповільненим вивільненням, які являють собою шість лікарських форм, що містять

приблизно 100 мг {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу або її фармацевтично прийнятної солі з розрахунку на вільну основу. У деяких варіантах реалізації запропоновані одна або більше лікарських форм із уповільненим вивільненням, які являють собою три

5 лікарські форми, що містять приблизно 200 мг {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу або її фармацевтично прийнятної солі з розрахунку на вільну основу. У деяких варіантах реалізації запропоновані одна або більше лікарських форм із уповільненим вивільненням, які являють собою дві лікарські форми, що містять приблизно

10 300 мг {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу або її фармацевтично прийнятної солі з розрахунку на вільну основу. У деяких варіантах реалізації запропонована одна або більше лікарських форм із уповільненим вивільненням, яка являє собою одну лікарську форму, що містить приблизно 600 мг {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}-3-[4-

15 (7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу або її фармацевтично прийнятної солі з розрахунку на вільну основу.

Зменшення анемії відноситься до зменшення, що спостерігається для дози, яка вводиться два рази на добу, що містить 200 мг {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу або її

20 фармацевтично прийнятної солі з розрахунку на вільну основу, при цьому зазначена доза включає одну або більше лікарських форм із уповільненим вивільненням, кожна з яких містить {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил або її фармацевтично прийнятну сіль.

Сполука формули I являє собою інгібітор JAK. Селективний інгібітор JAK1 являє собою

25 сполуку, яка інгібує активність JAK1 переважно перед іншими Янус-кіназами. JAK1 відіграє центральну роль у ряді сигнальних шляхів цитокінів і факторів росту, які, при дисрегуляції, можуть призводити до хворобливих станів або сприяти ним. Наприклад, рівні ІЛ-6 підвищені при ревматоїдному артриті, захворюванні, при якому, як вважають, він має несприятливі ефекти [Fonesca, J.E. et al., Autoimmunity Reviews, 8:538-42, 2009]. Оскільки ІЛ-6 передає сигнал,

30 щонайменше почасти, за допомогою JAK1, антагоністичний вплив на ІЛ-6, прямо або побічно шляхом інгібування JAK1, як очікується, забезпечить клінічний результат [Guschin, D., N., et al Embo J 14:1421, 1995; Smolen, J. S., et al. Lancet 371:987, 2008]. Крім того, при деяких видах раку JAK1 є мутантною, що призводить до конститутивного небажаного росту та виживання пухлинних клітин [Mullighan CG, Proc Natl Acad Sci U S A.106:9414-8, 2009; Flex E., et al. J Exp

35 Med. 205:751-8, 2008]. При інших аутоімунних захворюваннях і ракових захворюваннях підвищені системні рівні запальних цитокінів, які активують JAK1, також можуть сприяти захворюванню й/або асоційованим симптомам. Таким чином, пацієнти із зазначеними захворюваннями можуть отримати позитивний ефект внаслідок інгібування JAK1. Селективні інгібітори JAK1 можуть бути ефективними й одночасно дозволяють уникати необов'язкових і

40 потенційно небажаних ефектів інгібування інших JAK-кіназ.

Селективні інгібітори JAK1, у порівнянні з іншими JAK-кіназами, можуть мати декілька терапевтичних переваг перед менш селективними інгібіторами. Що стосується селективності щодо JAK2, ряд важливих цитокінів і факторів росту передають сигнал за допомогою JAK2, наприклад, еритропоетин (Епо) і тромбопоетин (Тпо) [Parganas E, et al. Cell. 93:385-95, 1998].

45 Епо являє собою ключовий фактор росту для вироблення червоних кров'яних клітин; отже, недостатність Епо-залежної передачі сигналу може призводити до скорочення числа червоних кров'яних клітин і анемії (Kaushansky K, NEJM 354:2034-45, 2006). Тпо, інший приклад JAK2-залежного фактора росту, відіграє центральну роль у контролі проліферації та дозрівання мегакаріоцитів – клітин, з яких виробляються тромбоцити [Kaushansky K, NEJM 354:2034-45, 2006]. Таким чином, зменшення передачі сигналу Тпо призведе до зменшення числа мегакаріоцитів (мегакаріоцитопенія) і зниження числа циркулюючих тромбоцитів (тромбоцитопенія). Це може призводити до небажаних і/або неконтрольованих кровотеч. Зменшення інгібування інших JAK, таких як JAK3 і Тук2, також може бути доцільним, оскільки

50 люди, що зазнають недостатності у функціональному варіанті зазначених кіназ, як було показано, страждають від численних хвороб, таких як важкий комбінований імунodefіцит або синдром гіперімуноглобулінемії Е [Minegishi, Y, et al. Immunity 25:745-55, 2006; Macchi P, et al. Nature. 377:65-8, 1995]. З огляду на зазначені факти, інгібітор JAK1 із зниженою спорідненістю до інших JAK буде мати значні переваги перед менш селективним інгібітором щодо зниження побічних ефектів, включаючи придушення імунітету, анемію та тромбоцитопенію.

55

60 Інший аспект даного винаходу відноситься до способів лікування JAK-асоційованого

захворювання або розладу в індивідуума (наприклад, пацієнта) шляхом введення індивідууму, що потребує цього лікування, лікарської форми з уповільненим вивільненням згідно з даним винаходом. JAK-асоційоване захворювання може включати будь-яке захворювання, розлад або стан, яке прямо або побічно пов'язане з експресією або активністю JAK, включаючи гіперекспресію й/або аномальні рівні активності. JAK-асоційоване захворювання також може включати будь-яке захворювання, розлад або стан, яке може бути попереджено, полегшено або вилікуване шляхом модулювання активності JAK.

Приклади JAK-асоційованих захворювань включають захворювання, що зачіпають імунну систему, включаючи, наприклад, відторгнення трансплантату органу (наприклад, відторгнення алотрансплантату та реакцію «трансплантат проти хазяїна»).

Подальші приклади JAK-асоційованих захворювань включають аутоімунні захворювання, такі як розсіяний склероз, ревматоїдний артрит, ювенільний артрит, псоріатичний артрит, діабет I типу, вовчак, псоріаз, запальне захворювання шлунка, виразковий коліт, хвороба Крона, міастенія гравіс, імуноглобулінові нефропатії, міокардит, аутоімунні захворювання щитоподібної залози, хронічна обструктивна хвороба легенів (ХОХЛ) і т.п. У деяких варіантах реалізації аутоімунне захворювання являє собою аутоімунне бульозне ураження шкіри, таке як звичайна пухирчатка (PV) або бульозний пемфігоїд (BP).

Подальші приклади JAK-асоційованих захворювань включають алергічні стани, такі як астма, харчова алергія, екзематозний дерматит, контактний дерматит, атопічний дерматит (атопічна екзема) і риніт. Подальші приклади JAK-асоційованих захворювань включають захворювання, що викликаються вірусами, такими як вірус Епштейна-Барр (ВЕБ), гепатит В, гепатит С, ВІЛ, Т-лімфотропний вірус людини 1 типу (HTLV 1), вірус вітряної віспи (ВВВ) і вірус папіломи людини (ВПЛ).

Подальші приклади JAK-асоційованого захворювання включають захворювання, що асоційовані з оновленням хряща, наприклад, подагрічний артрит, септичний або інфекційний артрит, реактивний артрит, рефлекторну симпатичну дистрофію, альгодистрофію, синдром Тітце, артропатію реберних кісток, ендемічний деформуючий остеоартрит, хворобу Мселені (Mseleni disease), хворобу Хандігоду (Handigodu disease), дистрофію на фоні фіброталії, системний червоний вовчак, склеродермію або анкілозуючий спондиліт.

Подальші приклади JAK-асоційованого захворювання включають вроджені дефекти хрящової тканини, включаючи спадковий хондроліз, хондродисплазії та псевдохондродисплазії (наприклад, мікродію, аномію та метафізарну хондродисплазію).

Подальші приклади JAK-асоційованих захворювань або станів включають шкірні захворювання, такі як псоріаз (наприклад, звичайний псоріаз), атопічний дерматит, шкірний сип, подразнення шкіри, сенсibiliзацію шкіри (наприклад, контактний дерматит або алергічний контактний дерматит). Наприклад, деякі речовини, включаючи деякі фармацевтичні препарати при місцевому застосуванні, можуть викликати сенсibiliзацію шкіри. У деяких варіантах реалізації спільне введення або послідовне введення щонайменше одного інгібітора JAK згідно з даним винаходом разом із агентом, що викликає небажану сенсibiliзацію, може надати сприятливий ефект при лікуванні такої небажаної сенсibiliзації або дерматиту. У деяких варіантах реалізації захворювання шкіри лікують за допомогою місцевого введення щонайменше одного інгібітора JAK згідно з даним винаходом.

В інших варіантах реалізації JAK-асоційоване захворювання являє собою рак, включаючи види раку, що характеризуються як тверді пухлини (наприклад, рак передміхурової залози, рак нирки, рак печінки, рак підшлункової залози, рак шлунку, рак молочної залози, рак легені, ракові захворювання голови та шиї, рак щитоподібної залози, гліобластома, саркома Капоші, хвороба Кастлемана, лейоміосаркома матки, меланома тощо), гематологічні ракові захворювання (наприклад, лімфома, лейкоз, такий як гострий лімфобластний лейкоз (ГЛЛ), гострий мієлогенний лейкоз (ГМЛ) або множинна мієлома) і рак шкіри, такий як шкірна Т-клітинна лімфома (ШТКЛ) і шкірна В-клітинна лімфома. Приклади ШТКЛ включають синдром Сезарі та грибоподібний мікоз.

У деяких варіантах реалізації лікарські форми, що описані в даному документі, або в комбінації з іншими інгібіторами JAK, такими як описані в заявці на [патент США № 11/637545], повний зміст якої включений до даного опису за допомогою посилання, можуть застосовуватися для лікування ракових захворювань, асоційованих із запаленням. У деяких варіантах реалізації рак асоційований із запальним захворюванням кишечника. У деяких варіантах реалізації запальне захворювання кишечника являє собою виразковий коліт. У деяких варіантах реалізації запальне захворювання шлунку являє собою хворобу Крона. У деяких варіантах реалізації рак, асоційований із запаленням, являє собою рак, асоційований з колітом. У деяких варіантах реалізації рак, асоційований із запаленням, являє собою рак товстої кишки або рак товстої та

прямої кишки. У деяких варіантах реалізації рак являє собою рак шлунку, карциноїдну пухлину шлунково-кишкового тракту, стромальну пухлину шлунково-кишкового тракту (GIST), аденокарциному, рак тонкої кишки або рак прямої кишки.

5 JAK-асоційовані захворювання можуть додатково включати захворювання, що характеризуються експресією мутантних JAK2, таких як ті, що мають щонайменше одну мутацію у псевдокіназному домені (наприклад, JAK2V617F); мутантних JAK2, що мають щонайменше одну мутацію поза псевдокіназного домена; мутантних JAK1; мутантних JAK3; мутантних рецепторів еритропоєтину (EPOR); або порушеною експресією CRLF2.

10 JAK-асоційовані захворювання можуть додатково включати мієлопроліферативні порушення (МПП), такі як справжня поліцитемія (СП), есенціальна тромбоцитемія (ЕТ), мієлофіброз на фоні мієлоїдної метаплазії (МММ), первинний мієлофіброз (ПМФ), хронічний мієлогенний лейкоз (ХМЛ), хронічна мієломоноцитарна лейкемія (ХММЛ), гіпереозинофільний синдром (ГЕС), системний мастоцитоз (СМ) і т. п. У деяких варіантах реалізації мієлопроліферативне порушення являє собою мієлофіброз (наприклад, первинний мієлофіброз (ПМФ) або

15 мієлофіброз, викликаний справжньою поліцитемією/есенціальною тромбоцитемією (пост-СП/ЕТ МФ)). У деяких варіантах реалізації мієлопроліферативне порушення являє собою мієлофіброз, викликаний есенціальною тромбоцитемією (пост-ЕТ). У деяких варіантах реалізації мієлопроліферативне порушення являє собою мієлофіброз, викликаний справжньою поліцитемією (пост-СП МФ).

20 У деяких варіантах реалізації лікарські форми, що описані в даному документі, можуть застосовуватися для лікування легеневої артеріальної гіпертензії.

Даний винахід додатково відноситься до способу лікування дерматологічних побічних ефектів, викликаних іншими фармацевтичними препаратами, шляхом введення лікарських форм згідно з даним винаходом. Наприклад, чисельні фармацевтичні агенти призводять до

25 небажаних алергічних реакцій, які можуть проявлятися у вигляді вугреподібного сипу або асоційованого дерматиту. Приклади фармацевтичних агентів, які мають такі небажані побічні ефекти, включають протиракові лікарські засоби, такі як гефітініб, цетуксимаб, ерлотиніб і т.п. Лікарські форми згідно з даним винаходом можуть бути введені в комбінації з (наприклад, одночасно або послідовно) фармацевтичним агентом, що має небажаний дерматологічний

30 побічний ефект.

Додатково JAK-асоційовані захворювання включають запалення та запальні захворювання. Приклади запальних захворювань включають саркоїдоз, запальні захворювання очей (наприклад, ірит, увеїт, склерит, кон'юнктивіт або асоційовані захворювання), запальні захворювання дихальних шляхів (наприклад, верхніх дихальних шляхів, включаючи ніс і носові

35 пазухи, такі як риніт або синусит, або нижніх дихальних шляхів, включаючи бронхіт, хронічну обструктивну хворобу легень і т. п.), запальну міопатію, таку як міокардіт, і інші запальні захворювання. У деяких варіантах реалізації запальне захворювання очей являє собою блефарит.

Лікарські форми, що описані в даному документі, також можуть застосовуватися для

40 лікування ішемічно-реперфузійних пошкоджень або захворювання або стану, пов'язаного із запальною ішемічною подією, такою як інсульт або зупинка серця. Лікарські форми, що описані в даному документі, також можуть застосовуватися для лікування хворобливого стану, обумовленого ендотоксином (наприклад, ускладнень після операції шунтування або хронічного ендотоксикозу, сприяючого хронічній серцевій недостатності). Лікарські форми, що описані в

45 даному документі, також можуть застосовуватися для лікування анорексії, кахексії або втомлення, такого як обумовлене або асоційоване з раком. Лікарські форми, що описані в даному документі, також можуть застосовуватися для лікування рестенозу, склеродерміту або фіброзу. Лікарські форми, що описані в даному документі, також можуть застосовуватися для лікування станів, асоційованих із гіпоксією або астрогліозом, таких як, наприклад, діабетична ретинопатія, рак або нейродегенерація. [Див., наприклад, Dudley, A.C. et al. Biochem. J. 2005, 390(Pt 2):427-36 і Sriram, K. et al. J. Biol. Chem. 2004, 279(19):19936-47. Epub 2004 Mar 2], повний зміст яких включений до даного опису за допомогою посилання. Інгібітори JAK, що описані в даному документі, можуть застосовуватися для лікування хвороби Альцгеймера.

Лікарські форми, що описані в даному документі, також можуть застосовуватися для

55 лікування інших запальних захворювань, таких як синдром системної запальної реакції (CCBP) та септичний шок.

Лікарські форми, що описані в даному документі, також можуть застосовуватися для лікування подагри та збільшеного розміру передміхурової залози, викликаного, наприклад, доброякісною гіпертрофією передміхурової залози або доброякісною гіперплазією

60 передміхурової залози.

Додатково JAK-асоційовані захворювання включають захворювання, що пов'язані з резорбцією кісткової тканини, такі як остеопороз, остеоартрит. Резорбція кісткової тканини також може бути асоційована з іншими станами, такими як гормональний дисбаланс і/або гормональна терапія, аутоімунне захворювання (наприклад, кістковий саркоїдоз) або рак (наприклад, мієлома). Зменшення резорбції кісткової тканини за рахунок сполуки формули I, може становити приблизно 10 %, приблизно 20 %, приблизно 30 %, приблизно 40 %, приблизно 50 %, приблизно 60 %, приблизно 70 %, приблизно 80 % або приблизно 90 %.

У деяких варіантах реалізації лікарські форми, що описані в даному документі, також можуть застосовуватися для лікування синдрому сухого ока (dry eye disorder). У даному описі «синдром сухого ока» охоплює хворобливі стани, що резюмовані в недавньому офіційному докладі про роботу семінару, посвяченому синдрому сухого ока (DEWS; англ.: dry eye workshop), який визначив синдром сухого ока як «багатофакторне захворювання сліз і очної поверхні, яке призводить до симптомів дискомфорту, порушення зору та нестабільності слізної плівки з можливим пошкодженням очної поверхні. Зазначене захворювання супроводжується підвищеною осмолярністю слізної плівки та запаленням очної поверхні». [Lemp, «The Definition and Classification of Dry Eye Disease: Report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye Workshop», The Ocular Surface, 5(2), 75-92 April 2007], повний зміст якого включений до даного опису за допомогою посилання. У деяких варіантах реалізації синдром сухого ока вибраний з синдрому сухого ока з водним дефіцитом слізної рідини (ADDE; англ.: aqueous-deficient dry eye), або синдрому сухого ока, що випаровується, або їх відповідних комбінацій. У деяких варіантах реалізації синдром сухого ока являє собою синдром сухого ока Шегрена (SSDE). У деяких варіантах реалізації синдром сухого ока не є синдромом сухого ока Шегрена (NSSDE).

В іншому аспекті даного винаходу запропонований спосіб лікування кон'юктивіту, увеїту (включаючи хронічний увеїт), хоріоїдиту, ретиніту, цикліту, склерититу, епісклериту або ірититу; лікування запалення або болі, пов'язаних із пересадкою рогівки, LASIK (лазерною кератопластикой in situ), фоторефрактивною кератектомією або LASEK (лазерною субепітеліальною кератопластикой); уповільнення втрати гостроти зору, пов'язаного з пересадкою рогівки, LASIK або LASEK (лазерною субепітеліальною кератопластикой); або інгібування відторгнення трансплантату у пацієнта, що потребує цього, який включає введення пацієнту лікарської форми згідно з даним винаходом.

Більше того, лікарські форми згідно з даним винаходом або в комбінації з іншими інгібіторами JAK, такими як описані в заявці на патент США № 11/637545, повний зміст якої включений до даного опису за допомогою посилання, можуть застосовуватися для лікування респіраторної дисфункції або недостатності, асоційованої з вірусною інфекцією, такою як грип і важкий гострий респіраторний синдром (ВГРС).

У деяких варіантах реалізації даного винаходу запропонована лікарська форма, що описана у будь-якому з варіантів реалізації даного документу, для застосування в способі лікування будь-якого із захворювань або розладів, що описані в даному документі. У деяких варіантах реалізації даного винаходу запропоноване застосування лікарської форми, що описана у будь-якому з варіантів реалізації даного документу, для одержання лікарського засобу для застосування в способі лікування будь-якого із захворювань або розладів, що описані в даному документі.

У деяких варіантах реалізації даного винаходу запропонована лікарська форма, що описана в даному документі, або її фармацевтично прийнятна сіль, для застосування в способі модулювання JAK1. У деяких варіантах реалізації даного винаходу також запропоноване застосування лікарської форми, що описана в даному документі, або її фармацевтично прийнятної солі, для одержання лікарського засобу для застосування в способі модулювання JAK1.

В даному описі термін «індивідуум» являє собою людину. У деяких варіантах реалізації людина являє собою дорослого суб'єкта.

В даному описі термін «лікування» або «спосіб лікування» відноситься до одного або більше (1) стримування захворювання; наприклад, стримування захворювання, стану або розладу в індивідуума, який відчуває або демонструє патологію або симптоматику захворювання, стану або розладу (тобто припинення подальшого розвитку патології та/або симптоматики); і (2) полегшення захворювання; наприклад, полегшення захворювання, стану або розладу в індивідуума, який відчуває або демонструє патологію або симптоматику захворювання, стану або розладу (тобто сприяння регресії патології та/або симптоматики), такому як зменшення важкості захворювання.

Комбінована терапія

Один або більше додаткових фармацевтичних агентів, таких як, наприклад, хіміотерапевтичні, протизапальні агенти, стероїди, імуносупресори, а також інгібітори кіназ Bcr-Abl, Flt-3, RAF и FAK, такі як, наприклад, описані у WO 2006/056399, повний зміст якого включений до даного опису за допомогою посилання, або інші агенти можуть застосовуватися в комбінації з лікарськими формами, що описані в даному документі, для лікування JAK-асоційованих захворювань, розладів або станів. Один або більше додаткових фармацевтичних агентів можуть бути введенні пацієнту одночасно або послідовно.

Приклади хіміотерапевтичних засобів включають інгібітори протеосом (наприклад, бортезоміб), талідомід, ревлімід і агенти, що пошкоджують ДНК, такі як мелфалан, доксорубіцин, циклофосфамід, вінкристин, етопозид, кармустин і т. п.

Приклади стероїдів включають кортикостероїди, такі як дексаметазон або преднізон.

Приклади інгібіторів Bcr-Abl включають сполуки та їх фармацевтично прийнятні солі родів і видів, [що описані у патенті США № 5521184, WO 04/005281 і заявці на патент США № 60/578491], повний зміст кожного з яких включений до даного опису за допомогою посилання.

Приклади підходящих інгібіторів Flt-3 включають сполуки та їх фармацевтично прийнятні солі, [що описані у WO 03/037347, WO 03/099771 і WO 04/046120], повний зміст кожного з яких включений до даного опису за допомогою посилання.

Приклади підходящих інгібіторів RAF включають сполуки та їх фармацевтично прийнятні солі, [що описані у WO 00/09495 і WO 05/028444], повний зміст кожного з яких включений до даного опису за допомогою посилання.

Приклади підходящих інгібіторів FAK включають сполуки та їх фармацевтично прийнятні солі, [що описані у документах WO 04/080980, WO 04/056786, WO 03/024967, WO 01/064655, WO 00/053595 і WO 01/014402], повний зміст кожного з яких включений до даного опису за допомогою посилання.

У деяких варіантах реалізації одна або більше лікарських форм згідно з даним винаходом можуть застосовуватися в комбінації з одним або більше іншими інгібіторами кіназ, включаючи іматиніб, зокрема, для лікування пацієнтів, що є резистентними до іматинібу або інших інгібіторів кіназ.

У деяких варіантах реалізації одна або більше лікарських форм згідно з даним винаходом можуть застосовуватися в комбінації з хіміотерапевтичними засобами при лікуванні раку, такого як множинна мієлома, і можуть покращити відповідь на терапію у порівнянні з відповіддю на хіміотерапевтичний агент сам по собі без загострення токсичних ефектів останнього. Приклади додаткових фармацевтичних агентів, що застосовуються при лікуванні множинної мієломи, наприклад, можуть включати, але не обмежуються переліченими, мелфалан, мелфалан і преднізон [МП], доксорубіцин, дексаметазон і Велкейд (бортезоміб). Інші додаткові агенти, що застосовуються при лікуванні множинної мієломи, включають інгібітори кіназ Bcr-Abl, Flt-3, RAF і FAK. Додаткові або синергічні ефекти є бажаними результатами комбінування лікарської форми згідно з даним винаходом із додатковим агентом. Більше того, стійкість клітин множинної мієломи до таких агентів, як дексаметазон, може бути оборотною при лікуванні із застосуванням лікарської форми згідно з даним винаходом. Зазначені агенти можна комбінувати зі сполуками згідно з даним винаходом у лікарській формі з одноразовим або безперервним вивільненням, або зазначені агенти можна вводити одночасно або послідовно у вигляді окремих лікарських форм.

У деяких варіантах реалізації кортикостероїд, такий як дексаметазон, вводять пацієнту в комбінації з лікарською формою згідно з даним винаходом, при цьому дексаметазон вводять періодично у протилежність безперервному введенню.

У деяких інших варіантах реалізації комбінації одного або більше інгібіторів JAK згідно з даним винаходом із іншими терапевтичними агентами можуть бути введені пацієнту до, під час і/або після трансплантації кісткового мозку або трансплантації стоволових клітин.

У деяких варіантах реалізації додатковий терапевтичний агент являє собою ацетонід флуоцинолону (Retisert®) або римексолон (AL-2178, Vexol, Alcon).

У деяких варіантах реалізації додатковий терапевтичний агент являє собою циклоспорин (Restasis®).

У деяких варіантах реалізації додатковий терапевтичний агент являє собою кортикостероїд. У деяких варіантах реалізації кортикостероїд являє собою триамцинолон, дексаметазон, флуоцинолон, кортизон, преднізолон або флуметолон (flumetholone).

У деяких варіантах реалізації додатковий терапевтичний агент вибраний з дегідрексу (Dehydrex™, Holles Labs), циваміду (Civamide, Орко), гіалуронату натрію (Vismed, Lantibio/TRB Chemedia), циклоспорину (ST-603, Sirion Therapeutics), ARG101(T) (тестостерону, Argentis),

AGR1012(P) (Argentis), екабету натрію (Senju-Ista), гефарнату (Santen), 15-(s)-гідроксиейкозатетраєнної кислоти (15(S)-HETE), цевілеміну (cevimine), доксицикліну (ALTY-0501, Alacrit), міноцикліну, ідестрину (iDestrin™, NP50301, Nascent Pharmaceuticals), циклоспорину А (Nova22007, Novagali), окситетрацикліну (дураміцину, MOL11901, Lantibio), CF101 (2S,3S,4R,5R)-3,4-дигідроксі-5-[6-[(3-

йодфеніл)метиламіно]пурин-9-іл]-N-метилоксолан-2-карбамілу, Can-Fite Biopharma), воклоспорину (LX212 або LX214, Lux Biosciences), ARG103 (Agentis), RX-10045 (synthetic resolvins analog, Resolvix), DYN15 (Dyanmis Therapeutics), ривоглітазону (DE011, Daiichi Sanko), TB4 (RegeneRx), OPH-01 (Opthalmis Monaco), PCS101 (Pericor Science), REV1-31 (Evolutec), лакритину (Lacritin, Senju), ребаміпіду (Otsuka-Novartis), OT-551 (Othera), PAI-2 (University of Pennsylvania і Temple University), пілокарпіну, такролімусу, пімекролімусу (AMS981, Novartis), лотепреднолу етабонату, ритуксимабу, тетранатрію диквафозолу (INS365, Inspire), KLS-0611 (Kissei Pharmaceuticals), дегідроепіандростерону, анакінри, ефалізумабу, мікофеноляту натрію, етанерцепту (Embrel®), гідроксихлорохіну, NGX267 (TorreyPines Therapeutics), актеми, гемцитабіну, оксаліплатину, L-аспарагінази або талідоміду.

У деяких варіантах реалізації додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор ангиогенезу, агоніст холінергічного рецептора, модулятор рецептора TRP-1, блокатор кальцієвих каналів, стимулятор секреції муцину, стимулятор MUC1, інгібітор кальциневрину, кортикостероїд, агоніст рецептора P2Y2, агоніст мускаринового рецептора, інгібітор mTOR, альтернативний інгібітор JAK, інгібітор кінази Bcr-Abl, інгібітор кінази Flt-3, інгібітор кінази RAF та інгібітор кінази FAK, такі як, наприклад, описані у публікації WO 2006/056399, повний зміст якої включений до даного опису за допомогою посилання. У деяких варіантах реалізації додатковий терапевтичний агент являє собою похідну тетрацикліну (наприклад, міноциклін або доксициклін). У деяких варіантах реалізації додатковий терапевтичний агент зв'язується з FKBP12.

У деяких варіантах реалізації додатковий терапевтичний агент являє собою алкілюючий агент або ДНК-зшиваючий агент; антиметаболіт/деметилуючий агент (наприклад, 5-фторурацил, капецитабін або азацитидин); препарат антигормональної терапії (наприклад, антагоніст рецептора гормону, селективний модулятор рецепторів естрогену (SERM) або інгібітор ароматази); інгібітор мітозу (наприклад, вінкристин або паклітаксел); інгібітор топоізомерази (I або II) (наприклад, мітоксантрон й іринотекан); індуктори апоптозу (наприклад, АВТ-737); терапевтичні нуклеїнові кислоти (наприклад, антисмислові або інтерферуючі РНК); ліганди ядерного рецептора (наприклад, агоністи й/або антагоністи: повністю транс-ретиноева кислота або бексаротен); епігенетичні специфічні агенти, такі як: інгібітори гістондеацетилази (наприклад, вориностат), гіпометилуючі агенти (наприклад, децитабін); регулятори стабільності білків, такі як інгібітори Hsp90, убіквітин і/або убіквітинподібні кон'юговані або декон'юговані молекули; або інгібітори EGFR (ерлотиніб).

У деяких варіантах реалізації додатковий(-і) терапевтичний(-и) агент(-и) являє(-ють) собою очні краплі, що зменшують подразнення (також відомі як «штучні сльози»), які включають, але не обмежуються переліченими, композиції, що містять полівініловий спирт, гідроксипропілметилцелюлозу, гліцерин, поліетиленгліколь (наприклад, ПЕГ 400) або карбоксиметилцелюлозу. Штучні сльози можуть допомогти в лікуванні синдрому сухого ока за рахунок компенсації заниженого зволоження та змашувальної здатності слізної плівки. У деяких варіантах реалізації додатковий терапевтичний агент являє собою муколітичний засіб, такий як N-ацетил-цистеїн, який може взаємодіяти з мукопротеїнами і, відповідно, зменшувати в'язкість слізної плівки.

У деяких варіантах реалізації додатковий терапевтичний агент включає антибіотик, противірусний засіб, протигрибковий засіб, анестетик, протизапальні агенти, включаючи стероїдні та нестероїдні протизапальні засоби, і протиалергічні агенти. Приклади підходящих лікарських засобів включають аміноглікозиди, такі як амікацин, гентаміцин, тобраміцин, стрептоміцин, нетилміцин і канаміцин; фторхінолони, такі як ципрофлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин, тровафлоксацин, ломефлоксацин, левофлоксацин і еноксацин; нафтиридины; сульфонаміди; поліміксин; хлорамфенікол; неоміцин; парамоміцин; колістиметат; бацитрацин; ванкоміцин; тетрацикліни; рифампіцин і його похідні «рифампіни»; циклосерин; бета-лактами; цефалоспорины; амфотерицини; флуконазол; флуцитозин; натаміцин; міконазол; кетоконазол; кортикостероїди; диклофенак; флурбіпрофен; кеторолак; супрофен; хромолін; лодоксамід; левокабастин; нафазолін; антазолін; фенірамін або азалідні антибіотики.

Також необхідно прийняти до уваги, що деякі ознаки даного винаходу, які для наочності описані в контексті окремих варіантів реалізації, також можуть бути забезпечені в комбінації в єдиному варіанті реалізації (як якщо б опис варіантів реалізації даного винаходу був записаний у вигляді множини залежних пунктів формули винаходу).

Приклад 1. Одержання складів із уповільненим вивільненням

Таблетки з уповільненим вивільненням були одержані з допоміжними речовинами, взятими в кількостях, що представлені нижче в таблиці. Протокол А використовували для таблеток SR1, Протокол В використовували для таблеток SR2, Протокол С використовували для таблеток SR3 і таблеток SR, що містять 25 мг, і протокол D використовували для таблеток SR4.

Протокол А:

Етап 1. Окремо просіюють сіль сполуки формули I з адипіною кислотою, мікрокристалічну целюлозу, гіпромелози (Methocel K100 LV і Methocel K4M) і моногідрат лактози.

Етап 2. Матеріал, що просіяний на етапі 1, переносять у підходящий змішувач і перемішують.

Етап 3. Суміш, одержану на етапі 2, переносять у підходящий гранулятор і перемішують.

Етап 4. Додають очищену воду при перемішуванні.

Етап 5. Переносять гранули, одержані на етапі 4, у підходящу сушарку та висушують до тих пір, поки втрати при сушінні не стануть менше ніж 3 %.

Етап 6. Просіюють гранули, одержані на етапі 5.

Етап 7. Змішують просіяний стеарат магнію з гранулами, одержаними на етапі 6, у підходящому змішувачі.

Етап 8. Пресують кінцеву суміш, одержану на етапі 7, на підходящому роторному таблетковому пресі.

Протокол В:

Етап 1. Окремо просіюють сіль сполуки формули I з адипіною кислотою, мікрокристалічну целюлозу, гіпромелозу та прежелатинізований крохмаль.

Етап 2. Переносять просіяний на етапі 1 матеріал у підходящий змішувач і перемішують.

Етап 3. Переносять суміш, одержану на етапі 2, у підходящий гранулятор і перемішують.

Етап 4. Додають очищену воду при перемішуванні.

Етап 5. Переносять гранули, одержані на етапі 4, у підходящу сушарку та висушують до тих пір, поки втрати при сушінні не стануть менше ніж 3 %.

Етап 6. Просіюють гранули, одержані на етапі 5.

Етап 7. Окремо просіюють оксид поліетилену, бутилгідрокситолуол і колоїдний діоксид кремнію.

Етап 8. Переносять гранули, одержані на етапі 6, і матеріал, одержаний на етапі 7, у підходящий змішувач і перемішують.

Етап 9. Додають просіяний стеарат магнію до матеріалу, одержаному на етапі 8, і продовжують перемішування.

Етап 10. Пресують кінцеву суміш, одержану на етапі 9, на підходящому роторному таблетковому пресі.

Протокол С:

Етап 1. Окремо просіюють моногідрат лактози, сіль сполуки формули I з адипіною кислотою, мікрокристалічну целюлозу та гіпромелози через підходяще сито.

Етап 2. Переносять просіяний матеріал, одержаний на етапі 1, у підходящий змішувач і перемішують.

Етап 3. Переносять суміш, одержану на етапі 2, у підходящий гранулятор і перемішують.

Етап 4. Додають очищену воду при перемішуванні.

Етап 5. Просіюють вологі гранули через підходяще сито.

Етап 6. Переносять гранули, одержані на етапі 5, у підходящу сушарку та висушують до тих пір, поки втрати при сушінні не стануть менше ніж 3 %.

Етап 7. Подрібнюють гранули, одержані на етапі 6.

Етап 8. Змішують просіяний стеарат магнію з гранулами, одержаними на етапі 7, у підходящому змішувачі.

Етап 9. Пресують кінцеву суміш, одержану на етапі 8, на підходящому роторному таблетковому пресі.

Протокол D:

Етап 1. Окремо просіюють прежелатинізований крохмаль, сіль сполуки формули I з адипіною кислотою, гіпромелозу та частину необхідної кількості мікрокристалічної целюлози через підходяще сито.

Етап 2. Переносять просіяний на етапі 1 матеріал у підходящий змішувач і перемішують.

Етап 3. Переносять суміш, одержану на етапі 2, у підходящий гранулятор і перемішують.

Етап 4. Додають очищену воду при перемішуванні.

Етап 5. Просіюють вологі гранули через підходяще сито.

Етап 6. Переносять гранули, одержані на етапі 5, у підходящу сушарку та висушують до тих

пір, поки втрати при сушінні не стануть менше ніж 3 %.

Етап 7. Подрібнюють гранули, одержані на етапі 6.

Етап 8. Просіюють решту мікрокристалічної целюлози та половину кількості бікарбонату натрію.

5 Етап 9. Переносять гранули, подрібнені на етапі 7, і матеріали, просіяні на етапі 8, у підходящий змішувач і перемішують.

Етап 10. Просіюють решту бікарбонату натрію та перемішують з сумішшю, одержаною на етапі 9.

Етап 11. Просіюють стеарат магнію та перемішують з сумішшю, одержаною на етапі 10.

10 Етап 12. Пресують кінцеву суміш, одержану на етапі 11, на підходящому роторному таблетковому пресі.

SR1: Склад таблеток із уповільненим вивільненням, що містять 100 мг

Компонент	Призначення	Маса (мг/таблетка)	Склад (мас. %)
Сіль сполуки формули I з адипіновою кислотою ^a	Активна речовина	126,42a	21,1
Мікрокристалічна целюлоза	Наповнювач	60,0	10,0
Гіпромелоза (Methocel K100LV)	Контроль вивільнення	60,0	10,0
Гіпромелоза (Methocel K4M)	Контроль вивільнення	60,0	10,0
Моногідрат лактози	Наповнювач	290,58	48,4
Стеарат магнію ^b	Змащувальна речовина	3,0	0,5
Очищена вода ^c	Гранулююча рідина	у достатній кількості	--
Разом		600,0	100,0

a Коефіцієнт перерахунку для солі адипінової кислоти на вільну основу становить 0,7911

b Додають після гранулювання

c Видаляють під час обробки

SR2: Склад таблеток із уповільненим вивільненням, що містять 100 мг

Компонент	Призначення	Маса (мг/таблетка)	Склад (мас. %)
Сіль сполуки формули I з адипіновою кислотою ^a	Активна речовина	126,4 а	21,1
Мікрокристалічна целюлоза	Наповнювач	180,0	30,0
Гіпромелоза (Methocel K100LV)	Сполучна речовина	6,0	1,0
Оксид поліетилену (Polyox WRS 1105) ^b	Контроль вивільнення	180,0	30,0
Прежелатинізований крохмаль	Наповнювач	101,6	16,9
Колоїдний діоксид кремнію ^b	Агент, що сприяє ковзанню	3,0	0,5
Бутильований гідрокситолуол ^b	Антиоксидант	0,012	0,002
Стеарат магнію ^b	Змащувальна речовина	3,0	0,5
Очищена вода ^c	Гранулююча рідина	у достатній кількості	--
Разом		600,0	100,0

a Коефіцієнт перерахунку для солі адипінової кислоти на вільну основу становить 0,7911

b Додають після гранулювання

c Видаляють під час обробки

SR3 (100 мг): Склад таблеток із уповільненим вивільненням, що містять 100 мг

Компонент	Призначення	Маса (мг/таблетка)	Склад (мас. %)
Сіль сполуки формули I з адипіноюю кислотою ^a	Активна речовина	126,4 а	21,1
Мікрокристалічна целюлоза	Наповнювач	108,0	18,0
Гіпромелоза (Methocel K100LV)	Контроль вивільнення	42,0	7,0
Гіпромелоза (Methocel K4M)	Контроль вивільнення	30,0	5,0
Моногідрат лактози	Наповнювач	290,6	48,4
Стеарат магнію ^b	Змащувальна речовина	3,0	0,5
Очищена вода ^c	Гранулююча рідина	у достатній кількості	--
Разом		600,0	100,0

а Коефіцієнт перерахунку для солі адипінової кислоти на вільну основу становить 0,7911

б Додають після гранулювання

с Видаляють під час обробки

SR4: Склад таблеток із уповільненим вивільненням, що містять 100 мг

Допоміжна речовина	Призначення	Маса (мг/таблетка)	Склад (мас. %)
Сіль сполуки формули I з адипіноюю кислотою ^a	Активна речовина	126,4 а	21,1
Мікрокристалічна целюлоза ^d	Наповнювач	104,6	17,4
Гіпромелоза (Methocel K100LV)	Контроль вивільнення	210,0	35,0
Прежелатинізований крохмаль	Наповнювач	60,0	10,0
Бікарбонат натрію ^b	Агент, що сприяє проходженню через шлунок	96,0	16,0
Стеарат магнію ^b	Змащувальна речовина	3,0	0,5
Очищена вода ^c	Гранулююча рідина	у достатній кількості	--
Разом		600,0	100,0

а Коефіцієнт перерахунку для солі адипінової кислоти на вільну основу становить 0,7911

б Додають після гранулювання

с Видаляють під час обробки

д Частина додають до та частину – після гранулювання

25 мг SR: Склад таблеток із уповільненим вивільненням, що містять 25 мг

Компонент	Призначення	Маса (мг/таблетка)	Склад (мас. %)
Сіль сполуки формули I з адипіноювою кислотою ^a	Активна речовина	31,6 а	12,6
Мікрокристалічна целюлоза	Наповнювач	105,0	42,0
Гіпромелоза (Methocel K100LV)	Контроль вивільнення	25,0	10,0
Гіпромелоза (Methocel K4M)	Контроль вивільнення	25,0	10,0
Моногідрат лактози	Наповнювач	62,15	24,9
Стеарат магнію ^b	Змашувальна речовина	1,25	0,5
Очищена вода ^c	Гранулююча рідина	у достатній кількості	--
Разом		250,0	100,0

а Коефіцієнт перерахунку для солі адипінової кислоти на вільну основу становить 0,7911

б Додають після гранулювання

с Видаляють під час обробки

Приклад 2. Одержання складу IR сполуки формули I

Склад IR, що застосовується в дослідженнях згідно з прикладом 3, одержували у вигляді капсул, що містять 50 мг, зі складом, що зазначений нижче в таблиці, відповідно до протоколу Е, що наведений нижче.

Протокол Е:

Етап 1. Попередньо змішують необхідну кількість солі сполуки формули I з адипіноювою кислотою та приблизно рівну кількість силікатованої мікрокристалічної целюлози (СМКЦ).

Етап 2. Пропускають суміш, одержану на етапі 1, через підходяще сито (наприклад, 40 меш).

Етап 3. Просіюють решту СМКЦ через те ж саме сито, що використовується на етапі 2.

Етап 4. Перемішують СМКЦ, просіану на етапі 3, з сумішшю, одержаною на етапі 2, у підходящому змішувачі (наприклад, змішувачі Turbula) протягом приблизно 5 хвилин.

Етап 5. Заповнюють капсули сумішшю до досягнення необхідної маси вмісту.

Інгредієнт	Масовий склад (%)	Кількість на одиницю (мг)
Сіль сполуки формули I з адипіноювою кислотою	35,11	63,20*
Силікатована мікрокристалічна целюлоза, NF (Prosolv SMCC HD 90)	64,89	116,80
Разом	100,00 %	180,00
Капсули №2, твердий желатин, білі непрозорі	Нема даних	1 одиниця

* Сіль сполуки формули I з адипіноювою кислотою з коефіцієнтом перерахунку для солі 0,7911

Приклад 3. Дослідження відносної біодоступності лікарських форм із уповільненим вивільненням

В цілому в дослідженнях приймало участь 72 здорових дорослих випробуваних у 6 когортах (по 12 людей у когорті) і випадковим чином розподілених у когорти, які відрізняються схемою лікування, відповідно до інструкції з випадкового розподілення. Всі схеми лікування мали на увазі одноразове введення сполуки формули I. Період виведення препарату з організму між періодами лікування становив 7 днів.

Лікарські форми SR1, SR2, SR3 і SR4 оцінювали в когорті 1, когорті 2, когорті 3 та когорті 4, відповідно (див. приклад 1, у дослідженні використовують таблетки SR1, SR2, SR3, SR4 і 25 мг SR). Пацієнти отримували лікування препаратами IR і SR відповідно до перехресного планування дослідження за трьома схемами лікування:

Схема лікування А: 300 мг (6 капсул по 50 мг) лікарської форми IR (з уповільненим вивільненням), що включає сполуку формули I, вводили перорально вранці натще щонайменше 10 годин.

Схема лікування В: 300 мг (3 таблетки по 100 мг) лікарської форми SR (з уповільненим вивільненням), що включає сполуку формули I, вводили перорально вранці натще щонайменше

10 годин.

Схема лікування С: 300 мг (3 таблетки по 100 мг) лікарської форми SR, що включає сполуку формули I, вводили перорально після прийому їжі з високим вмістом жиру.

5 Пацієнти в когорті 5 отримували наступне лікування з перехресним плануванням дослідження за двома схемами лікування:

Схема лікування А: 300 мг (3 таблетки по 100 мг сполуки формули I) SR3 вводили перорально вранці натще щонайменше 10 годин.

Схема лікування В: 300 мг (3 таблетки по 100 мг сполуки формули I) SR3 вводили перорально після прийому їжі з середнім вмістом жиру.

10 Пацієнти когорти 6 отримали наступне лікування з перехресним плануванням дослідження за трьома схемами лікування:

Схема лікування А: 50 мг (2 таблетки по 25 мг сполуки формули I (25 мг SR таблетки, зазначені у прикладі 1)) вводили перорально вранці натще щонайменше 10 годин.

15 Схема лікування В: 50 мг (2 таблетки по 25 мг сполуки формули I (25 мг SR таблетки, зазначені у прикладі 1)) вводили перорально після прийому їжі з високим вмістом жиру.

Схема лікування С: 100 мг (1 таблетка по 100 мг) SR3 вводили перорально вранці натще щонайменше 10 годин.

Зразки крові для визначення концентрації у плазмі сполуки формули I відбирали у пробірки Vacutainer із бузковою кришкою (K2EDTA) на 0, 0,25, 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 12,

20 16, 24, 36 і 48 годин після введення ліків.

Зразки плазми аналізували за допомогою методу валідованого GLP, LC/MS/MS з лінійним діапазоном від 5,0 до 5000 нмоль/л. Таблиця 1 узагальнює точність й акуратність (CV%) зразків контролю якості аналізу при дослідженні зразків плазми в даній роботі.

Таблиця 1

Точність й акуратність зразків плазми контролю якості аналізу плазми

Речовина, що аналізується (Одиниця)	QC з низькою вірогідністю			QC з середньою вірогідністю			QC з високою вірогідністю		
	Theo	Точність	CV%	Theo	Точність	CV%	Theo	Точність	CV%
Сполука формули I	15,0	99,0 %	4,6 %	250	101 %	4,2%	4000	99,5 %	2,2%

CV % = коефіцієнт варіації, що виражений у відсотках;

QC = контроль якості;

Theo = теоретична або номінальна концентрація.

25

Для дослідження фармакокінетики використовували актуальний періодичний відбір зразків. Для кожного зразка з пропуском в актуальний час відбору, використовували планований час за умови, що не виникне відхилення у протоколі відбору зазначених зразків. Для аналізу даних концентрації у плазмі сполуки формули I використовували стандартні методи некомпартментної фармакокінетики із застосуванням програми Phoenix WinNonlin версії 6,0 (Pharsight Corporation, Mountain View, CA). Таким чином, C_{max}, T_{max} одержані безпосередньо з даних досліджуваної концентрації у плазмі. Константу швидкості розподілу завершальної фази (λ_z) обчислювали за допомогою логарифмічної регресії даних концентрації в завершальній стадії розподілу, а t_{1/2} обчислювали, як ln(2)/λ_z. AUC_{0-t} обчислювали з використанням логарифмічного правила трапецій для зростаючих концентрацій та логарифмічного правила трапецій для спадаючих концентрацій, а підсумкову AUC_{0-∞} обчислювали як AUC_{0-t} + C_t/λ_z. Кліренс пероральної дози (CL/F) оцінювали як Доза / AUC_{0-∞}, а об'єм завершальної фази розподілу (V_z/F) оцінювали як Доза/[AUC_{0-∞}*λ_z].

40 Логарифмічно перетворені величини C_{max} і AUC (після нормалізації дози, коли дози були різними), порівнювали між схемами лікування з введенням доз до та після прийому їжі, а також між схемами лікування з введенням лікарських форм із негайним та уповільненим вивільненням, із використанням перехресного дисперсійного аналізу (ANOVA) (постійний фактор = схема лікування, послідовність і період, випадковий вплив

45 = пацієнт (послідовність)). Встановлені скоректовані середні геометричні співвідношення C_{max} і AUC між схемами лікування (зразок = IR або введення SR натще) і відповідні 90 %

довірчі інтервали (CIs). Більше того, вивчені кореляція між спостережуваним впливом їжі з високим вмістом жирів на $AUC_{0-\infty}$, і відносна біодоступність лікарських форм SR складів (у порівнянні з капсулами IR) за допомогою графіка квантилей з використанням даних від всіх досліджуваних, які пройшли схеми лікування А, В і С у когортах з 1 по 4. Статистичний аналіз

5 проводили з використанням Phoenix WinNonlin версії 6.0.

На Фіг. 1 представлені концентрації сполуки формули I у плазмі (середнє \pm СВ) для досліджуваних у когортах з 1 по 4 із подальшою процедурою лікування А (300 мг введення IR натще), схемою лікування В (300 мг введення SR натще) і схемою лікування С (300 мг введення SR після прийому їжі з високим вмістом жиру). На Фіг. 2 показані порівняння впливу прийому їжі з високим вмістом жиру та прийому їжі з середнім вмістом жиру відносно середнього фармакокінетичного профілю при подальшому одноразовому введенні 300 мг (3 таблетки по 100 мг) таблеток SR3, що містять сполуку формули I. На Фіг. 3 представлені концентрації сполуки формули I у плазмі (середнє \pm СВ) для досліджуваних когорти 6 з подальшою схемою лікування А (2 таблетки SR по 25 мг введені натще), схемою лікування В (2 SR таблетки по 25 мг введені після прийому їжі з високим вмістом жиру) і схемою лікування С (1 таблетка SR3 100 мг введена натще).

Таблиці 2А, 2В, 3А і 3В узагальнюють середні фармакокінетичні параметри для досліджуваних у когортах з 1 по 4, відносна біодоступність (зразок = IR капсули) і вплив прийому їжі (їжі з високим вмістом жиру) для таблеток SR1-SR4 із дозуванням 100 мг. Таблиці 4А і 4В узагальнюють середні фармакокінетичні параметри досліджуваних когорти 5 і вплив прийому їжі (їжі з середнім вмістом жиру) для таблеток SR3 із дозуванням 100 мг. В таблицях 5А і 5В наведені середні фармакокінетичні параметри для досліджуваних когорти 6, стандартизована за дозою відносна біодоступність (зразок = 100 мг таблетка SR3) і вплив прийому їжі (їжі з високим вмістом жиру) для 25 мг SR таблетки.

25

Таблиця 2А

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

Таблиця 2В

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

Таблиця 3А

Когорта/Схема лікування	C _{max} (мкмоль/л)	T _{max} (год)	C _{max} /C _{12h}	t _{1/2} (год)
SR1 натще у порівнянні з IR	14,2 % (11,4 %-17,5 %)			
SR1 після прийому їжі у порівнянні з введенням натще	188 % (152 %-232 %)			
SR2 натще у порівнянні з IR	8,9 % (6,7 %-11,9 %)			
SR2 після прийому їжі у порівнянні з введенням натще	258 % (193 %-344 %)			
SR3 натще у порівнянні з IR	22,3 % (17,4 %-28,6 %)			
SR3 після прийому їжі у порівнянні з введенням натще	191 % (150 %-244 %)			
SR4 натще у порівнянні з IR	9,0 % (6,8 %-11,9 %)			
SR4 після прийому їжі у порівнянні з введенням натще	193 % (146 %-256 %)			

Величини фармакокінетичних параметрів являють собою середнє ± SD і середню геометричну величину за виключенням T_{max}, де представлена медіана (довірчий інтервал 90 %).

Таблиця 3В

Когорта/Схема лікування	AUC _{0-t} (мкмоль/л*год)	AUC _{0-∞} (мкмоль/л*год)	CL/F (л/год)
Середня геометрична величина відносної біодоступності та 90 % довірчий інтервал			
SR1 натще у порівнянні з IR	34,1 % (31,3 %-37,0 %)	36,1 % (33,3 %-39,2 %)	
SR1 після прийому їжі у порівнянні з введенням натще	191 % (176 %-208 %)	181 % (167 %-196 %)	
SR2 натще у порівнянні з IR	22,4 % (18,3 %-27,4 %)	26,0 % (21,6 %-31,3 %)	
SR2 після прийому їжі у порівнянні з введенням натще	250 % (204 %-306 %)	218 % (181 %-262 %)	
SR3 натще у порівнянні з IR	45,4 % (39,6 %-52,0 %)	47,5 % (41,9 %-53,9 %)	
SR3 після прийому їжі у порівнянні з введенням натще	151 % (132 %-173 %)	145 % (128 %-164 %)	
SR4 натще у порівнянні з IR	26,9 % (21,6 %-33,4 %)	28,5 % (23,2 %-35,1 %)	
SR4 після прийому їжі у порівнянні з введенням натще	213 % (171 %-264 %)	215 % (172 %-268 %)	

Величини фармакокінетичних параметрів являють собою середнє ± SD і середню геометричну величину за виключенням T_{max}, де представлена медіана (довірчий інтервал 90 %).

Таблиця 4А

Когорта/Схема лікування	n	C _{max} (мкмоль/л)	T _{max} (год)	C _{max} /C _{12h}	t _{1/2} (год)
Когорта 5					
300 мг SR3 (натще)	12	0,619 ± 0,41 0,523	1,75 (0,50-4,0)	22,8 ± 16,7 17,8	7,7 ± 5,2 6,2
300 мг SR3 (їжа з середнім вмістом жиру)	12	0,875 ± 0,47 0,764	2,5 (1,5-6,0)	40,6 ± 22,7 31,2	3,6 ± 2,0 3,3
Середня геометрична величина відносної біодоступності та 90 % довірчий інтервал					
SR3 після прийому їжі у порівнянні з введенням натще		146 % (105 %-202 %)			

Величини фармакокінетичних параметрів являють собою середнє ± SD і середню геометричну величину за виключенням T_{max}, де представлена медіана (довірчий інтервал 90 %).

Таблиця 4В

Когорта/Схема лікування	AUC _{0-t} (мкмоль/л*год)	AUC _{0-∞} (мкмоль/л*год)	CL/F (л/год)
Когорта 5			
300 мг SR3 (натще)	2,46 ± 1,13 2,23	2,58 ± 1,12 2,36	251 ± 105 230
300 мг SR3 (їжа з середнім вмістом жиру)	2,98 ± 1,34 2,72	3,02 ± 1,35 2,76	215 ± 94,2 196
Середня геометрична величина відносної біодоступності та 90 % довірчий інтервал			
SR3 після прийому їжі у порівнянні з введенням натще	122 % (102 %-146 %)	117 % (99,9 %-137 %)	

Величини фармакокінетичних параметрів являють собою середнє ± SD і середню геометричну величину за виключенням T_{max}, де представлена медіана (довірчий інтервал 90 %).

Таблиця 5А

Когорта/Схема лікування	n	C _{max} (нмоль/л)	T _{max} (год)	C _{max} /C _{12h}	t _{1/2} (год)
Когорта 6					
2 × 25 мг SR3 (натще)	12	55,1 ± 30,3 48,0	1,3 (0,50-4,0)	NR	4,0 ± 2,6 3,4
2 × 25 мг SR3 (їжа з високим вмістом жиру)	12	80,3 ± 27,3 76,7	3,0 (1,5-6,0)	NR	2,2 ± 0,4 2,2
1 × 100 мг SR3 (натще)	11	174 ± 69,5 161	1,8 (0,50-4,0)	NR	3,0 ± 1,3 2,7
Середня геометрична величина відносної біодоступності та 90 % довірчий інтервал					
2 × 25 мг SR3 після прийому їжі у порівнянні з введенням натще		160 % (129 %-199 %)			
2 × 25 мг SR3 у порівнянні з 1 × 100 мг SR3 (натще)		58,7 % (46,9 %-73,5 %)			

NC = не обчислювали через значну кількість не узгодженого T_{last} у досліджуваних між схемами лікування; NR = не представлено, тому що значна кількість величин C_{12год} знаходилася нижче межі кількісного виявлення. Величини фармакокінетичних параметрів являють собою середнє ± SD і середню геометричну величину за виключенням T_{max}, де представлена медіана (довірчий інтервал 90 %).

i) Статистичне порівняння стандартизоване за дозою.

Таблиця 5В

Когорта/Схема лікування	AUC0-t AUC0-∞ (нмоль/л*год) (нмоль/л*год)		CL/F (л/год)
Когорта 6			
2 × 25 мг SR3 (натще)	205 ± 103 183	243 ± 99,9 226	429 ± 167 400
2 × 25 мг SR3 (їжа з високим вмістом жиру)	333 ± 104 319	376 ± 94,6 366	253 ± 57,7 247
1 × 100 мг SR3 (натще)	671 ± 230 639	704 ± 230 673	280 ± 81,5 268
Середня геометрична величина відносної біодоступності та 90 % довірчий інтервал			
2 × 25 мг SR3 після прийому їжі у порівнянні з прийомом натще	174 % (150 %-202 %)	158 % (138 %-182 %)	
2 × 25 мг SR3 у порівнянні з 1 × 100 мг SR3 (натще)	NC	66,1 % ⁱ⁾ (57,5 %-75,9 %)	

NC = не обчислювали через значну кількість не узгодженого T_{last} у досліджуваних між схемами лікування;
 NR = не представлено, тому що значна кількість величин C_{12год} знаходилася нижче межі кількісного виявлення.
 Величини фармакокінетичних параметрів являють собою середнє ± SD і середню геометричну величину за виключенням T_{max}, де представлена медіана (довірчий інтервал 90 %).

i) Статистичне порівняння стандартизоване за дозою.

- 5 Середні фармакокінетичні профілі після одноразового введення натще капсул IR у дозі 300 мг були подібними між досліджуваними в когортах з 1 по 4 (Фіг. 1). У порівнянні з лікарською формою IR після одноразового прийому натще лікарських форм SR1-SR4 (3 × 100 мг таблетки), значення медіани T_{max} у досліджуваній плазмі помірно продовжені (на від 0,3 до 1,5 годин) зі значно зменшеним середнім значенням C_{max} (верхні межі 90 % довірчого інтервалу для співвідношень середніх геометричних величин C_{max} становили <30 %), що свідчить про
- 10 зниження швидкості абсорбції сполуки формули I, в SR таблетках. Помітне середнє виведення

$t_{1/2}$, що мало місце у завершальній фазі, було значно довше, в діапазоні від 7,3 до 11 годин для лікарських форм SR1-SR4, у порівнянні з приблизно 2 годинами для капсул IR, і вказує на те, що системне усунення сполуки формули I, ймовірно, обмежено швидкістю її поглинання, яка продовжується в термінальній стадії виведення. В результаті низької C_{max} та тривалого виведення $t_{1/2}$, співвідношення $C_{max}/C_{12\text{год}}$ були значно нижче для таблеток SR у порівнянні з капсулою IR в одних і тих самих досліджуваних пацієнтів. Геометричні середні відношення $C_{max}/C_{12\text{год}}$ склали 11,6; 8,6; 19,3 і 8,9 відповідно для таблеток SR1, SR2, SR3, SR4 у порівнянні з від 112 до 162 для капсул IR, що приймаються натще.

При введенні натще таблетки SR4 показали зменшення відносної біодоступності у порівнянні з капсулами IR, що приймаються одними й тими самими пацієнтами. Відсоткові відношення середніх геометричних величин C_{max} (90 % довірчий інтервал) склали 14,2 % (11,4 % -17,5 %), 8,9 % (6,7 % -11,9 %), 22,3 % (17,4 % -28,6 %) і 9,0 % (6,8 % -11,9 %) для SR1, SR2, SR3 і SR4 відповідно. Відсоткові співвідношення середніх геометричних величин $AUC_{0-\infty}$ (90 % довірчий інтервал) склали 36,1 % (33,3 % -39,2 %), 26,0 % (21,6 % -31,3 %), 47,5 % (41,9 % - 53,9 %) і 28,5 % (23,2 % -35,1 %) для SR1, SR2, SR3 і SR4, відповідно. SR3 і SR1 продемонстрували кращий та другий кращий результати відносної біодоступності, відповідно, серед випробуваних лікарських форм SR.

Дозування в стані натще, змінність між пацієнтами, виміряна відсотковим коефіцієнтом змінності (CV%) вмісту речовини у плазмі крові була значно вище для гастроретентивної лікарської форми SR4, але порівняння серед 3 відповідних SR таблеток, призначених для всмоктування в кишечнику. Змінність між пацієнтами CV% для 100 мг SR1 таблетки склали 39 % і 33 % для C_{max} і $AUC_{0-\infty}$ відповідно. Змінність між пацієнтами CV% для 100 мг SR2 таблетки склали 50 % і 37 % для C_{max} і $AUC_{0-\infty}$ відповідно. Змінність між пацієнтами CV% для 100 мг SR3 таблетки склали 43 % і 29 % для C_{max} і $AUC_{0-\infty}$ відповідно. Змінність між пацієнтами CV% для 100 мг SR4 таблетки склали 83 % і 73 % для C_{max} і $AUC_{0-\infty}$ відповідно. При об'єднанні всіх досліджуваних пацієнтів когорт з 1 по 5 (n=59), яким вводили 300 мг IR натще, змінність між пацієнтами CV% склали 49 % і 39 % для C_{max} і $AUC_{0-\infty}$, відповідно, що порівняно зі значеннями CV% , що мали місце при дослідженні SR1, SR2 і SR3.

Позитивний вплив прийому їжі мав місце для всіх досліджуваних лікарських форм SR у дозуванні на рівні 300 мг (3 × 100 мг). Введення після прийому їжі з високим вмістом жиру призводить до збільшення середніх геометричних величин C_{max} і $AUC_{0-\infty}$ на 88 % і 81 %, відповідно, для SR1; на 158 % і 118 %, відповідно, для SR2; на 91 % і 45 %, відповідно, для SR3; і на 93 % і 115 %, відповідно, для SR4. Вплив прийому їжі з середнім вмістом жиру був помірним у порівнянні з прийомом їжі з високим вмістом жиру, що підтверджується даними дослідження SR3 в когорті 5. Для SR3, значення C_{max} і $AUC_{0-\infty}$ збільшувались відповідно на 46 % і 17 % при введенні після прийому стандартизованої їжі з середнім вмістом жиру. Введення разом із їжею суттєво не робило вплив на змінність між пацієнтами CV% вмісту в плазмі сполуки формули I, відносно SR1, SR2 і SR3, які являють собою лікарські форми SR, призначені для всмоктування в кишечнику. Для SR4, яка є гастроретентивною лікарською формою, змінність між пацієнтами CV% вмісту речовин у плазмі для SR4, який являє собою гастроретентивний SR, помітно знижується з супутнім прийомом їжі з високим вмістом жиру.

У даній роботі також досліджували стандартизовану за дозою відносну біодоступність 25 мг SR таблетки у порівнянні з 100 мг SR3 таблеткою. Для досліджуваних пацієнтів когорти 6, стандартизовані за дозою відсоткові співвідношення середніх геометричних величин C_{max} і $AUC_{0-\infty}$ при схемі лікування 2 × 25 мг SR3 склали 59 % і 66 %, відповідно, у порівнянні з введенням натще 1 × 100 мг SR3. Тим не менш, внаслідок надлінійної залежності дози від експозиції сполуки формули I, відносна біодоступність 25 мг SR таблетки могла бути занижена. Для дози 2 × 25 мг SR після прийому їжі з високим вмістом жиру, C_{max} і $AUC_{0-\infty}$ сполуки формули I, збільшувались на 60 % і 58 % відповідно.

При оцінці чотирьох лікарських форм SR, спостережуване помітне виведення $t_{1/2}$ було порівняне, і відношення C_{max}/C_{12h} після введення натще одноразової дози (яке використовується як приблизне для відношення P / T при введенні 2 рази на добу) були подібні між SR1, SR2, SR4 і (~ у 10 разів) і відносно вище у SR3 (~ у 20 разів). В цілому, всі чотири лікарські форми SR показали значно більш плоский фармакокінетичний профіль у порівнянні з капсулою IR, що є важливою метою при уповільненому вивільненні. Біодоступність лікарських засобів, що вводяться перорально, може бути визначена за швидкістю та ступенем абсорбції лікарського засобу в системному кровоотоці. Зниження швидкості абсорбції лікарського засобу обмеженою швидкістю вивільненням лікарського засобу з лікарської форми є бажаною вимогою до лікарської форми з уповільненим вивільненням. Таким чином, для лікарських форм SR тривалість всмоктування сполуки формули I, що виміряна за допомогою площі, обмеженої

кривою AUC_{0-∞} плазми, використовується як первинна кінцева точка для оцінки відносної біодоступності. Таким чином, середні значення відносної біодоступності практично однакові між SR2 (26 %) і SR4 (29 %), будучи трохи нижче, ніж у SR1 (36 %). Краща відносна біодоступність спостерігалась у SR3 (48 %). Результати відповідають профілям розчинення *in vitro*, що були отримані до проведення даного дослідження.

Помітна зворотня кореляція між впливом прийому їжі та відотною біодоступністю для лікарських форм SR. В середньому при прийомі ліків після прийому їжі з високим вмістом жиру, вплив прийому їжі, виміряний збільшенням AUC_{0-∞}, досягав найбільшого значення для SR2 (118 %) і SR4 (115 %), який був нижче, ніж у SR1 (81 %). Найменший вплив прийому їжі спостерігався в SR3 (45 %). Зазначене співвідношення також є помітним при об'єднанні даних, отриманих від всіх досліджуваних пацієнтів. Квантильний графік, що побудований з використанням об'єднаних індивідуальних даних (розділений на 5 частин із 9 пацієнтами в кожній частині) свідчить, що вплив прийому їжі був більш значим (> 2-кратне збільшення AUC) для пацієнтів із відотною біодоступністю менше 35 % незалежно від лікарської форми. Вплив прийому їжі був помірним (збільшення AUC на ~ 50 % або менше) для пацієнтів із відотною біодоступністю більше 40 % незалежно від лікарської форми. SR3 забезпечує середню відносну біодоступність 48 %, що ймовірно, пов'язане з помірним впливом прийому їжі. Справді, коли таблетки SR3 (3 × 100 мг) приймали після прийому їжі з середнім вмістом жиру (яка є більш типовим щоденним раціоном), спостережуване підвищення середнього геометричного AUC_{0-∞} склало лише 17 %, що свідчить про те, що зазначена лікарська форма може бути введена без урахування прийому їжі з середнім або низьким вмістом жиру. З позиції запобігання суттєвого впливу прийому їжі, SR3 перевершує інші лікарські форми.

Приклад 4. Клінічні результати стадії 2а у пацієнтів з активним ревматоїдним артритом (RA)

У перші 28 днів частини дослідження здійснювали вибір перспективної дози, яка обумовлює вибір дози для 3-місячної другої частини дослідження. Друга частина дослідження являла собою рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження (розкрите організаторам дослідження) з тривалістю лікування протягом 84 днів. Шістдесят досліджуваних пацієнтів відібрані випадковим чином серед тієї самої сукупності, що і в частині 1: єдина когорта з п'ятьма паралельними когортами, які відрізняються схемою лікування по 12 пацієнтів у кожній: 100 мг SR3 таблетки BID (два рази на добу); 300 мг (3 × 100 мг SR3 таблетки) QD (один раз на добу); 200 мг (2 × 100 мг SR3 таблетки) BID; 600 мг (6 × 100 мг SR3 таблетки) QD; і плацебо. Дані за інтервалом часу узгоджені з ACR (Американський коледж ревматології) 2013 (n = 40 пацієнтів, що повністю пройшли дослідження до 84 дня). Показники ACR протягом 3 місяців знову показані в таблиці 6. Показники ACR для 600 мг QD являють собою нові результати, які порівнюються з іншими інгібіторами JAK, дозволеними для лікування ревматоїдного артриту. Наприклад, дозволений до застосування засіб на основі тофацинібу цитрату (5 мг BID) показав значно більш низькі показники ACR через 3 місяці: 59 % (ACR20), 31 % (ACR50), і 15 % (ACR70) (табл.5 XELJANZ® - таблетки з позначенням тофацинібу цитрату).

Таблиця 6

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

Відсоткова зміна вмісту гемоглобіну відносно вихідного рівня також була вивчена для кожної схеми застосування (Фіг. 4). Як можна побачити на Фіг. 4, доза 200 мг BID показала зниження відносно вихідного рівня у порівнянні з іншими дозами, які мали тенденцію знаходитися поблизу до рівня плацебо. Наприклад, доза 600 мг QD не показала подібну негативну тенденцію, як показала доза BID. Тим не менш, як можна побачити в таблиці 6, одноразова добова доза (600 мг QD) не робить негативного впливу в порівнянні з BID дозами. Даний факт вказує на те, що одноразова добова доза (наприклад, 600 мг QD) може досягнути максимальної ефективності, не викликаючи побічних ефектів, таких як анемія. Як показано на Фіг. 4 і таблиці 6, доза 600 мг QD має надійну ефективність з несуттєвою зміною рівня гемоглобіну.

Вважається, що зазначений профіль ефективності/побічний ефект може бути обумовлений дозою QD, що забезпечує максимальне проведення сигналу JAK1 (пов'язане з ефективністю) з низьким інгібуванням JAK2 на спаді фармацевтичної активності, а передача сигналу JAK2 пов'язана з гемопоезом. Зазначена гіпотеза підтверджується даними фармакокінетики інгібування похідних JAK1 (ІЛ-6) і JAK2 (ТРО) щодо сполуки, яка відноситься до формули, при

- різних дозах (таблиця 7). Зокрема, доза QD 600 мг показала аналогічний середній показник інгібування ІЛ-6 у порівнянні з 200 мг BID і 400 мг BID дозах (61 % проти 64 % і 69 %), але виявилася нижче показника інгібування ТРО на спаді фармацевтичної активності у порівнянні з дозами 200 мг BID і 400 мг BID (4 % проти 13 % і 16 %). Показник інгібування ІЛ-6 на спаді фармацевтичної активності для дози 600 мг QD також нижче показника інгібування ІЛ-6 на спаді фармацевтичної активності для доз 200 мг BID і 400 мг BID, що каже про можливе послаблення інфекції при дозі QD.

Таблиця 7

Схема застосування	Середня величина показника інгібування ІЛ-6	Показник інгібування ІЛ-6 на спаді фармацевтичної активності	Середня величина показника інгібування ТРО	Показник інгібування ТРО на спаді фармацевтичної активності
100 мг QD	30 %	7 %	7 %	<1 %
200 мг QD	39 %	11 %	11 %	<1 %
300 мг QD	47 %	16 %	18 %	1 %
600 мг QD	61 %	31 %	36 %	4 %
100 мг BID	44 %	22 %	11 %	2 %
200 мг BID	64 %	52 %	24 %	13 %
400 мг BID	69 %	56 %	33 %	16 %

- Приклад 5. Результати клінічних випробувань у хворих на бляшкоподібний псоріаз
- Подвійне сліпе (розкрите організаторам дослідження), рандомізоване, плацебо-контрольоване дослідження було проведене приблизно серед 48 пацієнтів, досліджуваних протягом 28 днів. Критерії виконання дослідження включали: активний бляшкоподібний псоріаз, спостережуваний щонайменше 6 місяців; площа поверхні тіла (BSA), що уражена бляшками псоріазу ≥ 5 %; площа псоріазу та показник індексу важкості (PASI) ≥ 5 ; показник фіксованої загальної оцінки лікаря (sPGA) ≥ 3 ; відсутність адекватної відповіді на місцеве лікування; перспективні розробки сприяють прискореному розвитку між дозами з консервативною оцінкою безпеки. Досліджувані розділені на чотири когорти по 12 пацієнтів у кожній (9 експериментальних і 3 плацебо), із зростанням від 100 мг QD до 200 мг QD до 200 мг BID до 600 мг QD. Як тільки четвертий пацієнт (когорта з 3 активних і 1 плацебо) завершував 28-денне введення без небажаних явищ із оцінкою в 3 бали або більше AE, наступній когорті з 12 пацієнтів призначали схему лікування з наступною найбільшою дозою, у той час як перші 4 пацієнта із зазначеної когорти пройдуть лікування протягом 28 днів, 1-а когорта є заповненою.
- Випадковим чином відібрано 60 пацієнтів із псоріазом від слабкого до важкого ступеня. Досліджували п'ять когорт, які відрізняються за схемою лікування: плацебо, 100 мг QD, 200 мг QD, 200 мг BID і 600 мг QD. Використовували метод послідовного підбору, із збільшенням від найнижчої дози до найвищої, після закінчення кожного 28 денного дослідження чотирьох пацієнтів, що отримували попередню дозу. Результати 28 денного дослідження показані в таблиці 8 (PASI 50 являє собою індекс площі та важкості псоріазу). Зазначений показник PASI 50 81,8 % для дози 600 мг QD не має аналогів у порівнянні з іншими інгібіторами JAK, що розроблені для лікування псоріазу. Наприклад, доза 5 мг тофацитинібу (також відомого як тасоцитиніб) показала низький показник PASI 50 65,3 % після 12 тижнів [опубліковано на <http://press.pfizer.com> від 10/7/2010]. Доза тофацитинібу 5 мг є рівнем дози, що дозволена для лікування ревматоїдного артрити з метою дотримання заходів безпеки в США.

Таблиця 8

	Плацебо	100 мг BID	200 мг QD	200 мг BID	600 мг QD
% Середня зміна sPGA	-12,5 %	-22,2 %	-29,4 %	-35,2 %	-42,4 %
% sPGA (чисте або мінімальне)	0	11,1 %	22,2 %	33,3 %	45,5 %
% PASI 50	8,3 %	22,2 %	66,7 %	44,4 %	81,8 %

Приклад 6. Стадія II відкритого дослідження у пацієнтів із мієлофіброзом

У зазначеному дослідженні приймали пацієнтів у віці ≥ 18 років із діагнозом первинний мієлофіброз (PMF) або мієлофіброз на фоні справжньої поліцитемії MF або мієлофіброз на фоні есенціальної тромбоцитемії (JAK2V617F позитивний або негативний статус мутації), із вмістом тромбоцитів $\geq 50 \times 10^9 / \text{л}$, рівнем гемоглобіну $\geq 8,0$ г/дл (дозволяли переливання для досягнення зазначених рівнів), що знаходяться на проміжному 1 або більш високому рівні згідно з критеріями DIPSS та пальпуючою селезінкою або попередньою спленектомією. Оцінювали три когорти, які відрізняються за дозами: (1) 100 мг таблетки SR3 BID, (2) 200 мг (2 x 100 мг таблетки SR3) BID; і (3) 600 мг (6 x 100 мг таблеток SR3) QD. На Фіг. 5 (а) - (б) показані проміжні результати щодо частки пацієнтів зі зменшенням ≥ 50 % до загального балу симптомів (TSS) у кожній когорті згідно з модифікованою електронною формою-щоденником оцінки симптомів мієлофіброзу (MFSAF) v3,0 на 12 тижні у порівнянні з початковим рівнем (модифікована MFSAF v3,0 включає 19 питань, що оцінюють симптоми, пов'язані з мієлофіброзом, за шкалою від 0 (відсутній) до 10 (гірший можливий стан). На Фіг. 5 (а) показана частка пацієнтів, що мають зниження на ≥ 50 % за TSS на 12 тижні в когортах досліджуваних доз (100 мг BID, 200 мг BID, і 600 мг QD) (пацієнтів, які припинили прийом до 12 тижня, вважали такими, що не досягли лікувального ефекту). На Фіг. 5 (б) показана відсоткова зміна TSS на 12-му тижні відносно початкового рівня в когортах досліджуваних доз (100 мг BID, 200 мг BID, і 600 мг QD) (включені тільки пацієнти, про яких були дані про початковий стан і стан на 12 тижні). На Фіг. 6 (а) показаний середній рівень гемоглобіну (г/дл) протягом всього часу дослідження когорт досліджуваних доз (100 мг BID, 200 мг BID, і 600 мг QD) (проміжні результати дослідження для всіх пацієнтів). На Фіг. 6 (б) показаний середній рівень гемоглобіну (г/дл) протягом всього часу дослідження когорт досліджуваних доз (100 мг BID, 200 мг BID, і 600 мг QD) через 48 тижнів. На Фіг. 6 (с) показаний середній рівень гемоглобіну (г/дл) протягом всього часу дослідження когорти досліджуваної дози через 48 тижнів як середнє значення для когорт досліджуваних доз у порівнянні з досліджуваними, яким вводили плацебо або руксолітиніб (руксолітиніб вводили згідно з маркуванням Jakafi®). Дані показують збільшення рівня гемоглобіну для дози 600 мг QD. На завершення, наступна таблиця 9 показує проміжні результати гематологічної лабораторії (нові та прогресування захворювання) для кожної когорти досліджуваної дози. Таблиця 9а показує результати гематологічної лабораторії (нові та прогресування захворювання) для кожної когорти досліджуваної дози після тривалого курсу лікування.

Таблиця 9

Подія n/N %	100 мг BID	200 мг BID	600 мг QD
Тривалість курсу лікування (діапазон)	102,5 (23,0, 376,0)	169,0 (22,0, 339,0)	16,0 (1,0, 196,0)
Анемія, ступінь 3	3/9 (33,3)	12/42 (28,6)	2/29 (6,9)
Тромбоцитопенія ступінь 3	4/9 (44,4)	12/44 (27,3)	1/29 (3,4)
ступінь 4	0/9 (0)	2/45 (4,4)	0/29 (0)

Таблиця 9а

Подія n/N %	100 мг BID (N=10)	200 мг BID (N=45)	600 мг QD (N=32)
Тривалість курсу лікування, медіана (діапазон)	102,0 (23,519)	254,0 (22,535)	192,0 (28,343)
Анемія, ступінь 3	3/10 (30,0)	19/45 (42,2)	8/32 (25,0)
Тромбоцитопенія ступінь 3	4/10 (40,0)	13/45 (28,9)	4/32 (12,5)
ступінь 4	0/10 (0,0)	3/45 (6,7)	1/32 (3,1)

Приклад А: Дослідження JAK-кінази in vitro

Сполуку формули I згідно з даним описом випробували на інгібуючу активність до JAK мішеней згідно з наступним дослідженням in vitro, [викладеним в огляді Park et al., Analytical Biochemistry 1999, 269, 94-104]. Каталітичні області JAK1 людини (а.к. 837-1142) і JAK2 (а.к. 828-1132) з N-кінцевою гістидиновою міткою експресовані за допомогою бакуловірусу в клітинах комарів та очищені. Каталітичну активність JAK1 і JAK2 досліджували шляхом вимірювання фосфорилування біотинільованого пептиду. Фосфорильований пептид детектували методом

гомогенної флуоресценції з тимчасовою роздільною здатністю (HTRF). IC50S сполук визначали для кожної кінази в 40 мкл реакційної суміші, яка містить фермент, АТФ і 500 нмоль/л пептиду в 50 ммоль/л Tris (pH 7,8) буферу з 100 ммоль/л NaCl, 5 ммоль/л DTT і 0,1 мг / мл (0,01 %) БСА. Для визначення IC50 в 1 ммоль/л, концентрація АТФ в реакційній суміші становила 1 ммоль/л.

5 Реакцію проводили при кімнатній температурі протягом 1 год, а потім зупиняли 20 мкл 45 ммоль/л EDTA, 300 нмоль/л SA-APC, 6 нмоль/л Eu-PY20 в аналітичному буфері (Perkin Elmer, Boston, MA, США). Зв'язування з антитілом, яке мічене європієм, проводили протягом 40 хвилин і вимірювали сигнал HTRF на планшет-рідері Fusion (Perkin Elmer, Boston, MA, США). Сполука формули І та сіль адипінової кислоти мали IC50 для JAK1 \leq 5 нмоль/л (виміряної при

10 концентрації АТФ 1 ммоль/л) при співвідношенні JAK2/JAK1 > 10 (виміряної при концентрації АТФ 1 ммоль/л).

Приклад В: Дослідження на клітинах

Лінії ракових клітин, що залежать від цитокінів і, відповідно, від передачі сигналу JAK/STAT, під час росту, висіювали в концентрації 6000 клітин на ямку 96-ямкового планшета та вирощували на середовищі RPMI 1640, що містить 10 % FBS і 1 нг/мл відповідного цитокіну.

15 Сполуки додавали клітинам у суміші середовища та диметилсульфоксиду (DMSO) (кінцева концентрація 0,2 % DMSO) та інкубували протягом 72 годин при 37 °C, 5 % CO2. Вплив сполуки на життєздатність клітин оцінювали за допомогою люмінесцентного аналізу життєздатності клітин CellTiter-Glo (Promega) із подальшим кількісним визначенням TopCount (Perkin Elmer, Boston, MA, США). Потенційні побічні впливи сполук визначали паралельно з використанням клітинної лінії, що не керується JAK, застосовуючи ті самі методи дослідження. Всі експерименти, як правило, виконували у двох повторностях.

Вищезазначені клітинні лінії також можуть бути використані для вивчення впливу сполук на фосфорилування JAK кіназ або можливих нисхідних субстратів, таких як STAT білки, Akt, Shp2 або Erk. Зазначені дослідження можуть бути виконані після дефіциту цитокінів протягом ночі, з подальшою короткою попередньою інкубацією зі сполукою (2 години або менше) та стимуляторами цитокінів приблизно протягом 1 години або менше. Білки екстрагували з клітин і досліджували за допомогою методів, що добре відомі в даній області техніки, включаючи вестерн-блоттинг або ІФА з використанням антитіл, здатних відрізнити фосфорильований білок від загального. У зазначених експериментах можна використовувати звичайні або ракові клітини для дослідження активності сполук на біологічне виживання пухлинних клітин або на медіатори запального захворювання. Наприклад, беручи до уваги останнє, цитокіни, такі як IL-6, IL-12, IL-23, або IFN можуть бути використані для стимуляції активації JAK, що призводить до фосфорилування STAT білка(ів) і, можливо, транскрипційних профілів (визначають за допомогою матриць або технології кількісної ПЛР) або одержання і/або секреції білків, таких як IL-17. Здатність сполук інгібувати зазначені опосередковані впливи цитокінів може бути виміряна з використанням загальних методів, що відомі фахівцям у зазначеній області техніки.

Сполуки, що відповідають даному опису, можуть також бути вивчені на клітинних моделях, призначених для кількісного визначення їх активності й активності проти мутантних JAK, наприклад, мутація JAK2V617F зустрічається при мієлоїдних проліферативних порушеннях. У зазначених дослідженнях часто використовуються цитокін-залежні клітини гематологічної лінії (наприклад, BaF/3), в яких ектопічно експресуються JAK кінази мутантного та немутантного типів [James, C., et al. Nature 434:1144-1148; Staerk, J., et al. JBC 280:41893-41899]. Граничні значення включають вплив сполук на виживання клітин, проліферацію та фосфорильовані JAK, STAT, Akt або Erk білки.

Може бути визначена активність інгібування проліферації Т-клітин, деяких сполук, що відповідають даному опису. Такий аналіз може розглядати аналіз вторинної цитокін-індукованої проліферації (тобто JAK), а також спрощений аналіз супресії імунітету або інгібування активації імунітету. Далі наводиться короткий опис можливих методів реалізації зазначених досліджень.

50 Мононуклеарні клітини периферійної крові (РВМС) одержували зі зразків суцільної крові людини за допомогою методу розділення з використанням фіколу та гіпаку, а Т-клітини (фракція 2000) одержували елююванням зі зразків РВМС. Т-клітини, тільки що виділені від людини, можна підтримувати в культуральному середовищі (RPMI 1640, що доповнена 10 % фетальною бичачою сироваткою, 100 од/мл пеніциліном, 100 мкг/мл стрептоміцином) при щільності 2×10^6

55 клітин/мл при 37 °C до 2 днів. Для проведення дослідження проліферації клітин, що стимульована IL-2, Т-клітини спочатку обробляють фітогемоглютиніном (РНА) у кінцевій концентрації 10 мкг/мл протягом 72 год. Після одноразового промивання, висіювали в концентрації 6000 клітин/ямка на 96-ямкові планшети й обробляли сполуками в різних концентраціях в культуральному середовищі у присутності 100 ОД/мл IL-2 людини (ProSpec-Tany TechnoGene; Rehovot, Ізраїль). Планшети інкубували при 37 °C протягом 72 год, а індекс

проліферації оцінювали за допомогою люмінесцентних реагентів CellTiter- Glo згідно з рекомендаціями, запропонованими виробником (Promega; Madison, WI, США).

Приклад С: Протипухлинна ефективність *in vivo*

Сполуки, що відповідають даному опису, можуть бути досліджені на моделі ксенотрансплантату пухлини людини у мишей з порушенням імунітету. Наприклад, може бути використаний онкогенний варіант лінії клітин плазмацитоми INA-6 для підшкірної інюкуляції мишей SCID [Burger, R., et al. Hematol J. 2:42-53, 2001]. Тварин із пухлиною випадковим чином розподіляли за групами, які відносяться до лікарського засобу або носія, і вводили їм різні дози сполуки довільним числом звичайних способів, включаючи пероральне, інтраперитонеальне введення або безперервну інфузію з використанням імплантованих насосів. Ріст пухлини відмічали протягом всього часу дослідження за допомогою штангенциркуля. Більше того, зразки пухлин могли бути зібрані у будь-який момент після початку лікування для дослідження, опис якого представлений вище (Приклад В), щоб оцінити вплив сполуки на активності JAK та подальшу передачу сигналу. Більше того, селективність сполуки(сполук) могла бути оцінена за допомогою моделей пухлинних ксенотрансплантатів, таких як моделі пухлини K562, які залежні від інших відомих кіназ (наприклад, Bcr-Abl).

Приклад D: Визначення відповіді гіперчутливості уповільненого типу при контакті зі шкірою мишей

Сполуки, що відповідають даному опису, також можуть бути випробувані на їх вплив (інгібування мішеней JAK) на моделі дослідження гіперчутливості уповільненого типу мишачих залежних Т-клітин. Відповідь гіперчутливості уповільненого типу на контакт зі шкірою мишей вважається достовірною моделлю клінічного контактного дерматиту та інших опосередкованих Т-лімфоцитами імунних захворювань шкіри, таких як псоріаз (Immunol Today. 1998 Jan;19(1):37-44). Гіперчутливість уповільненого типу мишей має множину спільних властивостей з псоріазом, включаючи імунним інфільтратом, що супроводжується збільшенням запальних цитокінів і гіперпроліферацією кератиноцитів. Більше того, багато класів препаратів, які є ефективними при лікуванні псоріазу в клініці, також є ефективними інгібіторами відповіді гіперчутливості уповільненого типу у мишей [Agents Actions. 1993 Jan;38(1-2):116-21].

У дні 0 і 1, мишей лінії Balb/c сенсibiliзували місцевим нанесенням антигена 2,4-динітрофторбензолу (DNFB) на їх поголений живіт. На п'ятий день вимірювали товщину вух за допомогою інженерного мікрометра. Зазначене вимірювання записували та використовували як вихідний стан. Обидва вуха тварин потім алергізували за допомогою місцевого нанесення DNFB загалом 20 мкл (10 мкл на внутрішню сторону вушної раковини та 10 мкл на зовнішню сторону вушної раковини) в концентрації 0,2 %. З двадцять четвертої по сімдесят другу годину після алергізації знову вимірювали товщину вух. Схему лікування випробуваними сполуками призначали протягом фаз сенсibiliзації й алергізації (за добу -1 до алергізації та протягом 7 діб після) або до та під час фази алергізації (зазвичай вдень від 4 до 7 діб). Лікування випробуваними сполуками (у різній концентрації) являло собою або системне введення, або місцеве (місцеве застосування при лікуванні вух). Ефективність випробуваних сполук реєстрували зменшенням припухлості вуха у порівнянні зі станом із відсутністю лікування. Сполуки, що викликають зменшення на 20 % або більше, розглядали як ефективні. У деяких дослідженнях мишей алергізували, але не сенсibiliзували (негативний контроль).

Інгібуючий вплив (інгібування активації шляхів JAK-STAT) випробуваних сполук може бути підтверджений імуногістохімічним аналізом. Активація шляху JAK-STAT призводить до утворення та транслокації функціональних транскрипційних факторів. Більше того, приплив імунних клітин і збільшення проліферації кератиноцитів повинні також забезпечити унікальний профіль виражених змін вуха, які могли бути досліджені та виражені кількісно. Фіксовані формаліном і затоплені парафіном вуха (зібрані після фази алергізації на моделі уповільненої гіперчутливості) піддавалися імуногістохімічному дослідженню з використанням антитіл, що специфічно взаємодіють з фосфорильованими STAT3 (клон 58E12, Технології сигнальної системи клітини). Вуха мишей оброблювали випробуваними сполуками, базовим розчинником, або дексаметазоном (клінічно ефективним при лікуванні псоріазу) або залишали без обробки, і порівнювали на моделі гіперчутливості уповільненого типу. Випробувані сполуки та дексаметазон можуть призводити до подібних транскрипційних якісних і кількісних змін, як випробувані сполуки, так і дексаметазон здатні зменшити кількість клітинного інфільтрату. Як системне, так і місцеве застосування випробуваних сполук може призводити до інгібуючих ефектів, тобто зниження кількості клітинного інфільтрату й інгібування транскрипційних змін.

Приклад E: Протизапальна активність в умовах *in vivo*

Сполуки, що відповідають даному опису, можуть бути досліджені на моделях гризунів або інших тварин, призначених для відтворення простих або складних запальних реакцій.

Наприклад, моделювання артриту на гризунах можуть бути використані для оцінки лікувального потенціалу сполук у профілактичному або терапевтичному дозуванні. Зазначені моделі включають, але не обмежуються переліченими, колаген-індукований артрит у мишей або пацюків, артрит пацюків, що викликаний ад'ювантом, і колагеновий артрит, що викликаний антитілами. Аутоімунні захворювання, що включають, але не обмежуються, множинний склероз, цукровий діабет I типу, увеоретиніт, тироїдит, міастенію гравіс, імуноглобулінову нефропатію, міокардит, сенсibiliзацію дихальних шляхів (астма), вовчак або коліт, також можуть застосовуватися для оцінки можливості лікування сполуками, що відносяться до даного опису. Зазначені моделі добре зарекомендували себе в науковому співтоваристві та відомі фахівцям даної області техніки [Current Protocols in Immunology, Vol 3., Coligan, J.E. et al, Wiley Press.; Methods in Molecular Biology: Vol. 225, Inflammation Protocols., Winyard, P.G. i Willoughby, D.A., Humana Press, 2003.].

Приклад F: Моделі тварин для лікування сухості очей, увеїту та кон'юнктивіту

Речовини можуть бути досліджені на одній або декількох доклінічних моделях сухості очей, що відомі фахівцям у даній області техніки, включаючи, але не обмежуючись ними, модель слізної залози кролика з конканаваліном A (ConA), мишача модель скополаміну (підшкірна або трансдермальна), модель слізної залози на ботулінічних мишах, або будь-яка з числа моделей на гризунах самовільних аутоімунних захворювань, які призводять до дисфункції залози ока (наприклад, NOD-SCID, MRL/lpr або NZB/NZW) [Barabino et al., Experimental Eye Research 2004, 79, 613-621 i Schrader et al., Developmental Ophthalmology, Karger 2008, 41, 298-312, кожне джерело повністю включене до даного опису за допомогою посилання]. Кінцеві оцінювальні критерії зазначених моделей можуть включати гістопатологію очних залоз і очей (роговиці тощо) і, можливо, класичний тест Ширмера або його модифіковані варіанти (Barabino et al.), які вимірюють продукцію слізної рідини. Активність може бути визначена за допомогою введення доз декількома шляхами (наприклад, системним або місцевим) до або після початку появи досліджуваного захворювання.

Речовини можуть бути досліджені на одній або декількох доклінічних моделях увеїту, що відомі фахівцям у даній області техніки. Зазначені моделі включають, але не обмежуються, моделі експериментального аутоімунного увеїту (EAU) й ендотоксичного увеїту (EIU). Дослідження EAU можуть бути виконані на кроликах, пацюках або мишах і можуть включати пасивну або активну імунізацію. Наприклад, будь-який з числа антигенів сітківки ока може бути використаний для сенсibiliзації тварин відповідним імуногеном, після чого тварина може бути алергізована зазначеним антигеном через очі. Модель EIU є більше загостреною та включає місцеве або системне введення ліпополісахариду в сублітальних дозах. Кінцеві оцінювальні критерії для обох моделей EIU i EAU можуть включати огляд очного дна, зокрема, гістопатологічний. Зазначені моделі розглядаються [Smith et al. Immunology and Cell Biology 1998, 76, 497-512], джерело повністю включене до даного опису за допомогою посилання). Активність визначають за допомогою введення доз декількома шляхами (наприклад, системним або місцевим), до або після початку появи досліджуваного захворювання. Деякі моделі, що перелічені вище, можуть також бути використаними в розробці методів лікування склериту/епісклериту, хоріоїдиту, цикліту або іриту і, відповідно, бути корисними при вивченні можливої активності сполук при терапевтичному лікуванні зазначених захворювань.

Речовини можуть бути досліджені на одній або декількох доклінічних моделях кон'юнктивіту, що відомі фахівцям у даній області техніки. Зазначені моделі включають, але не обмежуються переліченими, моделі гризунів із використанням морських свинок, пацюків або мишей. Моделі на морських свинках включають використання активної або пасивної імунізації й/або умови імунної алергізації антигенами, такими як овальбумін або амброзії [розглянуто в Groneberg, D.A., et al., Allergy 2003, 58, 1101-1113], джерело повністю включене до даного опису за допомогою посилання). Пацючі та мишачі моделі в загальному плані схожі зазначеними моделями на морських свинках (також розглянуто Groneberg). Активність може бути визначена за допомогою введення доз декількома шляхами (наприклад, системним або місцевим) до або після початку появи досліджуваного захворювання. Кінцеві оцінювальні критерії для зазначених захворювань можуть включати, наприклад, гістологічні, імунологічні, біохімічні або молекулярні дослідження очних тканин, таких як кон'юнктива.

Приклад G: Захист кісткової тканини в умовах in vivo

Сполуки можуть бути досліджені на різних доклінічних моделях остеопенії, остеопору або резорбції кісткової тканини, що відомі фахівцям в даній області техніки. Наприклад, видалення яєчників гризунів може застосовуватися для оцінки здатності сполук впливати на ознаки та маркери ремоделювання кісткової тканини та/або її щільності [W.S.S. Jee i W. Yao, J Musculoskel. Nueron. Interact., 2001, 1(3), 193-207], джерело повністю включене до даного опису

за допомогою посилання). Більше того, щільність кісткової тканини та її структура може бути досліджена на контрольних або гризунах, що проходять лікування сполуками, при моделюванні лікування (наприклад, глюкокортикоїдами) індукованої остеопенії [Yao, et al. Arthritis и Rheumatism, 2008, 58(6), 3485-3497; i id. 58(11), 1674-1686, обидва джерела повністю включені в даний опис за допомогою посилання]. Більше того, вплив сполук на резорбцію кісткової тканини та її щільність може бути досліджена на представлених вище моделях артриту з використанням гризунів (приклад Е). Кінцеві оцінювальні критерії для всіх зазначених моделей можуть відрізнятися, але часто включають гістологічні та радіологічні дослідження, а також імуногістологію та відповідні біохімічні маркери ремоделювання кісткової тканини.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Спосіб лікування захворювання, вибраного з псоріазу, ревматоїдного артриту, первинного мієлофіброзу (ПМФ), мієлофіброзу, викликаного справжньою поліцитемією та мієлофіброзу, викликаного есенціальною тромбоцитемією, у пацієнта, що потребує цього, який включає пероральне введення зазначеному пацієнту одноразової добової дози {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноїл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу або її фармацевтично прийнятної солі, що становить від приблизно 400 мг до приблизно 600 мг з розрахунку на вільну основу, при цьому зазначена доза включає одну або більше лікарських форм із уповільненим вивільненням, кожна з яких містить {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноїл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил або її фармацевтично прийнятну сіль.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що включає введення зазначеному пацієнту зазначених однієї або більше лікарських форм із уповільненим вивільненням у вигляді одноразової добової дози {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноїл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу або її фармацевтично прийнятної солі, що становить приблизно 600 мг з розрахунку на вільну основу.

3. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що зазначені одна або більше лікарських форм із уповільненим вивільненням являють собою шість лікарських форм по приблизно 100 мг {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноїл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу або її фармацевтично прийнятної солі з розрахунку на вільну основу.

4. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що зазначені одна або більше лікарських форм із уповільненим вивільненням являють собою три лікарські форми по приблизно 200 мг {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноїл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу або її фармацевтично прийнятної солі з розрахунку на вільну основу.

5. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що зазначені одна або більше лікарських форм із уповільненим вивільненням являють собою дві лікарські форми по приблизно 300 мг {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноїл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу або її фармацевтично прийнятної солі з розрахунку на вільну основу.

6. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що зазначені одна або більше лікарських форм із уповільненим вивільненням являють собою одну лікарську форму, що містить приблизно 600 мг {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноїл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу або її фармацевтично прийнятної солі з розрахунку на вільну основу.

7. Спосіб за будь-яким із пп. 1-6, який **відрізняється** тим, що зазначене аутоімунне захворювання являє собою ревматоїдний артрит.

8. Спосіб за п. 7, який **відрізняється** тим, що значення індексу ACR70 для зазначеного пацієнта становить більше ніж приблизно 40 %.

9. Спосіб за п. 7, який **відрізняється** тим, що значення індексу ACR70 для зазначеного пацієнта становить більше ніж приблизно 50 %.

10. Спосіб за будь-яким із пп. 1-6, який **відрізняється** тим, що зазначене аутоімунне захворювання являє собою псоріаз.

11. Спосіб за п. 10, який **відрізняється** тим, що значення індексу PASI 50 становить більше ніж приблизно 70 %.

12. Спосіб за будь-яким із пп. 1-6, який **відрізняється** тим, що зазначений рак являє собою мієлофіброз, викликаний справжньою поліцитемією.

13. Спосіб за будь-яким із пп. 1-6, який **відрізняється** тим, що зазначене захворювання являє собою первинний мієлофіброз (ПМФ).

14. Спосіб за п. 13, який призводить до зниження загального балу симптомів (TSS; total symptom score) у зазначеного пацієнта порівняно з вихідним рівнем.

5 15. Спосіб за п. 13, який призводить до зменшення анемії.

16. Спосіб за будь-яким з пп. 1-6, який **відрізняється** тим, що захворювання являє собою мієлофіброз, викликаний есенціальною тромбоцитемією.

17. Спосіб за будь-яким із пп. 1-16, який **відрізняється** тим, що пероральне введення індивідууму в стані натще однієї або більше лікарських форм із уповільненим вивільненням забезпечує середній час досягнення пікової концентрації у плазмі (T_{max}) {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу, що становить від приблизно 0,5 години до приблизно 3 годин.

18. Спосіб за будь-яким із пп. 1-16, який **відрізняється** тим, що пероральне введення індивідууму в стані натще однієї або більше лікарських форм із уповільненим вивільненням забезпечує середній час досягнення пікової концентрації у плазмі (T_{max}) {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу, що становить щонайменше 0,5 години.

19. Спосіб за будь-яким із пп. 1-18, який **відрізняється** тим, що пероральне введення індивідууму в стані натще однієї або більше лікарських форм із уповільненим вивільненням забезпечує відношення середньої пікової концентрації у плазмі (C_{max}) до середньої концентрації у плазмі в момент часу 12 годин (C_{12h}) {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу, що становить від приблизно 5 до приблизно 50.

20. Спосіб за будь-яким із пп. 1-18, який **відрізняється** тим, що пероральне введення індивідууму в стані натще однієї або більше лікарських форм із уповільненим вивільненням забезпечує відношення середньої пікової концентрації у плазмі (C_{max}) до середньої концентрації у плазмі в момент часу 12 годин (C_{12h}) {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу, що становить від приблизно 9 до приблизно 40.

21. Спосіб за будь-яким із пп. 1-18, який **відрізняється** тим, що пероральне введення індивідууму в стані натще однієї або більше лікарських форм із уповільненим вивільненням забезпечує відношення середньої пікової концентрації у плазмі (C_{max}) до середньої концентрації у плазмі в момент часу 12 годин (C_{12h}) {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу, що становить від приблизно 15 до приблизно 30.

22. Спосіб за будь-яким із пп. 1-21, який **відрізняється** тим, що пероральне введення індивідууму в стані натще однієї або більше лікарських форм із уповільненим вивільненням забезпечує середній період напіввиведення ($t_{1/2}$) {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу, що становить від приблизно 1 години до приблизно 20 годин.

23. Спосіб за будь-яким із пп. 1-21, який **відрізняється** тим, що пероральне введення індивідууму однієї або більше лікарських форм із уповільненим вивільненням після прийому їжі з високим вмістом жиру забезпечує середній час досягнення пікової концентрації у плазмі (T_{max}) {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу, що становить від приблизно 1 години до приблизно 9 годин.

24. Спосіб за будь-яким із пп. 1-21, який **відрізняється** тим, що пероральне введення індивідууму однієї або більше лікарських форм із уповільненим вивільненням після прийому їжі з високим вмістом жиру забезпечує середній час досягнення пікової концентрації у плазмі (T_{max}) {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу, що становить щонайменше 1,5 години.

25. Спосіб за будь-яким із пп. 1-24, який **відрізняється** тим, що пероральне введення індивідууму однієї або більше лікарських форм із уповільненим вивільненням після прийому їжі з високим вмістом жиру забезпечує відношення середньої пікової концентрації у плазмі (C_{max}) до середньої концентрації у плазмі в момент часу 12 годин (C_{12h}) {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу, що становить від приблизно 10 до приблизно 70.

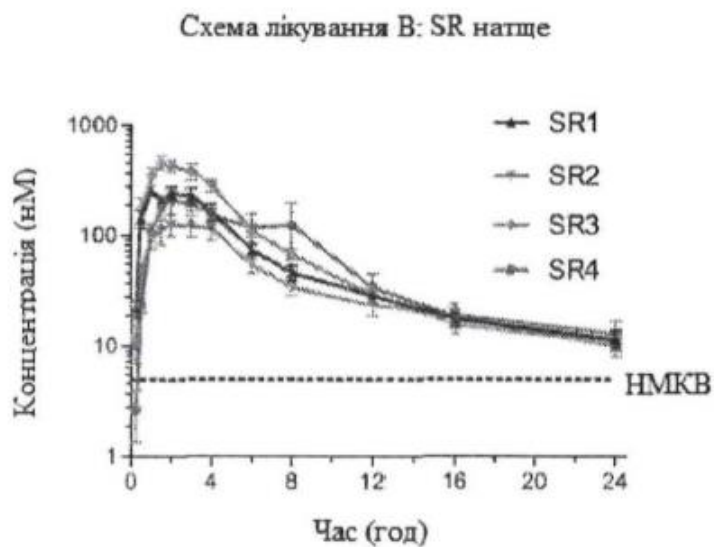
26. Спосіб за будь-яким із пп. 1-24, який **відрізняється** тим, що пероральне введення індивідууму однієї або більше лікарських форм із уповільненим вивільненням після прийому їжі з високим вмістом жиру забезпечує відношення середньої пікової концентрації у плазмі (C_{max}) до

середньої концентрації у плазмі в момент часу 12 годин (C_{12h}) {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу, що становить від приблизно 15 до приблизно 50.

27. Спосіб за будь-яким із пп. 1-24, який **відрізняється** тим, що пероральне введення індивідууму однієї або більше лікарських форм із уповільненим вивільненням після прийому їжі з високим вмістом жиру забезпечує відношення середньої пікової концентрації у плазмі (C_{max}) до середньої концентрації у плазмі в момент часу 12 годин (C_{12h}) {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу, що становить від приблизно 25 до приблизно 45.
28. Спосіб за будь-яким із пп. 1-27, який **відрізняється** тим, що пероральне введення індивідууму однієї або більше лікарських форм із уповільненим вивільненням після прийому їжі з високим вмістом жиру забезпечує середній період напіввиведення ($t_{1/2}$) {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу, що становить від приблизно 1 години до приблизно 7 годин.
29. Спосіб за будь-яким із пп. 1-27, який **відрізняється** тим, що пероральне введення індивідууму однієї або більше лікарських форм із уповільненим вивільненням після прийому їжі з високим вмістом жиру забезпечує середній період напіввиведення ($t_{1/2}$) {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу, що становить від приблизно 2 годин до приблизно 5 годин.
30. Спосіб за будь-яким із пп. 1-29, який **відрізняється** тим, що кожна із зазначених однієї або більше лікарських форм із уповільненим вивільненням являє собою таблетку.
31. Спосіб за будь-яким із пп. 1-30, який **відрізняється** тим, що зазначені одна або більше лікарських форм із уповільненим вивільненням одержані способом, який включає вологе гранулювання.
32. Спосіб за будь-яким із пп. 1-31, який **відрізняється** тим, що кожна із зазначених однієї або більше лікарських форм із уповільненим вивільненням містить одну або більше гіпромелоз.
33. Спосіб за будь-яким із пп. 1-31, який **відрізняється** тим, що кожна із зазначених однієї або більше лікарських форм із уповільненим вивільненням містить одну або більше допоміжних речовин, незалежно вибраних із гіпромелоз і монокристалічних целюлоз.
34. Спосіб за будь-яким із пп. 1-33, який **відрізняється** тим, що кожна із зазначених однієї або більше лікарських форм із уповільненим вивільненням містить одну або більше допоміжних речовин, незалежно вибраних із гіпромелоз, монокристалічних целюлоз, стеарату магнію, лактози та моногідрату лактози.
35. Спосіб за будь-яким із пп. 1-31, який **відрізняється** тим, що кожна із зазначених однієї або більше лікарських форм із уповільненим вивільненням містить першу гіпромелозу, яка характеризується значенням уявної в'язкості при концентрації 2 % у воді, що становить від приблизно 80 сП до приблизно 120 сП, і другу гіпромелозу, яка характеризується значенням уявної в'язкості при концентрації 2 % у воді, що становить від приблизно 3000 сП до приблизно 5600 сП.
36. Спосіб за будь-яким із пп. 1-31, який **відрізняється** тим, що кожна із зазначених однієї або більше лікарських форм із уповільненим вивільненням містить від приблизно 10 % до приблизно 15 % за масою однієї або більше гіпромелоз.
37. Спосіб за будь-яким із пп. 1-31 і 36, який **відрізняється** тим, що кожна із зазначених однієї або більше лікарських форм із уповільненим вивільненням містить від приблизно 16 % до приблизно 22 % за масою мікрокристалічної целюлози.
38. Спосіб за будь-яким із пп. 1-31 і 36-37, який **відрізняється** тим, що кожна із зазначених однієї або більше лікарських форм із уповільненим вивільненням містить від приблизно 45 % до приблизно 55 % за масою моногідрату лактози.
39. Спосіб за будь-яким із пп. 1-16 і 36-38, який **відрізняється** тим, що кожна із зазначених однієї або більше лікарських форм із уповільненим вивільненням містить від приблизно 0,3 % до приблизно 0,7 % за масою стеарату магнію.
40. Спосіб за будь-яким із пп. 1-39, який **відрізняється** тим, що зазначена сіль являє собою сіль {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу й адипінової кислоти.

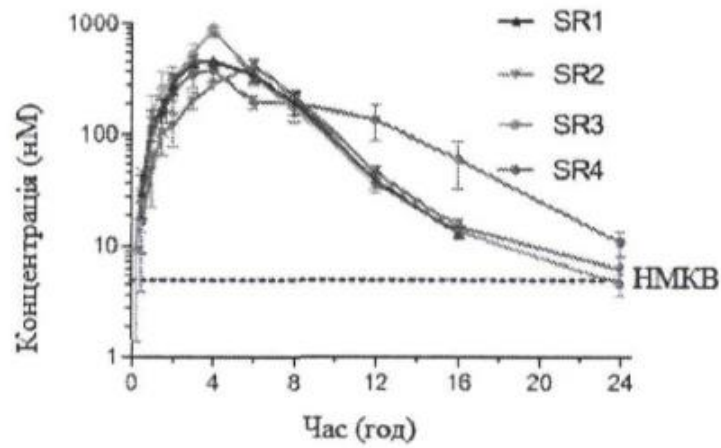


Фіг. 1А



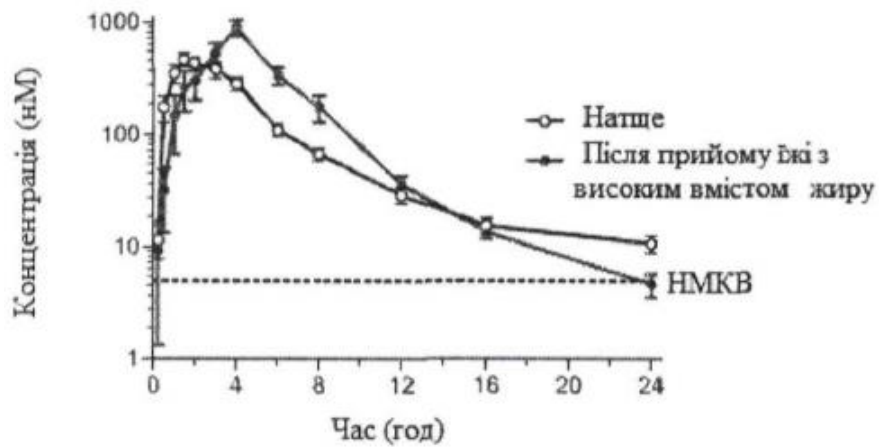
Фіг. 1В

Схема лікування С: SR після прийому їжі



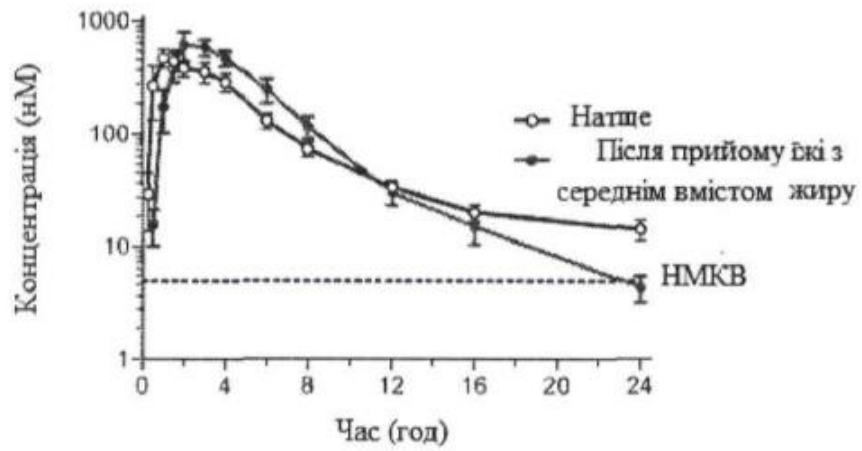
Фіг. 1С

Когорта 3: Порівняння дії SR3 при введенні натще та при введенні після прийому їжі з високим вмістом жиру

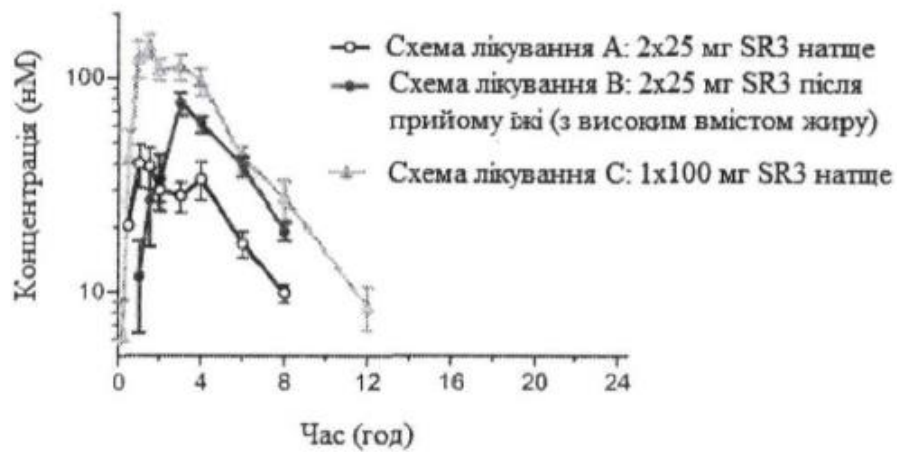


Фіг. 2А

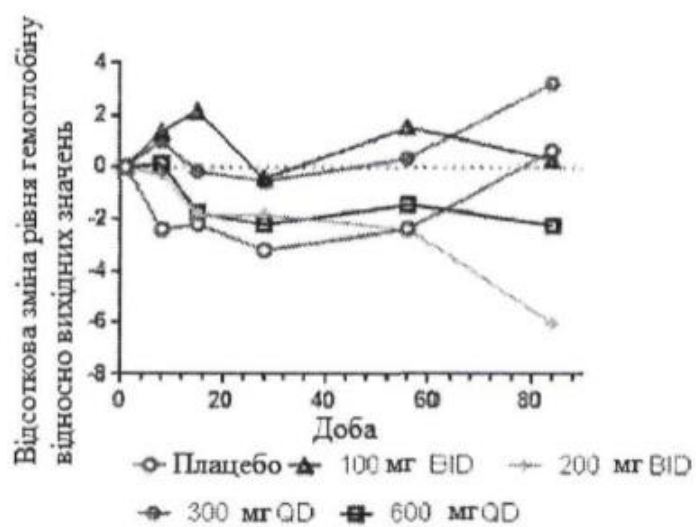
Когорта 5: Порівняння дії SR3 при введенні натще та при введенні після прийому їжі з середнім вмістом жиру



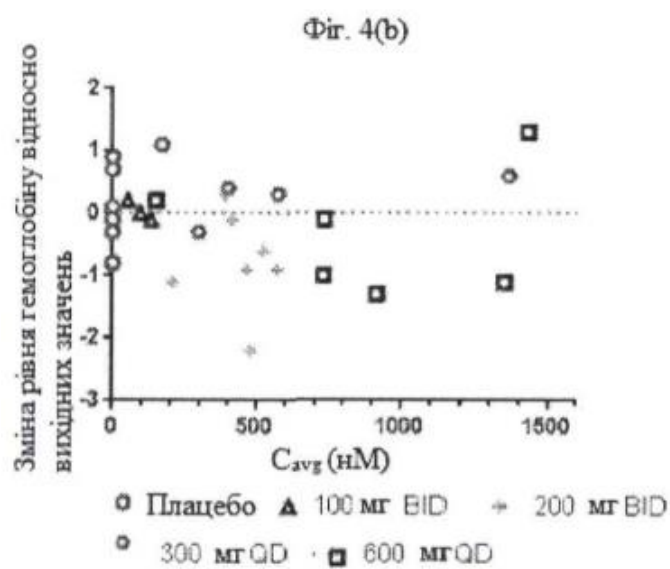
Фіг. 2В



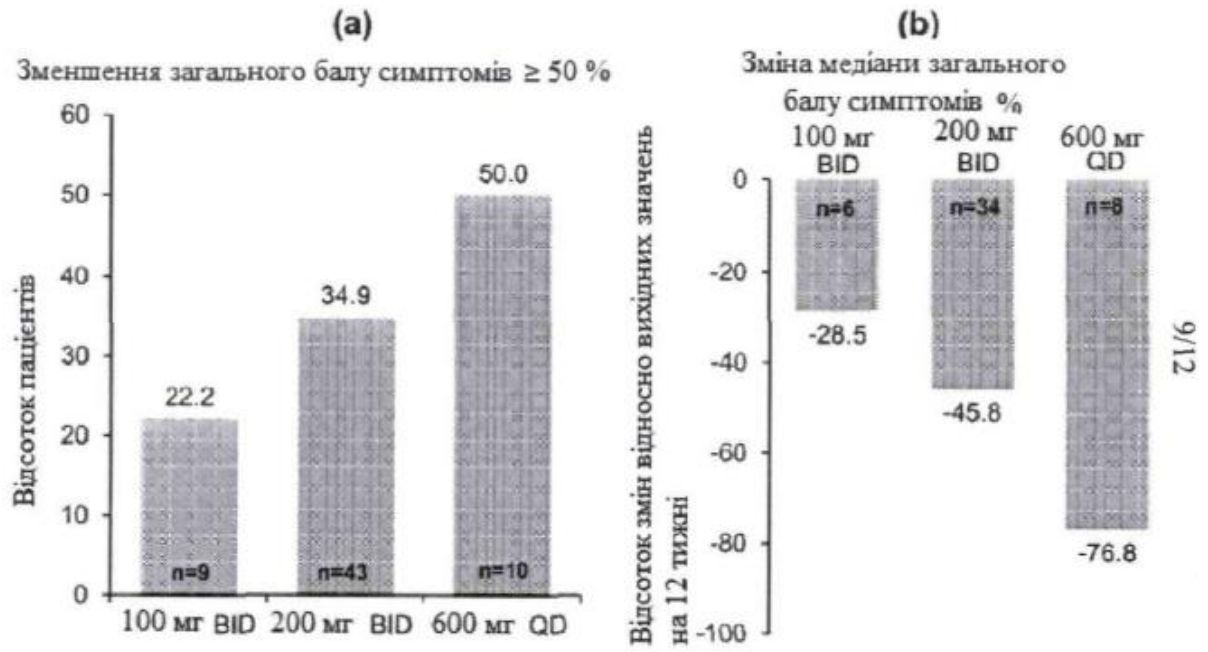
Фіг. 3



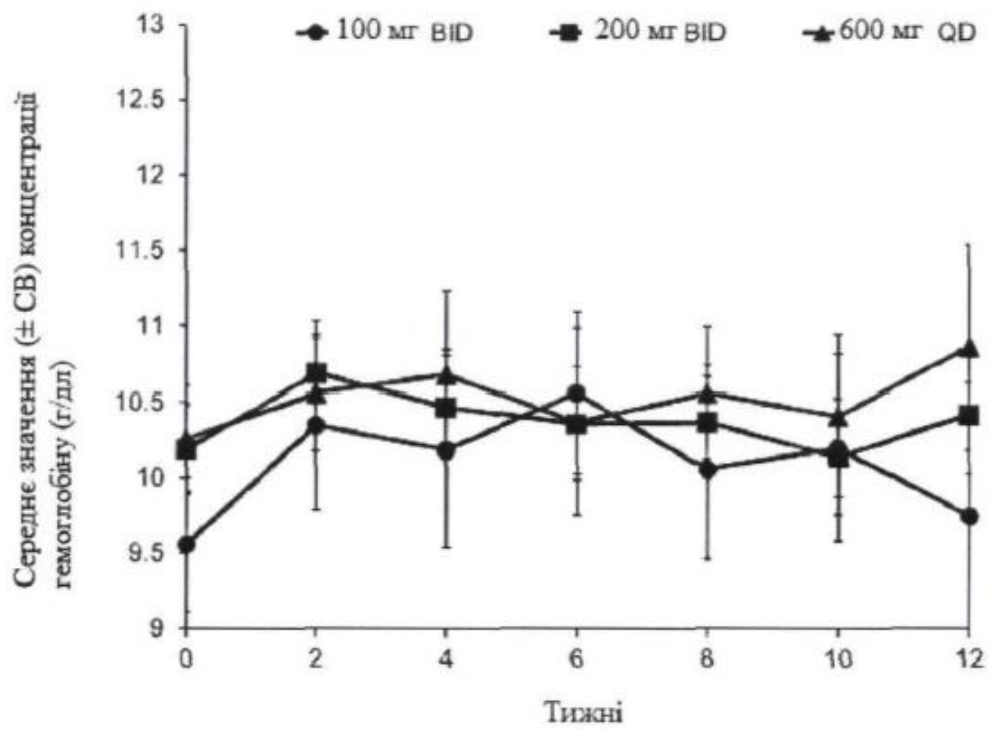
Фіг. 4(a)



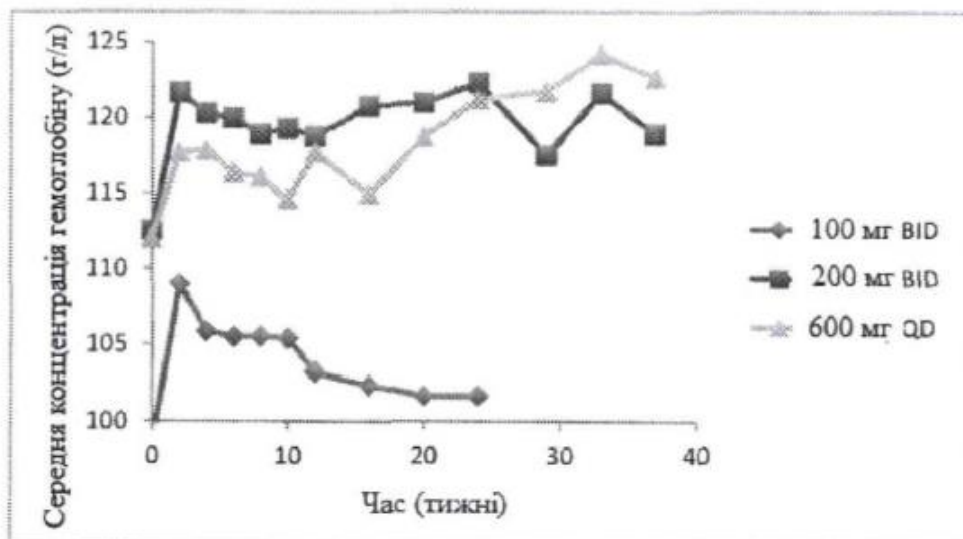
Фіг. 4(b)



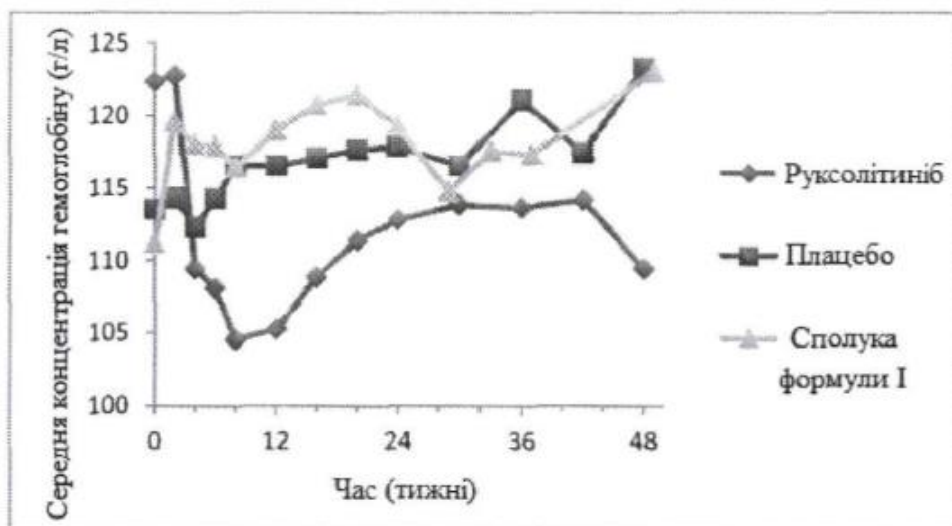
Фіг. 5



Фіг. 6(a)



Фіг. 6(b)



Фіг. 6(c)

Комп'ютерна верстка В. Юкін

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601