



(51) МПК
A61K 31/194 (2006.01)
A61K 31/20 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)
A61P 7/02 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 31/194 (2021.08); *A61K 31/20* (2021.08); *A61K 9/28* (2021.08); *A61P 7/02* (2021.08); *A61P 9/10* (2021.08)

(21)(22) Заявка: 2018137399, 10.04.2017

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
10.04.2017

Дата регистрации:
23.11.2021

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
08.04.2016 GB 1606197.0

(43) Дата публикации заявки: 12.05.2020 Бюл. № 14

(45) Опубликовано: 23.11.2021 Бюл. № 33

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 08.11.2018

(86) Заявка РСТ:
GB 2017/051002 (10.04.2017)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2017/175013 (12.10.2017)

Адрес для переписки:
119019, Москва, ул. Гоголевский бульвар, 11

(72) Автор(ы):

ГУСТАФССОН, Нилс Ове (SE),
 МАРТЕНССОН, Ханс Роджер Маркус (SE),
 БЕРГХ, Никлас (SE),
 СЭЙО, Йонас Фэйерсон (SE),
 ЙЕРН, Сверкер (SE)

(73) Патентообладатель(и):

СЕРЕНО САЙЕНТИФИК АБ (SE)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: US 2005276850 A1, 15.12.2005. US
2004170684 A1, 02.09.2004. US 2005276848 A1,
15.12.2005. WO 2012120262 A1, 13.09.2012. WO
0139747 A2, 07.06.2001. WO 2007044488 A1,
19.04.2007. US 20020115718 A1, 22.08.2002.

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СОСТАВЫ С ОТСРОЧЕННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ,
СОДЕРЖАЩИЕ ВАЛЬПРОЕВУЮ КИСЛОТУ, И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(57) Реферат:

Группа изобретений относится к области фармацевтики, а именно к фармацевтическому составу для достижения снижения уровня PAI-1 в плазме и к применению фармацевтического состава для лечения или профилактики патологического состояния, связанного с избыточным отложением фибрина и/или образованием тромба. Фармацевтический состав имеет одно или более твердых ядер, содержащих: вальпроевую кислоту и/или ее фармацевтически приемлемую соль в количестве по меньшей мере 50 % от массы ядра, одну или более

дополнительную кислоту, выбранную из янтарной кислоты и fumarовой кислоты, в количестве от 0,1 % до 3 % от массы ВК и/или ее фармацевтически приемлемой соли в соответствующем твердом ядре и, необязательно, один или более фармацевтически приемлемый эксципиент. Группа изобретений обеспечивает создание и применение фармацевтической композиции, содержащей вальпроевую кислоту и/или ее фармацевтически приемлемую соль, в которой обеспечивается замедленное высвобождение активных ингредиентов, что

позволяет уровням вальпроевой кислоты в плазме и/или ее фармацевтически приемлемым солям, и/или ее метаболитам, совпадать с пиковыми уровнями РАІ-1 в плазме, что, в свою очередь,

обеспечивает лечение или профилактику заболеваний, связанных с избыточным осаждением фибрина и/или образованием тромбов. 2 н. и 12 з.п. ф-лы, 7 ил., 11 табл., 13 пр.

RU 2760304 C2

RU 2760304 C2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61K 31/194 (2006.01)
A61K 31/20 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)
A61P 7/02 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

A61K 31/194 (2021.08); *A61K 31/20* (2021.08); *A61K 9/28* (2021.08); *A61P 7/02* (2021.08); *A61P 9/10* (2021.08)

(21)(22) Application: **2018137399, 10.04.2017**(24) Effective date for property rights:
10.04.2017Registration date:
23.11.2021

Priority:

(30) Convention priority:
08.04.2016 GB 1606197.0(43) Application published: **12.05.2020 Bull. № 14**(45) Date of publication: **23.11.2021 Bull. № 33**(85) Commencement of national phase: **08.11.2018**(86) PCT application:
GB 2017/051002 (10.04.2017)(87) PCT publication:
WO 2017/175013 (12.10.2017)Mail address:
119019, Moskva, ul. Gogolevskij bulvar, 11

(72) Inventor(s):

**GUSTAFSSON, Nils Ove (SE),
MARTENSSON, Khans Rodzher Markus (SE),
BERGKH, Niklas (SE),
SEJO, Jonas Fejerson (SE),
JERN, Sverker (SE)**

(73) Proprietor(s):

SERENO SAJENTIFIK AB (SE)

(54) **PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS WITH DEFERRED RELEASE CONTAINING VALPROIC ACID AND THEIR USE**

(57) Abstract:

FIELD: pharmaceuticals.

SUBSTANCE: group of inventions relates to the field of pharmaceuticals, namely to a pharmaceutical composition for achieving a decrease in PAI-1 level in plasma and to the use of a pharmaceutical composition for the treatment or prevention of a pathological condition associated with excessive fibrin deposition and/or the blood clot formation. The pharmaceutical composition has one or more solid nuclei containing: valproic acid and/or its pharmaceutically acceptable salt in the amount of at least 50% of the core weight, one or more additional acid selected from succinic acid and fumaric acid in the amount from 0.1% to 3% of the

weight of VA and/or its pharmaceutically acceptable salt in the corresponding solid core and, optionally, one or more pharmaceutically acceptable excipient.

EFFECT: group of inventions provides for the creation and use of a pharmaceutical composition containing valproic acid and/or its pharmaceutically acceptable salt, in which a deferred release of active ingredients is provided, which allows levels of valproic acid in plasma and/or its pharmaceutically acceptable salts, and/or its metabolites, to coincide with peak levels of PAI-1 in plasma, which, in turn, provides treatment or prevention of diseases associated with excessive fibrin deposition and/or the blood clot formation.

R U 2 7 6 0 3 0 4 C 2

R U 2 7 6 0 3 0 4 C 2

Область техники

Данное изобретение в целом относится к новым фармацевтическим композициям и их медицинскому применению. Более конкретно, оно относится к конкретным фармацевтическим составам, содержащим вальпроевую кислоту (ВК) и/или ее фармацевтически приемлемые соли, и их применению для лечения или профилактики образования тромбов и улучшения или нормализации эндогенного сосудистого фибринолиза.

Уровень техники

Описание или обсуждение несомненно предварительно опубликованного документа в данном описании не обязательно следует расценивать как подтверждение того, что данный документ принадлежит к существующему уровню техники или содержит общеизвестную информацию.

Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной заболеваемости и смертности в западном мире, а в последние десятилетия они также становятся быстрорастущей проблемой в развивающихся странах. По оценкам, 80 миллионов взрослых американцев (каждый третий) имеют одно или более выражение сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), таких как гипертония, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность или инсульт. Данные о смертности показывают, что сердечно-сосудистые заболевания были основной причиной смерти в 35% всех смертей в 2005 году в Соединенных Штатах, причем большинство из них было связано с инфарктом миокарда, инсультом или осложнениями. Подавляющее большинство пациентов, страдающих острыми сердечно-сосудистыми явлениями, подвергаются преждевременному воздействию по меньшей мере одного из основных факторов риска, таких как курение сигарет, аномальные уровни липидов в крови, гипертония, диабет, ожирение в брюшной полости и неспецифическое воспаление.

Патофизиологически основные явления инфаркта миокарда и ишемического инсульта вызваны внезапным прекращением питательного кровоснабжения из-за образования сгустка крови в просвете артериального кровеносного сосуда. В большинстве случаев образование тромба вызывается разрывом уязвимой атеросклеротической бляшки, которая подвергается воздействию химических агентов, которые активируют тромбоциты и систему коагуляции плазмы. Активированные тромбоциты образуют тромбоцитарную пробку, которая снабжена коагуляционным фибрином для образования сгустка крови, который расширяется в просвете сосуда до тех пор, пока он не препятствует или не блокирует кровоток, что приводит к гипоксическому повреждению ткани (так называемый инфаркт). Таким образом, тромботические сердечно-сосудистые явления происходят в результате двух отдельных процессов, т.е. медленно прогрессирующего долгосрочного сосудистого атеросклероза стенки сосуда, с одной стороны, и внезапного острого образования сгустка, который быстро вызывает остановку кровотока, с другой. Не ограничиваясь теорией, считается, что данное изобретение относится исключительно к последнему процессу.

Недавно воспаление было признано важным фактором риска тромботических явлений. Сосудистое воспаление является характерной особенностью стенки атеросклеротического сосуда, а воспалительная активность является сильной детерминантой восприимчивости атеросклеротической бляшки к разрыву и иницированию внутрисосудистого свертывания. Кроме того, аутоиммунные состояния с системным воспалением, такие как ревматоидный артрит, системная красная волчанка и различные формы васкулитов, значительно увеличивают риск инфаркта миокарда и инсульта.

Традиционные подходы к профилактике и лечению сердечно-сосудистых явлений направлены на: 1) замедление прогрессирования основного атеросклеротического процесса; 2) для предотвращения образования тромбов в случае разрыва бляшки; или 3) для прямого удаления острого тромбоза кровотока. Вкратце,

5 антиатеросклеротическое лечение направлено на модуляцию влияния общих факторов риска и включает рекомендации по питанию, снижению массы, физическим упражнениям, прекращению курения, лечению уровней холестерина и кровяного давления и т.д.

Предотвращение образования тромба главным образом зависит от использования антиагрегантных препаратов, которые ингибируют активацию тромбоцитов и/или агрегацию, но также в некоторых случаях включает профилактику тромбоэмболией с пероральными антикоагулянтами, такими как варфарин. Послеоперационное лечение острых атеротромботических явлений требует либо прямого фармакологического лизиса сгустка тромболитическими агентами такими, как рекомбинантный тканевой активатор плазминогена, либо подкожное механическое расширение заблокированного сосуда.

Несмотря на то, что множественная направленная антиатеросклеротическая терапия и предотвращение образования тромбов посредством антитромбоцитарных агентов снижают частоту инфаркта миокарда и ишемического инсульта, такие явления по-прежнему остаются серьезной проблемой здоровья населения. Это показывает, что у 20 пациентов с сердечно-сосудистыми факторами риска эти профилактические меры недостаточны для полного предотвращения возникновения атеротромботических явлений.

Аналогичным образом, тромботические состояния на венозной стороне кровообращения, а также эмболические осложнения, такие как легочная эмболия, по-прежнему вызывают значительную заболеваемость и смертность. Венозный тромбоз имеет различное клиническое представление, а относительная важность активации тромбоцитов по сравнению с плазменной коагуляцией несколько различна, с преобладанием последнего при венозном тромбозе. Однако, несмотря на эти различия, основные механизмы, которые вызывают окклюзии тромботических сосудов, аналогичны тем, которые действуют на артериальную циркуляцию. Более того, хотя он и не связан с атеросклерозом как таковым, риск венозного тромбоза связан с общими сердечно-сосудистыми факторами риска, такими как воспаление и метаболические аберрации.

В совокупности существующая терапия и общее управление факторами риска 35 обеспечивают недостаточную защиту от тромботических явлений, как в артериальных, так и венозных кровообращениях, и не могут обратить вспять серьезные последствия таких явлений. Это создает потребность в разработке новых профилактических и терапевтических целей, особенно более эффективных подходов, которые могут предотвратить опасную ишемию тканей, и в идеале на такой ранней стадии симптомы еще не произошли.

Интересно, что было обнаружено, что у здорового человека существует естественная система «после суток линии защиты», которая может быть активирована, если в сосудистой сети должен произойти процесс свертывания крови, несмотря на профилактические меры. Вкратце, иницирование тромботического механизма как на артериальной, так и венозной сторонах кровообращения приводит к активации самого внутреннего клеточного слоя кровеносного сосуда (эндотелия), и в ответ клетки быстро высвобождают большие количества субстанции, растворяющей тромб - тканевого активатора плазминогена (t-PA). Это повышает уровни люминального t-PA до уровня,

аналогичного клинической тромболитической терапии (например, введение рекомбинантного t-PA), но эффективность этого эндогенного ответа в 100 раз выше из-за чрезвычайно быстрого начала действия.

5 Накопление клинических, эпидемиологических и экспериментальных данных подтверждает мнение о том, что если эта тромбозащитная функция стенки кровеносного сосуда остается нетронутой, она обеспечивает мощную защиту от образования тромбов, препятствующих кровотоку. Однако, к сожалению, способность к острому высвобождению t-PA нарушается в нескольких условиях с повышенной восприимчивостью к тромботическим явлениям. К ним относятся атеросклероз, 10 гипертония, абдоминальное ожирение, курение, малоподвижный образ жизни и неспецифическое воспаление. Это ухудшение, скорее всего, связано с уменьшением синтеза и тем самым снижением доступности фибринолитического активатора в эндотелиальных клетках.

Кроме того, мы и другие продемонстрировали, что эффективность эндогенного 15 фибринолитического ответа снижается у пациентов с повышенным риском развития атеротромботического явления, например, при атеросклерозе (Osterlund, B., et al. Acta Anaesthesiol Scand 52, 1375-1384 (2008), Newby, D.E., et al. Circulation 103, 1936-1941 (2001). Недавние данные свидетельствуют о том, что воспаление может представлять собой основной патогенетический механизм, лежащий в основе супрессированного 20 образования t-PA в этом состоянии. Мы продемонстрировали, что длительное воздействие на фактор некроза опухоли альфа воспалительных цитокинов (ФНО-альфа) и интерлейкина-1 бета (IL-1b) вызывает заметное подавление транскрипции t-PA (Ulfhammer, E., et al. Journal of Thrombosis and Haemostasis 4, 1781-1789 (2006), Larsson, P., et al. Thromb Res 123, 342-351 (2008). Интересно, что известно, что атеросклеротическая 25 бляшка связана с локальной, потенциально серьезной воспалительной активацией в стенке сосуда, и вполне возможно, что эта воспалительная среда препятствует фибринолитическому ответу в определенных областях сосудистой сети, где она имеет решающее значение для сохранения высокой фибринолитической способности, что увеличивает риск тромботических событий. Аналогичным образом, также вероятно, 30 что повышенная частота тромботических явлений у пациентов с системными воспалительными состояниями (например, аутоиммунные заболевания и метаболический синдром) также может быть связана с подавляющим действием циркулирующих провоспалительных цитокинов на синтез t-PA и/или повышенными уровнями ингибитора активатора плазминогена 1 (PAI-1).

35 На этом фоне альтернативный четвертый подход к снижению частоты клинических тромботических явлений должен состоять в том, чтобы восстановить способность фибринолитической системы «после суток линии защиты» у пациентов с нарушением ее функции. Обширные усилия были предприняты для того, чтобы найти приемлемые средства для усиления базального, а также стимулированного эндогенного фибринолиза 40 у пациентов со связанным с фактором риска уменьшением фибринолитической способности. Однако предыдущие попытки улучшить синтез t-PA с использованием, например, статинов и ретиноевой кислоты, были разочаровывающими. Другие способы увеличения фибринолиза путем блокирования встречающихся в природе ингибиторов активности t-PA, таких как ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1) и 45 карбоксипептидазы U (CPU), также не увенчались успехом в основном из-за ограниченной лекарственной способности, такой как плохие фармакокинетические свойства лекарственных средств кандидатов.

Фибринолитическая активность t-PA ингибируется ингибитором активатора

плазминогена 1 (PAI-1) путем комплексного связывания с молекулой t-PA. В силу своего антифибринолитического эффекта PAI-1 уменьшает способность растворять сгустки крови и тем самым увеличивает риск клинических тромботических явлений (см. Hrafnklsdottir et al., J. Thromb. Haemost., 2, 1960-8 (2004).

5 PAI-1 циркулирует в низких концентрациях в плазме (обычно около 5-10 нг/мл в утренних образцах), но в плазме популяции концентрация PAI-1 показывает выраженное распределение со смещением вправо. Как правило, уровни PAI-1 с возрастом возрастают. Повышенные уровни PAI-1 предрасполагают к тромботическим явлениям. В индивидуальном масштабе уровни выше 100 нг/мл считаются значимым фактором
10 риска сердечно-сосудистых явлений, даже при отсутствии других традиционных факторов риска. Более того, повышенные уровни PAI-1 часто обнаруживаются у пациентов с метаболическими расстройствами, связанными с ожирением, такими как сахарный диабет типа 2 и метаболический синдром.

Циркулирующие уровни PAI-1 демонстрируют выраженную суточную вариацию с
15 пиковыми уровнями около 06:00 часов и нижним уровнем около 16:00 часов, как показано на Фиг. 1 (см., например, Scheer and Shea, Blood (2014). Как и ожидалось, утренний рост PAI-1 совпадает с временным пиковым падением тромботических явлений, таким как инфаркт миокарда.

Пациенты с ожирением и/или метаболическим синдромом имеют более высокие
20 уровни циркулирующего PAI-1 и увеличенные циркадные пики, как показано на Фиг. 1. Концентрации в плазме обычно находятся в пределах от 15 до 60 нг/мл в утренних образцах у этих пациентов, но уровни неравномерно распределены с выраженной положительной асимметрией. Уровни в плазме PAI-1 между 100-500 нг/мл в утренних образцах нередко наблюдаются у пациентов с ожирением с метаболическим синдромом.
25 Таким образом, пациенты с ожирением и/или метаболическим синдромом подвергаются особому риску пострадать от тромботических явлений, возникающих в результате ингибирующего действия PAI-1 на действие t-PA.

Поэтому было бы интересно предотвратить сердечно-сосудистые явления, уменьшив PAI-1 и, более конкретно, отменить ранний утренний подъем концентрации в плазме.
30 Этот подход теоретически был бы еще более эффективным для пациентов с ожирением и/или метаболическим синдромом.

Мы неожиданно обнаружили, что некоторые фармацевтические композиции, содержащие вальпроовую кислоту (ВК) и/или ее фармацевтически приемлемые соли, могут допускать замедленное высвобождение этих активных ингредиентов, что, в свою очередь, делает такие композиции идеально подходящими для применения в терапиях,
35 основанных на ингибировании PAI-1.

Таким образом, введение таких препаратов может позволить уровням ВК в плазме и/или ее фармацевтически приемлемым солям и/или ее метаболитам совпадать с пиковыми уровнями PAI-1 в плазме, что позволяет получить выгодный эффект при
40 лечении или профилактике патологических условий, связанных с избыточным осаждением фибрина и/или образованием тромбов.

В WO 2012/120262 обсуждается использование ингибиторов HDAC, включая вальпроовую кислоту, в улучшении или нормализации эндогенного фибринолиза, нарушенного локальным или системным воспалением. Однако он не предлагает никаких
45 предположений о том, что ингибиторы HDAC могут ингибировать действие PAI-1 и, следовательно, не предполагают разработки рецептур для противодействия (т.е. уменьшения) пиковых уровней PAI-1, что обеспечивает лечение патологических состояний, связанных с избыточным осаждением фибрина и/или образованием тромбов.

В US 2007/0232528 A1 описаны препараты с контролируемым высвобождением, содержащие вальпроевую кислоту для применения при лечении таких заболеваний, как рак. Данные составы разработаны таким образом, чтобы сделать их эффективными для противодействия пиковым уровням PAI-1.

5 Подробное описание изобретения

Данное изобретение относится к деградации или расщеплению фибрина (также называемому фибринолизом) и, более конкретно, к композициям и способам лечения патологических состояний, связанных с избыточным отложением фибрина и/или образованием тромбов.

10 В частности, данное изобретение относится к способам применения Вальпроевой кислоты (ВК) или ее фармацевтически приемлемых солей в лечении или профилактике патологических состояний, связанных с избыточным отложением фибрина и/или образованием тромбов (например, образование тромбов).

15 Данное изобретение также относится к фармацевтическим композициям, приготовленным для задержки высвобождения ВК или ее фармацевтически приемлемых солей путем, подходящим для применения в таких способах.

Терапевтическое лечение

20 Как описано в данном документе, было обнаружено, что ВК или ее фармацевтически приемлемые соли способны ингибировать активность PAI-1 (например, путем снижения уровней PAI-1), который сам является ингибитором t-РА. Как следствие, ВК или ее фармацевтически приемлемые соли способны повышать эффекты t-РА и, следовательно, используются для лечения или профилактики патологических состояний, связанных с избыточным отложением фибрина и/или образованием тромбов.

25 В частности, неожиданно было обнаружено, что у людей, получавших ВК, был снижен уровень циркулирующего PAI-1. У здоровых людей циркулирующие в плазме уровни PAI-1 значительно снижались более чем на 50% после лечения ВК и у пациентов с коронарным атеросклерозом на около 45%, результаты которых далее описаны в Примере 1, как указано в данном документе.

30 Обнаружение того, что лечение ВК снижает уровень PAI-1 в плазме у человека, было неожиданным, учитывая, что данные *in vitro* из культивируемых эндотелиальных клеток (один из предполагаемых производителей плазменного PAI-1) не показали снижения уровней мРНК PAI-1 после ВК, а скорее небольшое, но значительное увеличение на 30% продуцирования PAI-1. Эти исследования также не обнаружили никакого влияния ВК на PAI-1 в плазме в моделях *in vivo* у свиней (см. Svennerholm et al., PLoS One. 2014
35 May 12; 9(5):e97260. doi: 10.1371/journal.pone.0097260.eCollection 2014) или у мышей (Larsson, Alwis et al, J Thromb Haemost. 2016 Dec, 14 (12):2496-2508).

40 В первом аспекте изобретения предложена вальпроевая кислота (ВК) или ее фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении или предупреждении патологического состояния, связанного с избыточным осаждением фибрина и/или образованием тромбов, причем указанное лечение включает введение по меньшей мере одной дозы ВК или ее фармацевтически приемлемой соли пациенту, так что максимальная концентрация в плазме (C_{max}) ВК или ее соли и/или ее метаболита наблюдается у пациента в течение периода времени, который составляет от четырех часов до одного часа после максимальной концентрации в плазме (C_{max}) PAI-1 у
45 пациента.

В альтернативном первом аспекте изобретения предложено применение ВК или ее фармацевтически приемлемой соли при изготовлении лекарственного средства для применения при лечении или предотвращении патологического состояния, связанного

с избыточным отложением фибрина и/или образованием тромбов, в котором указанное лечение включает введение, по меньшей мере, одной дозы ВК или ее фармацевтически приемлемой соли пациенту, так что максимальная концентрация в плазме (C_{max}) ВК или ее соли и/или ее метаболита наблюдается у пациента в течение периода времени, который составляет от четырех часов до одного часа после максимальной концентрации в плазме (C_{max}) PAI-1 у пациента.

В еще одном альтернативном первом аспекте изобретения предложен способ лечения или предотвращения патологического состояния, связанного с избыточным отложением фибрина и/или образованием тромбов у нуждающегося в этом пациента, включающий введение по меньшей мере одной дозы терапевтически эффективного количества ВК, или ее фармацевтически приемлемой соли, так что максимальная концентрация в плазме (C_{max}) ВК или ее соли и/или ее метаболита наблюдается у пациента в течение периода времени, который составляет от четырех часов до одного часа после максимальной концентрации в плазме (C_{max}) PAI-1 у пациента.

Специалист в данной области поймет, что ссылки на варианты осуществления конкретных аспектов изобретения будут включать ссылки на все другие варианты осуществления данных аспектов изобретения. Таким образом, любой один или более вариантов осуществления любого аспекта изобретения могут быть объединены с любым одним или более другими такими вариантами осуществления, чтобы сформировать более конкретные варианты осуществления, не отступая от раскрытия изобретения, как предусмотрено в данном документе.

Используемые в данном документе, ссылки на патологическое состояние, связанное с избыточным отложением фибрина и/или образованием тромба, будут относиться, в частности, к патологическим состояниям, связанным с образованием тромбов.

В конкретном варианте осуществления первого аспекта изобретения максимальная концентрация в плазме (C_{max}) ВК или соли (например, фармацевтически приемлемой соли) и/или ее метаболита у пациента происходит в течение периода времени, который составляет от четырех часов до времени максимальной концентрации в плазме (C_{max}) PAI-1 у пациента.

В другом конкретном варианте осуществления первого аспекта изобретения максимальная концентрация в плазме (C_{max}) ВК или ее соли и/или ее метаболита у пациента происходит в течение периода времени, который составляет от трех часов до (например, за два часа до) до за один час после максимальной концентрации в плазме (C_{max}) PAI-1 у пациента.

В еще одном конкретном варианте осуществления первого аспекта изобретения максимальная концентрация в плазме (C_{max}) ВК или ее соли и/или ее метаболита у пациента происходит в течение периода времени, который составляет от трех часов до (например, за два часа до) до момента максимальной концентрации в плазме (C_{max}) PAI-1 у пациента.

Во втором аспекте изобретения предложена ВК или ее фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении или предупреждении патологического состояния, связанного с избыточным отложением фибрина и/или образованием тромбов, причем указанное лечение включает введение по меньшей мере одной дозы ВК или ее фармацевтически приемлемой соли пациенту, так что в момент, когда пациент имеет максимальную концентрацию в плазме (C_{max}) PAI-1, пациент имеет концентрацию ВК в плазме или ее соли и/или ее метаболита, которая составляет от по меньшей мере около 10 до около 100 мкг/мл (такая как, например, по меньшей мере, около 10, около 20, около 30, около 40, около 50, около 60, около 70, около 80, около 90 или около 100 мкг/

мл).

В альтернативном втором аспекте изобретения предложено применение ВК или ее фармацевтически приемлемой соли при изготовлении лекарственного средства для применения при лечении или предотвращении патологического состояния, связанного с избыточным отложением фибрина и/или образованием тромбов, в котором указанное лечение включает введение пациенту, по меньшей мере, одной дозы ВК или ее фармацевтически приемлемой соли, так что в момент, когда пациент имеет максимальную концентрацию в плазме (С_{max}) PAI-1, пациент имеет концентрацию ВК в плазме или ее соли и/или ее метаболита, которая составляет от по меньшей мере около 10 до около 100 мкг/мл (такая как, например, по меньшей мере, около 10, около 20, около 30, около 40, около 50, около 60, около 70, около 80, около 90 или около 100 мкг/мл).

В другом альтернативном втором аспекте изобретения предложен способ лечения или предотвращения патологического состояния, связанного с избыточным отложением фибрина у нуждающегося в этом пациента, включающий введение по меньшей мере одной терапевтически эффективной дозы ВК или ее фармацевтически приемлемой соли, пациенту, так что в момент, когда пациент имеет максимальную концентрацию в плазме (С_{max}) PAI-1, пациент имеет концентрацию ВК в плазме или ее соли и/или ее метаболита, которая составляет от по меньшей мере около 10 до около 100 мкг/мл (такая как, например, по меньшей мере, около 10, около 20, около 30, около 40, около 50, около 60, около 70, около 80, около 90 или около 100 мкг/мл).

Используемая в данном документе ссылка на количество на миллилитр (/мл) следует понимать как ссылку на количество на миллилитр плазмы (т.е. плазмы крови пациента). Используемая в данном документе ссылка на молярную концентрацию будет пониматься как относящаяся к концентрации в плазме (т.е. плазме крови пациента).

В конкретных вариантах осуществления пациент может иметь концентрацию ВК, или ее соли, и/или ее метаболита, которая ниже чем от около 50 до около 170 мкг/мл (такая как, например, ниже около 50, около 70, около 90, около 110, около 130, около 150 или около 170 мкг/мл).

В других таких вариантах осуществления пациент имеет концентрацию в плазме вальпроевой кислоты или ее соли и/или ее метаболита, то есть, по меньшей мере от около 70 до около 700 мкМ (такую как, например, по меньшей мере около 70, около 140, около 210, около 280, около 350, около 420, около 490, около 560, около 630 или около 700 мкМ).

В других последующих подобных вариантах осуществления пациент имеет концентрацию в плазме вальпроевой кислоты или ее соли и/или ее метаболита, то есть ниже от около 350 до около 1200 мкМ (такую как, например, ниже около 350, около 490, около 630, около 770, около 910, около 1050 или около 1190 мкМ).

Во избежание сомнений, квалифицированный специалист поймет, что ссылки в данном документе на определенные максимальные количества и концентрации в плазме также могут потребовать минимум терапевтически эффективного количества в указанной плазме.

В частности, квалифицированный специалист поймет, что ссылки на определенный максимум (т.е., где значения указаны как «ниже») и минимальные (т.е., где значения указаны как «по меньшей мере») количество и/или концентрации в плазме могут быть объединены для формирования диапазонов (то есть, когда количество в плазме находится в диапазоне от минимального значения до максимального значения).

Например, в одном из вариантов осуществления второго аспекта данного

изобретения, пациент имеет концентрацию в плазме вальпроевой кислоты, или ее соли и/или ее метаболита, то есть от около 10 до около 170 мкг/мл.

В других таких вариантах осуществления пациент имеет концентрацию вальпроевой кислоты в плазме или ее соли и/или ее метаболита, которая составляет:

5 от около 10 до около 70 мкг/мл (или от около 50 до около 90, от около 70 до около 110, от около 90 до около 130, от около 110 до около 150, от около 130 до около 170 или от около 150 до около 190 мкг/мл);

от около 10 до около 50 мкг/мл (например, от около 10 до около 100, от около 30 до около 120, от около 50 до около 170 или от около 70 до около 190 мкг/мл); или
10 от около 30 до около 190 мкг/мл (например, от около 50 до около 170, от около 70 до около 150, от около 90 до около 130, от около 30 до около 110, от около 50 до около 130 или от около 70 до около 170 мкг/мл).

Специалист в данной области техники поймет, что ссылки на определенные минимальные уровни в плазме в данном документе (например, во втором аспекте
15 изобретения) будут включать ссылки на такие уровни в то время, когда пациент достиг установившегося состояния ВК или их соли и/или метаболита в плазме. Кроме того, квалифицированный специалист поймет, что ссылки на пациента, достигающего стационарного состояния, могут относиться к уровням плазмы, достигнутым после того, как упомянутого пациента лечили ВК (в терапевтически эффективной дозе) в
20 течение по меньшей мере двух-пяти суток (например, не менее пяти суток).

Специалист в данной области техники также поймет, что ссылки на максимальный и минимальный уровни в плазме во втором аспекте изобретения (включая все варианты осуществления и альтернативные аспекты) могут также применяться к уровням в
25 плазме, наблюдаемым для Стах ВК, или ее соли и/или метаболитов, как указано в других аспектах изобретения (таких как первый аспект изобретения).

В третьем аспекте изобретения предложена ВК или ее фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении или предупреждении патологического состояния, связанного с избыточным отложением фибрина и/или образованием тромбов, причем
30 указанное лечение включает введение дозы ВК, или ее фармацевтически приемлемой соли, пациенту в течение периода времени от около 20:00 до около 06:00 часов.

В альтернативном третьем аспекте изобретения предложено применение ВК или ее фармацевтически приемлемой соли при изготовлении лекарственного средства для
35 применения при лечении или предотвращении патологического состояния, связанного с избыточным отложением фибрина и/или образованием тромбов, причем указанное лечение включает введение пациенту дозы ВК или ее фармацевтически приемлемой соли в течение периода времени от около 20:00 до около 06:00 часов.

В другом альтернативном третьем аспекте изобретения предложен способ лечения или профилактики патологического состояния, связанного с избыточным отложением
40 фибрина и/или образованием тромба у нуждающегося в этом пациента, включающий введение терапевтически эффективной дозы ВК или ее фармацевтически приемлемой соли, пациенту в течение периода времени от около 20:00 до около 06:00 часов.

В конкретном варианте осуществления третьего аспекта изобретения лечение включает введение терапевтически эффективной дозы ВК или ее фармацевтически приемлемой соли пациенту в течение периода времени от около 21:00 до около 05:00
45 часов (например, с 22:00 до 04:00).

В конкретном варианте осуществления третьего аспекта изобретения (в частности, в котором лечение вводят в виде фармацевтической композиции, которая не предназначена для замедленного высвобождения активного ингредиента), лечение

включает введение терапевтически эффективной дозы ВК или ее фармацевтически приемлемой соли, пациенту в течение периода времени от около 02:00 до около 06:00 часов (например, от около 03:00 до около 05:00 часов, например, около 04:00).

5 В другом конкретном варианте осуществления третьего аспекта изобретения (в частности, в котором лечение вводят в виде фармацевтической композиции, которая составлена для замедленного высвобождения активного ингредиента, такого как описанная в восьмом аспекте изобретения в данном изобретении), лечение включает введение терапевтически эффективной дозы ВК или ее фармацевтически приемлемой соли пациенту в течение периода времени от около 20:00 до около 00:00 часов (например, 10 от 21:00 до 23:00, например, в около 22:00). В альтернативном таком варианте осуществления период времени составляет от 18:00 до 22:00.

В альтернативном варианте осуществления третьего аспекта изобретения лечение включает введение терапевтически эффективной дозы ВК или ее фармацевтически приемлемой соли пациенту в течение периода времени от около 18:00 до около 06:00 15 часов (например, с 18:00 до 00:00, например, около с 18:00 до 22:00).

В других альтернативных вариантах осуществления третьего аспекта изобретения лечение включает введение терапевтически эффективной дозы ВК или ее фармацевтически приемлемой соли пациенту в течение периода времени, определенного на основании профиля высвобождения этой композиции, чтобы обеспечить 20 концентрацию ВК в плазме или ее соли и/или метаболита, как требуется в первом и/или втором аспекте изобретения.

Как описано в данном документе, специалист в данной области техники может определить способ введения соединений по изобретению (например, в течение 25 определенного периода времени) для достижения параметров, описанных в данном документе (например, описанных в первом и втором аспектах изобретения).

Во избежание сомнений, в конкретных вариантах осуществления третьего аспекта изобретения, указанная доза представляет собой разовую дозу, которая будет указывать, что доза является единственной дозой соединения, предоставляемой пациенту во время (например, соответствующего) 24-часового периода.

30 В четвертом аспекте изобретения предложена ВК или ее фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении или предупреждении патологического состояния, связанного с избыточным отложением фибрина и/или образованием тромбов, причем указанное лечение включает введение фармацевтической композиции, содержащей дозу ВК или ее фармацевтически приемлемой соли пациенту в такое время и в такой форме, 35 что по существу весь ВК или ее фармацевтически приемлемая соль высвобождаются из композиции в течение периода времени от около 02:00 до около 06:00 часов.

В альтернативном четвертом аспекте изобретения предложено применение ВК или ее фармацевтически приемлемой соли при изготовлении лекарственного средства для применения при лечении или предотвращении патологического состояния, связанного 40 с избыточным отложением фибрина и/или образованием тромбов, в котором указанное лечение включает введение фармацевтической композиции, содержащей дозу ВК или ее фармацевтически приемлемой соли, пациенту в такое время и в такой форме, чтобы по существу вся ВК или ее фармацевтически приемлемая соль высвобождались из композиции в период времени от 02:00 до 06:00.

45 В еще одном альтернативном четвертом аспекте изобретения предложен способ лечения или предотвращения патологического состояния, связанного с избыточным отложением фибрина и/или образованием тромба у нуждающегося в этом пациента, включающий введение фармацевтической композиции, содержащей терапевтически

эффективную дозу ВК, или ее фармацевтически приемлемой соли, пациенту в такое время и в такой форме, что по существу вся ВК или ее фармацевтически приемлемая соль высвобождается из композиции в течение периода времени от около 02:00 до около 06:00 часов.

5 В конкретном варианте осуществления четвертого аспекта изобретения лечение включает введение фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективную дозу ВК или ее фармацевтически приемлемой соли, пациенту в такое время и в такой форме, что практически вся ВК или ее фармацевтически приемлемая соль высвобождается из композиции в течение периода времени от около 03:00 до около 10 05:00 часов (например, от около 04:00 до около 05:00 часов, например, от около 05:00 часов).

Опытный специалист поймет, что периоды времени, относящиеся к использованию 24-часовой системы, также могут упоминаться как тайминги, относящиеся к использованию 12-часовой системы (т.е. с АМ и РМ, обозначающими время до и после 15 12:00, соответственно). Например, 20:00 можно также назвать 8:00 РМ, а 06:00 в 6:00 АМ.

В конкретном варианте осуществления четвертого аспекта данного изобретения лечение включает введение фармацевтической композиции, описанной в дальнейших аспектах данного изобретения, как описано в данном документе ниже (включая все 20 варианты его осуществления).

В пятом аспекте изобретения предложена ВК или ее фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении или предотвращении патологического состояния, связанного с избыточным отложением фибрина и/или образованием тромба у пациента, причем указанное лечение включает:

25 (i) мониторинг концентрации РАI-1 в плазме пациента, чтобы определить время в которое, или период времени, в течение которого наблюдается максимальная концентрация РАI-1 в плазме;

(ii) введение по меньшей мере одной дозе ВК или ее фармацевтически приемлемой соли пациенту, так что максимальная концентрация в плазме (С_{max}) ВК или ее соли и/ 30 или ее метаболита у пациента наблюдается в течение периода времени, который составляет от четырех часов до одного часа после времени, в котором или периода времени, в течение которого наблюдается максимальная концентрация РАI-1 в плазме.

В альтернативном пятом аспекте изобретения предложено применение ВК или ее фармацевтически приемлемой соли при изготовлении лекарственного средства для 35 применения при лечении или предупреждении патологического состояния, связанного с избыточным отложением фибрина и/или образованием тромба у пациента, в котором указанное лечение включает:

(i) мониторинг концентрации РАI-1 в плазме пациента, чтобы определить время в которое, или период времени, в течение которого наблюдается максимальная 40 концентрация РАI-1 в плазме; и

(ii) введение по меньшей мере одной дозе ВК или ее фармацевтически приемлемой соли пациенту, так что максимальная концентрация в плазме (С_{max}) ВК или ее соли и/ или ее метаболита у пациента наблюдается в течение периода времени, который 45 составляет от четырех часов до одного часа после времени, в котором или периода времени, в течение которого наблюдается максимальная концентрация РАI-1 в плазме.

В еще одном альтернативном пятом аспекте изобретения предложен способ лечения или предотвращения патологического состояния, связанного с избыточным отложением фибрина и/или образованием тромба у нуждающегося в этом пациента, включающий

этапы:

(i) мониторинг концентрации PAI-1 в плазме пациента, чтобы определить время в которое, или период времени, в течение которого наблюдается максимальная концентрация PAI-1 в плазме; и

5 (ii) введение по меньшей мере одной терапевтически эффективной дозы ВК или ее фармацевтически приемлемой соли пациенту, так что максимальная концентрация в плазме (C_{max}) ВК или ее соли и/или ее метаболита наблюдается в течение периода времени, который составляет от четырех часов до одного часа после времени, в котором или периода времени, в течение которого наблюдается максимальная концентрация
10 PAI-1 в плазме.

Как описано в данном документе, концентрации PAI-1 в плазме могут контролироваться с использованием методов, хорошо известных специалистам в данной области техники. Например, уровни PAI-1 обычно измеряются в плазме. Кровь можно собирать из антикубитального шприца регулярно, например, каждый час, каждые два
15 часа или каждые три часа в течение 24 часов. Образцы крови сразу же центрифугируют для отделения плазмы от сыворотки. После этого уровни PAI-1 в плазме определяют с использованием коммерчески доступных наборов ИФА, таких как Coaliza® PAI-1 (Chromogenix), TriniLIZE® PAI-1 (Trinity Biotech), Imubind® Plasma PAI-1 (American Diagnostica), Zymutest PAI-1 (Hyphen Biomed), Milliplex PAI-1 (MerckMillipore), набор
20 ИФА Novex PAI-1 для человека (Life technology), PAI1 (SERPINE1) набор ИФА для человека (Abcam, ab108891).

Альтернативно, ссылки на мониторинг пациента могут относиться к определению общего состояния пациента (например, возраста пациента, пола и/или общего состояния здоровья) и определению времени или периода времени, в течение которого
25 максимальная концентрация PAI-1 в плазме происходит по отношению к параметрам, наблюдаемым в соответствующих группах пациентов.

В конкретном варианте осуществления пятого аспекта изобретения максимальная концентрация в плазме (C_{max}) ВК или ее соли и/или метаболита у пациента наблюдается в течение периода времени, который составляет от четырех часов до (например, за три
30 часа до, например, за 2 часа до или за 1 час до или 0,5 часа до) до момента максимальной концентрации в плазме (C_{max}) PAI-1 у пациента.

В другом конкретном варианте осуществления пятого аспекта изобретения максимальная концентрация в плазме (C_{max}) ВК или ее соли и/или ее метаболита у пациента происходит в течение периода времени, который составляет от трех часов до
35 (например, за два часа до) до за один час после максимальной концентрации в плазме (C_{max}) PAI-1 у пациента.

В еще одном конкретном варианте осуществления пятого аспекта изобретения максимальная концентрация в плазме (C_{max}) ВК или ее соли и/или ее метаболита у пациента происходит в течение периода времени, который составляет от трех часов до
40 (например, за два часа до) до момента максимальной концентрации в плазме (C_{max}) PAI-1 у пациента.

Специалист в данной области техники поймет, что временной интервал и уровень C_{max} ВК или ее соли или метаболита будут зависеть от дозы, вводимой (и в некоторой степени формы, в которой эта доза вводится). Специалист в данной области техники
45 сможет измерять концентрацию ВК в плазме, или ее метаболита и/или ее соли, и определять временной интервал и уровень C_{max} (и, при необходимости, корректировать дозу и форму ВК, вводимых соответственно). Конкретные дозы (т.е. терапевтические дозы) ВК, которые могут быть введены, и уровни C_{max}, которые могут быть получены,

включают те, которые описаны в данном документе.

В шестом аспекте изобретения предложена ВК или ее фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении или предотвращении патологического состояния, связанного с избыточным отложением фибрина и/или образованием тромба у пациента, причем указанное лечение включает:

(i) мониторинг концентрации РАI-1 в плазме пациента, чтобы определить время в которое, или период времени, в течение которого наблюдается максимальная концентрация РАI-1 в плазме; и

(ii) введение по меньшей мере одной дозы ВК или ее фармацевтически приемлемой соли, пациенту, так что в момент, когда пациент имеет максимальную концентрацию в плазме РАI-1, пациент имеет концентрацию ВК в плазме или ее соли и/или ее метаболита, которая составляет от по меньшей мере около 10 до около 100 мкг/мл (такая как, например, по меньшей мере, около 10, около 20, около 30, около 40, около 50, около 60, около 70, около 80, около 90 или около 100 мкг/мл).

В альтернативном шестом аспекте изобретения предложено применение ВК или ее фармацевтически приемлемой соли при изготовлении лекарственного средства для применения при лечении или предупреждении патологического состояния, связанного с избыточным отложением фибрина и/или образованием тромба у пациента, в котором указанное лечение включает:

(i) мониторинг концентрации РАI-1 в плазме пациента, чтобы определить время в которое, или период времени, в течение которого наблюдается максимальная концентрация РАI-1 в плазме; и

(ii) введение по меньшей мере одной дозы ВК или ее фармацевтически приемлемой соли, пациенту, так что в момент, когда пациент имеет максимальную концентрацию в плазме РАI-1, пациент имеет концентрацию ВК в плазме или ее соли и/или ее метаболита, которая составляет от по меньшей мере около 10 до около 100 мкг/мл (такая как, например, по меньшей мере, около 10, около 20, около 30, около 40, около 50, около 60, около 70, около 80, около 90 или около 100 мкг/мл).

В еще одном альтернативном шестом аспекте изобретения предложен способ лечения или предотвращения патологического состояния, связанного с избыточным отложением фибрина и/или образованием тромба у нуждающегося в этом пациента, включающий этапы:

(i) мониторинг концентрации РАI-1 в плазме пациента, чтобы определить время в которое, или период времени, в течение которого наблюдается максимальная концентрация РАI-1 в плазме; и

(ii) введение по меньшей мере одной терапевтически эффективной дозы ВК или ее фармацевтически приемлемой соли, пациенту, так что в момент, когда пациент имеет максимальную концентрацию в плазме РАI-1, пациент имеет концентрацию ВК в плазме или ее соли и/или ее метаболита, которая составляет от по меньшей мере около 10 до около 100 мкг/мл (такая как, например, по меньшей мере, около 10, около 20, около 30, около 40, около 50, около 60, около 70, около 80, около 90 или около 100 мкг/мл).

В конкретных вариантах осуществления пациент может иметь концентрацию в плазме ВК, или ее соли, и/или ее метаболита, которая ниже чем от около 50 до около 170 мкг/мл (такая как, например, ниже около 50, около 70, около 90, около 110, около 130, около 150 или около 170 мкг/мл).

В других вариантах осуществления пациент имеет концентрацию в плазме ВК или ее соли и/или ее метаболита, то есть, по меньшей мере от около 70 до около 700 мкг/мл (такую как, например, по меньшей мере около 70, около 140, около 210, около 280,

около 350, около 420, около 490, около 560, около 630 или около 700 мкМ).

В других последующих вариантах осуществления пациент имеет концентрацию в плазме ВК или ее соли и/или их метаболита, то есть ниже от около 350 до около 1200 мкМ (такую как, например, ниже около 350, около 490, около 630, около 770, около 5 910, около 1050 или около 1190 мкМ).

Опять же, квалифицированный специалист поймет, что ссылки на определенные максимальные количества и концентрации в плазме в шестом аспекте изобретения могут также потребовать минимального терапевтически эффективного количества в 10 указанной плазме. Кроме того, квалифицированный специалист поймет, что ссылки на определенный максимум (т.е., где значения указаны как «ниже») и минимальные (т.е., где значения указаны как «по меньшей мере») количество и/или концентрации в плазме могут быть объединены для формирования диапазонов (то есть, когда количество в плазме находится в диапазоне от минимального значения до максимального значения).

Например, в одном из вариантов осуществления шестого аспекта данного 15 изобретения, пациент имеет концентрацию в плазме ВК, или ее соли и/или ее метаболита, то есть от около 10 до около 170 мкг/мл. В других таких вариантах осуществления пациент имеет концентрацию ВК в плазме или ее соли и/или ее метаболита, которая составляет:

от около 10 до около 70 мкг/мл (или от около 50 до около 90, от около 70 до около 20 110, от около 90 до около 130, от около 110 до около 150, от около 130 до около 170 или от около 150 до около 190 мкг/мл);

от около 10 до около 50 мкг/мл (например, от около 10 до около 100, от около 30 до около 120, от около 50 до около 170 или от около 70 до около 190 мкг/мл);

от около 30 до около 190 мкг/мл (например, от около 50 до около 170, от около 70 25 до около 150, от около 90 до около 130, от около 30 до около 110, от около 50 до около 130 или от около 70 до около 170 мкг/мл).

В седьмом аспекте изобретения предложена ВК или ее фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении или предупреждении патологического состояния, 30 связанного с избыточным отложением фибрина и/или образованием тромбов, причем указанное лечение включает введение одной дозы ВК, или ее фармацевтически приемлемой соли, пациенту в течение 24 часов.

В альтернативном седьмом аспекте изобретения предложено применение ВК или ее фармацевтически приемлемой соли при изготовлении лекарственного средства для 35 применения при лечении или предотвращении патологического состояния, связанного с избыточным отложением фибрина и/или образованием тромбов, причем указанное лечение включает введение пациенту разовой дозы ВК или ее фармацевтически приемлемой соли в течение 24 часов.

Веще одном альтернативном седьмом аспекте изобретения предложен способ лечения или предотвращения патологического состояния, связанного с избыточным отложением 40 фибрина и/или образованием тромба у нуждающегося в этом пациента, включающий введение разовой терапевтически эффективной дозы ВК или ее фармацевтически приемлемой соли, пациенту в течение 24 часов.

Если не указано иное или не видно из контекста (например, при обсуждении со ссылкой на конкретный состав), ссылки на дозу соединений по изобретению (например, 45 дозу вальпроевой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли) будут пониматься как ссылки на терапевтически эффективную дозу. Кроме того, доза таких соединений может относиться к дозе самого соединения (например, к дозе самой вальпроевой кислоты) или эффективной (то есть эквивалентной) дозе соединения при введении в

форме, которая включает или состоит из одной или более солей (например, одна или более солей вальпроевой кислоты).

Специалист в данной области техники сможет определить, что представляет собой терапевтически эффективная доза соединения по изобретению, путем использования научной литературы, опубликованной в отношении таких соединений.

В конкретном варианте осуществления седьмого аспекта изобретения (включая все его альтернативные аспекты и/или варианты) доза, вводимая в течение 24-часового периода, составляет от около 10 мг до около 2000 мг, от около 50 мг до около 1300 мг (например от около 100 мг до 1200 мг) или от около 50 мг до около 1000 мг (например, от около 100 мг до около 800 мг, от около 100 мг до около 600 мг или от около 200 до около 600 мг, например, таких как от около 100 до около 800 мг или от около 200 до около 600 мг).

Во избежание сомнений, квалифицированный специалист поймет, что дозы, описанные в данном документе, могут вводиться в разовой дозированной единице или в комбинации единиц, каждая из которых содержит часть требуемой дозы. Например, дозу 520 мг можно вводить в виде двух единиц, каждая из которых содержит 260 мг, по четыре единицы, каждая из которых содержит 130 мг или аналогичные комбинации.

В конкретном варианте осуществления седьмого аспекта изобретения (включая все альтернативные аспекты и/или его варианты) доза, вводимая в течение 24-часового периода, составляет от около 100 мг до около 600 мг, например от около 120 мг до около 540 мг (например, около 130 мг или около 260 мг или около 390 мг или около 520 мг, причем последние две дозы можно вводить в виде двух отдельных доз с соответствующими интервалами (такими как описанные в данном документе), такими как одна доза около 130 мг и одна доза около 260 мг или две дозы около 260 мг (последняя доза может вводиться в виде двух единиц, каждая содержит 130 мг).

Альтернативно, когда лечение, описанное в данном документе, требует введения двух отдельных доз в течение 24-часового периода (например, в виде утренней дозы и вечерней дозы), вечерняя доза может составлять от около 100 мг до около 600 мг, например около 120 мг около 540 мг (например, около 130 мг или около 260 мг или около 390 мг или около 520 мг, причем последние две дозы можно вводить в виде двух отдельных доз с соответствующими интервалами (например, описанными в данном документе), такими как одна доза около 130 мг и одна доза около 260 мг или две дозы около 260 мг (последняя доза может вводиться в виде двух единиц, содержащих по 130 мг). В таких случаях может быть соответствующая утренняя доза от около 10 мг до около 500 мг, которую можно вводить в аналогичных единицах.

Если не указано иное или не видно из контекста (например, при обсуждении со ссылкой на конкретную формулировку), ссылки на дозу ВК будут пониматься как относящиеся к дозе ВК или к эффективной (то есть эквивалентной) дозе ВК при введении в форме, которая содержит или состоит из одной или более ее солей.

В конкретном варианте осуществления седьмого аспекта изобретения доза составляет от около 200 до около 500 мг, например, около 230 мг, около 280 мг, около 320 мг, около 380 мг, около 450 мг или около 490 мг. В другом конкретном варианте осуществления седьмого аспекта изобретения доза составляет от около 220 до около 560 мг, например от около 240 до около 530 мг, от около 280 до около 560 мг, около 240 мг, около 270 мг, около 310 мг, около 370 мг, около 410 мг, около 460 мг или около 530 мг. В другом конкретном варианте осуществления седьмого аспекта изобретения доза составляет от около 300 до около 500 мг, например около 360 мг или около 470 мг. В другом конкретном варианте осуществления седьмого аспекта изобретения доза

составляет от около 400 мг до около 600 мг, например около 450 или около 550 мг. В другом конкретном варианте осуществления седьмого аспекта изобретения доза составляет от около 400 мг до около 800 мг, например, около 575, около 650 или около 700 мг.

5 В более конкретном варианте осуществления доза составляет от около 200 до около 400 мг, например, около 400 или около 300 мг. В другом конкретном варианте осуществления доза составляет от около 300 до около 500 мг, например около 350 мг.

Опять же, во избежание сомнений все ссылки на конкретные аспекты изобретения (например, первый аспект изобретения) будут включать ссылки на все такие
10 альтернативные аспекты изобретения (например, альтернативные и другие альтернативные первые аспекты изобретения).

Кроме того, квалифицированный специалист поймет, что все варианты осуществления, предпочтения, конкретные определения и тому подобное, упомянутые в данном документе, могут быть объединены с любым одним или более другими вариантами
15 осуществления, предпочтениями, конкретными определениями и т.п., также упоминаемыми в данном документе.

При использовании в данном документе в отношении значения или суммы (включая количество времени) термины «около», «примерно» и «приблизительно» будут пониматься как относящиеся к значению, которое составляет не более 10% от
20 определенного значения. При использовании в данном документе для ссылки на конкретный момент времени (включая начало или конец периода времени) термины «около» и «примерно» будут пониматься как относящиеся к значению, которое находится в пределах 30 минут (например, в течение 20 минут, например, в течение 10 минут) данного конкретного времени. Кроме того, предполагается, что каждая ссылка
25 на термины «около», «примерно» и «приблизительно» (например, по отношению к временам и количествам) может быть удалена во всем документе.

Используемый в данном документе термин «соединения по изобретению» будет относиться к ВК и ее фармацевтически приемлемым солям. Специалист в данной области техники поймет, что ссылки на ВК и ее фармацевтически приемлемые соли (например,
30 ссылки на «вальпроевую кислоту (ВК) или ее фармацевтически приемлемую соль») могут включать ссылки на смеси ВК и ее различные фармацевтически приемлемые соли, а также ссылки на смеси таких солей, все из которых можно назвать соединениями по изобретению.

Квалифицированный специалист поймет, что используемая в данном документе
35 ссылки на «предотвращение» конкретного состояния также может упоминаться как «профилактика» указанного состояния и наоборот. Таким образом, каждая ссылка в данном документе на «предотвращение» состояния может быть заменена ссылкой на «профилактику» указанного состояния.

Специалист в данной области техники поймет, что термины «лечение» и «процесс
40 лечения» при использовании в данном документе имеют свои обычные значения в области медицины. В частности, эти термины могут относиться к достижению снижения тяжести одного или более клинических симптомов, ассоциированных с соответствующим патологическим состоянием.

Специалист в данной области техники также поймет, что термины «профилактика»
45 и «предотвращение» при использовании в данном документе имеют свои нормальные значения в области медицины. В частности, эти термины могут относиться к достижению снижения вероятности развития соответствующего состояния (например, уменьшение по меньшей мере на 10% по сравнению с исходным уровнем, например уменьшение по

меньшей мере на 20% или, более конкретно, уменьшение составляет не менее 30%).

Используемый в данном документе термин «профилактика» и «предотвращение» при использовании в связи с медицинским состоянием также может упоминаться как профилактика данного состояния.

5 Специалист в данной области также поймет, что ссылки на профилактику (или предотвращение) конкретного состояния могут также включать лечение другого состояния. Например, лечение первичного состояния также может рассматриваться как форма профилактики (или предотвращения) вторичного состояния.

10 В конкретных вариантах осуществления от первого до седьмого аспектов изобретения (включая все альтернативные аспекты) предлагаются соединения для применения в (и/или применений, и/или способов для) предотвращении патологического состояния, связанного с избыточным осаждением фибрина и/или образованием тромбов (в частности, образование тромбов).

15 Используемый в данном документе, термин «патологические состояния» будет пониматься как относящийся к идентифицируемым заболеваниям или расстройствам.

Описанные в данном документе, патологические состояния, которые могут быть вылечены или предотвращены в соответствии с изобретением, связаны с избыточным осаждением фибрина и/или образованием тромба. К ним относятся, но не ограничиваются ими, атеросклероз, инфаркт миокарда, ишемический инсульт, тромбоз 20 глубоких вен, тромбоз поверхностных вен, тромбофлебит, легочная эмболия, диссеминированная внутрисосудистая коагуляция, заболевания сосудов почек и перемежающаяся хромота (например, атеросклероз, инфаркт миокарда, ишемический инсульт, тромбоз глубоких вен, легочная эмболия, диссеминированная внутрисосудистая коагуляция, заболевания сосудов почек и перемежающаяся хромота).

25 Таким образом, в конкретных вариантах осуществления от первого до седьмого аспектов изобретения патологическое состояние, связанное с избыточным отложением фибрина и/или образованием тромба, выбирают из группы, состоящей из атеросклероза, инфаркта миокарда, ишемического инсульта, тромбоза глубоких вен, эмболии легочной артерии, диссеминированной внутрисосудистой коагуляции, заболевания сосудов почек 30 и перемежающейся хромоты.

Таким образом, в более конкретных вариантах осуществления от первого до седьмого аспектов изобретения патологическое состояние, связанное с избыточным отложением фибрина и/или образованием тромба, выбирают из группы, состоящей из инфаркта миокарда, ишемического инсульта и легочной эмболии.

35 В других более конкретных вариантах осуществления с первого по седьмой аспекты данного изобретения, патологическое состояние, связанное с избыточным отложением фибрина и/или образованием тромба выбирают из группы, состоящей из инфаркта миокарда и ишемического инсульта (например, инфаркт миокарда).

40 Опытный специалист поймет, что ссылки на ишемический инсульт включают ссылки на основные явления инсульта (то есть вызванные длительным ухудшением кровотока), незначительные удары и транзиторные ишемические атаки (ТИА).

Таким образом, в более конкретных вариантах осуществления от первого до седьмого аспектов изобретения патологическое состояние, связанное с избыточным отложением фибрина и/или образованием тромба, представляет собой ишемический инсульт, такой как основной ишемический инсульт, незначительный ишемический инсульт или ТИА. 45

В еще более конкретных вариантах осуществления от первого до седьмого аспектов изобретения патологическое состояние, связанное с избыточным отложением фибрина и/или образованием тромба, представляет собой ишемический инсульт, такой как

основной ишемический инсульт и незначительный ишемический инсульт.

В частности, считается, что соединения по изобретению при введении в соответствии с режимами дозировки, определенными выше (например, в первом-седьмом аспектах изобретения), могут быть особенно полезны для предотвращения патологического состояния, связанного с избыточным отложением фибрина и/или образование тромба (например, ишемический инсульт и/или инфаркт миокарда). Таким образом, все ссылки на лечение и предотвращение таких условий в данном документе будут включать конкретные ссылки на предотвращение таких состояний.

Таким образом, в еще более конкретных вариантах осуществления от первого до седьмого аспектов изобретения лечение или предотвращение патологического состояния, связанного с избыточным отложением фибрина и/или образованием тромба, будет означать предотвращение ишемического инсульта, такого как основной ишемический инсульт, незначительный ишемический инсульт или ГИА.

Как описано выше, тромботические сердечно-сосудистые явления происходят в результате двух отдельных процессов, т.е. медленно прогрессирующего долгосрочного сосудистого атеросклероза стенки сосуда, с одной стороны, и внезапного острого образования сгустка, который быстро вызывает остановку кровотока, с другой. Частными патологическими состояниями, которые можно лечить, являются те, которые относятся к последнему способу.

В конкретных вариантах осуществления от первого до седьмого аспектов изобретения патологическими условиями, которые могут быть лечены или предотвращены в соответствии с изобретением, являются те, которые вызваны полностью или, по меньшей мере частично, увеличенным отложением фибрина и/или сниженной фибринолитической способностью вследствие местного или системного воспаления. К ним относятся, но не ограничиваются ими, инфаркт миокарда, стабильная стенокардия, нестабильная стенокардия, острые коронарные синдромы, перемежающаяся хромота, ишемический инсульт, транзиторная ишемическая атака, тромбоз глубоких вен и эмболия легочной артерии. Эти состояния могут отображать повышенные уровни PAI-1 в плазме.

В конкретных вариантах осуществления от первого до седьмого аспектов изобретения патологическое состояние может быть выбрано из группы, состоящей из тромбоза глубоких вен и эмболии легочной артерии.

В конкретных вариантах осуществления от первого до седьмого аспектов изобретения патологическое состояние представляет собой тромбоз глубоких вен.

В конкретных вариантах осуществления от первого до седьмого аспектов изобретения патологическое состояние может быть выбрано из группы, состоящей из поверхностного тромбоза вен и тромбоза флебитов.

В конкретных вариантах осуществления от первого до седьмого аспектов изобретения патологическое состояние могут представлять собой острые коронарные синдромы (включая нестабильную стенокардию, инфаркт миокарда без ST, инфаркт миокарда ST).

В более конкретных вариантах осуществления от первого до седьмого аспектов изобретения патологическое состояние представляет собой поверхностный тромбоз вен.

В более конкретных вариантах осуществления от первого до седьмого аспектов изобретения патологическое состояние представляет собой тромбоз флебитов.

Кроме того, патологические состояния, которые можно лечить в соответствии с изобретением, представляют собой те, которые вызваны полностью или, по меньшей мере частично, увеличенным отложением фибрина и/или сниженной фибринолитической

способностью вследствие местного или системного воспаления. Они включают, но не ограничиваются ими, атеросклероз, метаболический синдром, диабет, диссеминированную внутрисосудистую коагуляцию, ревматоидный артрит, гломерулонефрит, систематическую красную волчанку, васкулитиды, аутоиммунные невропатии и гранулематозную болезнь, а также воспаление, связанное с другими состояниями (такими как метаболический синдром, диабет, диссеминированная внутрисосудистая коагуляция, ревматоидный артрит, гломерулонефрит, систематическая красная волчанка, васкулитиды, аутоиммунные невропатии и гранулематозное заболевание, а также воспаление, связанное с другими состояниями).

В дополнение к традиционной диагностике системного или местного воспаления врачом, как известно в данной области, местное или системное воспаление может быть определено у пациентов, использующих один или более биомаркеров, связанных с воспалением. Эти биомаркеры включают, но не ограничиваются ими, С-реактивный белок, ФНО-альфа, высокочувствительный С-реактивный белок (hs-CRP), фибриноген, ИЛ-1 бета и ИЛ-6. Конкретные способы определения того, имеет ли пациент системное или местное воспаление, включают те, которые описаны ниже.

Кроме того, известно, что атеросклеротические бляшки связаны с очень локализованным воспалительным процессом. Следовательно, местное воспаление также может быть косвенно определено наличием атеросклеротических бляшек, диагностированных с помощью ультразвукового исследования сосудов или других методов визуализации.

Специалист в данной области техники поймет, что для выявления низкого уровня фибринолиза у пациента (т.е. снижения фибринолитической способности) существует несколько альтернативных вариантов. Например, высокие уровни циркулирующего PAI-1 обычно считаются показателями плохого фибринолиза, и это можно измерить в плазме коммерчески доступными методами (включая, но не ограничиваясь ими, Coaliza® PAI-1 (Chromgenix), TriniLIZE® PAI-1 (Trinity Biotech), Imubind® Plasma PAI-1 (American Diagnostica), Zymutest PAI-1 (Hyphen Biomed), Milliplex PAI-1 (MerckMillipore), набор ИФА Novex PAI-1 для человека (Life technology), PAI1 (SERPINE1) набор ИФА для человека (Abcam, ab108891). Кроме того, низкие системные уровни свободного активного t-PA также являются индикатором общего белкового фибринолиза и также могут быть измерены коммерческими методами (TriniLIZE® t-PA-антиген и активность (Trinity Biotech), а также наличием генотипа полиморфизма t-PA -7351 C/T с низким содержанием (T). Функциональные анализы, измеряющие время лизиса сгустка, также использовались для оценки глобального фибринолиза (Thrombinoscope™ (Synapse, BV, Маастрихт, Нидерланды), IL/ROTEM® (Term International GmbH, Мюнхен, Германия), TEG® (Haemoscope, Niles), CloFAL assay (Peikang Biotechnology Co. Ltd. Шанхай, Китай).

Специалист в данной области техники поймет, что может быть определено, будет ли повышенное выделение фибрина и/или уменьшенная фибринолитическая способность «локальным или системным воспалением», как используется в данном документе, с использованием одного или более биомаркеров, связанных с воспалением, включая, но не ограничиваясь ими, С-реактивный белок, ФНО-альфа, высокочувствительный С-реактивный белок (hs-CRP), фибриноген, ИЛ-1 бета и ИЛ-6 (например, путем увеличения концентрации одного или более из этих биомаркеров в отношении уровней контроля, известных в данной области техники). Коммерческие аналитические платформы, которые могут использоваться для количественной оценки этих биомаркеров, включают, но не ограничиваются ими, Afinion™ (Medinor AB, Швеция), CA-7000 (Siemens Healthcare Diagnostics Inc, Нью-Йорк, США), Immulite® 2000

Immunoassay System (Siemens Healthcare Diagnostics Inc).

Конкретные биомаркеры, которые могут идентифицировать местное или системное воспаление, включают высокочувствительный С-реактивный белок (hs-CRP) (при сыворотке крови или выше 2,0 мг/л) и фибриноген (при или выше 3 г/л сыворотки) (Corrado E., et al. An update on the role of markers of inflammation in atherosclerosis, Journal of atherosclerosis and Thrombosis, 2010; 17:1-11, Koenig W., Fibrin(ogen) in cardiovascular disease: an update, Thrombosis Haemostasis 2003; 89:601-9).

Если не указано иное, используемый в данном документе, термин «пациент» включает пациентов-млекопитающих (например, лошадей, крупный рогатый скот, свиней, овец, коз, приматов, мышей, крыс и домашних животных в целом, включая собак, кошек, морских свинок, хорьков и кроликов). В частности, термин «пациент» относится к людям.

Используемый в данном документе специалист может понять, что ссылки на плазму будут относиться к плазме крови пациента.

Используемый в данном документе специалист может понять, что ссылки на максимальную концентрацию в плазме (или «С_{max}») конкретных веществ будут относиться к максимальной концентрации этого агента в плазме крови (то есть к плазме крови пациента). В контексте введения этого агента С_{max} будет относиться к тому, что происходит как прямой результат такого введения (т.е. С_{max}, возникающий в результате поглощения этого агента).

Используемое в данном документе, время, в которое наблюдается С_{max} конкретного вещества, также может упоминаться как Т_{max}.

Специалист в данной области поймет, что С_{max} может наблюдаться в определенное время (то есть конкретный пик концентрации в плазме) или в течение длительного периода (т.е. когда концентрация в плазме достигает плато), оба из которых можно называть временем при который наблюдается С_{max} (Т_{max}). Когда С_{max} наблюдается в течение длительного периода времени, время, в которое наблюдается С_{max}, также может быть перенесено в середину этого периода, хотя обычно понимается, что С_{max} будет наблюдаться как четко различимый пик в определенное время.

Как описано в данном документе, концентрация PAI-1 в плазме у пациента (особенно человека), как известно, соответствует циркадианному ритму. Как правило, максимальная концентрация в плазме (С_{max}) PAI-1 ожидается в районе 06:00 часов.

Таким образом, ссылки в данном документе на время, когда С_{max} PAI-1 наблюдаются, могут быть заменены ссылкой на около 06:00 часов.

Все абсолютные значения времени (т.е. конкретные моменты времени и периодов, определяемые как промежуточные конкретные моменты времени), указанные в данном документе, относятся к фактическому местному времени (т.е. времени на часах), для пациента. Более того, упомянутые значения времени предполагают, что пациент настроен на местное время (например, имея достаточное время для адаптации к изменениям в часовом поясе или так называемые корректировки времени «летнего времени»).

Специалист в данной области техники поймет, что временной период максимальной концентрации в плазме PAI-1 и соединений по изобретению (или их солей и/или их метаболитов) может быть определен с использованием методов, которые хорошо известны специалистам в данной области техники, например, контроля концентрации PAI-1 и соединений по изобретению (или их солей и/или их метаболитов) в плазме в течение соответствующего периода времени.

Описанные в данном документе, уровни соединений в плазме по изобретению (или

их соли и/или их метаболиты) могут контролироваться с использованием методов, хорошо известных специалистам в данной области техники. Например, уровни вальпроата в плазме определяются в клинической практике, например, с использованием метода гомогенного иммуноферментного анализа, основанного на конкуренции антител между вальпроатом в образце и добавленным к тесту вальпроата фермента (например, VALP2, Roche/Cobas, art nr 05108438190 (Roche Diagnostics Scandinavia AB)). Когда связанный с ферментом вальпроат связан с антителом, фермент глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа (G6PDH) блокируется и не может потреблять тестируемый ферментный субстрат. И наоборот, когда меченый ферментом вальпроат не связан с антителом, субстрат доступен ферменту и может потребляться. Потребление субстрата измеряется косвенно путем образования НАДН из НАД (реакция кофермента). НАДН избирательно поглощает УФ-излучение при 340 нм. Это означает, что высокая концентрация вальпроата в образце дает значительное изменение поглощения при 340 нм; наоборот, при низкой концентрации вальпроата может наблюдаться небольшое изменение поглощения при 340 нм. Потребление субстрата приводит к изменению цвета, которое измеряется фотохроматически при 340 и 415 нм. Поглощение прямо пропорционально концентрации вальпроата в образце.

Специалист в данной области техники сможет идентифицировать соединения, присутствующие в плазме, в качестве метаболитов соединений по изобретению. Конкретные метаболиты соединений по изобретению, которые могут быть упомянуты, включают анион вальпроата (например, метаболиты, которые содержат фрагмент аниона вальпроата).

Специалист в данной области техники поймет, что ссылки на мониторинг концентрации в плазме (т.е. концентрация в плазме крови у пациента) PAI-1 могут относиться к мониторингу по меньшей мере в один (например, один) 24-часовой период (например, до начала лечения с помощью соединения по изобретению). Такой мониторинг может быть непрерывным или может включать проведение измерений с установленными интервалами в течение этого периода (что может означать, что, особенно в последнем случае, время между первым и последним измерением составляет менее 24 часов, например, около 20 часов).

Специалист в данной области техники также поймет, что такой мониторинг может проводиться в течение периода времени, который, как ожидается, будет включать Cmax PAI-1, как оценивает специалист в данной области техники. Например, когда ожидается, что Cmax PAI-1 будет наблюдаться в около 06:00 часов, такой мониторинг может проводиться с 04:00 до 08:00 часов (например, с 05:00 до 07:00 часов).

Сроки и размер дозы соединений по изобретению будут также приводить к низкой концентрации ВК в плазме или ее соли и/или метаболита в определенные моменты времени.

В конкретном варианте осуществления от первого до седьмого аспектов изобретения введение соединений по изобретению таково, что концентрация ВК в плазме или ее соли и/или ее метаболита в период от около 14:00 до около 18:00 часов (например, с около 15:00 до 17:00 часов, например в около 16:00 часов) составляет менее около 350 мкМ (например, менее около 300 мкМ, например, менее около 250 мкМ или, более конкретно, менее чем 200 мкМ, например, менее чем около 150 мкМ или менее чем около 100 мкМ).

В более конкретном варианте осуществления с первого по седьмой аспекта изобретения введение соединений по изобретению таково, что концентрация вальпроевой кислоты в плазме или ее соли и/или ее метаболита в течение периода от около 15:00

около до 17:00 часов (например, около в 15:30 ил и около 16:30 часов) составляет менее чем около 300 мкМ (например, менее чем около 200 мкМ (например, менее чем около 150 мкМ или менее чем около 100 мкМ).

5 Кроме того, квалифицированный специалист сможет регулировать как время, так и дозу введения соединений по изобретению для удовлетворения требований времени Стах и/или наличия максимальной или минимальной концентрации в плазме в указанное время.

Используемые в данном документе термины «терапевтически эффективное количество» и «терапевтически эффективная доза» относятся к количеству активного агента (то есть к соединениям по изобретению), которое обеспечивает требуемый фармакологический или терапевтический эффект для пациента, предпочтительно без чрезмерной неблагоприятной стороны последствия. Понятно, что терапевтически эффективное количество может варьироваться от пациента к пациенту.

15 В частности, терапевтически эффективная доза соединения в соответствии с данным изобретением представляет собой количество, достаточное для лечения или предотвращения соответствующего патологического состояния и его осложнений, особенно в тех случаях, когда оно выбрано для минимизации побочных эффектов (то есть побочных эффектов, вызванных действием терапевтического агента). С учетом раскрытых в данном документе данных, специалист в данной области техники может 20 корректировать дозу соединений по изобретению, вводимых для достижения желаемого биологического эффекта, с использованием методов, известных специалистам в данной области техники.

Специалист в данной области техники поймет, что дозу соединений по изобретению можно титровать таким образом, чтобы была определена доза, которая обеспечивала 25 бы снижение уровней PAI-1 в плазме, равный по меньшей мере около 20% (например, по меньшей мере около 30%).

В конкретных вариантах осуществления изобретения (например, в конкретных вариантах осуществления от первого до седьмого аспектов изобретения) доза соединений по изобретению достаточна для достижения снижения уровня PAI-1 в плазме на по 30 меньшей мере около 20% (например, по меньшей мере, около 30%), т.е. дозу титровали для достижения необходимого снижения уровней PAI-1 в плазме.

В более конкретных вариантах осуществления изобретения (например, в конкретных вариантах осуществления от первого до седьмого аспектов изобретения) доза является достаточной для достижения снижения уровня PAI-1 в плазме на по меньшей мере 35 около 40% (например, по меньшей мере около 50%, например, по меньшей мере около 60%).

Подобные дозы титрования известны в уровне техники и как начальная доза, приращения и интервалы для измерений PAI-1 (как правило, из утренних образцов), желательное снижение PAI-1 и приращение потенциальной дозы могут быть выбраны 40 специалистом в данной области техники.

В некоторых вариантах осуществления начальные дозы для таких титров доз могут находиться в диапазоне, например 50, 60, 70, 80, 90 100, 110, 120, 130, 135, 140 150, 160, 180, 190, 195, 200, 220, 240, 250, 260, 270, 280, 300, 350 или 400 мг и приращения дозы могут составлять 20-180 мг (например, около 40, 60, 65, 70, 80, 120, 140 и 160 мг) каждые 45 7-28 суток после нового измерения PAI-1. Например, в одном из таких вариантов осуществления начальная доза для титров доз составляет 50 мг, а доза повышается с шагом 50 мг каждые 7 суток до достижения 20% уровней циркулирующей PAI-1 (то есть у пациента появляется снижение при уровне циркулирующего PAI-1, равном не

менее 20%). В другом таком варианте осуществления начальная доза для титра доз составляет 100 мг, а доза повышается с шагом 100 мг каждые 14 суток до достижения 20% уровня циркулирующего РАІ-1.

В одном конкретном варианте осуществления начальная доза для титра доз составляет около 55-95 мг (например, около 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90 или 95 мг), а доза увеличивается с шагом около 55-95 мг (например, около 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90 или 95 мг) каждые 7 суток до 8 недель (например, 7-28 суток или 2-8 недель) до достижения 20% уровня циркулирующего РАІ-1. В другом таком варианте осуществления начальная доза для титра доз составляет около 60-80 мг, а дозу повышают с шагом 60-80 мг каждые 7 суток до 8 недель, пока не будет достигнуто 20% снижение уровней циркулирующего РАІ-1.

В другом конкретном варианте осуществления начальная доза для титра доз составляет от около 110 до 190 мг (например, около 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180 или 190 мг), а доза увеличивается с шагом около 55-95 мг (например, около 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90 или 95 мг) каждые 7 суток до 8 недель (например, 7-28 суток или 2-8 недель) до достижения 20% уровня циркулирующего РАІ-1. В другом таком варианте осуществления начальная доза для титра доз составляет около 120-160 мг, а доза увеличивается с шагом около 60-80 мг (например, около 60, 65, 70, 75 и 80 мг) каждые 7 суток до 8 недель (например, 7-28 суток или 2-8 недель) до достижения 20% уровня циркулирующего РАІ-1.

В другом конкретном варианте осуществления начальная доза для титра доз составляет от около 110 до 190 мг (например, около 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180 или 190 мг), а доза увеличивается с шагом около 110-190 мг (например, около 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180 или 190 мг) каждые 7 суток до 8 недель (например, 7-28 суток или 2-8 недель) до достижения 20% уровня циркулирующего РАІ-1. В другом таком варианте начальная доза для титра доз составляет около 120-160 мг (например, около 120, 130, 140, 150 или 160 мг), а доза увеличивается с шагом около 120-160 мг (например, около 120, 130, 140, 150 или 160 мг) каждые 7 суток до 8 недель (например, 7-28 суток или 2-8 недель) до достижения 20% уровня циркулирующего РАІ-1.

В другом конкретном варианте осуществления начальная доза для титра доз составляет от около 210 до 290 мг (например, около 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280 или 290 мг), а доза увеличивается с шагом от около 110 до 190 мг (например, около 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180 или 190 мг) каждые 7 суток до 8 недель (например, 7-28 суток или 2-8 недель) до достижения 20% уровня циркулирующего РАІ-1. В другом таком варианте начальная доза для титра доз составляет около 230-280 мг (например, около 230, 240, 250, 260, 270 или 280 мг), а доза увеличивается с шагом около 115-140 мг (например, около 115, 120, 130 или 140 мг) каждые 7 суток до 8 недель (например, 7-28 суток или 2-8 недель) до достижения 20% уровня циркулирующего РАІ-1. В другом конкретном варианте осуществления начальная доза для титра доз составляет от около 210 до 290 мг (например, около 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280 или 290 мг), а доза увеличивается с шагом от около 210 до 290 мг (например, около 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280 или 290 мг) каждые 7 суток до 8 недель (например, 7-28 суток или 2-8 недель) до достижения 20% уровня циркулирующего РАІ-1. В другом таком варианте начальная доза для титра доз составляет около 230-280 мг (например, около 230, 240, 250, 260, 270 или 280 мг), а доза увеличивается с шагом около 230-280 мг (например, около 230, 240, 250, 260, 270 или 280 мг) каждые 7 суток до 8 недель (например, 7-28 суток или 2-8 недель) до достижения 20% уровня циркулирующего РАІ-1.

В альтернативных таких вариантах осуществления ссылки на достижение 20%

снижения уровней циркулирующего PAI-1 могут быть заменены ссылками на достижение 30% снижения уровней циркулирующего PAI-1.

В других альтернативных таких вариантах осуществления ссылки на достижение 20% снижения уровней циркулирующего PAI-1 могут быть заменены ссылками на достижение 40% снижения уровней циркулирующего PAI-1.

Аналогичным образом, специалист в данной области техники поймет, что если увеличение дозы при таких титрах или введенная ранее доза приводит к нежелательным эффектам (таким как неприемлемый уровень побочных эффектов) и/или приводит к большему, чем требуется терапевтическим эффектам, дозу можно уменьшить с шагом, например, описанным в данном документе для увеличения доз в экспериментах по титру доз, до получения приемлемых уровней (например, побочных эффектов и/или терапевтического эффекта).

Не желая связывать себя теорией, считается, что удивительные эффекты, возникающие в результате введения соединений по изобретению, описанных в данном документе, могут быть получены путем введения доз, которые находятся на уровне, который, как ожидается, не приведет к значительным уровням неблагоприятных явлений.

Таким образом, в конкретных вариантах осуществления от первого до седьмого аспектов изобретения лечение может потребовать введения дозы (то есть терапевтически эффективной дозы) ВК или ее фармацевтически приемлемой соли (например, одна такая доза в течение 24 часов), которая является выбранной для минимизации уровня побочных эффектов, возникающих в результате такого лечения (например, имеет достаточно низкий уровень, чтобы избежать возникновения таких неблагоприятных событий).

В конкретных вариантах осуществления от первого до седьмого аспектов изобретения лечение может потребовать введения дозы ВК или ее фармацевтически приемлемой соли (например, одной или двух таких доз в течение 24 часов, такой как одна такая доза в течение 24 часового периода), который выбирается для того, чтобы свести к минимуму уровень побочных эффектов, возникающих в результате такого лечения (например, имеет достаточно низкий уровень, чтобы избежать возникновения таких неблагоприятных явлений).

Такие количества могут варьировать в зависимости от частоты и способа введения, пола, возраста, массы и общего состояния рассматриваемого субъекта, характера и тяжести состояния, лечения или других лечений, используемых субъектом, и могут определяться обычными методами в этой области техники. Количество, которое эффективно для конкретной терапевтической цели, будет зависеть от тяжести состояния, а также от массы и общего состояния субъекта. Понятно, что определение подходящей дозы может быть достигнуто с использованием обычных экспериментов путем построения матрицы значений и тестирования различных точек в матрице, все из которых находятся в пределах обычных навыков специалиста в данной области техники.

Независимо от обсуждения конкретных доз, как указано в данном документе, специалист в данной области техники поймет, что количество и режим дозировки соединений по изобретению, необходимых для лечения или предотвращения патологического состояния, связанного с избыточным отложением фибрина и/или образованием тромба, описанных в данном документе, может быть определено с использованием обычных навыков квалифицированного врача.

В конкретных вариантах осуществления от первого до седьмого аспектов изобретения ВК или ее фармацевтически приемлемая соль можно вводить в виде разовой дозы в течение 24-часового периода (то есть в виде разовой суточной дозы).

Например, в конкретных вариантах осуществления от первого до седьмого аспектов изобретения ВК или ее фармацевтически приемлемую соль можно вводить:

(i) в виде разовой дозы в течение 24-часового периода (т.е. однократной суточной дозы) и/или

5 (ii) в виде общей дозы в течение 24 часов (то есть суммарной суточной дозы) от около 50 мг до около 1200 мг (в частности, от около 50 до около 1000 мг, например, от около 100 мг до около 800 мг, например, от около 200 мг до около 600 мг, например, от около 300 до около 500 мг, например, от около 240 до около 560 мг, например, от около 260 до около 520 мг).

10 Более конкретно, разовые суточные дозы, как описано выше (например, в точке (i) непосредственно выше), можно вводить одновременно от около 20:00 до около 06:00 часов.

В более конкретном варианте осуществления разовую суточную дозу (например, описанную в пункте (i) выше) можно вводить в период времени от около 21:00 до около 15 05:00 часов (например, от около 22:00 до около 04:00 часов, например, от около 22:00 до около 00:00).

В еще более конкретных вариантах осуществления (в частности, в которых лечение вводят в виде фармацевтической композиции, которая не составлена для замедленного высвобождения активного ингредиента), разовую суточную дозу (например, описанную 20 в пункте (i) выше) можно вводить в период времени от около 02:00 до около 06:00 (например, от около 03:00 до около 05:00, например, около 04:00).

В других конкретных вариантах осуществления (в частности, в которых лечение вводят в виде фармацевтической композиции, которая составлена для замедленного высвобождения активного ингредиента, такая как та, которая описана в восьмом 25 аспекте данного изобретения), разовую суточную дозу (например, описанную в пункте (i) выше) можно вводить в период времени от около 20:00 до около 00:00 часов (например, от около 21:00 до около 23:00, например, около 22:00). В альтернативном таком варианте осуществления период времени составляет от 18:00 до 22:00.

В альтернативных вариантах (в частности, в которых лечение вводят в виде 30 фармацевтической композиции, которая составлена для замедленного высвобождения активного ингредиента, такой как та, которая описана в восьмом аспекте данного изобретения), разовую суточную дозу (например, как описано в пункте (i) выше) можно вводить перед сном (т.е. непосредственно перед тем, как пациент начинает пытаться спать, что в качестве альтернативы может быть описано как «перед сном», «перед тем 35 как лечь спать» или тому подобное).

В других альтернативных вариантах (в частности, где лечение вводят в виде фармацевтической композиции, которая составлена для замедленного высвобождения активного ингредиента, такой как те, которые описаны в восьмом аспекте данного изобретения), разовую суточную дозу (например, как описано в пункте (i) выше), можно 40 вводить (например, приблизительно в то же время) вечером (например, с ужином или тому подобное).

В конкретных вариантах осуществления изобретения (например, в конкретных вариантах осуществления от первого до седьмого аспектов изобретения) соединения по изобретению можно вводить таким образом, чтобы концентрация ВК в плазме или 45 ее соли и/или ее метаболита, в течение определенного периода (например, 24-часовой период) имитировала концентрацию РА1-1 в плазме в течение того же периода.

Используемые в данном документе, ссылки на уровень плазмы, который «имитирует» другой, будут пониматься как означающие, что относительные уровни в плазме двух

агентов следуют по существу аналогичным закономерностям изменения (например, кривые, полученные при построении концентраций в плазме двух агентов, могут быть существенно наложенные, хотя абсолютные уровни/концентрации двух агентов могут быть разными). Термин «имитирует» имеет свое обычное значение в данной области техники, то есть означает напоминать, моделировать, приближать, следовать или выдавать себя за него, но не обязательно точно или точно воспроизводить.

Специалист в данной области техники поймет, что в дополнение к вечерней дозе может быть введена более низкая утренняя доза, которая будет поглощаться, когда уровень PAI-1 начинает увеличиваться в конце суток. Например, при одном таком лечении 10-600 мг, таком как, 10-500 мг (например, 50-300 мг, более конкретно 100 или 200 мг) ВК или ее фармацевтически приемлемую соль вводят приблизительно через 10-14 часов (например, 12 часов) после вечерней дозы.

Таким образом, в более конкретных вариантах осуществления изобретения в дополнение к вечерней дозе вводят более низкую утреннюю дозу, которая будет содержать от около 10 до около 500 мг (например, от около 50 до около 300 мг, более конкретно около 100, около 200 мг или около 270 мг), которую вводят в течение периода времени, составляющего от 10 до 14 часов (например, около 12 часов) после вечерней дозы. В конкретном варианте осуществления эта утренняя доза составляет от около 20 до около 50% (например, около 20, около 30 или около 40%) от вечерней дозы.

В более конкретном варианте осуществления предложен разовый суточный состав ВК или ее фармацевтически приемлемой соли, который обеспечивает тот же эффект, что и утренняя и вечерняя доза, описанные в варианте осуществления, непосредственно выше, который может быть представлен в виде двухслойного состава с ядром, дающим второй маленький пик, совпадающий с увеличением PAI-1, или с микрочастицами с различным покрытием и/или составленными (например, гранулами), составленными для такого профиля высвобождения.

Как описано в данном документе, было обнаружено, что ВК может эффективно снижать уровни PAI-1 в плазме с таким уменьшением, что позволяет увеличить активность эндогенного t-РА. В частности, введение ВК, так что его уровни в плазме совпадают с пиковыми уровнями PAI-1 в плазме, что может обеспечить лечение или профилактику патологических состояний, связанных с избыточным отложением фибрина и/или образованием тромбов.

Таким образом, ссылки в данном документе (например, в первом-седьмом аспектах изобретения) на применение при лечении или предупреждении патологического состояния, связанного с избыточным отложением фибрина и/или образованием тромба, могут также относиться к лечению или предупреждению патологического состояния, которое, как ожидается, будет полезно (т.е. лечить или предотвращать) снижение активности PAI-1.

Во избежание сомнений можно предположить, что конкретные условия, связанные с избыточным осаждением фибрина и/или образованием тромбов, как известно специалисту (в частности, как описано в данном документе), также могут быть вылеченными или предотвращенными с уменьшенной активностью PAI-1, что можно понять как результат снижения уровней PAI-1 в плазме.

В частности, в следующем аспекте изобретения предложен способ снижения уровней PAI-1 (т.е. уровней PAI-1 в плазме) у нуждающегося в этом пациента, включающий стадию введения терапевтически эффективного количества ВК, или ее фармацевтически приемлемой соли (как описано в данном документе).

Аналогично, конкретные способы лечения или предотвращения состояний, связанных

с избыточным осаждением фибрина и/или образованием тромбов, как указано в данном документе, также могут быть поняты как способы снижения уровней PAI-1 у пациента, нуждающегося в этом.

5 Например, в еще одном альтернативном первом аспекте изобретения предложен способ снижения уровней PAI-1 у нуждающегося в этом пациента, включающий введение по меньшей мере одной дозы терапевтически эффективного количества ВК или ее фармацевтически приемлемой соли (как описано в данном документе) пациенту, так что максимальная концентрация в плазме (C_{max}) ВК или ее соли и/или ее метаболита пациенту происходит в течение периода времени, который составляет от четырех часов до до одного часа после максимальной концентрации в плазме (C_{max}) PAI-1 у пациента.

10 Как используется в данном документе, ссылки на снижение уровней PAI-1 (и, аналогично, на уменьшенную (или ингибированную) активность PAI-1, например, ссылки на ингибирование PAI-1), могут относиться к уровням PAI-1 в плазме во время лечения соединениями (например, уменьшено до или поддерживается) ниже (например, на по меньшей мере 10% ниже, например, на по меньшей мере 20% ниже, например, на по меньшей мере 30%, на по меньшей мере 40%, на по меньшей мере 50% или на по меньшей мере 60%) уровней PAI-1, встречающихся перед лечением соединениями по изобретению (т.е. ВК).

Соединения по данному изобретению

20 Опять же, как указано в данном документе, термин «соединения по изобретению» относится к ВК и ее фармацевтически приемлемым солям, включая их смеси (такие смеси с или их фармацевтически приемлемых солей). Специалист в данной области поймет, что вальпроевая кислота может также называться как, в частности, 2-пропилпентановая кислота и ВК.

25 Представленные в данном документе соединения включают, при необходимости, все диастереомерные, энантиомерные и эпимерные формы. Для соединений, описанных в данном документе, которые существуют в качестве таутомеров, все таутомеры включены в формулы, описанные в данном документе. Кроме того, описанные в данном документе соединения могут быть образованы в виде и/или использованы в качестве солей (например, фармацевтически приемлемых солей). Специалист в данной области поймет, что ссылки в данном документе на соли соединений будут включать ссылки на фармацевтически приемлемые соли.

35 Соединения, описанные в данном документе, могут быть получены с использованием способов и методик, известных специалистам в данной области техники. Примеры синтетических методов, пригодных для синтеза соединений по заявке, включают, например, описанные в Nogrady (1985) Medicinal Chemistry Biochemical Approach, Oxford University Press, New York, pages 388-392; Silverman (1992); Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 and Supplemental (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley and Sons, 4th Edition) и Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989).

45 Соединения по изобретению, описанные в данном документе, могут быть коммерчески доступны и/или могут быть синтезированы в соответствии с опубликованными методиками, как известно специалисту в данной области техники и/или как упомянуто в данном документе.

В частности, ВК может быть коммерчески доступной, например, от Sigma-Aldrich (под номером продукта P4543 по состоянию на 1 октября 2014 года). Фармацевтически

приемлемые соли ВК (такие как ее натриевая соль) также могут быть коммерчески доступны. Также будет понятно, что ВК или ее фармацевтически приемлемые соли могут быть синтезированы с использованием методов, хорошо известных специалистам в данной области техники.

5 Как описано в данном документе, ВК может находиться в форме и/или быть введена в форме ее фармацевтически приемлемой соли.

Фармацевтически приемлемые соли (и соли в целом), которые могут быть упомянуты, включают, но не ограничиваются ими:

(a) соли, образующиеся при замене кислотного протона на ион металла, такой как ион щелочного металла (например, литий, натрий, калий), ион щелочноземельного металла (например, магний или кальций) или ион алюминия, или заменяется катионом аммония (NH_4^+);

(b) соли, образованные взаимодействием соединений с фармацевтически приемлемым органическим основанием, которое включает алкиламины, такие как этаноламин, диэтиламин, триэтиламин, триметамин, N-метилглюкамин, дициклогексиламин, трис (гидроксиметил) метиламин и соли с аминокислотами, такими как аргинин, лизин и тому подобное;

(c) соли, образованные взаимодействием соединений с фармацевтически приемлемой кислотой, которая обеспечивает соли, полученные посредством добавления кислоты. Фармацевтически приемлемые кислоты включают соляную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту, метафосфорную кислоту и тому подобное; или с органической кислотой, такой как, например, уксусная кислота, пропионовая кислота, гексановая кислота, циклопентанпропионовая кислота, гликолевая кислота, пировиноградная кислота, молочная кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, яблочная кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, трифторуксусная кислота, винная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, 3-(4-гидроксибензоил) бензойная кислота, коричная кислота, миндальная кислота, метансульфоная кислота, этансульфоная кислота, 1,2-этандисульфоновая кислота, 2-гидроксиэтансульфоная кислота, бензолсульфоная кислота, толуолсульфоная кислота, 2-нафталинсульфоной кислоты, 4-метилбицикло [2.2.2]окт-2-ен-1-карбоновая кислота, глюконовая кислота, 4,4'-метилбис-(3-гидрокси-2-ен-1-карбоновая кислота), 3-фенилпропионовая кислота, триметилуксусная кислота, третичная бутилуксусная кислота, лауриловая серная кислота, глюконовая кислота, глутаминовая кислота, гидроксинафтойная кислота, салициловая кислота, стеариновая кислота, муконовая кислота и тому подобное.

Дополнительные фармацевтически приемлемые соли, которые могут быть упомянуты, включают такие, которые описаны в Berge et al., J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19 и "Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, and Use", Stan and Wermuth, Ed.; Wiley-VCH and VHCA, Zurich, 2002 (содержание которых включено в данный документ в полном объеме).

Конкретные фармацевтически приемлемые соли ВК, которые могут быть использованы, включают указанные в пункте (a) выше. Более конкретные фармацевтически приемлемые соли, которые могут быть использованы, включают те, в которых протон карбоновой кислоты заменен ионами щелочноземельных металлов (например, магнием или кальцием) или, более конкретно, ионом щелочного металла (например, литием, натрием или калием).

В конкретных вариантах осуществления каждого аспекта изобретения ВК вводят и/или готовят (при необходимости) в виде ее натриевой соли (например, вальпроат натрия). В более конкретных вариантах осуществления ВК вводят и/или готовят (при

необходимости) в виде смеси ВК (то есть в несолевой форме) и ее натриевой соли (например, вальпроата натрия), такой как их равная смесь.

Например, в конкретных вариантах осуществления изобретения (т.е. в вариантах осуществления каждого аспекта изобретения) соединение по изобретению представляет собой ВК, причем ВК вводят и/или готовят (при необходимости) в виде смеси натриевой соли (например, вальпроата натрия) и вальпрооевой кислоты. В данной области техники известно несколько таких смесей, таких как: валпроат полунатрий, также известный как дивальпроэкс натрия (молярное соотношение 1:1 между вальпрооевой кислотой и вальпроатом натрия), который продается, например, как Depakote и Depakote ER (от AbbVie Inc.); и вальпроат натрия (соотношение 1:2,3 между вальпрооевой кислотой и вальпроатом натрия), который продается, например, как Epilex Chrono. Во избежание сомнений, в конкретных вариантах осуществления соединения по изобретению представляет собой вальпроат натрия.

Следует понимать, что ссылки на «соли» соединений по изобретению относятся к солевым формам, которые могут быть получены путем обмена анионов или катионов с соединениями по изобретению, например, в плазме крови. В частности, термин «соли» также может относиться к фармацевтически приемлемым солям, таким как описанные в данном документе.

Как описано в данном документе, ВК также может быть составлен и/или введен в виде его пролекарства или фармацевтически приемлемой соли указанного пролекарства.

Используемый в данном документе термин пролекарство при использовании в отношении соединений по изобретению будет означать, что оно относится к соединению, которое может быть превращено в соединение по изобретению *in vivo* (т.е. после введения).

Такие пролекарства могут быть идентифицированы специалистом в данной области техники и могут включать сложные эфирные (например, метил или этиловый эфир) или амидные производные соединений по изобретению. Конкретные пролекарства ВК, которые могут быть упомянуты, включают 2-пропилпентанамид (также известный как вальпроамид) и его фармацевтически приемлемые соли.

Когда соединения по изобретению вводят в форме его пролекарства, специалист в данной области техники сможет отрегулировать вводимую дозу для достижения эквивалентной дозы соединений по изобретению, если требуется.

Коммерчески доступные продукты, содержащие вальпрооевую кислоту и/или вальпроат натрия или их пролекарства, включают, но не ограничиваются ими:

Depakote (AbbVie Inc.), Absenor (Orion Corporation), Convulex (Pfizer), Convulex CR, Depakene/Depakine/Depalept/Deprakine (AbbVie Inc./Sanofi Aventis), Depakine Chrono (Sanofi), Depakene-R (Kyowa Hakko Kogyo), Selenica-R (Kowa), Encorate (Sun Pharmaceuticals India), Encorate Chrono (Sun Pharmaceuticals), Epival (Abbott Laboratories), Epilim (Sanofi), Epilim Chronospheres гранулы с модифицированным высвобождением, Epilim Chrono таблетки с контролируемым высвобождением, Epilim Chrono таблетки с отсроченным высвобождением, Stavzor (Noven Pharmaceuticals), Valcote (Abbott Laboratories), Valpakine (Sanofi Aventis), Depamide (Sanofi-Aventis), Dipexil-R (Bial), Eliaxim (Bial), таблетки валпроата натрия Sandoz (Sanofi), таблетки Valpro (Alphapharm), таблетки вальпроата Winthrop (Sanofi), Valprease (Sigma), таблетки с модифицированным высвобождением Epilim EC (Sanofi-Aventis), Oriept (Wockhardt), Epilim Chrono (Sanofi) (соотношение вальпрооевой кислоты и вальпроата 1:2,3), Epilim EC200 (Sanofi), Valprol CR (Intas Pharmaceutical), Episenta с продленным высвобождением (Beacon), капсулы вальпрооевой кислоты, USP (Teva), Stavzor (Noven), Orfiril (Desitin Pharmaceuticals).

Коммерчески доступные продукты, содержащие вальпроевую кислоту и/или вальпроат натрия, или их пролекарства, также будут включать общую версию вышеупомянутых рецептур, которые могут продаваться/распространяться под другим названием.

5 Введение соединений

Специалист в данной области техники поймет, что также предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая ВК или ее фармацевтически приемлемую соль, и необязательно содержащую один или более фармацевтически приемлемых
10 эксципиентов для применения (или применения в способе) лечения или профилактики патологического состояния, связанных с избыточным осаждением фибрина и/или образованием тромбов, как описано в первом-седьмом аспектах изобретения (включая все их варианты).

Соединения по изобретению могут вводиться субъекту удобным способом, таким как пероральный, внутривенный, внутримышечный, подкожный, внутривентриальный,
15 интраназальный, трансбуккальный, трансдермальный, внутрикожный или при помощи суппозитория, как известно в данной области техники. В частности, соединения по изобретению могут вводиться пероральным путем; например, в виде фармацевтической композиции, подходящей для перорального введения (например, таблетка, капсула, буккальная пленка, спрей или тому подобное).

В частности, фармацевтические композиции, подходящие для перорального введения,
20 могут быть представлены в виде дискретных единиц, таких как капсулы или таблетки (например, таблетки или мультчастицы, такие как минитаблетки или гранулы), каждая из которых содержит заданное количество активного ингредиента и которая может содержать один или более подходящих эксципиентов. Кроме того, перорально доступные
25 композиции могут быть в форме порошка или в виде множества частиц, раствора или суспензии в водной или неводной жидкости или жидкой эмульсии типа масло-в-воде или вода-в-масле.

Композиции, предназначенные для перорального применения, могут быть получены в соответствии с любым известным способом, и такие композиции могут содержать
30 один или более агентов, выбранных из группы, состоящей из подслащивающих агентов, ароматизаторов, красителей и консервантов для обеспечения фармацевтически изящных и приемлемых препаратов.

Используемый в данном документе термин «в виде множества частиц» будет относиться к небольшим дискретным единицам, таким как гранулы, шарики,
35 микросферы, микрочастицы, микрошарики, пилюли, сфероиды и минитаблетки. Определенное количество множества частиц может быть объединено в конечную лекарственную форму. Каждая частица во множестве частиц может быть без покрытия или с покрытием. В конкретных вариантах осуществления в каждом случае в данном документе термин «в виде множества частиц» может относиться к гранулам, пилюлям
40 и/или минитаблеткам.

В конкретных вариантах осуществления фармацевтическая композиция может быть представлена в виде минитаблеток, пилюль или гранул (например, минитаблеток или гранулу), которые могут представлять собой покрытые (например, с покрытием с
отсроченным высвобождением) минитаблетки, пилюли или гранулы, как описано в
данном документе. Такие минитаблетки, пилюли или гранулы (в частности,
45 минитаблетки или гранулы) можно вводить в виде дискретных единиц (то есть множества отдельных единиц, которые вместе составляют разовую дозу) или в составе подходящей оболочки, такой как капсула (например, твердая капсула, такая как твердая желатиновая

капсула).

Во избежание сомнений, когда композицию вводят в форме капсулы, содержащей множество частиц (например, минитаблетки, пилюли или гранулы, в частности, минитаблетки или гранулы), подходящие покрытия, как описано в данном документе, могут быть нанесены на отдельные минитаблетки, пилюли или гранулы.

Во избежание сомнений, множество частиц (в частности, минитаблетки, пилюли или гранулы), как описано в данном документе, могут быть индивидуально обработаны таким же образом, как описано для таблеток, и могут упоминаться как таковые.

Например, таблетки или множество частиц могут содержать активный ингредиент (ингредиенты) в смеси с нетоксичными фармацевтически приемлемыми эксципиентами, которые пригодны для изготовления предполагаемой лекарственной формы (например, таблетки или множества частиц). Эти эксципиенты могут, например, представлять собой: разбавители, такие как карбонат кальция, карбонат натрия, лактоза, фосфат кальция или фосфат натрия; гранулирующие и дезинтегрирующие агенты, например, кукурузный крахмал или альгиновая кислота; связывающие агенты, например, крахмал, желатин или аравийская камедь; и смазывающие агенты, например стеарат магния, стеариновая кислота или тальк. Таблетки или множество частиц могут быть непокрытыми (с агентами или без, способствующими высвобождению в таблетке), или они могут быть покрыты известными способами для задержки распада и абсорбции в желудочно-кишечном тракте и, таким образом, обеспечивают отсроченное действие в течение более длительного периода. В одном варианте осуществления может быть использован материал с временной задержкой, такой как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат. В другом варианте осуществления таблетки или множество частиц также могут быть покрыты способами, описанными в патентах США №4356108; 4166452 и 4265874, содержание которых включено в данный документ посредством ссылки, с образованием осмотических терапевтических таблеток для контролируемого высвобождения.

Кроме того, композиции для перорального применения также могут быть представлены в виде твердых капсул (например, из желатина или НРМС (гидрокси пропил метил целлюлозы), в которых активный ингредиент смешивают с твердым разбавителем, например карбонатом кальция, лактозой, фосфатом кальция или каолином, или в виде мягких желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешивают с жидкой или полутвердой средой (такой как смешивающаяся с водой жидкость, например, полиэтиленгликоль) или с масляной средой, например арахисовым маслом, жидким парафином или оливковым маслом. Такие твердые капсулы (например, желатиновые капсулы) могут быть изготовлены таким образом, чтобы они содержали множество частиц (таких как гранулы, пилюли или минитаблетки) активного ингредиента, которые могут быть изготовлены (например, покрыты) способом, описанным в данном документе для таблеток.

Кроме того, композиции для перорального применения могут быть представлены в виде таблеток, состоящих из сжатых множества частиц (например, сжатого множества дискретных гранул), которые могут быть покрыты индивидуально.

Таким образом, в вариантах осуществления, в которых композиция содержит множество частиц (например, в капсуле или таблетке, такой как таблетка, состоящая из сжатых мультичастиц (т.е. множество частиц) или капсул, содержащих множество частиц, таких как гранулы, пилюли или минитаблетки), такое множество частиц может иметь различные покрытия (или быть изготовленными для отсроченного высвобождения с использованием полимеров, как описано ниже), причем покрытия/составы могут

быть выбраны для регулирования высвобождения соединений по изобретению; например, для контроля абсорбции и визуализации профиля в плазме, имитирующего профиль PAI-1 в плазме. Использование таких покрытий/составов для контроля абсорбции/высвобождения определенных лекарственных средств известно в данной области техники и может, например, основываться на различных полимерах, например, на основе акриловой кислоты или целлюлозы (включая их производные) и описано более подробно ниже.

В одном варианте осуществления минитаблетки обозначают как плоские или изогнутые таблетки диаметром 1,0-3,0 мм. Как описано в данном документе, такие минитаблетки могут вводиться как множество дискретных единиц или могут быть предусмотрены в подходящей оболочке, например, они могут заполнять твердые капсулы (такие как твердые желатиновые капсулы).

Не желая связывать себя теорией, считается, что множественные стандартные лекарственные формы, такие как, например, минитаблетки, пилюли или гранулы, в меньшей степени зависят от степени наполнения желудка и поэтому могут приводить к более низкой вариативности, например, для профилей абсорбции у разных пациентов.

Отдельные множественные частицы с несколькими единичными дозируемыми формами могут быть получены общеизвестными способами, включая гранулирование, окомковывание, экструзию, экструзию горячим расплавом, таблетирование и/или методы нанесения покрытия. Примеры получения таблеток и/или капсул из покрытых гранул/микротаблеток см., например, в WO 96/01621, WO 96/01624, Siddique, Khanam and Bigoniya, AAPS PharmSciTech 2010. Данные ссылки также предоставляют информацию о том, как можно использовать различные материалы для контроля высвобождения лекарственного средства из таблетки или капсулы (или из гранул в указанной таблетке или капсуле).

В частности, специалист в данной области техники должен знать, что вальпроевая кислота представляет собой жидкость, а вальпроат натрия представляет собой гигроскопичный порошок. Подходящие эксципиенты и способы получения этих типов ингредиентов известны в данной области техники и включают, например, силикагели в качестве жидкого носителя и покрытие компонентов подходящим полимером (например, сополимеры метакриловой кислоты различного типа) и/или нерастворимые в воде материалы, такие как воски/жирные кислоты и т.д., чтобы добиться снижения гигроскопичности. Такие полимеры могут также использоваться для задержки высвобождения и/или абсорбции лекарственного средства в соответствии с изобретением.

Для трансбуккального и сублингвального применения могут быть использованы таблетки, пластыри, кремы, мази, гели, растворы суспензий и тому подобное, содержащие соединения по изобретению.

Фармацевтические композиции также могут находиться в форме суппозитория, ректальных капсул, ректальных растворов, эмульсий и суспензий, ректальной пены и ректальных тампонов для ректального введения соединений по изобретению. Эти суппозитории могут быть получены путем смешивания соединений по изобретению с подходящим не раздражающим эксципиентом, который является твердым при обычных температурах, но жидким при ректальной температуре и, таким образом, расплавляется в прямой кишке для высвобождения лекарственного средства. Такие материалы включают, например, масло какао и полиэтиленгликоли.

Фармацевтические композиции, содержащие соединения по изобретению, также могут быть представлены в виде липосомальных систем доставки, таких как небольшие однослойные везикулы, большие однослойные везикулы и многослойные везикулы.

Липосомы могут быть образованы из множества фосфолипидов, таких как холестерин, стеариламин или фосфатидилхолины.

Фармацевтические формы, пригодные для инъекционного применения, включают, но не ограничиваются ими, стерильные водные растворы (которые растворимы в воде) или дисперсии и стерильные порошки для немедленного получения стерильных растворов или дисперсий для инъекций. Во всех случаях форма должна быть стерильной и должна быть текучей в той степени, в которой допустимо легкое применение в шприце. Она должна быть стабильной в условиях производства и хранения и должна быть сохранена против загрязняющего действия микроорганизмов, таких как бактерии и грибы. Носитель может представлять собой растворитель или дисперсионную среду содержащую, например, воду, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль, и жидкий полиэтиленгликоль, и тому подобное), и их подходящую смесь. Правильную текучесть можно поддерживать, например, путем использования покрытия, такого как лецитин, путем поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсии и с использованием поверхностно-активных веществ. Предотвращение действия микроорганизмов может быть вызвано различными антибактериальными и противогрибковыми средствами; например парабенами, хлорбутанолом, фенолом, сорбиновой кислотой, тиомерсалом и тому подобным. Во многих случаях предпочтительно включать изотонические агенты, например, сахара или хлорид натрия. Продленная абсорбция инъекционных композиций может быть достигнута за счет использования в композициях агентов, замедляющих абсорбцию, например, моностеарат алюминия и желатин.

Стерильные растворы для инъекций получают путем включения активного вещества в требуемом количестве в подходящем растворителе с различными другими ингредиентами, перечисленными выше, при необходимости с последующей фильтрованной стерилизацией. Как правило, дисперсии получают путем включения различного стерилизованного активного ингредиента в стерильный носитель, который содержит основную дисперсионную среду и требуемые другие ингредиенты из перечисленных выше. В случае стерильных порошков для приготовления стерильных растворов для инъекций предпочтительными способами получения являются вакуумная сушка и техника сушки замораживанием, которые дают порошок активного ингредиента плюс любой дополнительный желаемый ингредиент из ранее стерильно-фильтрованного раствора.

В частности, было обнаружено, что соединения по изобретению могут быть удобно введены субъекту пероральным путем, в частности, в форме таблетки или капсулы (например, таблетки). Кроме того, мы обнаружили, что конкретные режимы дозирования, предусмотренные в изобретении, особенно подходят для перорального введения в виде таблетки или капсулы (или множества частиц в указанной таблетке или капсуле), которая составлена таким образом, что высвобождение соединений по изобретению из указанного таблетки или капсулы (или множества частиц в указанной таблетке или капсуле) после перорального введения откладывается.

Используемые в данном документе ссылки на составы, допускающие отсроченное или контролируемое высвобождение, будут понятны специалистам в данной области техники. В этом отношении следует понимать, что термины, отсроченное и контролируемое, могут использоваться взаимозаменяемо.

В восьмом аспекте изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая ВК или ее фармацевтически приемлемая соль, причем композиция находится в форме таблетки или капсулы для перорального введения и изготовлена так, что, по существу, вся ВК, или ее фармацевтически приемлемая соль высвобождаются в течение

периода от около четырех до восьми часов (например, от четырех до семи часов) после введения.

Используемые в данном документе, ссылки на капсулу будут включать капсулы, наполненные активным ингредиентом в виде порошка, или, в частности, в форме множества частиц (например, гранул, пилюль и/или минитаблеток), которые могут представлять собой покрытые множество частиц, как описано в данном документе, и капсула которых сама может быть покрыта. Кроме того, множество частиц может быть изготовлены для конкретных профилей высвобождения, используя, например, различные полимеры с отсроченным/контролируемым высвобождением (и/или покрытие микрочастицы, таких как гранулы или минитаблетки).

Используемая в данном документе, ссылки на таблетку будут включать минитаблетки и таблетки, полученные из сжатых множественных частиц (таких как гранулы, пилюли и/или микрочастицы), причем микрочастицы могут быть покрыты, как описано в данном документе, и такие таблетки также могут быть покрыты.

Как используется в данном документе (в частности, в отношении восьмого аспекта изобретения, включая все его варианты), термин «по существу все» будет относиться к сумме, которая составляет по меньшей мере 60% от общей суммы (т.е. общая сумма, включенная в сочинение). В частности, этот термин может относиться к сумме, составляющей не менее 70% от общей суммы, такой как минимум 80% от общей суммы. Более конкретно, этот термин может относиться к количеству, составляющему по меньшей мере 90% от общего количества, например, по меньшей мере 95% (например, по меньшей мере 99%) от общего количества.

В конкретном варианте осуществления восьмого аспекта изобретения ссылки на практически всю ВК или ее фармацевтически приемлемую соль, которая может высвободиться, могут относиться к практически всей одной дозе (то есть, по меньшей мере, к одной терапевтически эффективной дозе).

Специалист в данной области техники поймет, что высвобождение активного ингредиента может откладываться, если композицию вводят с едой или вскоре после еды. Таким образом, ссылки на время, затрачиваемое на высвобождение активного ингредиента, могут относиться ко времени, затрачиваемому на такое высвобождение, когда композицию вводят пациенту по меньшей мере через два часа после того, как этот пациент потребляет пищу (такое время можно указать как натошак или тому подобное).

Также может быть понятно, что может быть полезно вводить соединения по изобретению с пищей (например, для уменьшения побочных эффектов желудочно-кишечного тракта). Таким образом, в конкретном варианте осуществления от первого до седьмого аспектов изобретения лечение включает введение ВК или ее фармацевтически приемлемой соли с пищей (например, вводят пациенту, который потреблял пищу менее чем за два часа до введения или который будет направлена на потребление пищи в течение 30 минут после введения).

Используемые в данном документе (в частности, в отношении восьмого аспекта изобретения, включая все его варианты) ссылки на активный ингредиент, «высвобождаемый» (т.е. из фармацевтической композиции), будут относиться к активному ингредиенту, находящемуся в форме, которая является (или будет) доступной для абсорбции (т.е. при пероральном введении, системной абсорбции из желудочно-кишечного (ЖК) тракта), например, в форме, которая диспергируется или растворяется в окружающих средах. При использовании в отношении таблеток и/или капсул для перорального введения этот термин укажет, что активный ингредиент не содержится

в указанной таблетке или капсуле (которая может содержать активный ингредиент, который больше не содержится во множестве частиц (например, покрытые гранулы, пилюли или минитаблетки), содержащихся в указанных таблетках или капсулах), но вместо этого распределяется в ЖК тракте.

5 В конкретном варианте осуществления восьмого аспекта изобретения фармацевтическая композиция изготовлена таким образом, что практически вся ВК или ее фармацевтически приемлемая соль высвобождаются в течение периода от около шести до восьми часов после введения (например, от около шести до около семи часов после введения или от около семи до около восьми часов после введения, например, 10 через около семь часов после введения).

В более конкретных (и альтернативных) вариантах осуществления восьмого аспекта изобретения фармацевтическая композиция изготовлена таким образом, что практически вся ВК или ее фармацевтически приемлемая соль высвобождаются в течение периода, который представляет собой:

15 (i) от около трех до около пяти часов после введения (от около четырех до около пяти часов после введения);

(ii) от около четырех до около шести часов после введения;

(iii) от около пяти до около семи часов после введения;

(iv) от около шести до около восьми часов после введения;

20 (v) от около семи до около девяти часов после введения;

(vi) от около восьми до около десяти часов после введения (например, от около восьми до около девяти часов после введения);

(vii) от около девяти до около одиннадцати часов после введения;

(viii) от около десяти до около двенадцати часов после введения;

25 (ix) от около одиннадцати до около тринадцати часов после введения;

(x) от около двенадцати до около четырнадцати часов после введения.

В еще более конкретных (и альтернативных) вариантах осуществления восьмого аспекта изобретения фармацевтическая композиция изготовлена таким образом, что практически вся ВК или ее фармацевтически приемлемая соль высвобождаются в 30 течение периода, который составляет от около четырех до около шести часов после введения.

В другом конкретном (и альтернативном) варианте осуществления восьмого аспекта изобретения фармацевтическая композиция изготовлена таким образом, что практически вся ВК или ее фармацевтически приемлемая соль высвобождаются в течение периода, 35 который составляет от около пяти до около семи часов после введения.

В другом конкретном (и альтернативном) варианте осуществления восьмого аспекта изобретения фармацевтическая композиция изготовлена таким образом, что практически вся ВК или ее фармацевтически приемлемая соль высвобождаются в течение периода, который составляет от около шести до около восьми часов после введения.

40 В другом конкретном (и альтернативном) варианте осуществления восьмого аспекта изобретения фармацевтическая композиция изготовлена таким образом, что практически вся ВК или ее фармацевтически приемлемая соль высвобождаются в течение периода, который составляет от около семи до около десяти часов после введения.

В другом конкретном (и альтернативном) варианте осуществления восьмого аспекта 45 изобретения фармацевтическая композиция изготовлена таким образом, что практически вся ВК или ее фармацевтически приемлемая соль высвобождаются в течение периода, который составляет от около семи до около девяти (например, от около 8 до около 9 часов) часов после введения.

В другом конкретном (и альтернативном) варианте осуществления восьмого аспекта изобретения фармацевтическая композиция изготовлена таким образом, что практически вся ВК или ее фармацевтически приемлемая соль высвобождаются в течение периода, который составляет от около восьми до около десяти часов после введения.

5 В конкретных вариантах осуществления фармацевтическая композиция может быть изготовлена таким образом, что практически нет (например, менее 10%, например, менее 5%, например, менее 3%, 2% или 1%) ВК или ее фармацевтически приемлемой соли, высвобождается до соответствующего окна высвобождения, как указано (например, до около четырех часов после введения).

10 Как описано в данном документе, профиль высвобождения активного ингредиента (то есть ВК или ее фармацевтически приемлемой соли) может характеризоваться отсроченным высвобождением с последующим быстрым высвобождением (то есть скоростью высвобождения, как можно ожидать в препарате с немедленным высвобождением), а не длительный, постепенный выброс, который может быть
15 предоставлен препаратом с замедленным высвобождением.

Таким образом, в других вариантах осуществления фармацевтическая композиция может быть изготовлена таким образом, чтобы профиль высвобождения активного ингредиента (то есть ВК или ее фармацевтически приемлемой соли) имитировал примерный профиль высвобождения, как показано на Фиг. 3 в данном документе.

20 Специалист в данной области техники поймет, что профиль высвобождения фармацевтических композиций, описанный в данном документе, может быть определен с использованием методов, хорошо известных в соответствующей области техники, таких как использование стандартных моделей *in vitro*.

Например, определение профиля высвобождения *in vitro* может быть выполнено с
25 использованием устройства для растворения USP 2 (лопастное), как описано в Ph. Eur. 2.9.3, в котором могут использоваться стандартные условия, такие как температура $37,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$ и скорость лопасти 75 об/мин. При проведении таких анализов можно использовать кислотную стадию (рН 1, например, в течение 2 часов) с помощью
30 обычных растворов и/или буферную стадию (например, рН 6,8 или рН 7,0) с помощью обычных буферных растворов; додецилсульфат натрия может быть включен или исключен. Кроме того, можно использовать расширенную модель высвобождения *in vitro* путем повышения рН в нескольких случаях. Такая модель может включать рН 1,
35 6,4, 6,8 и 7,3 для имитации частей желудочно-кишечного тракта, в частности желудка и тонкой кишки (см., например, Fallingborg et al., pH-profile and regional transit times of the normal gut measured by a radiotelemetry device, *Aliment Pharmacol Ther.* 1989 Dec; 3(6):605-13). В частности, специалист в данной области техники сможет изменить рН среды,
используемой в таких тестах на растворение, чтобы имитировать рН, встречающийся
40 таблеткой, вводимой перорально, во время прохождения ЖКТ (то есть в желудке и кишечнике), чтобы определить подходящий профиль высвобождения (например, в случае таблетки с энтеросолюбильным покрытием, которую вводят таким образом). Альтернативно, специалист может начать анализ растворения при рН, предназначенном для имитации рН в момент начала растворения (например, если ожидается, что
растворение начнется, когда композиция достигнет среды, имеющей рН 7,0, эксперимент может начаться с этим значением рН).

45 Во избежание сомнений, специалист в данной области поймет, что в случае таблеток множество частиц (например, гранулы, пилюли или минитаблетки) или капсулы (т.е. капсулы, содержащие твердые дозированные единицы, такие как пилюли или гранулы), имеющие одно или более покрытий, задержка между пероральным введением таблетки

и высвобождением по существу всей ВК или ее фармацевтически приемлемой соли может представлять собой комбинацию задержки, вызванной временем высвобождения (например, путем растворения) одного или более покрытий и время, затраченное на освобождение от ядра, без покрытия (т.е. голого). Например, в случае таблетки, содержащей энтеросолюбильное покрытие, необязательно с одним или более дополнительными покрытиями, задержка может иметь в качестве компонента время, затрачиваемое на прохождение таблетки через желудок, а затем для последующего растворения покрытия (с), чтобы обнажить ядро голой таблетки вместе с компонентом, полученным в результате времени, затраченного на высвобождение по существу всей ВК или ее фармацевтически приемлемой соли из этого ядра таблетки.

Например, составы, такие как описанные в примерах, приведенных в данном документе, могут быть испытаны в таких анализах растворения *in vitro* (начиная с pH 7), показывают следующие времена растворения (для высвобождения по существу всего (например, по меньшей мере 60%) активного ингредиента):

таблетки, имеющие порообразующее покрытие, как описано в данном документе: от около 2 до около 4 часов, от около 4 до около 6 (например, около 6,5 часов), от около 6 до около 8 часов (например, около 8,5 часов), в частности от около 4 до около 8 часов (или, альтернативно, от около 3 до около 6 часов, от около 3 до около 7 часов, от около 4 до около 7 часов);

таблетки, имеющие только энтеросолюбильное покрытие, как описано в данном документе: от около 1 до около 2 часов, от около 1 до около 2,5 часов, от около 1 до около 3 часов, от около 0,5 до около 1,5 часов, от около 0,5 до около 2 часов, от около 1,5 до около 2,5 часа, от около 1,5 до 3 часов.

В конкретном варианте осуществления восьмого аспекта изобретения фармацевтическая композиция может дополнительно содержать один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов (например, фармацевтически приемлемый адъювант, разбавитель или носитель), такие как описанные в данном документе. В таких вариантах осуществления соединения по изобретению могут быть получены в смеси с указанным одним или более фармацевтически приемлемым эксципиентом.

Специалист в данной области техники поймет, что фармацевтические составы (например, таблетки или капсулы), содержащие соединения по изобретению (такие как описанные в восьмом аспекте изобретения, включая его варианты), будут содержать всю или часть терапевтически эффективной дозы соединения (с) по изобретению.

Во избежание сомнений такая доза может быть предусмотрена в одной единице композиции (например, одной таблетке или капсуле) или может быть обеспечена комбинированным введением нескольких единиц композиции, каждая из которых содержит соответствующую фракцию дозы (например, две таблетки, каждая из которых содержит половину требуемой дозы, или множество мультичастиц, каждая из которых содержит требуемую фракцию требуемой дозы).

В частности, указанные составы (например, таблетки для перорального введения) могут содержать одну терапевтически эффективную дозу. Таким образом, в конкретных вариантах осуществления восьмого аспекта изобретения композиция содержит дозу (например, общую суточную дозу) ВК или ее фармацевтически приемлемой соли, как определено в любом одном или более из первого-седьмого аспектов изобретения (включая все варианты их осуществления).

В зависимости от требуемой дозы фармацевтические композиции, которые могут быть упомянуты, включают те, в которых активный ингредиент присутствует, в количестве по меньшей мере 1% (или по меньшей мере 10%, по меньшей мере 30% или

по меньшей мере 50% или по меньшей мере 70% или по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95%) по массе. То есть отношение активного ингредиента к другим компонентам (например, фармацевтически приемлемому эксципиенту) фармацевтической композиции составляет по меньшей мере 1:99 (или по меньшей мере 10:90, по меньшей мере 30:70, по меньшей мере 50:50, по меньшей мере 70:30, по меньшей мере 80:20, по меньшей мере 90:10 или по меньшей мере 95:5) по массе.

Таким образом, специалист в данной области техники поймет, что изобретение дополнительно обеспечивает способ получения фармацевтических композиций, описанных в данном документе (например, описанных в восьмом аспекте изобретения, включая его варианты), причем этот способ включает составление соединений по изобретению способом, описанным в данном документе. В частности, такой способ может включать этапы:

(а) приведения соединения (соединений) по изобретению в сочетании с одним или более фармацевтически приемлемыми эксципиентами (например, с образованием их смеси); и

(b) образование таблетки или капсулы (как описано в данном документе).

Специалист в данной области техники поймет, что термин «объединение» означает, что соответствующие компоненты оказываются подходящими для введения в сочетании друг с другом.

Как описано в данном документе, соединения по изобретению могут быть введены и/или изготовлены в форме, покрытой или введенной материалом для отложения высвобождения активного ингредиента. В частности, составы в форме таблетки могут быть покрыты таким материалом и/или изготовлены из полимеров, которые регулируют высвобождение. Кроме того, препарат в форме капсулы может быть составлен таким образом, что капсула состоит из или содержит количество (то есть эффективное количество) такого материала.

В конкретных вариантах осуществления композиции по восьмому аспекту изобретения могут содержать одно или более покрытий и/или эксципиентов (например, одно или более покрытий) для задержки высвобождения активных ингредиентов (т.е. ВК или ее фармацевтически приемлемой соли).

Таким образом, фармацевтические композиции по восьмому аспекту изобретения могут быть отнесены к композициям или композициям с «отсроченным высвобождением» или «контролируемым высвобождением» или тому подобное.

В таких случаях специалист в данной области техники понимает, что материал для задержки высвобождения активного ингредиента будет выбран и/или составлен таким образом, чтобы замедлить высвобождение активного ингредиента в течение требуемого времени (например, на около шесть или, в частности, на около четыре часа).

Специалист в данной области техники будет знаком с материалами, используемыми для задержки (т.е. для отсрочки) высвобождения активных ингредиентов, особенно при введении в виде пероральных композиций (таких как таблетки и капсулы). Такие материалы могут быть описаны, например, в Remington's Pharmaceutical Science и U.S. Pharmacopeia (The United States Pharmacopeia-National Formulary (USP-NF), Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th Ed. (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa. 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; и Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 7th Ed. (Lippincott Williams Wilkins, 1999), содержание которых включено в данный документ в полном

объеме.

Например, материалы, используемые, чтобы задержать высвобождение активных ингредиентов могут включать полимеры, замедляющие высвобождение, такие как гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза, хитозан, слизь алоэ, пектин, этилцеллюлозу, поливинилхлорид, полиэтилен, поливиниловый спирт (PVA), акриловые сополимеры (такие как полимеры, известные под торговым названием Eudragit[®] и поливинилпирролидон (ПВП) (например, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, хитозан, слизь алоэ, пектин, этилцеллюлозу, поливинилхлорид и полиэтилен). Кроме того, одним из способов достижения покрытия с отсроченным высвобождением является смешивание водорастворимого полимера, такого как НРМС, с водонерастворимым полимером, таким как этилцеллюлоза. Специалист в данной области техники поймет, что различные используемые материалы и их различные соотношения приведут к различным шаблонам высвобождения и смогут соответствующим образом скорректировать состав (т.е. получить желаемый профиль высвобождения).

Специалист в данной области техники поймет, что, когда композиции вводят и/или изготавливают в форме, покрытой или вводят материал для замедления высвобождения активного ингредиента, указанный материал может состоять из более чем одного фармацевтически приемлемого вещества (например, одного или более фармацевтически приемлемого покрытия). Например, когда композиции по восьмому аспекту изобретения вводят в форме таблетки, указанная таблетка может содержать одно или более фармацевтически приемлемых покрытий материала для задержки высвобождения активного ингредиента.

В таких случаях квалифицированный специалист поймет, что задержка высвобождения активного ингредиента из композиции (например, таблетки) достигается в виде комбинированного эффекта этих покрытий. Например, когда таблетка, капсула или множество частиц (например, гранулы, пилюли или минитаблетки) покрыты таким образом, чтобы отложить высвобождение в течение шести часов после перорального введения, она может содержать два слоя покрытия, причем каждое покрытие замедляет высвобождение в течение трех часов (или одного отпускания с задержкой покрытия в течение двух часов и последующего высвобождения покрытия с задержкой в течение четырех часов), то есть с удалением первого покрытия для обнажения второго покрытия и т.д. (другими словами, указанные покрытия открываются последовательно).

В конкретные варианты осуществления восьмого аспекта изобретения, когда композиции по восьмому аспекту изобретения содержат одно или более покрытий (например, в форме таблетки с покрытием), одно или более из упомянутых покрытий могут представлять собой покрытие для предотвращения высвобождения активного ингредиента или предотвращения воздействия дополнительных покрытий в желудке. В частности, одно или более (например, одно) из указанных покрытий могут представлять собой энтеросолюбильное покрытие. Указанные энтеросолюбильные покрытия будут хорошо известны специалисту в данной области техники.

В некоторых вариантах осуществления восьмого аспекта изобретения (в частности, относящихся к таблеткам, имеющим одно или более покрытий) основной компонент (например, основной компонент покрытой таблетки) может содержать один или более компонентов, предназначенных для стимулирования дезинтеграции в водных средах.

Таким образом, в конкретном варианте осуществления восьмого аспекта изобретения композиция предоставляется в виде таблетки (или капсулы) для перорального введения, содержащей одно или более ядер с покрытием (например, ядро с одним покрытием или

множество покрытых частиц (таких как мини-таблетки, пилюли или гранулы), каждый из которых имеет такое ядро), указанное ядро(а), содержит ВК, или ее фармацевтически приемлемую соль, причем:

5 (i) указанное покрытие образовано из материала, выбранного и/или приготовленного таким образом, чтобы замедлить высвобождение активного ингредиента в течение требуемого времени (например, в течение около шести часов); и

(ii) указанное ядро изготавливают таким образом, чтобы способствовать дезинтеграции в водных средах (например, включая один или более разрыхлителей).

10 Таким образом, в конкретных вариантах осуществления композиция может быть представлена в форме (например, таблетке или множестве частиц, таких как минитаблетки, пилюли или гранулы), имеющей внутреннее ядро, содержащее ВК и/или ее фармацевтически приемлемую соль, которое покрыто слоем энтеросолюбильного покрытия. В таких вариантах осуществления слой энтеросолюбильного покрытия может задерживать высвобождение ВК и/или ее фармацевтически приемлемой соли до 15 тех пор, пока рН в желудочно-кишечном тракте не достигнет рН, при котором растворяется кишечное покрытие. В таких случаях, учитывая изложенные в данном документе данные, специалист в данной области техники сможет регулировать выбор полимеров с энтеросолюбильным покрытием для достижения требуемого профиля высвобождения.

20 Таким образом, в конкретных вариантах осуществления композиция может быть представлена в форме (например, таблетка или множество частиц, таких как минитаблетки, пилюли или гранулы), имеющей внутреннее ядро, содержащее ВК и/или ее фармацевтически приемлемую соль, которое покрыто слоем энтеросолюбильного покрытия. В таких вариантах осуществления слой покрытия с отсроченным 25 высвобождением может задерживать высвобождение ВК и/или ее фармацевтически приемлемой соли для достижения желаемого профиля высвобождения. В таких случаях квалифицированный специалист сможет отрегулировать выбор устойчивых полимеров покрытия для достижения требуемого профиля высвобождения.

В следующем таком варианте осуществления внутреннее ядро, содержащее ВК и/ 30 или ее фармацевтически приемлемую соль, покрывают смесью одного или более полимеров с энтеросолюбильным покрытием и одного или более полимеров с покрытием с замедленным высвобождением. В таких вариантах осуществления полимер(ы) замедленного высвобождения может задерживать растворение и высвобождение полимера(ов) энтеросолюбильного покрытия, когда рН в желудочно-кишечном тракте 35 достигает рН, при котором кишечное покрытие является растворимым, тем самым дополнительно замедляя высвобождение ВК и/или ее фармацевтически приемлемой соли.

В более конкретных вариантах осуществления внутреннее ядро, содержащее ВК и/ 40 или ее фармацевтически приемлемую соль, сначала покрывают покрытием с замедленным высвобождением, а затем энтеросолюбильным покрытием. В таких вариантах осуществления покрытия могут задерживать высвобождение ВК и/или ее фармацевтически приемлемой соли до тех пор, пока рН в ЖК тракте не достигнет рН, при котором растворяется кишечное покрытие, а затем дополнительно выдерживает высвобождение из-за покрытия с замедленным высвобождением.

45 В еще одном варианте осуществления основной компонент (то есть внутреннее ядро) может быть покрыт энтеросолюбильной пленкой (например, типа и количества, как описано в данном документе), а затем пленки с пролонгированным высвобождением (например, типа и количества, как описано в данном описании).

Подходящие дезинтеграторы будут хорошо известны специалистам в данной области техники, включая агенты, предназначенные для набухания при контакте с водными средами.

Аналогичным образом, специалист в данной области техники поймет, что имеется несколько материалов, которые могут быть использованы для образования энтеросолюбильного покрытия на таблетированной, капсульной и/или многочастичной стандартной лекарственной форме. Они включают, но не ограничиваются ими, шеллак, воски, жирные кислоты, полимеры, пластмассы и растительные волокна.

Примеры таких полимеров включают, но не ограничиваются ими, гипромеллозафталат (фталат гидроксипропилметилцеллюлозы - НРМСР), сукцинат гипромеллозы ацетат, тримеллитат ацетата целлюлозы, сополимеры акриловой кислоты/метакриловой кислоты (например, поли(метакриловая кислота-со-метилметакрилат), целлюлозы ацетатфталат - САТ, поли(винилацетатфталат) - PVAP и этилакрилат. Другие материалы для энтеросолюбильного покрытия включают декстрины, амилозный крахмал и производные крахмала, альгинат натрия, Zein и Aqua-Zein R.

Более конкретные примеры таких полимеров включают, но не ограничиваются ими, гипромеллозафталат (фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, НРМСР НР-50, НР-55, НР-55S), сукцинат гипромеллозы ацетат (Acoat AS-HF/HG, Acoat AS-LF/LG, Acoat AS-MF/MG), тримеллитат ацетата целлюлозы, кишечные полиметакрилаты (например, поли (метакриловая кислота-со-метилметакрилат), 1:1 (Eudragit® L 100, Eudragit® L 12,5), поли (метакриловая кислота-со-этилакрилат) 1:1 (Eudragit® L 30 D-55, Eudragit® L 100-55, Acryl-EZE® 93A, Acryl-EZE MP, Kollicoat® MAE 30 DP, Kollicoat® MAE 100 P, Eastacryl 30D,), поли (метакриловая кислота-со-метилметакрилат) 1:2 (Eudragit® S 100, Eudragit® S 12,5), поли (метилакрилат-со-метилметакрилат-со-метакриловая кислота) 7:3:1 (Eudragit® FS 30 D), ацетатфталат целлюлозы (CAP, Aquacoat® CPD) и поли (винилацетатфталат, PVAP, Sureteric®) и этилакрилат.

В конкретных вариантах осуществления полимеры энтеросолюбильного покрытия выбирают из группы кишечных полиметакрилатов (например, поли (метакриловой кислоты-со-метилметакрилата) 1:1 (Eudragit® L 100, Eudragit® L 12,5), поли (метакриловой кислоты, этилакрилат) 1:1 (Eudragit® L 30 D-55, Eudragit® L 100-55, Acryl-EZE® 93A, Acryl-EZE MP, Kollicoat® MAE 30 DP, Kollicoat® MAE 100 P, Eastacryl 30D,), поли (метакриловая кислота-со-метилметакрилат) 1:2 (Eudragit® S 100, Eudragit® S 12,5), поли (метилакрилат-со-метилметакрилат-со-метакриловая кислота) 7:3:1 (Eudragit® FS 30 D).

Особые энтеросолюбильные покрытия, которые могут быть упомянуты, включают Eudragit® L 30 D-55 и Eudragit® FS 30 D.

В одном варианте осуществления энтеросолюбильное покрытие представляет собой Eudragit® L 30 D-55 или Eudragit® FS 30 D.

Специалист в данной области техники поймет, что различные материалы имеют разные свойства, например, по отношению к рН растворения, и поэтому могут использоваться для контроля картины поглощения, например, путем задержки высвобождения лекарственного средства в течение определенного времени.

Дополнительная информация, относящаяся к использованию энтеросолюбильных покрытий, представлена, например, в Singh Deep Hussan et al., IOSR Journal of Pharmacy (2012) и the Handbook of Pharmaceutical Excipients Rowe, Raymond C; Sheskey, Paul J; Cook, Walter G; Fenton, Marian E., Seventh edition, раскрытие которых включено в данное описание посредством ссылки в полном объеме.

Специалист в данной области техники поймет, что имеется несколько материалов,

которые могут быть использованы для образования покрытия с отлоденным высвобождением на стандартной лекарственной форме, представленной таблеткой, капсулой и/или множеством частиц.

Например, материалы с отсроченным высвобождением могут быть выбраны из группы полимеров с отсроченным высвобождением, включая, но не ограничиваясь ими, этилцеллюлозу (Aquacoat® ECD, Aqualon® EC, Ethocel™, Surelease®), неводные растворимые полиметакрилаты (такие как поли (этилакрилат-со-метилметакрилат-со-триметиламмонийэтилметакрилатный хлорид) (например, Eudragit® RL 100, Eudragit® RL PO, Eudragit® RL 30 D, Eudragit RL 12,5, Eudragit® RS 100, Eudragit® RS PO, Eudragit® RS 30 D, Eudragit® RS 12,5), сополимеры, не растворимые в воде акрилатов (такие как поли (этилакрилат-со-метилметакрилат) 2:1 (Eudragit® NE 30 D, Eudragit® NE 40 D, Eudragit® NM 30 D), поливинилацетат (Kollicoat® SR 30 D).

В конкретном варианте осуществления полимеры с отсроченным высвобождением выбирают из группы нерастворимых в воде полиметакрилатов (таких как поли (этилакрилат-со-метилметакрилат-со-триметиламмонийэтилметакрилатный хлорид) (например, Eudragit® RL 100, Eudragit® RL PO, Eudragit® RL 30 D, Eudragit RL 12,5, Eudragit® RS 100, Eudragit® RS PO, Eudragit® RS 30 D, Eudragit® RS 12,5), поли (этилакрилат-со-метилметакрилат) 2:1 (Eudragit® NE 30 D, Eudragit® NE 40 D, Eudragit® NM 30 D).

Конкретные покрытия с отсроченным высвобождением, которые могут быть упомянуты, включают Eudragit® RL 30 D, Eudragit® RS 30 D, Eudragit® NE 30 D и Eudragit® NE 40 D.

Коммерчески доступные системы для энтеросолюбильных покрытий и покрытий для отложденного высвобождения включают варианты OPADRY® (Colorcon), Surelease® (Colorcon), Nutrateric® (Colorcon), Kollicoat® (BASF), Eudragit® (Evonic) (например, Eudragit® RL, Eudragit® RS, Eudragit® S, Eudragit® L, Eudragit FS и Eudragit® E), Sheffcoat EC и Sheffcoat Ent (Kerry).

Специалист в данной области техники поймет, что некоторые покрытия могут потребовать использования одного или более пластификаторов для получения требуемых результатов, и использование таких агентов будет известно специалистам в данной области техники. Такие пластификаторы могут включать, например, сложные эфиры цитрата, глицерин, пропиленгликоль, диэтилфталат, дибутилфталат, дибутилсебакат, трибутилцитрат, ацетилированные моноглицериды, триацетин и глицеринтриацетат.

Пигменты, разрыхляющие агенты (например, тальк) и/или пластификаторы могут быть добавлены, например, к полимерному покрывающему раствору для улучшения технических свойств, например, мембраны и/или изменения характеристик высвобождения композиции.

Специалист в данной области техники также поймет, что другие вещества также могут быть включены в полимерные покрытия для контроля и/или изменения характеристик высвобождения препарата. Такие вещества могут представлять собой, например, порообразующие, растворимые вещества, такие как соли, сахара и растворимые полимеры (например, полиэтиленгликоль, поливиниловый спирт и гидроксипропилметилцеллюлоза).

Например, покрытие с отсроченным высвобождением, как описано в данном документе, может представлять собой покрытие, предназначенное для образования поры в нем, которое можно назвать порообразующим покрытием.

Возможны многие комбинации полимера для достижения задержки (который также

может упоминаться как модифицированный) с использованием порообразующей пленки, как описано выше. Пригодность основана на совместимости выбранных полимеров в каждой системе, и это известно специалисту в данной области техники. Подходящие полимерные комбинации включают, но не ограничиваются ими, смеси этилцеллюлозы и гидроксипропилметилцеллюлозы, смеси этилцеллюлозы и Eudragit® L, смеси Eudragit® NM 30 D и Eudragit® L 30 D-55, смеси Eudragit® NE и Eudragit® L, смеси Kollicoat® SR и Kollicoat® MAE и смеси Kollicoat® SR 30 D и Kollicoat® IR.

В одном варианте осуществления, который можно упомянуть, покрытие с замедленным высвобождением включает смесь Kollicoat® SR 30 D и Kollicoat® IR или Eudragit® NM 30 D и Eudragit® L 30 D-55.

В следующем варианте осуществления покрытие с отсроченным высвобождением включает смесь Kollicoat® SR 30 D и Kollicoat® IR.

В конкретном варианте осуществления покрытие с отсроченным высвобождением включает смесь Kollicoat® SR 30 D и Kollicoat® IR, а отношение полимера составляет от около 75% до около 95% (например, от около 75% до около 85%, от около 85% до около 95%, или около 75%, около 80%, около 85%, около 90% или около 95%).

Во избежание сомнений порообразующие покрытия могут быть нанесены в виде (то есть на месте) покрытий с пролонгированным высвобождением в конфигурациях, описанных в данном документе.

Например, основной компонент композиции (как описано в данном документе), содержащий ВК и/или ее фармацевтически приемлемую соль, покрывают смесью двух полимеров (один водорастворимый и один нерастворимый в воде, что приводит к образованию порообразующей пленки для отсроченного высвобождения). Как описано ранее, такие покрытия с отсроченным высвобождением могут быть объединены с энтеросолюбильным покрытием до или после покрытия с отсроченным высвобождением (в частности, перед покрытием с отсроченным высвобождением). В таких вариантах осуществления покрытия могут модифицировать высвобождение ВК и/или ее фармацевтически приемлемой соли путем изменения отношения этих двух полимеров. Как правило, отношение полимера (выраженное как общее количество нерастворимого в воде полимера по сухой массе в смеси двух полимеров) может составлять 10-99%. Более конкретно, отношение полимера может составлять от 20 до 99%, от 30 до 99%, от 40 до 99%, от 50 до 99%, от 60 до 99%, от 70 до 99%, от 80 до 99% или от 90 до 99%. Более конкретно, отношение полимера может составлять от 60 до 70%, от 70 до 80% или от 80 до 90%. В конкретном варианте осуществления соотношение полимера составляет от около 75% до около 95% (например, от около 75% до около 85%, от около 85% до около 95%, около 75%, около 80%, около 85%, около 90% или около 95%).

Для устранения сомнений специалисты в данной области поймут, что существует несколько способов объединения одного или более материалов покрытия для достижения желаемого профиля высвобождения. Например, материалы можно комбинировать в разных слоях покрытия, таких как первое покрытие с отсроченным высвобождением, покрытое вторым энтеросолюбильным покрытием, или вместе (т.е. смешанное) в одном или более слоях покрытия, таком как комбинация полимера с отсроченным высвобождением и полимера, содержащего энтеросолюбильный слой, в котором, когда полимер кишечного покрытия растворяется, в полимере с отсроченным высвобождением образуются поры. Такие комбинации полимера с отсроченным высвобождением и полимера с энтеросолюбильным покрытием включают, например, систему Nutrateric®, продаваемую Colorcon®.

Специалист в данной области техники поймет, что упомянутые в данном документе покрытия (такие как покрытия с энтеросолюбильным и пролонгированным высвобождением) могут быть образованы из сочетаний подходящих полимеров, таких как упомянутые в данном документе.

5 Кроме того, специалист в данной области техники также поймет, что толщина слоя (слоев) покрытия также может быть изменена для достижения конкретной картины высвобождения. Кроме того, если покрытые множественные частицы используются, например, в капсуле или прессованной таблетке, можно использовать различные покрытия (и/или толщину покрытия), чтобы имитировать картину концентрации в
10 плазме PAI-1 для соединений по изобретению. Более конкретно, сочетание нескольких (например, от 2 до 5) для получения желаемого эффекта для уменьшения картины концентрации в плазме PAI-1 для соединений могут быть использованы множественные частицы с различным покрытием.

В частности, квалифицированный специалист сможет регулировать количество
15 соответствующего покрытия(ий), такого как энтеросолюбильное покрытие, для получения требуемого профиля высвобождения (или, в случае использования покрытий для множества частиц с разным покрытием, требуемые профили высвобождения). Количество покрытия, нанесенного на конкретную лекарственную форму (например, таблетку, капсулу или множество частиц (например, минитаблетки и гранулы), может
20 быть выражено как увеличение массы, наблюдаемое для этой лекарственной формы при добавлении покрытия или в $\text{мг}/\text{см}^2$.

Как правило, прибавка массы при добавлении соответствующего покрытия будет составлять от около 1% до около 200% от массы дозированной формы (например, таблетки, капсулы или множества частиц (таких как, например, минитаблетки и
25 гранулы), например от около 2% до около 100%, например, от около 2% до около 50%. Более конкретно, увеличение массы может составлять от около 2% до около 30% от массы лекарственной формы, например, около 2%, около 4%, около 6%, около 8%, около 10%, около 12% около 14%, около 16%, около 18%, около 20%, около 22%, около
30 24%, около 26%, около 28% или около 30%. Более конкретно, увеличение массы может составлять от около 2% до около 20% от массы лекарственной формы. Еще более конкретно, увеличение массы каждого слоя с покрытием может составлять от около 2% до около 20% от массы лекарственной формы.

Обычно применяемое количество каждого соответствующего покрытия на основном
35 компоненте лекарственной формы (например, таблетки, капсулы или множества частиц (например, минитаблетки, пилюли и гранулы) составляет от около 1 $\text{мг}/\text{см}^2$ до около 110 $\text{мг}/\text{см}^2$, например, от около 1 $\text{мг}/\text{см}^2$ до около 55 $\text{мг}/\text{см}^2$, например, от около 1 $\text{мг}/\text{см}^2$ до около 30 $\text{мг}/\text{см}^2$. Более конкретно, увеличение массы может составлять от около
40 1 $\text{мг}/\text{см}^2$ до около 25 $\text{мг}/\text{см}^2$ от массы лекарственной формы, например около 1 $\text{мг}/\text{см}^2$, около 2 $\text{мг}/\text{см}^2$, около 3 $\text{мг}/\text{см}^2$, около 4 $\text{мг}/\text{см}^2$, около 5 $\text{мг}/\text{см}^2$, около 6 $\text{мг}/\text{см}^2$, около 7 $\text{мг}/\text{см}^2$ около 8 $\text{мг}/\text{см}^2$, около 9 $\text{мг}/\text{см}^2$, около 10 $\text{мг}/\text{см}^2$, около 11 $\text{мг}/\text{см}^2$, около 12 $\text{мг}/\text{см}^2$, около 13 $\text{мг}/\text{см}^2$, около 14 $\text{мг}/\text{см}^2$ или около 15 $\text{мг}/\text{см}^2$, около 16 $\text{мг}/\text{см}^2$, около 17
45 $\text{мг}/\text{см}^2$, около 18 $\text{мг}/\text{см}^2$, около 19 $\text{мг}/\text{см}^2$, около 20 $\text{мг}/\text{см}^2$, около 21 $\text{мг}/\text{см}^2$, около 22 $\text{мг}/\text{см}^2$, около 23 $\text{мг}/\text{см}^2$, около 24 $\text{мг}/\text{см}^2$ или около 25 $\text{мг}/\text{см}^2$. Еще более конкретно, применяемое количество может составлять от около 1 $\text{мг}/\text{см}^2$ до около 20 $\text{мг}/\text{см}^2$

(например, 1-18 мг/см²).

В конкретных вариантах осуществления, которые могут быть упомянуты, покрытия могут применяться в следующих количествах:

5 защитное покрытие (описанное в данном документе) - около 1-15 мг/см², около 2-10 мг/см², около 3-8 мг/см², 3-6 мг/см² (например, около 3-5 мг/см², около 4-6 мг/см², около 3 мг/см², около 4 мг/см², около 5 мг/см² или около 6 мг/см²)

10 энтеросолюбильное покрытие (описанное в данном документе) - около 3-25 мг/см², около 5-20 мг/см², около 11-23 мг/см², около 6-18 мг/см² (например, около 8-16 мг/см², около 10-18 мг/см², около 12-17 мг/см² или около 14-17 мг/см²)

15 система формирования пор (описанная в данном документе) - около 2-15 мг/см² (например, около 2-12 мг/см²), около 3-12 мг/см², около 4-11 мг/см² (например, около 4-10 мг/см², около 4-9 мг/см², около 5-8 мг/см² или около 5-9 мг/см²).

Другие слои покрытия также могут быть добавлены для других целей, таких как защитные слои покрытия (например, защита от влаги) и слои покрытия, содержащие кислоты, которые контролируют растворимость лекарственного средства.

20 В одном варианте осуществления внутренняя защитная пленка (нефункциональная по отношению к профилю высвобождения) используется для уплотнения ядра и, таким образом, для уменьшения возможных взаимодействий между внутренним ядром и используемой к нему пленкой с энтеросолюбильным или замедленным высвобождением (т.е. функциональной), такой как те, что описаны в данном документе.

25 Например, в конкретных вариантах осуществления, которые могут быть упомянуты, таблетки, описанные в данном документе (аналогично, включая множество частиц, такие как минитаблетки, пилюли и гранулы), могут состоять из следующего (описанного как начинающееся с центрального ядра и движущееся наружу, то есть в слоях):

- (a) ядро таблетки, защитная пленка, энтеросолюбильное покрытие, покрытие с пролонгированным высвобождением;
- 30 (b) ядро таблетки, защитная пленка, покрытие с пролонгированным высвобождением, энтеросолюбильное покрытие;
- (c) ядро таблетки, защитная пленка, покрытие с пролонгированным высвобождением;
- (d) ядро таблетки, защитная пленка, энтеросолюбильное покрытие;
- (e) ядро таблетки, энтеросолюбильное покрытие, покрытие с пролонгированным
- 35 высвобождением;
- (f) ядро таблетки, покрытие с пролонгированным высвобождением, энтеросолюбильное покрытие;
- (g) ядро таблетки, покрытие с пролонгированным высвобождением;
- (h) ядро таблетки, энтеросолюбильное покрытие;

40 причем пригодные ядра таблеток, защитные пленки, покрытия с пролонгированным высвобождением и энтеросолюбильные покрытия (и количества и способы их применения), будут известны специалисту в данной области техники, и могут быть описаны в данном документе.

45 Конкретные такие варианты осуществления, которые могут быть упомянуты, включают те, которые описаны в пунктах (a)-(d) выше.

Во избежание сомнений, в ситуациях, когда вторичный кислотный компонент (компонент (b), как описано в данном документе) включен в качестве слоя покрытия (а не как компонент ядра), такой слой может быть предусмотрен в качестве

дополнительного слоя, и в любом интервале, в вариантах, описанных выше как пункты (a)-(h).

Примеры полимеров для защитных покрытий/пленок (которые могут обеспечивать защиту от влаги, защиту от кислорода и/или маскировку вкуса) включают, но не ограничиваются ими, Kollicoat® Protect (сополимер поливинилового спирта и полиэтиленгликоля и поливиниловый спирт, BASF®), Kollicoat® Smartseal 30 D (метилметакрилат (ММА) и диэтиламиноэтилметакрилат), Opadry® amb II (Colorcon®), Eudragit® E 100, Eudragit® E 12.5, Eudragit® E PO, гидроксипропилметилцеллюлоза (например, Methocel®, Anycoat®, Pharmacoat®), Гидроксипропилцеллюлоза (например, Coatcel® и Klucel®), гидроксизтилцеллюлоза (например, Natrosol®), поливинилпирролидон (например, Kollidon®), поливинилпирролидон/поли (винилацетат) сополимеры, поливиниловый спирт/поли (этиленгликоль) (например, Kollicoat® IR), поли (этиленгликоль), мальтодекстрины и полидекстрозу.

В одном варианте осуществления защитную полимерную пленку выбирают из группы, состоящие из Kollicoat® Защита, Kollicoat® Smartseal 30 D, Opadry® amb II, Eudragit® E 100, Eudragit® E 12.5, Eudragit® E PO, гидроксипропилметилцеллюлоза (например, Methocel®, Anycoat®, Фармакоат®), гидроксипропилцеллюлоза (например, Coatcel® и Klucel®), гидроксизтилцеллюлоза (например, Natrosol®), поливинилпирролидон (например, Kollidon®), поливинилпирролидон / поли (винилацетат) сополимеры, поливинил спирт) / поли (этиленгликоль), сополимеры (например, Kollicoat® IR) и поли (этиленгликоль).

В одном варианте осуществления полимер защитной пленки представляет собой Kollicoat® IR.

Специалист в данной области техники поймет, что различные материалы имеют разные свойства, например, когда речь идет о pH растворения и, таким образом, могут быть использованы для контроля картины поглощения, например, задержки высвобождения лекарственного средства в течение определенного времени специалистом в данной области. Кроме того, толщина покрытия также может быть изменена для достижения определенной картины. Кроме того, если покрытые множественные частицы используются, например, в капсуле или прессованной таблетке, могут использоваться различные покрытия (и/или толщины покрытия), чтобы имитировать картину концентрации в плазме PAI-1 для соединений по изобретению. Более конкретно, сочетание нескольких (например, 2-5) различные множественные частицы с покрытием (такие как, например, минитаблетки и гранулы) могут быть использованы для достижения желаемого эффекта при изменении картины концентрации PAI-1 для соединений по изобретению.

Как описано в данном документе, одним из способов увеличения задержки абсорбции энтеросолюбильного покрытия представляет собой смешивание полимера с энтеросолюбильным покрытием с меньшим количеством полимера с замедленным высвобождением; как описано, например, Tirpude and Puranik, J Adv Pharm Technol Res 2011, в котором 10% акриловых полимеров с замедленным высвобождением (Eudragit NE30D) смешивали с 90% энтеросолюбильными полимерами (Eudragit L 30 D-55). Таким образом, материалы, такие как полимеры с различными характеристиками растворения, могут быть объединены в разных соотношениях для достижения желательной картины абсорбции в соответствии с изобретением. Другие примеры способов достижения различных моделей абсорбции с использованием различных сортов гидрофильных полимеров и способа получения матричных таблеток из гранул описаны в Roy, Brahma, Nandi and Parida, Int J Appl Basic Med Res. 2013.

Различные способы достижения контролируемого высвобождения с использованием матричных таблеток и описания различных полимеров и матриц также описаны в <http://www.pharmainfo.net/reviews/matrix-tablets-important-tool-oral-controlled-release-dosage> формы, раскрытие которой включено в данное описание посредством ссылки в полном объеме.

Соединения по изобретению могут быть покрыты или введены материалом для предотвращения их инактивации. Например, активный материал можно вводить в адьюванте, совместно вводимом, например, с ингибиторами ферментов или в липосомах. Рассматриваемые в данном документе адьюванты включают, но не ограничиваются ими, резорцины, неионные поверхностно-активные вещества, такие как полиоксиэтиленовый олеиловый эфир и н-гексадецилполиэтиловый эфир. Ингибиторы ферментов включают; но не ограничиваются ими, ингибитор панкреатического трипсина, диизопропилфторфосфат (DFP) и трасилол. Липосомы включают эмульсии типа вода-в-масле-в-воде Р40, а также обычные липосомы. Дисперсии также могут быть получены в глицерине, жидких полиэтиленгликолях и их смесях и в масле. В обычных условиях хранения и использования эти препараты могут также содержать консервант для предотвращения роста микроорганизмов.

Как описано в данном документе, специалист в данной области техники понимает, что при введении перорально активное соединение может быть объединено с разбавителем или съедобным носителем или оно может быть заключено в твердую или мягкую оболочку желатиновой капсулы или может быть прессовано в таблетки или оно может быть включено непосредственно с пищей в рацион. Для перорального терапевтического введения активный материал можно вводить с эксципиентами и использовать в виде проглатываемых таблеток, буккальных таблеток, пастилок, капсул, эликсиров, настоек, сиропов, капсул-имплантатов и тому подобного. Кроме того, активный материал может быть включен в препараты и составы с замедленным высвобождением. Например, активный материал может быть включен в энтеросолюбильные средства/капсулы и/или препараты с двухфазным высвобождением, которые будут известны специалистам. Например, препарат с двухфазным высвобождением может иметь тип, описанный в US 2007/0232528 A1 (содержание которого включено в данный документ в полном объеме), которые могут быть пригодны для введения в течение периода от около 22:00 до 00:00 часов (например, около 23:00 часов).

Как описано в данном документе, фармацевтические композиции в соответствии с данным изобретением могут содержать один или более эксципиентов.

Используемый в данном документе термин «фармацевтически приемлемый эксципиент» будет включать фармацевтически приемлемые адьюванты, разбавители и носители, как известно специалистам в данной области техники. Это может включать любые и все растворители, дисперсионные среды, покрытия, антибактериальные и противогрибковые агенты, изотонические и абсорбирующие агенты задержки и тому подобное.

Примеры фармацевтических эксципиентов, пригодных для изготовления таблеток и множества частиц, таких как минитаблетки и гранулы, включают, но не ограничиваются ими, связующие вещества, наполнители или разбавители, смазывающие вещества, вещества, способствующие скольжению и разрыхлители.

Во избежание сомнений могут быть включены эксципиенты, которые контролируют высвобождение активного вещества. Кроме того, также может быть использована комбинация эксципиентов. Например, также могут быть использованы эксципиенты

типа, известного как HFE (высокофункциональный эксципиент), которые являются совместно обработанным материалом, содержащим эксципиенты с различными функциями.

5 Специалист в данной области техники поймет, что количество используемого эксципиента(ов) будет зависеть от того, сколько активного агента необходимо использовать. Кроме того, один эксципиент может выполнять более одной функции.

Например, связующие вещества могут включать, но не ограничиваются ими, крахмалы, такие как картофельный крахмал, пшеничный крахмал, кукурузный крахмал; микрокристаллическую целлюлозу; целлюлозы, такие как гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC), этилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия; природные камеди, такие как аравийская камедь, альгиновая кислота, гуаровая камедь, трагакант; жидкую глюкозу, декстрин, повидон, коповидон, сироп, полиэтиленоксид, поли-N-виниламид, полиэтиленгликоль, желатин, полипропиленгликоль, их комбинации и другие материалы, известные специалисту в 10 данной области техники и их смеси. В одном варианте осуществления связующие вещества выбирают из группы, состоящей из гидроксипропилцеллюлозы, HPMC, повидона, коповидона и желатина.

Конкретные связующие вещества, которые могут быть упомянуты, включают те, которые выбраны из группы, в которой рассматриваются коповидон и HPMC.

20 Кроме того, наполнители или разбавители могут включать, но не ограничиваются ими, кондитерский сахар, прессованный сахар, декстраты, декстрин, декстрозу, фруктозу, лактит, маннит, сахарозу, крахмал, лактозу, ксилит, сорбит, тальк, микрокристаллическую целлюлозу, карбонат кальция, фосфат кальция двухосновный или трехосновный, сульфат кальция и тому подобное.

25 Конкретные наполнители, которые могут быть упомянуты, включают те, которые выбраны из группы, состоящей из маннита, крахмала, лактозы, микрокристаллической целлюлозы и двухосновного фосфата кальция (такого как микрокристаллическая целлюлоза).

30 Кроме того, смазывающие вещества, которые могут быть упомянуты, включают, но не ограничиваются ими, стеараты (такие как стеарат Mg, Al, Ca или Zn), полиэтиленгликоль, глицерилбегенат, глицерилмоностеарат, минеральное масло, стеарилфумарат натрия, стеариновую кислоту, гидрогенизированное растительное масло и тальк.

35 Конкретные смазывающие вещества, которые могут быть упомянуты, включают те, которые выбраны из группы, состоящей из Mg-стеарата, Ca-стеарата и стеарилфумарата натрия (такого как Mg-стеарат).

40 Кроме того, вещества, способствующие скольжению, которые могут быть упомянуты, включают, но не ограничиваются ими, диоксид кремния; трисиликат магния, порошкообразную целлюлозу, крахмал, тальк и трехосновный фосфат кальция, силикат кальция, силикат магния, коллоидный диоксид кремния, гидрогель кремния, силикагель и другие материалы, известные специалистам в данной области техники.

Конкретные вещества, способствующие скольжению, которые могут быть упомянуты, включают те, которые выбраны из группы, состоящей из талька, коллоидного диоксида кремния и силикагеля (такого как коллоидный диоксид кремния).

45 Как описано в данном документе, композиции в соответствии с данным изобретением могут также содержать разрыхлитель, который может быть включен во всю или часть пероральной лекарственной формы для обеспечения быстрого распада лекарственной формы или части лекарственной формы (например, одного из слоев в двухслойной

таблетке) после введения.

Конкретные разрыхлители, которые могут быть упомянуты, включают, но не ограничиваются ими, микрокристаллическую целлюлозу, альгиновую кислоту, прежелатинированный крахмал, кальций карбоксиметилцеллюлозу, натрий карбоксиметилцеллюлозу, натрий кроскармеллозу, кросповидон, гуаровую камедь, магнийалюмосиликат, альгинат натрия, натрийгликолят крахмала и крахмалы, и другие материалы, известные специалистам в данной области техники, и их комбинации.

Конкретные разрыхлители, которые могут быть упомянуты, включают те, которые выбраны из группы микрокристаллической целлюлозы, преджелатинизированного крахмала, натрия кроскармеллозы, кросповидона и натрийгликолята крахмала (такого как натрий кроскармеллоза).

Как описано в данном документе, составы в соответствии с данным изобретением могут также содержать вещество, контролирующее высвобождение.

Конкретные вещества, контролирующие высвобождение, которые могут быть упомянуты, включают, но не ограничиваются ими, полимеры, такие как гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза, хитозан, слизь алоэ, пектин, этилцеллюлозу, поливинилхлорид, полиэтилен, полиэтиленоксид, поливиниловый спирт (PVA), полиметакрилаты (такие как полимеры, известные под торговым названием Eudragit®), карбомер и поливинилпирролидон (ПВП). Другие эксципиенты, которые могут быть использованы для контроля высвобождения активного ингредиента, включают гидрофобные эксципиенты, такие как воски, жиры, жирные спирты, эфиры жирных кислот и тому подобное.

Более конкретные вещества, контролирующие высвобождение, которые могут быть упомянуты, включают те, которые выбраны из группы, состоящей из гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, карбоксиметилцеллюлозы, этилцеллюлозы, полиэтиленоксида и акриловых сополимеров (таких как гидроксипропилметилцеллюлоза).

Во избежание сомнений, квалифицированный специалист поймет, что может быть значительное перекрытие между вышеупомянутыми эксципиентами в общем использовании, так как данная добавка часто классифицируется по-разному различными специалистами в данной области техники или обычно используется для любой из нескольких различных функций. Таким образом, вышеупомянутые добавки следует рассматривать как просто иллюстративные, а не ограничивающие типы эксципиентов, которые могут быть включены в композиции поданному изобретению.

Один или более из этих эксципиентов могут быть выбраны и использованы специалистом в данной области техники с учетом конкретных желаемых свойств лекарственной формы путем рутинных экспериментов без какого-либо чрезмерных сложностей. Кроме того, количество каждого используемого типа эксципиентов может варьировать в пределах диапазонов, как известно специалистам в данной области техники.

Таким образом, как описано в данном документе, фармацевтические составы в форме таблеток, пастилок, пилюль, капсул и тому подобного также могут содержать следующее: связующее вещество, такое как трагакантовая камедь, аравийская камедь, кукурузный крахмал или желатин; эксципиенты, такие как фосфат дикальция; разрыхлитель, такой как кукурузный крахмал, картофельный крахмал, альгиновая кислота и тому подобное; смазывающее вещество, такое как стеарат магния; и может быть добавлен подслащающий агент, такой как сахароза, лактоза или сахарин, или ароматизатор, такой как перечная мята, масло гаутерии или вишневым ароматизатор.

Когда единичная форма дозирования представляет собой капсулу, она может содержать, помимо материалов вышеуказанного типа, жидкий носитель. Различные другие материалы могут присутствовать в виде покрытий или иным образом модифицировать физическую форму единицы дозировки. Например, таблетки, пилюли или капсулы могут быть покрыты шеллаком, сахаром или обоими. Сироп или настойка может содержать активное соединение, сахарозу в качестве подслащивающего агента, метил и пропилпарабен в качестве консервантов, краситель и ароматизатор, такой как вишневый или апельсиновый ароматизатор. Разумеется, любой материал, используемый при изготовлении любой дозированной единичной формы, должен быть фармацевтически чистым и, по существу, нетоксичным в используемых количествах.

Использование эксципиентов также описано, например, в Remington's Pharmaceutical Science и U.S. Pharmacopeia (The United States Pharmacopeia-National Formulary (USP-NF), Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th Ed. (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa. 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; и Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 7th Ed. (Lippincott Williams Wilkins, 1999), содержание которых включено в данный документ посредством ссылки.

В частности, было обнаружено, что фармацевтические композиции, способные высвободить соединения по изобретению, содержащиеся в нем с задержкой (как это может потребоваться для применения в восьмом аспекте изобретения), могут быть получены путем получения композиций, в которых соединение по данному изобретению присутствует в комбинации с дополнительным (вторичным) кислотным компонентом.

Таким образом, в девятом аспекте изобретения предложен фармацевтический состав, имеющий один или более компонент, содержащий:

- (a) вальпроевую кислоту (ВК) и/или ее фармацевтически приемлемую соль, и
- (b) одну или более вторичную кислоту и/или ее фармацевтически приемлемую соль.

Специалист в данной области техники поймет, что ссылки на фармацевтический состав, содержащий один или более компонентов, укажут, что композиция может быть представлена как одна (твердая и дискретная) единица или в виде комбинации таких единиц. Во избежание сомнений конкретные фармацевтические составы, которые могут быть упомянуты, включают таблетки (например, твердые таблетки для перорального введения) или, альтернативно, капсулы, содержащие твердые мультчастицы (например, минитаблетки, пилюли или гранулы), также для перорального введения.

Таким образом, состав девятого аспекта изобретения может также упоминаться как твердая фармацевтическая композиция в форме таблетки или капсулы, содержащей множество твердых частиц, содержащие:

- (a) вальпроевую кислоту (ВК) и/или ее фармацевтически приемлемую соль, и
- (b) одну или более вторичную кислоту и/или ее фармацевтически приемлемую соль.

Используемая в данном документе (в частности, в отношении девятого аспекта изобретения) ссылки на вторичную кислоту и/или ее фармацевтически приемлемую соль может относиться к кислоте, отличной от ВК или ее фармацевтически приемлемой соли (то есть, дополнительному кислотному компоненту).

Специалист в данной области техники определит, что ссылки на вторичные кислоты будут относиться к протонным (т.е. Бренстеда-Лоури) кислотам.

Специалист в данной области техники поймет, что подходящими вторичными кислотами и их фармацевтически приемлемыми солями будут те, которые известны в данной области техники, как фармацевтически приемлемые кислоты (такие как

описанные в данном документе как подходящие для образования фармацевтически приемлемых солей).

В конкретных вариантах осуществления компонент (b) в составе девятого аспекта изобретения представляет собой одну или более вторичных кислот, как описано в
5 данном документе (то есть не является их солью).

Конкретные вторичные кислоты (т.е. компоненты, образующие кислоту (b), которые могут быть упомянуты, включают органические кислоты (т.е. фармацевтически приемлемые органические кислоты). Ссылки на органические кислоты будут легко понятны специалистам в данной области техники применительно к органическому (т.е.
10 на основе углерода) соединению, имеющему один или более (например, один или два, например два) кислых фрагмента (т.е. фрагменты, содержащие кислотный протон).

Во избежание сомнений, когда компонент (b) представляет собой одну или более органическую кислоту (то есть не является их солью), специалист в данной области техники поймет, что подходящие компоненты будут иметь по меньшей мере одну группу
15 карбоновой кислоты, присутствующую в несольевой форме (то есть как свободная кислота), хотя дополнительные группы карбоновой кислоты, присутствующие в указанном компоненте, могут быть в форме соли, как описано в данном документе.

В конкретных вариантах осуществления, в которых компонент (b) представляет собой одну или более органическую кислоту, каждая группа карбоновой кислоты, присутствующая в таких кислотах, будет находиться в форме, отличной от соли (т.е. свободной кислоты) (которая во избежание сомнений относится к таким группам, в свободной кислотной форме при приготовлении композиции).

Более конкретные вторичные кислоты, которые могут быть упомянуты, но не ограничиваются ими, адипиновая кислота, лимонная кислота, фумаровая кислота, глицин, лизин, малеиновая кислота, яблочная кислота, молочная кислота, сорбиновая
25 кислота, одноосновная фосфат калия, одноосновный фосфат натрия, янтарная кислота, ацетилсалициловая кислота и винная кислота.

В конкретном варианте осуществления подходящую вторичную кислоту выбирают из группы, состоящей из сорбиновой кислоты, ацетилсалициловой кислоты, фумаровой
30 кислоты, адипиновой кислоты и янтарной кислоты.

В конкретном варианте осуществления подходящую вторичную кислоту выбирают из группы, состоящей из сорбиновой кислоты, ацетилсалициловой кислоты, фумаровой кислоты и адипиновой кислоты.

В конкретном варианте осуществления подходящую вторичную кислоту выбирают
35 из группы, состоящей из сорбиновой кислоты, ацетилсалициловой кислоты и фумаровой кислоты.

В конкретном варианте осуществления подходящую вторичную кислоту выбирают из группы, состоящей из ацетилсалициловой кислоты, янтарной кислоты и фумаровой кислоты.

40 В более конкретном варианте осуществления подходящая вторичная кислота представляет собой фумаровую кислоту.

В конкретных вариантах осуществления одна или более подходящих вторичных кислот не являются (то есть являются отличными от) ацетилсалициловой кислотой (аспирином).

45 В альтернативных вариантах осуществления одна или более подходящая вторичная кислота представляет собой ацетилсалициловую кислоту (аспирин).

В частности, в конкретных вариантах осуществления, которые могут быть упомянуты, подходящая вторичная кислота будет иметь растворимость в воде (например, в

дистиллированной воде при 25°C) ниже около 60 г/л (например, ниже около 50, около 40, около 30, около 20, около 10, около 8 или около 5 г/л).

5 Специалисту в данной области техники будет понятно, что если одна или более подходящая вторичная кислота представляет собой ацетилсалициловую кислоту (аспирин), этот компонент может также оказывать терапевтический эффект, такой как синергический эффект при лечении в сочетании с ВК или ее фармацевтически приемлемой солью. В таких случаях специалист в данной области техники сможет выбрать количество ацетилсалициловой кислоты, которое обеспечит требуемый терапевтический эффект и приведет к композиции, имеющей требуемый профиль высвобождения.

10 В частности, в таких вариантах осуществления, количество ацетилсалициловой кислоты составляет от около 30 до около 500 мг в зависимости от дозы, вводимой в течение 24 часов. В другом таком варианте осуществления, количество ацетилсалициловой кислоты составляет от около 50 до около 350 мг в зависимости от дозы, вводимой в течение 24 часов.

15 В следующих таких вариантах осуществления количество ацетилсалициловой кислоты составляет от около 75 до около 325 мг в зависимости от дозы, вводимой в течение 24 часов, например, около 75 мг, около 160 мг или около 320 мг (например, около 75 мг или около 160 мг).

В конкретных вариантах осуществления ссылки на одну или более вторичную кислоту 20 могут относиться к одной или двум (например, одной) вторичной кислоте (кислотам).

Специалист в данной области техники сможет выбрать количество вторичной кислоты (либо в абсолютном выражении, либо в отношении количества ВК и/или ее фармацевтически приемлемой соли), требуемой в соответствующем компоненте (т.е. компонент, содержащий ВК и/или фармацевтически приемлемый соль и вторичная 25 кислота), чтобы получить требуемый профиль высвобождения.

В конкретных вариантах осуществления вторичная кислота (т.е. компонент (b)) обычно может присутствовать в количестве от около 1% до около 200% от массы ВК и/или ее фармацевтически приемлемой соли в соответствующем компоненте (то есть в составе, таком как в основном компоненте композиции). Альтернативно вторичная 30 кислота (т.е. компонент (b)) обычно может присутствовать в количестве от около 0,1% до около 200% от массы ВК и/или ее фармацевтически приемлемой соли.

Например, вторичная кислота обычно может присутствовать в количестве от около 5% до около 150% (например, около от 5 до 100%) от массы ВК и/или ее фармацевтически приемлемой соли в соответствующем компоненте, таких как около 10%, около 15%, 35 около 20%, около 25%, около 30%, около 35%, около 40%, около 45%, около 50%, около 55%, около 60%, около 65% около 70%, около 75%, около 80%, около 85%, около 90%, около 95% или около 100%.

В конкретных вариантах осуществления количество вторичной кислоты обычно составляет от около 10% до около 70% от массы ВК и/или ее фармацевтически 40 приемлемой соли в соответствующем компоненте.

В более конкретных вариантах осуществления количество вторичной кислоты обычно составляет от около 10% до около 50% от массы ВК и/или ее фармацевтически приемлемой соли в соответствующем компоненте, такое как около 10%, около 15%, около 20%, около 25%, около 30%, около 35%, около 40%, около 45% и около 50%.

45 В некоторых вариантах осуществления количество вторичной кислоты обычно составляет от около 80% до около 120% от массы ВК и/или ее фармацевтически приемлемой соли в соответствующем компоненте, например, от около 90% до около 110%.

Во избежание сомнений, в частности, в конкретных вариантах осуществления, вторичная кислота может присутствовать в количестве от около 1% до около 15% от массы ВК и/или ее фармацевтически приемлемой соли в соответствующем компоненте, например от около 1% до около 10%, от около 1 до около 5%, от около 5 до около 15%, от около 5% до около 10% (например, около 1% или около 5% или от около 2 до около 5%, от около 2 до около 7%, от около 3 до около 7%, от около 4 до около 8%, от около 8 до около 12% или от около 7 до около 13%).

В альтернативных вариантах осуществления вторичная кислота может присутствовать в количестве от около 0,1% до около 15% от массы ВК и/или ее фармацевтически приемлемой соли в соответствующем компоненте, например, от около 0,5% до около 10% или от около 0,5% до около 5% (например, от около 0,1 до около 3%, от около 0,5 до около 3%, от около 0,1 до около 5% или от около 0,5 до около 5%).

Специалист в данной области техники поймет, что отношения различных компонентов в фармацевтической композиции также могут быть выражены в виде молярных процентов. Таким образом, каждый процент, описывающий количество вторичной кислоты по массе, как указано в данном документе, также может быть выражен в виде молярного процента.

Как описано в данном документе (например, в отношении восьмого аспекта изобретения), фармацевтические композиции, содержащие соединения по изобретению, могут содержать одно или более покрытие.

В частности, такое покрытие может присутствовать на одном или более компоненте, содержащем ВК и/или ее фармацевтически приемлемую соль, и на вторичной кислоте, причем каждый такой компонент может упоминаться как основной компонент.

Как описано в данном документе, такие основные компоненты могут образовывать одну (покрытую) таблетку или могут быть представлены в виде множества частиц, причем множество частиц могут быть индивидуально покрыты, и какое множество частиц может быть доставлено в виде разовой дозы (например, спрессованы в таблетку или доставлены в капсуле, такой как твердая капсула, например, твердая желатиновая капсула).

Как описано в данном документе, конкретные покрытия, которые могут быть использованы в таких составах, могут включать энтеросолюбильные покрытия и покрытия с замедленным высвобождением, такие как описанные в данном документе (в том числе во избежание сомнений, те, которые описаны в восьмом аспекте изобретения).

Во избежание сомнений, в конкретных вариантах осуществления покрытие может представлять собой энтеросолюбильное покрытие (например, типа и в количестве, как описано в данном документе).

В следующем варианте осуществления основной компонент может быть покрыт комбинацией покрытия с замедленным высвобождением (например, типа и в количестве, как описано в данном документе), и энтеросолюбильного покрытия (например, типа и в количестве, как описано в данном документе). Во избежание сомнений такие покрытия могут быть нанесены отдельно (т.е. в отдельных слоях), например, путем создания композиции ядра, которая покрыта энтеросолюбильным покрытием (то есть в качестве первого слоя покрытия), а затем покрытием с пролонгированным высвобождением (т.е. второй слой покрытия), где подходящие энтеросолюбильные покрытия и покрытия с замедленным высвобождением включают те, которые описаны в данном документе.

В еще одном варианте осуществления основной компонент может быть покрыт

покрытием с замедленным высвобождением (например, типа и в количестве, как описано в данном документе), а затем энтеросолюбильным покрытием (например, типа и количества, как описано в данном документе).

5 В еще одном варианте осуществления основной компонент может быть покрыт энтеросолюбильным покрытием (например, типа и количества, как описано в данном документе), а затем покрытием с замедленным высвобождением (например, типа и количества, как описано в данном документе).

10 Во избежание сомнений, в конкретных вариантах осуществления, основной компонент может быть покрыт защитной пленкой, такой как описанная в восьмом аспекте изобретения.

В конкретных вариантах осуществления компонент вторичной кислоты фармацевтических композиций по девятому аспекту изобретения, описанный в данном документе (компонент (b), сам может присутствовать в качестве покрытия (т.е. слоя покрытия) на компоненте, содержащем ВК или ее фармацевтически приемлемую соль 15 (компонент (a), причем этот слой покрытия может отличаться от других слоев покрытия (например, покрытие с энтеросолюбильным и/или пролонгированным высвобождением) или в сочетании с (например, смешанными с) такими покрытиями.

20 Например, в некоторых вариантах осуществления компонент вторичной кислоты фармацевтических композиций девятого аспекта изобретения, описанный в данном документе (компонент (b), сам может присутствовать в качестве покрытия (т.е. слоя покрытия) на компоненте, содержащем ВК или ее фармацевтически приемлемую соль (компонент (a), причем эта композиция затем дополнительно покрывается (например, покрытием с энтеросолюбильным и/или пролонгированным высвобождением). В таких случаях композиции могут быть описаны как имеющие ядро, который является 25 компонентом (a), который покрыт первым покрытием, которое является компонентом (b) и необязательным вторым (или дополнительным) покрытием (которое может быть, например, одним или большее из покрытия с энтеросолюбильным и/или пролонгированным высвобождением или их смесью).

30 Во избежание сомнений все типы и компоненты композиций, описанные в восьмом аспекте изобретения (включая те, которые описаны в конкретных вариантах осуществления и сочетания его вариантов осуществления), также могут применяться к композициям девятого аспекта изобретения.

35 Например, в конкретном варианте осуществления девятого аспекта изобретения фармацевтическая композиция может дополнительно содержать один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов (например, фармацевтически приемлемый адьювант, разбавитель или носитель), такие как описанные в данном документе.

40 Также было обнаружено, что составы (например, таблетки или множество частиц), содержащие вторичную кислоту, позволяют получать полезные профили растворения с высокой загрузкой активного фармацевтического ингредиента (например, вальпроевой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли, упоминаемой в данном документе как компонент (a)).

45 Таким образом, в конкретных вариантах осуществления композиция содержит один или более компонент, имеющий твердое ядро, содержащее компонент (a), причем компонент (a) присутствует в количестве, составляющем по меньшей мере 30% (например, по меньшей мере 35%, например, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 55%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 65% или по меньшей мере 70%) по массе и необязательно, указанное твердое ядро дополнительно содержит компонент (b).

В конкретных вариантах осуществления компонент (а) обычно может присутствовать в количестве, которое составляет, по меньшей мере, (например, более чем) 30 мас. % от основного компонента композиции (то есть твердого ядра, на которое могут быть нанесены необязательные слои покрытия).

5 В более конкретных вариантах осуществления компонент (а) присутствует в количестве более 35 мас. % от основного компонента композиции, например, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 45% или, в частности, по меньшей мере 50%.

В еще более конкретных вариантах осуществления компонент (а) присутствует в количестве более 55 мас. % от основного компонента композиции, таком как по меньшей мере 60%, по меньшей мере 65% или, в частности, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75% или по меньшей мере 80%.

Во избежание сомнений квалифицированный специалист поймет, что ссылки на основной компонент композиции (то есть в форме твердой таблетки или множества частиц для перорального введения) будут относиться к твердой части, образующей центральный компонент препарата, на который могут быть нанесены слои покрытия. Во избежание сомнений компонент (а) образует часть компонента ядра состава. Таким образом, ядро может дополнительно содержать в дополнение к компоненту (а) эксципиенты, как описано в данном документе и/или (например, и) компонент (b), как описано в данном документе, с тем, что специалист в состоянии вычислить соответствующие количества указанных компонентов в ядре состава по мере необходимости.

Во избежание сомнений квалифицированный специалист поймет, что общее количество (в пересчете на массу) компонентов в составе (например, в основном компоненте состава, таком как компонент (а), должно быть рассчитано с учетом другие компоненты композиции или ее конкретного компонента и по определению не могут превышать 100 мас. % от массы состава или конкретного его компонента.

Как описано в данном документе, фармацевтические композиции, описанные в девятом аспекте изобретения, могут быть пригодны для обеспечения профиля высвобождения, как требуется в восьмом аспекте изобретения.

30 Таким образом, в конкретных вариантах осуществления фармацевтическая композиция по девятому аспекту изобретения имеет профиль высвобождения, как описано в восьмом аспекте изобретения (включая все его варианты).

Во избежание сомнений варианты осуществления, описанные в данном документе как относящиеся к индивидуальным особенностям составов (например, составов девятого аспекта изобретения), могут быть объединены для описания дальнейших вариантов осуществления, связанных с комбинацией этих признаков в таких составах, не выходящей за рамки материалов данного изобретения.

Например, существуют варианты осуществления, в отношении которых присутствует одна или более из следующих характеристик:

40 (I) состав, содержащий один или более твердых компонентов ядра, включающих компонент (а) и в конкретных вариантах осуществления компонент (b), и необязательно содержащий один или более фармацевтически приемлемый эксципиент(ы):

(II) компонент (b) представляет собой фумаровую кислоту;

(III) компонент (а) присутствует в компоненте твердого ядра в количестве, составляющем по меньшей мере 30% (например, по меньшей мере 50%) по ее массе;

45 (IV) компонент (b) присутствует (например, в основном компоненте) в количестве, составляющем около 0,1% (например, от около 1%) до около 15% (например, около 10%) по массе.

Кроме того, могут присутствовать следующие характеристики:

(a) защитное покрытие, нанесенное на ядро (типа, описанного в данном документе);

(b) энтеросолюбильное покрытие (такое как Eudragit FS 30 D), нанесенное на защитную пленку; и необязательно

5 (c) порообразующее покрытие (как описано в данном документе), которое может быть нанесено между энтеросолюбильным покрытием и защитной пленкой или, в частности, на энтеросолюбильное покрытие (например, Eudragit L 30 D 55).

В тех случаях, когда используется только энтеросолюбильное покрытие, компонент (b) может присутствовать (например, в основном компоненте) в количестве, составляющем около 5-15 мас. % (например, около 8-12, около 10 мас. %).

В случаях, когда используется порообразующее покрытие, компонент (b) может присутствовать (например, в основном компоненте) в количестве, составляющем от около 1% до около 5 мас. %.

15 Не желая связывать себя теорией, считается, что компонент вторичной кислоты может действовать для изменения растворимости ВК и/или ее фармацевтически приемлемых солей. Кроме того, когда основной компонент покрыт (например, подходящим энтеросолюбильным покрытием), кислотный компонент может служить для снижения pH в непосредственной близости от этого покрытия, что задерживает его растворение, что, в свою очередь, будет способствовать дальнейшей задержке 20 высвобождения активного ингредиента (т.е. ВК и/или ее фармацевтически приемлемые соли).

Как описано в данном документе, фармацевтические композиции в соответствии с данным изобретением (такие как таблетки и/или капсулы), составленные для задержки высвобождения соединений по изобретению из указанной таблетки после перорального 25 введения (как описано в восьмом аспекте изобретения и его вариантах) особенно подходят для применения при лечении или предупреждении патологического состояния, связанного с избыточным осаждением фибрина и/или образованием тромба в соответствии с конкретными режимами дозировки, описанными в данном документе.

30 Таким образом, в десятом аспекте изобретения предложена фармацевтическая композиция, как описано в восьмом или девятом аспектах изобретения (включая любой один или более ее вариантов) для применения при лечении или предотвращении патологического состояния, связанного с избыточным отложением фибрина и/или образованием тромбов, причем указанное лечение является таким, как описано в любом из первого-седьмого аспектов изобретения (включая любой один или более вариантов 35 его осуществления).

В альтернативном десятом аспекте изобретения предложено применение фармацевтической композиции, описанной в восьмом или девятом аспектах изобретения (включая любой один или более их вариантов) при изготовлении лекарственного средства для применения при лечении или профилактике патологического состояния, 40 связанного с избыточным осаждением фибрина и/или образованием тромбов, причем указанное лечение является таким, как описано в любом из первого-седьмого аспектов изобретения (включая любой один или более вариантов его осуществления).

В еще одном альтернативном десятом аспекте изобретения предложен способ лечения или профилактики (например, снижение риска развития, как описано в данном 45 документе) патологического состояния, связанного с избыточным отложением фибрина и/или образованием тромба, как описано в любой от первого до седьмого аспектов изобретения, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, как описано в восьмом или

девятом аспектах изобретения (включая любой один или более его вариантов).

В еще одном альтернативном десятом аспекте изобретения предложен способ лечения или снижения риска развития патологического состояния, связанного с избыточным осаждением фибрина и/или образованием тромба, как описано в любом из первого-
5 седьмого аспектов изобретения включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, как описано в восьмом или девятом аспектах изобретения (включая любой один или более его вариантов).

Как описано в данном документе, специалист в данной области техники сможет
10 отрегулировать состав и способ введения соединений по изобретению для достижения желаемых параметров, таких как желаемые сроки и/или уровни концентрации конкретных веществ в плазме.

Например, специалист в данной области техники будет знать, что различные составы соединений по изобретению являются коммерчески доступными и могут вводиться
15 способом, подходящим для применения, в частности, для лечения, как описано в первом-седьмом аспектах изобретения.

Таким образом, в конкретных вариантах осуществления изобретения (например, в конкретных вариантах осуществления от первого по седьмой и девятый аспекты изобретения) предлагается применение ВК или ее фармацевтически приемлемой соли
20 для лечения или предотвращения связанных с патологическим состоянием с избыточным отложением фибрина и/или образованием тромбов, причем указанное лечение включает введение фармацевтической композиции, содержащей дозу ВК или ее фармацевтически приемлемой соли, пациенту в форме (то есть конкретном составе) и при определенной дозе и времени, как указано в следующей таблице.

25

Название состава	Доза активного агента	Время введения
Деракоте	125-750 мг (например, 250 мг или 500 мг) один раз в сутки	Приблизительно с 22:00 до 00:00 часов (например, около 23:00) или перед сном. Если введение с поглощением пищи может задерживаться, и препарат можно вводить с приблизительно 19:00 до 21:00 часов.
Деракоте ER	250-750 мг (например, 250 мг или 500 мг) один раз в сутки	Приблизительно с 18:00 до 21:00 (например, около 19:00) или перед сном.

30

35

40

45

Капсулы с покрытыми частицами Depakote	125-750 мг (например, 250 мг или 500 мг) один раз в сутки	Приблизительно с 22:00 до 00:00 часов (например, около 23:00) или перед сном. Если введение с поглощением пищи может задерживаться, и препарат можно вводить с приблизительно 20:30 до 23:00 часов (например, около 22:00).
Энтеросолюбильные таблетки Orfiril	150-750 мг (например, 300 мг или 600 мг) один раз в сутки	С 22:00 до 00:00 (например, около 23:00) или перед сном.
Гранулы Orfiril с длительным хранением	200-600 мг (например, 500 мг) один раз в сутки	С 20:00 до 00:00 часов (например, около 22:00) или перед сном.
Энтеросолюбильные таблетки Ergenyl	200-600 мг (например, 300 мг или 500 мг) один раз в сутки	С 21:00 до 00:00 часов (например, около 23:00) или перед сном.
Гранулы для хранения Ergenyl Retard	100-750 мг (например, 250 мг или 500 мг) один раз в сутки	с 22:00 до 01:00 (например, около 23:00) или перед сном.
Энтеросолюбильные таблетки Absenor	100-600 (например, 300 или 500 мг) один раз в сутки	С 21:00 до 00:00 (например, около 23:00) или перед сном. Если введение с абсорбцией пищи может быть отложено, и препарат можно вводить с приблизительно 19:00 до 22:00 часов.
Таблетки Absenor	300-600 мг (например, 300 мг) один раз в сутки	С 23:00 до 01:00 (например, около 00:30) или перед сном.

Капсулы Convulex	150-600 мг (например, 300 или 500 мг) один раз в сутки	С 21:00 до 00:00 часов (например, около 23:00) или перед сном.
Резистентные к действию желудочного сока таблетки Epilim	100-600 мг (например, 400 или 500 мг) один раз в сутки	С 21:00 до 00:00 (например, около 23:00) или перед сном.
Epilim Chrono/Depakine Chrono	200-800 мг (например, 300 или 500 мг) один раз в сутки	С 20:00 до 00:00 (например, около 22:00) или перед сном.
Epilim Chronospheres	100-750 мг (например, 250 мг или 500 мг) один раз в сутки	С 19:00 до 22:00 (например, около 20:30) или перед сном.
Valprotek CR	300-600 мг (например, 300 или 500 мг) один раз в сутки	С 19:00 до 22:00 (например, около 20:30) или перед сном.
Капсулы Depakene	250-750 мг (например, 250 мг или 500 мг) один раз в сутки	С 21:00 до 00:00 часов (например, около 23:00) или перед сном.
Depakene R	200-600 мг (например, 400 мг) один раз в сутки	С 16:00 до 19:00 (например, около 17:30)
Selenica R	200-600 мг (например, 400 мг) один раз в сутки	С 9:00 до 12:00 (например, около 10:30)
Капсулы с замедленным высвобождением Episenta	150-750 мг (например, 300 или 600 мг) один раз в сутки.	С 21:00 до 00:00 часов (например, около 22:00) или перед сном.
Гранулы с замедленным высвобождением Episenta	150-750 мг (например, 300 или 600 мг) один раз в сутки.	С 21:00 до 00:00 часов (например, около 22:00) или перед сном.

Капсулы с отсроченным высвобождением Stavzor	150-750 мг) (например, 300 или 600 мг) один раз в сутки.	С 23:00 до 01:00 часов (например, около 23:30) или перед сном. Если введение с абсорбцией пищи может быть отложено, и препарат можно вводить с приблизительно 20:00 до 23:00 часов.
Капсулы вальпроевой кислоты, USP (Фармокопия США) (Тева)	250-750 мг (например, 250 мг или 500 мг) один раз в сутки	Приблизительно с 22:00 до 00:00 часов (например, около 23:00) или перед сном. Если введение с поглощением пищи может задерживаться, и препарат можно вводить с приблизительно 19:00 до 21:00 часов.
Таблетки Ergenyl Retard	100-750 мг (например, 250 мг или 500 мг) один раз в сутки	с 22:00 до 01:00 (например, около 23:00) или перед сном.

Как используется в данном документе, ссылки на название определенных составов будут относиться к соответствующему составу, проданному/распространенному на соответствующей территории (например, в США, Великобритании или Швеции) по состоянию на 1 октября 2014 года.

Ссылки в приведенной выше таблице на конкретные составы по конкретному имени будут включать ссылки на практически идентичные составы, на которые может ссылаться другое имя (например, идентичные составы, продаваемые и/или распространяемые с использованием другого названия продукта).

Как описано в данном документе, квалифицированный специалист поймет, что введение состава пациенту вместе с едой или вскоре после еды может задержать высвобождение активного ингредиента и будет в состоянии соответственно отрегулировать время введения. Если не указано иное, ссылки на введение конкретного состава в определенное время (например, в течение определенного периода времени) будут относиться к введению пациенту натощак.

Комбинированное лечение

Соединения по изобретению могут также вводиться в комбинации с (например, в комбинированной композиции) с другими терапевтическими агентами, которые полезны при лечении или предупреждении патологического состояния, связанного с избыточным отложением фибрина и/или образованием тромбов.

В частности, фармацевтические композиции, описанные в восьмом аспекте изобретения (включая его варианты), могут содержать соединения по изобретению

вместе с одним или более фармацевтически приемлемыми эксципиентами и одним или более другими терапевтическими агентами, которые полезны при лечении или предупреждении патологического состояния, связанного с избыточным отложением фибрина и/или образованием тромбов.

5 В конкретном варианте осуществления от первого до седьмого аспектов изобретения ВК или ее фармацевтически приемлемую соль вводят в комбинации с одним или более (например, одним) другими терапевтическими агентами, которые полезны при лечении или предотвращении связанного с патологическим состоянием с избыточным осаждением фибрина и/или образованием тромбов.

10 В конкретном варианте осуществления восьмого аспекта изобретения фармацевтическая композиция дополнительно содержит один или более (например, один) другой терапевтический агент, который является полезным при лечении или предотвращении патологического состояния, связанного с избыточным отложением фибрина и/или образованием тромба. В таких вариантах осуществления соединения
15 по изобретению могут быть получены в смеси с указанным одним или более другими терапевтическими агентами.

Таким образом, специалист в данной области техники поймет, что данное изобретение также относится к способу получения фармацевтических композиций, описанных в
данном документе (например, описанных в восьмом аспекте изобретения, включая его
20 варианты), причем данный способ включает стадии:

(а) приведение соединений по изобретению в ассоциации с одним или более фармацевтически приемлемыми эксципиентами (например, с образованием их смеси) и/или одним или более (например, одним) другим терапевтическим агентом, которые
полезны при лечении или предупреждении патологического состояния связанного с
25 избыточным осаждением фибрина и/или образованием тромбов; и

(b) образование таблетки или капсулы (как описано в данном документе, например, с одним или более покрытием).

Как упоминалось в данном документе, другие терапевтические агенты, которые
полезны при лечении или предупреждении патологического состояния, связанного с
30 избыточным отложением фибрина и/или образованием тромба, включают: один или более антитромболитических агентов; и/или один или более антикоагулянтов; и/или один или более антиагрегантов; и/или один или более вазодилаторов, как известно специалистам в данной области техники.

В конкретных вариантах осуществления соединения по изобретению могут вводить
35 и/или изготавливать в комбинации с:

- один или более агентами против тромбоцитов, включая, но не ограничиваясь ими, аспирин, пермантин, тикагрелор и клопидогрель;

- один или более антикоагулянтам, таким как гепарин, низкомолекулярный гепарин (LMWH), варфарин, анизиндион, фениндон, бидроксикумарин, бивалирудин,
40 эптифибатид; один или более вазодилаторов, таких как нитрилы (например, амилнитрил, нитроглицерин, нитрил натрия, изосорбиддинитрат), папаверин, никотиновая кислота и циклентелат;

- одним или более агентами, предотвращающими сердечно-сосудистые явления, такие как, но не ограничиваясь ими, статины, бета-блокаторы, ингибиторы
45 ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты рецептора ангиотензина II или диуретики; и/или

- один или более противовоспалительным средством, включая стероиды и НПВС (включая, но не ограничиваясь ими, аспирин, ибупрофен, напроксен и диклофенак);

- один или более тромболитическим агентом, выбранным, например, из рекомбинантного t-РА, проурокиназы, урокиназы или стрептокиназы.

В конкретных вариантах осуществления соединения по изобретению могут вводить и/или изготавливать в комбинации с аспирином (т.е., терапевтически эффективным количеством аспирина).

В еще более конкретных вариантах осуществления соединения по изобретению могут быть введены и/или изготовлены в комбинации с клопидогрелем (т.е. терапевтически эффективным количеством клопидогреля) или тикагрелором (т.е. терапевтически эффективным количеством тикагрелора).

Во избежание сомнений, квалифицированный специалист поймет, что термин «вводится в сочетании с» включает сопутствующее, последовательное и отдельное введение. В этом отношении последовательное введение может относиться к введению в рамках одного терапевтического вмешательства (например, в течение одного часа от соединения по изобретению).

Специалист в данной области техники поймет, что ссылки на агент, вводимый в сочетании с другим агентом, также могут включать набор компонентов, содержащих соответствующие агенты (т.е. в виде отдельных компонентов в одном наборе).

Специалист в данной области техники также поймет, что ссылки на первый агент, который вводится в сочетании со вторым агентом, также будет представлять собой второй агент, вводимым в комбинации с первым агентом и так далее.

Группы пациентов

Специалист в данной области техники поймет, что ссылки в данном документе на «пациента» будут относиться к живым животным, которые могут подвергаться описанному в данном документе лечению или профилактике. В частности, термин пациент будет относиться к млекопитающему. В частности, термин пациент будет относиться к человеку (например, взрослому человеку).

Соединения по изобретению могут быть особенно полезны при лечении или профилактике (в частности, профилактики) патологического состояния, связанного с избыточным отложением фибрина и/или образованием тромбов (например, описанными в данном документе) у пациентов с повышенным риском развития одного или более такого состояния.

В конкретном варианте осуществления первого-седьмого аспектов изобретения (включая все его варианты) лечение или профилактика (например, профилактика, которую можно также назвать профилактикой), у пациента с повышенным риском развития патологического состояния связанного с избыточным осаждением фибрина и/или образованием тромба (которые квалифицированный специалист поймет как относящийся к уменьшению риска соответствующего состояния, как описано в данном документе).

Как описано в данном документе, несколько состояний и факторов риска связаны с повышенной восприимчивостью к тромботическим событиям (т.е. образованию тромбов). К ним относятся атеросклероз, гипертония, абдоминальное ожирение, курение, малоподвижный образ жизни и неспецифическое воспаление. Таким образом, в конкретных вариантах осуществления от первого до седьмого аспектов изобретения (включая все их варианты) лечение или профилактика (например, профилактика, которая также может упоминаться как предотвращение), относится к пациенту, имеющему одно или более такое состояние/фактор риска.

В более конкретных вариантах осуществления пациент с повышенным риском развития патологического состояния, связанного с избыточным отложением фибрина

и/или образованием тромба, представляет собой пациента, который:

(i) страдает одним или более заболеваниями, связанными с повышенным риском образования тромбов, такими как метаболический синдром (например, диабет типа II), онкологическим заболеванием, сердечной недостаточностью, почечной недостаточностью и/или сепсисом;

(ii) ранее испытывал один или более случаев патологического состояния, связанного с избыточным отложением фибрина и/или образованием тромбов, такими как один или более случаев инфаркта миокарда, ишемического инсульта и легочной эмболии (например, один или более случаев ишемического инсульта, таких как основной ишемический инсульт, незначительный ишемический инсульт или ТИА); и/или

(iii) имеет один или более факторов образа жизни и/или окружающей среды, которые подвергают их повышенному риску, при этом пациент является курильщиком, страдающим ожирением и/или снижающим подвижность (например, пациент является лежачим, например, пациент в медицинском учреждении или отделении для престарелых).

Таким образом, в конкретных вариантах осуществления ссылки на пациента с повышенным риском развития патологического состояния, связанного с избыточным отложением фибрина и/или образованием тромба, будут включать ссылки на пациента с ожирением, например, пациента с индексом массы тела (ИМТ), который находится выше 25 (например, выше 30 и выше 35).

Используемые в данном документе, ссылки на пациента с повышенным риском развития патологического состояния, связанного с избыточным отложением фибрина и/или образованием тромба, могут также включать пациентов (например, пациентов мужского пола), которые находятся в возрасте 50 лет и старше (например, 60 лет и старше).

В конкретных вариантах осуществления пациент с повышенным риском развития патологического состояния, связанного с избыточным отложением фибрина и/или образованием тромба, также может представлять собой пациента, который имеет повышенные уровни PAI-1.

Например, как описано в данном документе, пациент с повышенным риском развития патологического состояния, связанного с избыточным осаждением фибрина и/или образованием тромба, также может представлять собой пациента, страдающего локальным или системным воспалением, таким как связанным с повышенным уровнем PAI-1.

Таким образом, в конкретных вариантах осуществления пациент с повышенным риском развития патологического состояния, связанного с избыточным отложением фибрина и/или образованием тромба, может представлять собой пациента, имеющего уровни PAI-1 в утренней плазме выше около 20 нг/мл (например, выше около 40 нг/мл, например, выше 60 нг/мл, например, выше \approx 80 нг/мл или, более конкретно, выше около 100 нг/мл).

Например, в конкретных вариантах осуществления пациент с повышенным риском развития патологического состояния, связанного с избыточным отложением фибрина и/или образованием тромба, может представлять собой пациента, имеющего уровни PAI-1 в утренней плазме выше около 20 нг/мл (например, выше около 40 нг/мл, например, выше 60 нг/мл, например, выше \approx 80 нг/мл или, более конкретно, выше около 100 нг/мл) и имеющего один или более случаев инфаркта миокарда, ишемического инсульта и эмболии легочной артерии (например, одного или более случаев ишемического инсульта, такого как основной ишемический инсульт, незначительный ишемический инсульт или ТИА).

В некоторых вариантах осуществления пациент не страдает от:

(i) Расстройства ЦНС или психическое расстройство, такое как эпилепсия, мигрень и/или биполярное расстройство; и/или

(ii) Синдром ломкой X-хромосомы и/или семейный аденоматозный полипоз.

5 Таким образом, в конкретном варианте осуществления от первого до седьмого аспектов изобретения (включая все их варианты) лечение или профилактика (например, профилактика) происходит у пациента, который:

(a) при повышенном риске развития патологического состояния, связанного с избыточным отложением фибрина и/или образованием тромба (в частности, как
10 определено в данном документе); и

(b) не страдает от расстройства ЦНС или психического расстройства (как определено в данном документе, особенно эпилепсии и/или биполярного расстройства).

Фигуры

На Фиг. 1 представлено схематическое изображение циркадного ритма (т.е. вариации)
15 уровней PAI-1 у взрослого человека в течение типичного 24-часового периода. Нижняя кривая демонстрирует изменение уровней PAI-1 у нормального (т.е. здорового) пациента. Верхняя кривая демонстрирует изменение уровней PAI-1 у пациента, имеющего
повышенные уровни PAI-1 (например, пациенты с ожирением и/или метаболическим
синдромом). Ось y представляет собой произвольные уровни в плазме и сокращенна
20 для иллюстрирования положительно искаженного распределение по отношению к
высоким уровням в плазме при ожирении/метаболическом синдроме. Ось x представляет
собой время на часах.

На Фиг. 2 представлены результаты анализа профиля высвобождения *in vitro*, как описано в примере 8 ниже.

25 На Фиг. 3 представлен пример профиля высвобождения, который может быть обеспечен фармацевтическими составами, как описано в восьмом аспекте изобретения, по сравнению с профилями высвобождения, которые могут быть обеспечены соответствующими составами немедленного высвобождения (IR) и пролонгированного высвобождения (ER).

30 На Фиг. 4 представлены результаты анализа профиля высвобождения *in vitro*, как описано в примере 13 ниже.

На Фиг. 5 представлены результаты анализа профиля высвобождения *in vitro* таблеток (минитаблеток), покрытых Eudragit FS 30 D, как описано в примере 12 ниже.

35 На Фиг. 6 представлены результаты анализа профиля высвобождения *in vitro* таблеток (минитаблеток), покрытых Eudragit L 30 D-55 и Kollicoat SR 30 D/Kollicoat IR с использованием различных ядер таблеток и такого же количества покрытия для верхнего покрытия, как описано в пример 12 ниже.

40 На Фиг. 7 представлены результаты анализа профилей высвобождения *in vitro* таблеток (минитаблеток), покрытых Eudragit L 30 D-55 и Kollicoat SR 30 D/Kollicoat IR, с использованием тех же ядер таблеток и различных количеств покрытия верхнего покрытия, как описано в пример 12 ниже.

Примеры

45 Следующие примеры включены для дополнительной иллюстрации изобретения, хотя специалист в данной области техники поймет, что изобретение никоим образом не ограничивается конкретными аспектами, описанными в нем.

Пример 1 - ВК и PAI-1

Эффекты ВК на PAI-1 были проанализированы в двух различных исследованиях доказательной концепции у здоровых субъектов, а также у пациентов с явной

атеросклеротической болезнью. Исследования имели рандомизированную перевернутую схему, а уровни PAI-1 исследовались до и после лечения вальпроевой кислотой. Уровни PAI-1 в плазме измеряли утром на первые сутки исследования, а также в конце периода лечения с помощью ВК (см. пример 2 для подробностей анализа PAI-1).

5 В первое исследование включали 10 здоровых некурящих белых субъектов-мужчин (со средним ИМТ, равным приблизительно 26) в возрасте 50-70 лет и лечили вальпроевой кислотой 500 мг (Ergenyl Retard, Sanofi) два раза в сутки в течение 14 суток. Неожиданно мы обнаружили более чем 50%-ное снижение (от 22,2 до 10,8 нг/мл, $p < 0,05$) циркулирующих в плазме уровней PAI-1 в середине утра по сравнению с уровнями в
10 середине утра, обнаруженными до лечения ВК.

Во второе исследование были включены 16 пациентов, некурящих белых мужчин, в возрасте 50-80 лет с историей инфаркта миокарда. В дополнение к своим обычным рецептам (бета-блокатор, ингибитор АПФ (ангиотензинпревращающего фермента), статин, аспирин) их лечили вальпроевой кислотой 500 мг (Ergenyl Retard, Sanofi) два
15 раза в сутки в течение 28 суток. В этом исследовании мы обнаружили 45%-ное снижение уровней PAI-1 в плазме крови (с 19,6 нг/мл до 11 нг/мл ($p = 0,01$)) в середине утра.

Пример 2 - Промежуточное исследование конечных точек: Влияние Вальпроевой кислоты на *in vivo* PAI-1 у человека

Проведенное промежуточное исследование доказательств конечной точки проводится
20 у пациентов с ТИА (транзиторной ишемической атакой)/малым инсультом, исследованным до и после лечения вальпроевой кислотой. Вальпроевую кислоту вводили в виде таблетки с энтеросолюбильным покрытием с задержкой всасывания.

Исследование включало 20 пациентов с ТИА/малым инсультом. Пациенты исследуются до и после перорального приема 400 мг вальпроевой кислоты один раз в
25 сутки в 23 часа в течение 2 недель. Уровни PAI-1 в плазме и концентрации вальпроевой кислоты в плазме ежедневно в течение исследуемого периода в следующие моменты времени: 3:00, 18:00, 10:00, 16:00, 22:00 уровни PAI-1 измеряли при помощи коммерчески доступных комплектов для ИФА (Coaliza PAI-1, Chromogenix AB) и анализировали
30 концентрация вальпроевой кислоты в плазме крови и ее метаболитов в соответствии с клинической процедурой в лаборатории Университета Салгрэнского, Гётеборг, Швеция.

Установлено, что концентрация вальпроевой кислоты в плазме достигает максимума между 3 и 6 часами утра и затем снижается до очень низких уровней в нижних уровнях
35 концентраций PAI-1. Пик вальпроевой кислоты в плазме совпадает с пиковым уровнем плазмы PAI-1 между 3 и 6 часами. Концентрация вальпроевой кислоты в плазме и PAI-1 в плазме сопровождается выраженным циркадным подъемом с пиком в ранние утренние часы. После лечения уровни PAI-1 в плазме снижались на приблизительно 30%.

Пример 3 - Исследование клинических исходов у пациентов с высоким риском для профилактики повторных тромбозов с использованием вальпроевой кислоты

40 Клиническое исследование результатов проводится у пациентов с высоким риском, которые испытали недавнее крупное атеротромботическое сердечно-сосудистое явление (инфаркт миокарда или ТИА/ишемический инсульт), чтобы исследовать профилактический эффект лечения вальпроевой кислотой относительно риска повторных явлений. Годовой риск повторного атеротромботического явления в исследуемой
45 популяции оценивается приблизительно в 7%.

Пациенты были рандомизированы в параллельном исследовании, чтобы получить двойное слепое пероральное лечение с добавлением 400 мг вальпроевой кислоты (как в примере 2) или плацебо один раз в сутки в 23 часа, в дополнение к оптимальному

традиционному лечению. Скорость явлений наблюдали при помощи статистики Каплана-Мейера. Первичной конечной точкой эффективности является составная мера либо смертности, либо нефатального инфаркта миокарда или ишемического инсульта. Исследование является основанным на явлениях в общей сложности 180 явлений.

5 Ожидается, что исследование продемонстрирует, что длительная терапия вальпроевой кислотой снижает этот риск приблизительно на 30% в дополнение к таковой традиционной терапии, то есть снижает годовой показатель абсолютных явлений до приблизительно 5%. Таким образом, ожидается, что исследование подтвердит клиническую эффективность и осуществимость применения вальпроевой кислоты для
10 вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

Пример 4

Ядро таблеток с композицией в соответствии с Таблицей 1 изготавливались с размером партии, равным 200 г.

Таблица 1. Состав ядра таблетки.

15

Компонент	Количество, мас./мас.	%
Вальпроат натрия	23,06	
МСС	64,94	
Коповидон	5	
Кроскармеллоза натрия	5	
Диоксид кремния, коллоидный безводный	1	
Стеарат магния	1	

20

25

Вальпроат натрия измельчали в ступке и просеивали через 0,50 мм сито. 46,1 г просеянного материала загружали в сосуд объемом 1 л Turbula T2F вместе с 129,9 г
30 МСС, 10 г коповидона, 10 г кроскармеллозы натрия и 2 г диоксида кремния. После смешивания в течение 4 мин при 32 об/мин смесь просеивали через 0,50 мм сито и перемешивали еще 4 мин. Стеарат магния 2 г предварительно смешивали с аналогичным объемом порошковой смеси в стальном сосуде с ложкой и просеивали через 0,50 мм
35 сито, добавляли в сосуд объемом 1 л и смешивали с порошковой смесью в течение 2 мин при 22 об/мин. Таблетки были сжаты в 5-миллиметровых круглых штамповочных станках с нормальной глубиной чашки во вращающемся прессе (Fette 52i) при основной силе сжатия, равной 2 кН. Масса таблетки составляла приibl. 65 мг, а устойчивость к
дроблению, составляло приibl. 5 кгс (килограмм силы).

Пример 5

40 Ядро таблеток с композицией согласно таблице 2 изготавливали с размером партии, равным 300 г

45

Таблица 2. Состав ядра таблетки.

Компонент	Количество, мас./мас. %
Вальпроат натрия	23,06
МСС	47,94
Фумаровая кислота	16
Коповидон	5
Кроскармеллоза натрия	5
Диоксид кремния, коллоидный безводный	1
Стеарат магния	2

Вальпроат натрия измельчали в ступке и просеивали через 0,50 мм сито. 69,2 г просеянного материала загружали в сосуд объемом 2 л Turbula T2F вместе с 133,8 г МСС. Фумаровую кислоту 48 г, просеянную через 0,50 мм сито, также добавляли к сосуду для смешивания вместе с 15 г кополидона и 15 г кроскармеллозы натрия. Силикагель 3 г и МСС 10 г грубо смешивали в стальном сосуде с ложкой и просеивали через 0,50 мм сито, и добавляли в сосуд объемом 2 л. Порошки смешивали в течение 8 мин при 32 об/мин. Стеарат магния 6 г грубо предварительно смешивали с аналогичным объемом порошковой смеси в стальном сосуде с ложкой и просеивали через 0,50 мм сито, добавляли в сосуд объемом 2 л и смешивали с порошковой смесью в течение 2 мин при 22 об/мин. Таблетки были сжаты в 5-миллиметровых круглых штамповочных станках с нормальной глубиной чашки во вращающемся прессе (Fette 52i) при основной силе сжатия, равной 2 кН. Масса таблетки составляла прибл. 75 мг, а устойчивость к дроблению, равную прибл. 5 кгс (килограмм силы).

Пример 6

Ядро таблетки в соответствии с примером 4 покрывали Eudragit® FS30D (водная дисперсия 30%)/PlasACRYL™ T20 в соответствии с Таблицей 3 с использованием Hüttlin Kugelcoater НКС005. Размер партии составлял 50 г. Покрытие проводили при температуре воздуха на входе, равной 47°C, что приводило к температуре продукта, равной 28-29°C. Поток воздуха регулировали для достижения соответствующего псевдооживленного слоя на таблетках во время покрытия. Покрывающий слой наносили на ядро таблетки, чтобы получить увеличение массы, равное 20%. После покрытия таблетки подвергали отверждению при 40°C в течение 2 часов.

Таблица 3. Покрывающая распыляемая суспензия для примера 6

Ингредиент	Количество, %мас./мас.
Eudragit® FS30D	60,61
PlasACRYL™ T20	9,09
Вода	30,3

Пример 7

Ядро таблетки в соответствии с примером 5 покрывали Eudragit® FS30D (водная дисперсия 30%)/PlasACRYL™ T20 в соответствии с Таблицей 3 с использованием Hüttlin

Kugelcoater НКС005. Размер партии составлял 50 г. Покрытие проводили при температуре воздуха на входе, равной 47°C, что приводило к температуре продукта, равной 28-29°C. Поток воздуха регулировали для достижения соответствующего псевдооживленного слоя на таблетках во время покрытия. Покрывающий слой наносили на ядро таблетки, чтобы получить увеличение массы, равное 9%. После покрытия таблетки подвергали отверждению при 40°C в течение 2 часов.

Таблица 3. Покрывающая распыляемая суспензия для примера 7

Ингредиент	Количество, %мас./мас.
Eudragit® FS30D	60,61
PlasACRYL™ T20	9,09
Вода	30,3

Пример 8 - Высвобождение in vitro

Профиль высвобождения in vitro композиции, полученной в примере 7, анализировали с использованием устройства для растворения USP Apparatus 2 (лопастной) Ph. Eur. 2.9.3 (как описано в данном документе). Использовались следующие условия: температура 37,0±0,5°C; скорость лопасти 75 об/мин. Образцы анализировали относительно вальпроевой кислоты с помощью ВЭЖХ с использованием колонки Phenomenex Luna C18, 150×4,6 мм, размер частиц 5 мкм, температура колонки 40°C, подвижная фаза ацетонитрил/фосфатный буфер (рН 3,0) 1:1, скорость потока 1 мл/мин.

Был проанализирован уровень высвобождения в определенные моменты времени и рН раствора. Ниже приведены регулировки рН и выборки. Регулировка рН производилась сразу же после отбора проб. Время указывает на общее время пробега.

Желудок, рН 1

Одну таблетку добавляли в сосуд, содержащий 250 мл 0,1 М раствора соляной кислоты, и содержимое перемешивали в течение 1 часа и затем образцы извлекали.

Тонкий кишечник, рН 6,4

В сосуд добавляли 181 мл раствора фосфатного калия и гидроксида калия с получением рН 6,4. Образцы извлекали через 1,5 и 2,5 часа.

Подвздошная кишка, рН 6,8

В сосуд добавляли 69 мл раствора фосфатного калия и гидроксида калия с получением рН 6,8. Образцы извлекали через 3 и 4 часа.

Конец подвздошной кишки, рН 7,3

В сосуд добавляли 253 мл водного раствора гидроксида калия для получения рН 7,3. Образцы извлекали через 4,25, 4,5, 4,75, 5, 5,5 и 6 часов.

Профиль высвобождения, наблюдаемый для композиции примера 7, представлен на Фиг. 2, представленной в данном документе.

Пример 9 - Производство ядер таблеток

Формулы партий гранулятов и композиций ядер таблеток, используемые в последующих экспериментах по покрытию, представлены в таблицах 4 и 5. В таблице 5 при расчете количества компонентов на таблетку использовали фактическую среднюю массу таблетки (16,1 мг (90% АФИ (активного фармацевтического ингредиента), 16,5 мг (95% АФИ и 16,3 мг (99% АФИ)).

Таблица 4. Формулы партий гранулятов

Компонент	90 % АФИ, 10 % кислоты,	95 % АФИ, 5 % кислоты,	99 % АФИ, 1 % кислоты,
Вальпроат натрия, г	1350	1425	1485
Фумаровая кислота, г	150	75	15
Силикагель, коллоидный безводный, г	150	150	150
Гидроксипропилцеллюлоза*, г	28,5	28,5	28,5
Этанол, безводный**	660	660	660
Силикагель, коллоидный безводный***, г	8,4	8,4	8,4
Стеарат магния, г	16,8	16,8	16,8

* Klucel LF

** Испарился во время процесса

*** Добавлен при окончательном смешивании

Таблица 5. Составы ядра таблетки.

Компонент	90 % АФИ	95 % АФИ	99 % АФИ
Вальпроат натрия, мг/таб. (и %)	12,75 (79,24)	13,80 (83,64)	14,21 (87,16)
Фумаровая кислота, мг/таб. (и %)	1,42 (8,80)	0,73 (4,40)	0,14 (0,088)
Силикагель, коллоидный безводный, мг/таб. (и %)	1,50 (9,30)	1,53 (9,30)	1,52 (9,30)
Гидроксипропилцеллюлоза*, мг/таб. (и %)	0,27 (1,67)	0,28 (1,67)	0,27 (1,67)
Стеарат магния, мг/таб. (и %)	0,16 (0,99)	0,16 (0,99)	0,16 (0,99)

Гранулирование проводили с использованием двух подпартий каждого состава. Эти две подпартии были смешаны с глидантом и смазывающим веществом и спрессованы в ротационном прессе.

Вальпроат натрия (АФИ) и фумаровую кислоту просеивали через 1,00 мм сито. Предварительное смешивание фумаровой кислоты и части АФИ осуществляли в ступке с пестиком для составов с 95 и 99% АФИ.

Аэросил (коллоидный кремнезем) грубо смешивали с предварительной смесью и оставшимся АФИ (95 и 99% АФИ) и просеивали через 1,00 мм сито. Для 90% АФИ, аэросил и АФИ были грубо смешаны и просеяны через 1,00 мм сито, то есть без предварительного смешивания.

Грубо смешанные порошки затем смешивали в барабанном смесителе - сосуд объемом 6 л, 8 мин при 32 об/мин. Эту смесь гранулировали с этанольным раствором

гидроксипропилцеллюлозы в планетарном смесителе. Гранулят распределяли на алюминиевой фольге в лотке и оставляли на подставке для испарения растворителя в течение ночи. На следующие сутки гранулят сушили в течение 4-6 ч при 60°C.

Высушенный гранулят затем измельчали в Quadro Comil. Диоксид кремния смешивали с высушенным, измельченным гранулятом, т.е. двумя подпартиями, - в течение 8 мин при 32 об/мин в сосуде объемом 17 л. Стеарат магния и аналогичный объем смеси гранулят-диоксида кремния грубо смешивали и просеивали через 1,00 мм сито и добавляли в сосуд с оставшейся смесью гранулят-диоксида кремния. Проводили перемешивание в течение 2 мин при 23 об/мин. Таблетки были спрессованы в 3 мм 5-миллиметровых круглых штампочных станках - 10 станках, то есть полное заполнение колонки - при давлении сжатия, равном прибр. 200 МПа. Масса таблетки составляла прибр. 16 мг.

Пример 10 - Покрытия

Покрытие Kollicoat® IR

Таблетки в соответствии с примером 9 покрывали водной дисперсией Kollicoat® IR/ тальк (защитное покрытие) в соответствии с приведенной ниже таблицей с использованием Hüttlin Kugelcoater НКС005. Размер партии составлял 150 г. Покрытие проводили при температуре воздуха на входе, равной 49°C, что приводило к температуре продукта, равной 41-43°C. Поток воздуха регулировали для достижения соответствующего псевдооживленного слоя на таблетках во время покрытия.

Покрывающий слой наносили на ядро таблеток, чтобы получить увеличение массы, равное 7,9 или 8,5% (4 или 5 мг/см², первое для L 30 D-55, а второе для FS 30 D). После покрытия таблетки подвергали отверждению и сушили до постоянной массы в устройстве для нанесения покрытия при 60°C. Эти покрытые ядра использовались для всех способов покрытия ниже.

Ингредиент	Количество, %мас./мас.
Kollicoat® IR	12,00
Тальк	4,29
Вода	83,71

Покрытие FS 30 D

Таблетки в соответствии с примером 9 покрывали Eudragit® FS30D (водная дисперсия 30%)/PlasACRYL™ T20 в соответствии с приведенной ниже таблицей с использованием Hüttlin Kugelcoater НКС005. Размер партии составлял 80 г. Покрытие проводили при температуре воздуха на входе, равной 48°C, что приводило к температуре продукта, равной 37-39°C. Поток воздуха регулировали для достижения соответствующего псевдооживленного слоя на таблетках во время покрытия. Покрывающий слой наносили на ядро таблетки, чтобы получить увеличение массы, равное 15, 20 или 29% (9, 12 или 17 мг/см²). После покрытия таблетки подвергали отверждению и сушили до постоянной массы в устройстве для нанесения покрытия при 48°C.

Ингредиент	Количество, %мас./мас.
Eudragit® FS30D	60,61
PlasACRYL™ T20	9,09
Вода	30,3

Покрытие Eudragit L 30 D-55

Таблетки в соответствии с примером 9 покрывали Eudragit® L 30 D-55 (водная дисперсия 30%)/PlasACRYL™ НТР20 в соответствии с приведенной ниже таблицей с использованием Hüttlin Kugelcoater НКС005. Размер партии составлял 150 г. Покрытие проводили при температуре воздуха на входе 52°C, что приводило к температуре продукта 42-43°C. Поток воздуха регулировали для достижения соответствующего псевдооживленного слоя на таблетках во время покрытия. Покрывающий слой наносили на ядро таблетки, чтобы получить увеличение массы, равное 15% (9 мг/см²). После покрытия таблетки подвергали отверждению и сушили до постоянной массы в устройстве для нанесения покрытия при 52°C.

Ингредиент	Количество, %мас./мас.
Eudragit® L 30 D-55 (30 % вод. дисп.)	57,00
PlasACRYL™ НТР20	14,60
Вода	28,40

Покрытие Kollicoat SR 30 D/Kollicoat IR

Ядро таблеток в соответствии с примером 9 (с Eudragit L 30 D-55, как описано выше) покрывали Kollicoat® SR 30 D (водная дисперсия 30%)/Kollicoat® IR/триэтилцитрат/тальк в соответствии с приведенной ниже таблицей с использованием Hüttlin Kugelcoater НКС005 (в результате соотношение Kollicoat® SR 30 D/Kollicoat IR составляло 9:1 в пересчете на сухую массу). Размер партии составлял 80 г. Покрытие проводили при температуре воздуха на входе, равной 49-50°C, что приводило к температуре продукта, равной 40-42°C. Поток воздуха регулировали для достижения соответствующего псевдооживленного слоя на таблетках во время покрытия. Покрывающий слой наносили на ядро таблетки, чтобы получить увеличение массы, равное 6, 9 или 13% (4, 6 или 9 мг/см²). После покрытия таблетки подвергали отверждению и сушили до постоянной массы в устройстве для нанесения покрытия при 50°C.

Ингредиент	Количество, %мас./мас.
Kollicoat® SR 30 D (30 % водн. дисп.)	48,00
Kollicoat® IR	1,60
Триэтилцитрат	0,80
Тальк	4,80
Вода	44,80

Пример 11 - Модель высвобождения растворением in vitro

Профиль высвобождения in vitro композиции, полученной в примерах, анализировали с использованием устройства для растворения USP Apparatus 2 (лопастной) Ph. Eur. 2.9.3 (как описано в данном документе). Использовались следующие условия: температура 37,0±0,5°C; скорость лопасти 75 об/мин. Образцы анализировали относительно вальпроевой кислоты с помощью ВЭЖХ с использованием колонки Phenomenex Luna C18, 150×4,6 мм, размер частиц 5 мкм, температура колонки 40°C, подвижная фаза ацетонитрил/фосфатный буфер (рН 3,0) 1:1, скорость потока 1 мл/мин.

Уровень высвобождения измеряли через 2 часа в кислой среде (750 мл 0,1 М раствора соляной кислоты, рН 1); Затем рН повышают до 7,0 путем добавления 250 мл 0,2 М тринатрийфосфатного буфера. Уровень высвобождения обычно измеряли в моменты времени 30, 60, 120, 180, 240, 360 и 480 минут на буферной стадии.

Пример 12 - Влияние покрытия на растворение

Таблетки с покрытием из примера 10 анализировали с использованием способа, описанного в примере 11. Результаты для таблеток, покрытых Eudragit FS 30 D, приведены на Фиг. 5, а результаты для таблеток, покрытых Eudragit L 30 D-55 и Kollicoat SR 30 D/Kollicoat IR, приведены на Фиг. 6 (разные ядра, одинаковое количество покрытия) и Фиг. 7 (те же ядра таблеток, различные количества покрытий).

Пример 13 - Влияние ядра на растворение

Ядра таблеток с различными комбинациями вальпроата натрия и фумаровой кислоты получали в соответствии со способом, описанным в примере 9, как описано в таблице ниже.

Тип ядра (%)	50	75	95	99	100
Вальпроат натрия	46,08 %	66,03 %	83,64 %	87,16 %	88,04 %
Фумаровая кислота	46,08 %	22,01 %	4,40 %	0,88 %	0,00 %
Аэросил 200	5,10 %	9,30 %	9,30 %	9,30 %	9,30 %
Klucel LF	1,75 %	1,67 %	1,67 %	1,67 %	1,67 %
Стеарат магния	0,99 %	0,99 %	0,99 %	0,99 %	0,99 %
Всего	100,00 %	100,00 %	100,00 %	100,00 %	100,00 %

Растворение таблеток измеряли в соответствии со способом, описанным в примере 9. Образцы извлекали на 5, 10, 15, 20, 30 и 40 минут и анализировали по способу, описанному в примере 11, без кислотной стадии pH (pH около 7,0 в течение всего эксперимента). Данные результаты представлены на Фиг. 4.

(57) Формула изобретения

1. Фармацевтический состав для достижения снижения уровня PAI-1 в плазме, причем состав имеет одно или более твердых ядер, содержащих:

(a) вальпроовую кислоту (ВК) и/или ее фармацевтически приемлемую соль, присутствующую в количестве, составляющем по меньшей мере 50 % от массы ядра, и

(b) одну или более дополнительную кислоту, и, необязательно, содержащих один или более фармацевтически приемлемый

эксципиент;

причем дополнительная кислота выбрана из списка, состоящего из янтарной кислоты и фумаровой кислоты;

и причем количество дополнительной кислоты составляет от 0,1 % до 3 % от массы ВК и/или ее фармацевтически приемлемой соли в соответствующем твердом ядре.

2. Фармацевтический состав по п. 1, отличающийся тем, что дополнительная кислота представляет собой фумаровую кислоту.

3. Фармацевтический состав по любому из пп. 1 или 2, отличающийся тем, что одно или более твердых ядер, содержащих компоненты (a) и (b), как определено в любом из пп. 1 или 2, покрыты одним или более покрытиями.

4. Фармацевтический состав по п. 3, отличающийся тем, что одно или более покрытия представляет собой:

(i) энтеросолюбильное покрытие;

(ii) покрытие с длительным высвобождением, включая порообразующее покрытие;

и/или

(iii) защитную пленку.

5 5. Фармацевтический состав по п. 4, отличающийся тем, что одно или более твердых ядер, содержащих компоненты (а) и (b), как определено в любом из пп. 1 или 2, покрыты покрытием с длительным высвобождением, а затем энтеросолюбильным покрытием.

6. Фармацевтический состав по любому из пп. 1-5, отличающийся тем, что композиция находится в форме таблетки или капсулы для перорального введения и составлена таким образом, что по существу вся ВК и/или ее фармацевтически приемлемая соль высвобождается на протяжении периода от четырех до восьми часов после введения.

10 7. Фармацевтический состав по п. 6, отличающийся тем, что по существу вся ВК и/или ее фармацевтически приемлемая соль высвобождается на протяжении периода от шести до восьми часов после введения.

8. Применение фармацевтического состава по любому из пп. 1-7 для лечения или профилактики патологического состояния, связанного с избыточным отложением фибрина и/или образованием тромба.

15 9. Применение по п. 8, отличающееся тем, что указанное лечение или профилактика включают введение указанного состава пациенту в течение периода времени, от 18:00 до 00:00 часов.

10. Применение по п. 8 или 9, отличающееся тем, что состав вводят:

20 (i) в виде разовой дозы в течение 24-часового периода и/или

(ii) с дозой вальпроевой кислоты и/или ее фармацевтически приемлемой соли, достаточной для достижения снижения уровня РАІ-1 в плазме на по меньшей мере 20%.

25 11. Применение по любому из пп. 8-10, отличающееся тем, что патологическое состояние, связанное с избыточным отложением фибрина и/или образованием тромба, выбирают из группы, состоящей из атеросклероза, инфаркта миокарда, ишемического инсульта, тромбоза глубоких вен, легочной эмболии, диссеминированной внутрисосудистой коагуляции, заболевания сосудов почек и перемежающейся хромоты.

12. Применение по п. 11, отличающееся тем, что патологическое состояние, связанное с избыточным отложением фибрина и/или образованием тромба, представляет собой:

30 (а) ишемический инсульт, такой как обширный ишемический инсульт и локальный ишемический инсульт, и/или

(b) инфаркт миокарда.

13. Применение по любому из пп. 8-12, отличающееся тем, что лечение или профилактику проводят в отношении человека.

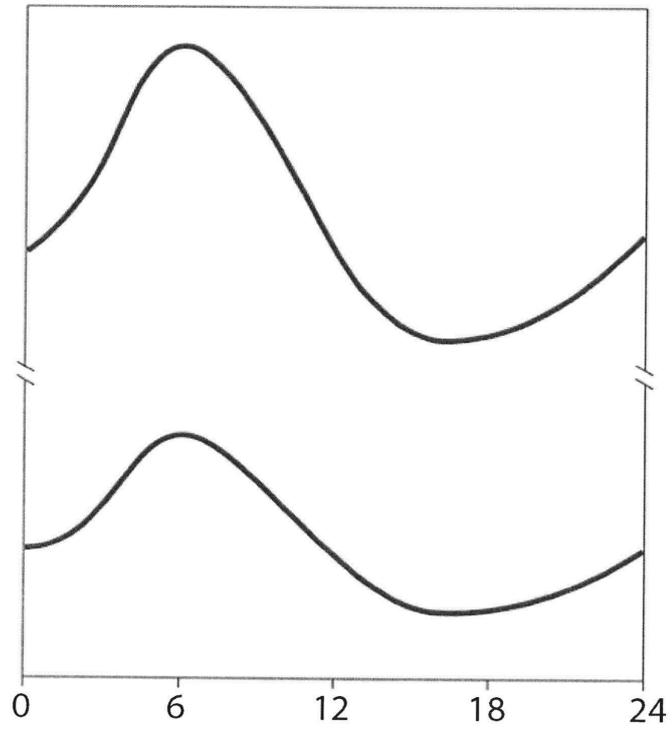
35 14. Применение по п. 13, отличающееся тем, что лечение или профилактику проводят у пациента с повышенным риском развития патологического состояния, связанного с избыточным отложением фибрина и/или образованием тромба.

40

45

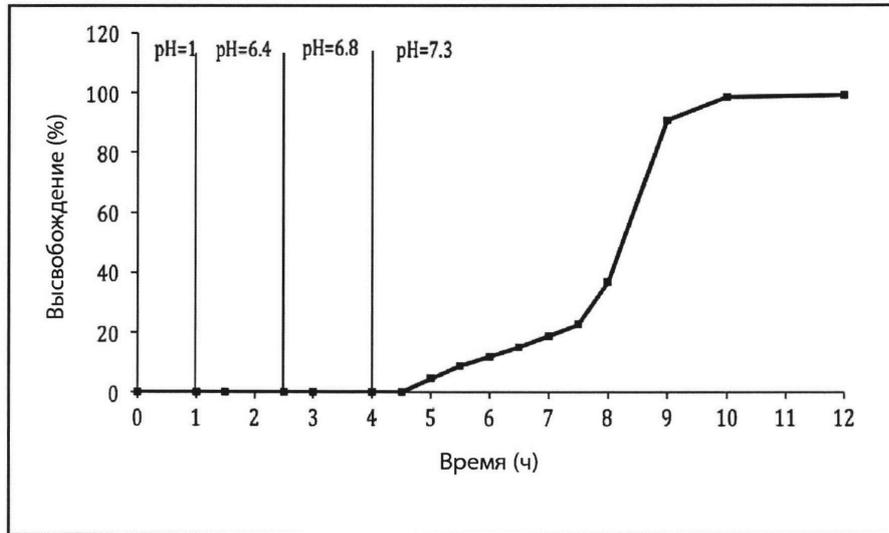
1

1/7

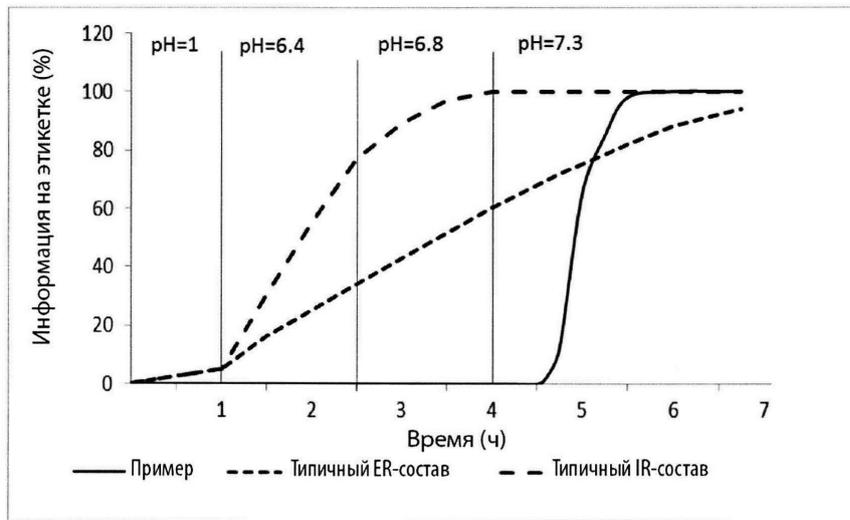


Фиг. 1

2

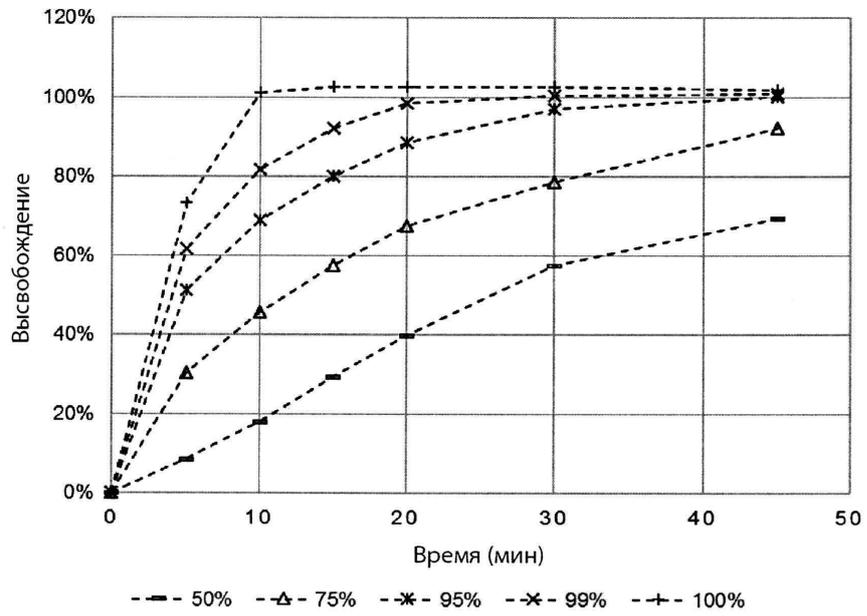


Фиг. 2

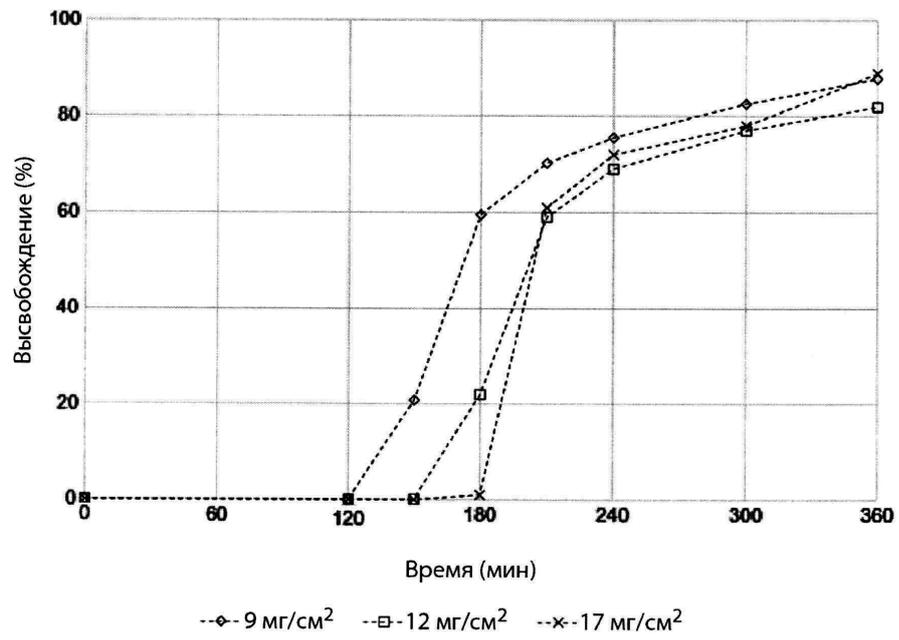


Фиг. 3

Растворение ядра

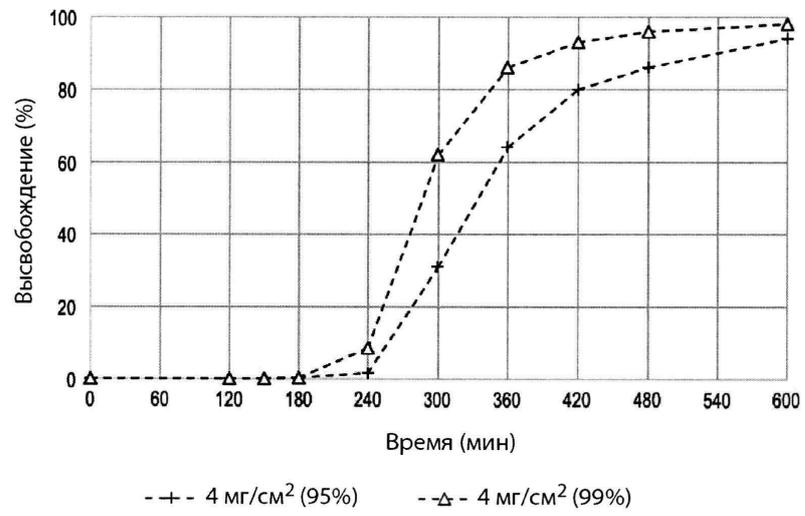


Фиг. 4



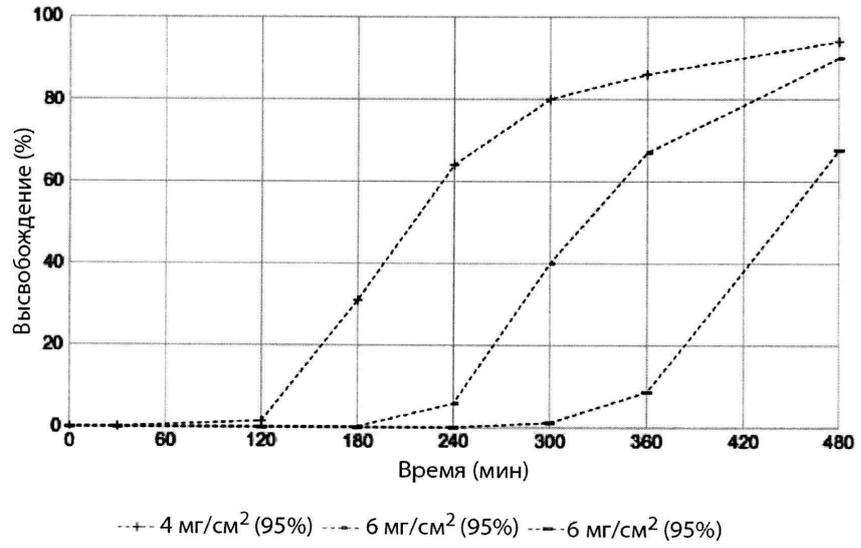
Фиг. 5

6/7



Фиг. 6

7/7



Фиг. 7