



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **114948** (13) **C2**  
(51) МПК (2017.01)

**A61K 9/16** (2006.01)  
**A61K 9/20** (2006.01)  
**A61K 47/14** (2017.01)  
**A61K 31/5377** (2006.01)  
**A61K 35/00**  
**A61P 35/00**

МІНІСТЕРСТВО  
ЕКОНОМІЧНОГО  
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ  
УКРАЇНИ

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

<p>(21) Номер заявки: <b>а 2015 08151</b></p> <p>(22) Дата подання заявки: <b>04.03.2014</b></p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: <b>28.08.2017</b></p> <p>(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>61/773,492</b></p> <p>(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>06.03.2013</b></p> <p>(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: <b>US</b></p> <p>(41) Публікація відомостей про заявку: <b>10.11.2015, Бюл.№ 21</b></p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: <b>28.08.2017, Бюл.№ 16</b></p> <p>(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: <b>РСТ/ІВ2014/059424, 04.03.2014</b></p>	<p>(72) Винахідник(и): <b>Коххар Чару (СН), Куінтон Жак (FR/СН)</b></p> <p>(73) Власник(и): <b>НОВАРТИС АГ</b>, Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel, Switzerland (СН)</p> <p>(74) Представник: <b>Дубинський Михайло Ілліч, реєстр. №70</b></p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: BENDELL JOHANNA C ET AL, "Phase I, dose-escalation study of BKM120, an oral pan-class I PI3K inhibitor, in patients with advanced solid tumors", JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY, AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY, US, vol. 30, no. 3, pages 282 - 290 WO2007084786, A1, 26.07.2007, 258 стор.</p>
--	---

## (54) СКЛАДИ З ОРГАНІЧНИМИ СПОЛУКАМИ

### (57) Реферат:

Даний винахід стосується твердих фармацевтичних композицій, що містять сполуку 4-(трифторметил)-5-(2,6-диморфолінопіримідин-4-іл)піридин-2-амін - інгібітор фосфатидилінозитол-3-кінази, або його фармацевтично прийнятну сіль, стеарилфумарат натрію та необов'язково щонайменше один додатковий фармацевтично прийнятний носій. Даний винахід також стосується способів їх одержання та їх застосування як лікарських засобів для лікування раку.

UA 114948 C2



## ГАЛУЗЬ ТЕХНІКИ

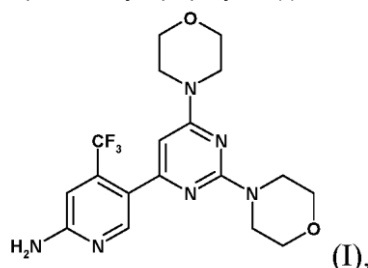
Даний винахід стосується твердих фармацевтичних композицій, що включають сполуку 4-(трифторметил)-5-(2,6-диморфолінопіримідин-4-іл)піридин-2-амін - інгібітор фосфатидилінозитол-3-кінази, або її фармацевтично прийнятну сіль, стеарилфумарат натрію та

5 необов'язково щонайменше один додатковий фармацевтично прийнятний носій. Даний винахід також стосується способів їх одержання та їх застосування як лікарські засоби для лікування раку.

## РІВЕНЬ ТЕХНІКИ ВІНАХОДУ

У нормальних клітинах фосфатидилінозитол-3-кіназа (PI3K) є регулятором множинних клітинних функцій, включаючи синтез білку та метаболізм глюкози, виживання та ріст клітин, проліферацію, стійкість та відновлення клітин, міграцію клітин та ангиогенез. Є істотні докази того, що у багатьох пухлинах сигнальний шлях PI3K конститутивно активований. Активація шляху PI3K через ампліфікації або мутації у каталітичній субодиниці (PIK3CA) або інактивацію негативних регуляторів (напр., PTEN) приводить до конститутивної передачі сигналів та онкогенності. Встановлено, що дерегуляція шляху PI3K є одним з найчастіших випадків при різних ракових захворюваннях у людини, що включають, але не у порядку обмеження, рак підшлункової залози, рак молочної залози та рак легенів.

Специфічна сполука, похідна піримідину, формули (I)



та її фармацевтично прийнятні солі є інгібіторами фосфатидилінозитол-3-кінази (PI3K), які можуть бути використані для лікування раку. Сполука формули (I) має хімічну назву 4-(трифторметил)-5-(2,6-диморфолінопіримідин-4-іл)піридин-2-амін. Ці сполуки та їх одержання описані у WO2007/084786. Доведено, що така похідна піримідину є ефективним інгібітором PI3K, напр. WO2007/084786 та S. Maira et al, Molecular Cancer Therapeutics 11:317-328 (2012), який проявляє широку активність проти великої групи культивованих ліній ракових клітин людини.

Введення фармацевтичних засобів пероральним шляхом вигідніше інших способів введення (напр., парентерального), оскільки дозволяє самостійне введення пацієнтами замість введення лікарем, медичною сестрою або допоміжним медичним персоналом.

Однак, сполука 4-(трифторметил)-5-(2,6-диморфолінопіримідин-4-іл)піридин-2-амін - інгібітор PI3K, та її фармацевтично прийнятні солі складні для формулювання через їх фізико-хімічні властивості, та непросто виготовити тверді фармацевтичні композиції надійним та ефективним способом. Наприклад, ця речовина має низьку текучість та має значну тенденцію до прилипання. Було виявлено, що через ці фізико-хімічні властивості цю речовину важко формулювати у фармацевтичні композиції. Навіть при формулювання із загальноприйнятими змащувачами речовинами (наприклад, стеаратом магнію) речовина залишається липкою та складно піддається обробці у таблетувальній машині. Інші склади з цією речовиною показали погану пресуємість. Отже, необхідно розробити підходящу та ефективну тверду фармацевтичну композицію, що долає зазначені вище проблеми, пов'язані з властивостями 4-(трифторметил)-5-(2,6-диморфолінопіримідин-4-іл)піридин-2-аміну, та його фармацевтично прийнятних солей.

Неочікувано було виявлено, що ефективна тверда фармацевтична композиція, що містить 4-(трифторметил)-5-(2,6-диморфолінопіримідин-4-іл)піридин-2-амін або його фармацевтично прийнятну сіль, може бути зручно отримана шляхом використання вальцювання, коли як змащувача речовина застосовується стеарилфумарат натрію. Ці тверді фармацевтичні композиції долають зазначені вище проблеми та не мають тенденції до прилипання або мають мінімальну тенденцію до прилипання та достатню пресуємість та твердість для надійної та ефективної доставки цієї сполуки або її фармацевтично прийнятних солей пацієнтам, які цього потребують.

## СУТЬ ВІНАХОДУ

Даний винахід стосується вальцьованої твердої фармацевтичної композиції, яка містить (а) сполуку 4-(трифторметил)-5-(2,6-диморфолінопіримідин-4-іл)піридин-2-амін або її

фармацевтично прийнятну сіль, (b) стеарилфумарат натрію та (c) необов'язково щонайменше один додатковий фармацевтично прийнятний носій.

У одному з варіантів здійснення даний винахід стосується вальцьованої твердої фармацевтичної композиції, яка містить (a) сполуку 4-(трифторметил)-5-(2,6-диморфолінопіримідин-4-іл)піридин-2-амін або її фармацевтично прийнятну сіль, (b) стеарилфумарат натрію та (c) необов'язково щонайменше один додатковий фармацевтично прийнятний носій, де фармацевтична композиція містить множину гранул, які мають внутрішню фазу та зовнішню фазу, та де зазначені внутрішня фаза та зовнішня фаза гранул обидві містять стеарилфумарат натрію.

У одному з варіантів здійснення даний винахід стосується вальцьованої твердої фармацевтичної композиції, яка містить (a) сполуку 4-(трифторметил)-5-(2,6-диморфолінопіримідин-4-іл)піридин-2-амін або її фармацевтично прийнятну сіль, (b) стеарилфумарат натрію та (c) необов'язково щонайменше один додатковий фармацевтично прийнятний носій, де зазначену композицію отримують вальцюванням та де зазначена фармацевтична композиція знаходиться у формі таблетки.

У одному з варіантів здійснення даний винахід стосується твердої лікарської форми, що містить вальцьовану тверду фармацевтичну композицію, яка містить (a) сполуку 4-(трифторметил)-5-(2,6-диморфолінопіримідин-4-іл)піридин-2-амін або її фармацевтично прийнятну сіль, (b) стеарилфумарат натрію та (c) необов'язково щонайменше один додатковий фармацевтично прийнятний носій. Переважно тверда лікарська форма являє собою таблетку з плівковою оболонкою.

У одному з варіантів здійснення даний винахід стосується способу одержання твердої фармацевтичної композиції, який включає стадії вальцювання 4-(трифторметил)-5-(2,6-диморфолінопіримідин-4-іл)піридин-2-аміну або його фармацевтично прийнятної солі разом із стеарилфумаратом натрію та необов'язково щонайменше одним додатковим фармацевтично прийнятним носієм, розмелювання ущільненого матеріалу з одержанням множини гранул та змішування гранул із стеарилфумаратом натрію та необов'язково щонайменше одним додатковим фармацевтично прийнятним носієм, та необов'язково пресування готової суміші у таблетку.

У одному з варіантів здійснення даний винахід стосується способу одержання твердої фармацевтичної композиції, який складається зі стадій:

(a) змішування 4-(трифторметил)-5-(2,6-диморфолінопіримідин-4-іл)піридин-2-аміну або його фармацевтично прийнятної солі із стеарилфумаратом натрію та необов'язково щонайменше одним додатковим фармацевтично прийнятним носієм,

(b) просіювання або скринінгу змішаного матеріалу,

(c) вальцювання просіяного матеріалу або матеріалу, що пройшов скринінг, з одержанням ущільненого матеріалу,

(d) розмелювання ущільненого матеріалу з одержанням множини гранул,

(e) змішування гранул із стеарилфумаратом натрію та необов'язково щонайменше одним додатковим фармацевтично прийнятним носієм з одержанням кінцевої суміші та

(f) необов'язково пресування готової суміші у таблетку.

У одному з варіантів здійснення даний винахід стосується способу одержання таблетки з плівковою оболонкою, який складається зі стадій вальцювання 4-(трифторметил)-5-(2,6-диморфолінопіримідин-4-іл)піридин-2-аміну або його фармацевтично прийнятної солі разом із стеарилфумаратом натрію та необов'язково щонайменше одним додатковим фармацевтично прийнятним носієм, розмелювання ущільненого матеріалу з одержанням множини гранул та змішування гранул із стеарилфумаратом натрію та необов'язково щонайменше одним додатковим фармацевтично прийнятним носієм, пресування готової суміші у таблетку та необов'язково нанесення плівкової оболонки на таблетку.

У одному з варіантів здійснення даний винахід стосується способу одержання таблетки з плівковою оболонкою, який складається зі стадій:

(a) змішування 4-(трифторметил)-5-(2,6-диморфолінопіримідин-4-іл)піридин-2-аміну або його фармацевтично прийнятної солі із стеарилфумаратом натрію та необов'язково щонайменше одним додатковим фармацевтично прийнятним носієм,

(b) просіювання або скринінгу змішаного матеріалу,

(c) вальцювання просіяного матеріалу або матеріалу, що пройшов скринінг, з одержанням ущільненого матеріалу,

(d) розмелювання ущільненого матеріалу з одержанням множини гранул,

(e) змішування гранул із стеарилфумаратом натрію та необов'язково щонайменше одним додатковим фармацевтично прийнятним носієм з одержанням кінцевої суміші та

(f) пресування готової суміші у таблетку, та

(g) нанесення плівкової оболонки на таблетку.

У одному з варіантів здійснення даний винахід стосується вальцьованої твердої фармацевтичної композиції у відповідності з даним винаходом для застосування у лікуванні раку. У одному з варіантів здійснення даний винахід стосується застосування вальцьованої твердої фармацевтичної композиції у відповідності з даним винаходом для виготовлення лікарського засобу для лікування раку.

У одному з варіантів здійснення даний винахід стосується способу лікування раку, який включає введення вальцьованої твердої фармацевтичної композиції у відповідності з даним винаходом, яка містить терапевтично ефективну кількість 4-(трифторметил)-5-(2,6-диморфолінопіримідин-4-іл)піридин-2-аміну або його фармацевтично прийнятної солі, пацієнту, що страждає на таке ракове захворювання.

#### КОРОТКИЙ ОПИС МАЛЮНКІВ

Фігура 1 представляє фотографічні зображення, які показують значне прилипання таблетки до пуансону для виготовлення таблеток та дефекти поверхні (тобто налипання порошку на поверхню пуансону для виготовлення таблеток) для попередньої фармацевтичної композиції прямого пресування, яка включає хлористоводневу сіль сполуки 4-(трифторметил)-5-(2,6-диморфолінопіримідин-4-іл)піридин-2-аміну та змащуючу речовину рослинного походження, стеарат магнію (2 масових % відносно маси всієї композиції).

Фігура 2 представляє фотографічні зображення, які показують мінімальну наявність - повну відсутність прилипання та дефектів поверхні для твердої фармацевтичної композиції відповідно до прикладу 2.

Фігура 3 представляє фотографічні зображення, які показують мінімальну наявність - повну відсутність прилипання та дефектів поверхні для твердої фармацевтичної композиції відповідно до прикладу 4.

Фігура 4 показує швидкість розчинення, виміряну для фармацевтичної композиції відповідно до прикладу 1.

Фігура 5 показує швидкість розчинення, виміряну для фармацевтичної композиції відповідно до прикладу 3.

#### ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

Даний винахід стосується вальцьованої твердої фармацевтичної композиції, яка містить (а) сполуку 4-(трифторметил)-5-(2,6-диморфолінопіримідин-4-іл)піридин-2-амін або її фармацевтично прийнятну сіль, (b) стеарилфумарат натрію та (c) необов'язково щонайменше один додатковий фармацевтично прийнятний носій. Зокрема, даний винахід стосується лікарських форм для перорального введення, які включають таку тверду фармацевтичну композицію.

Як використовується у цьому описі, наступні терміни мають встановлені для них значення, якщо не зазначено інше:

Термін "фармацевтична композиція" або "склад" означає фізичну суміш, що містить терапевтичну сполуку, призначену для введення суб'єктові, наприклад, людині, з метою профілактики, лікування або контролювання конкретного захворювання або стану, що негативно впливає на суб'єкта. Термін "фармацевтична композиція" або "склад", як використовується, наприклад, також охоплює однорідну фізичну суміш, отриману при високій температурі та тиску.

Термін "фармацевтично прийнятні" означає ті сполуки, матеріали, композиції, носії та/або лікарські форми, які з медичної точки зору придатні для контактування із тканинами суб'єкта, особливо людей, що не супроводжується надмірною токсичністю, подразненням, алергічною реакцією та іншими проблемними ускладненнями при розумному співвідношенні користь/ризик.

Терміни "фармацевтично прийнятний носій" та "носій" означають будь-який інертний та фармацевтично прийнятний матеріал, який по суті не має біологічної активності і складає значну частину складу.

Термін "терапевтично ефективна кількість" означає кількість або концентрацію, ефективну для полегшення, усунення, лікування, профілактики або контролювання симптомів захворювання або стану, що негативно впливає на суб'єкт. Мається на увазі, що термін "контролювання" означає всі способи, за допомогою яких можливе уповільнення, переривання, купіювання або зупинення розвитку хвороб та станів, що негативно впливають на ссавця. Однак "контролювання" не обов'язково вказує на повне усунення всіх симптомів захворювань або станів.

Фраза "пероральна лікарська форма" означає фармацевтичну композицію, яка підготовлена для введення суб'єктові пероральним способом введення. Приклади відомих пероральних

лікарських форм включають, але не у порядку обмеження, таблетки, капсули, каплетти, порошки, пелети, гранули, суспензії, розчини та прекоцентри розчинів, емульсії та прекоцентри емульсій тощо. За деякими аспектами порошки, пелети, гранули та таблетки можуть бути покриті підходящим полімером або загальноприйнятим покриваючим матеріалом для досягнення, наприклад, більшої стабільності у шлунково-кишковому тракті або досягнення заданої швидкості вивільнення. Крім того, капсули, що містять порошок, пелети або гранули можуть бути додатково покриті оболонкою. На таблетки можуть бути нанесені риси, щоб полегшити розділення на дози. Альтернативно, лікарські форми відповідно до даного винаходу можуть являти собою стандартні лікарські форми, де одна стандартна лікарська форма призначена доставляти одну терапевтичну дозу за введення або де множинні структурно відособлені одиниці, що утворюють дозовану лікарську форму, призначені доставляти повну терапевтичну дозу за введення.

Термін "лікувати", "лікування" або "терапія" включає профілактичне (превентивне) та/або терапевтичне лікування, а також затримку розвитку хвороби або розладу. Термін "затримка розвитку", як використовується у цьому описі, означає введення фармацевтичної композиції суб'єктові, що знаходиться на попередній стадії або на ранній фазі раку, який будуть лікувати, пацієнтам, у яких, наприклад, діагностована попередня форма відповідного захворювання, або суб'єктові, який знаходиться у стані, наприклад, під час проходження курсу лікування, при якому існує ймовірність, що розв'ється відповідне захворювання. Переважно, термін "лікувати", "лікування" або "терапія" відноситься до терапевтичного лікування, а також затримки розвитку хвороби або розладу.

Терміни "введення" та "вводити" відносяться до способу, яким терапевтичну сполуку вводять суб'єктові.

Термін "пероральне введення" означає будь-який спосіб введення, яким терапевтична сполука може бути введена через пероральний шлях за допомогою ковтання, жування або усмоктування пероральної лікарської форми. Тверді пероральні лікарські форми традиційно призначені, щоб доставляти та/або вивільняти активний компонент у значній мірі у шлунково-кишковому тракті, поза ротом та/або порожнини рота. Приклади твердих лікарських форм включають загальноприйняті таблетки, капсули, каплетти тощо.

Мається на увазі, що термін "суб'єкт" або "пацієнт" включає тварин. Приклади суб'єктів включають ссавців, наприклад, людей, собак, корів, коней, свиней, овець, кіз, кішок, мишей, кроликів, щурів та трансгенних тварин, що не відносяться до людини. У деяких варіантах здійснень суб'єкт являє собою людину, напр., людину, що страждає на ракове захворювання, з підвищеним ризиком ракових захворювань або потенційно здатного занедужати на ракові захворювання.

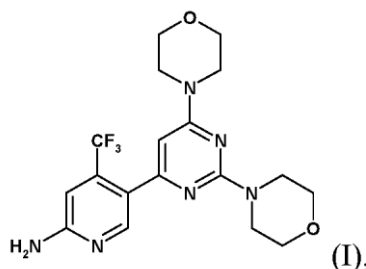
Терміни "що містить" та "що включає" використовуються у цьому описі у розширювальному та необмежувальному змісті, якщо не зазначене інше.

Терміни, представлені у однині у контексті опису винаходу (особливо у контексті наступної форми винаходу) слід тлумачити як такі, що охоплюють і форму однини і форму множини, якщо не зазначене інше, або це явно не суперечить контексту. Коли форма множини використовується для сполук, солей і т.п., вона має на увазі також окрему сполуку, сіль тощо.

Терміни "приблизно" та "близько", як використовуються у цьому описі, застосовують для забезпечення гнучкості крайньої точки числового діапазону, передбачаючи те, що дане значення може бути "трохи вище" або "трохи нижче" кінцевої точки з урахуванням варіацій, які можливі у вимірюваннях, зроблених на різних вимірювальних обладнаннях, у зразках та у підготовках проб. Термін "приблизно" або "близько" звичайно означає у межах 10 %, більш переважно у межах 5 % та найбільш переважно все-таки у межах 1 % від заданої величини або діапазону.

Як використовується у цьому описі, множина пунктів, структурних елементів, композиційних елементів та/або матеріалів може бути презентована для зручності загальним списком. Однак ці списки слід розглядати таким чином, начебто кожний член списку індивідуально ідентифікований як окремий та унікальний елемент. У такий спосіб ніякий окремий член такого списку не може розглядатися як фактичний еквівалент іншого члену того ж самого списку винятково на підставі їх представлення у загальній групі, за винятком вказівок на протилежне.

WO2007/084786 описує конкретні сполуки, похідні піримідину, які, як було розкрито, інгібують активність фосфатидилінозитол-3-кінази (PI3K) та корисні для лікування раку. Специфічна сполука, похідна піримідину, формули (I)



(що також згадується як або "сполука формули (I)", або "Сполука А") та її фармацевтично прийнятні солі призначені для фармацевтичних композицій відповідно до даного винаходу. Сполука формули (I) має хімічну назву 4-(трифторметил)-5-(2,6-диморфолінопіримідин-4-іл)піридин-2-амін. Ця сполука, її фармацевтично прийнятні солі та її одержання описані у WO2007/084786, який повністю включений тут як посилання, напр., приклад 10. Доведено, що така похідна піримідину є ефективним інгібітором PI3K, напр. WO2007/084786 та S. Maira et al, Molecular Cancer Therapeutics 11:317-328 (2012), який проявляє широку активність проти великої групи культивованих ліній ракових клітин людини.

Сполука формули (I) може бути представлена у фармацевтичній композиції відповідно до даного винаходу у формі вільної основи або її фармацевтично прийнятної солі. Такі солі можуть бути отримані на місці під час кінцевого виділення та очищення сполуки або окремо взаємодією основних або кислотних функціональних груп з підходящою органічною або неорганічною кислотою або основою, відповідно. Підходящі солі сполуки формули (I) включають, але не у порядку обмеження, наступні: ацетат, адипат, альгінат, цитрат, аспартат, бензоат, бензолсульфонат, бісульфат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, диглюконат, циклопентанпропіонат, додецилсульфат, етансульфонат, глюкогептаноат, гліцерофосфат, гемісульфат, гептаноат, гексаноат, фумарат, гідрохлорид, гідробромід, гідройодид, 2-гідроксиетансульфонат, лактат, малеат, метансульфонат, нікотинат, 2-нафталінсульфонат, оксалат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенілпропіонат, пікрат, півалат, пропіонат, сукцинат, сульфат, тартрат, тіоціанат, п-толуолсульфонат та ундеканоат. Також основні азот-вмісні групи можуть бути кватернізовані такими агентами, як алкілгалогеніди, такі як метил-, етил-, пропіл- та бутіл- хлорид, броміди та йодиди; діалкілсульфати типу диметил-, діетил-, дибутил- та діаміл-сульфатів, довголанцюгові галогеніди, такі як децил-, лаурил-, міристил- та стеарил- хлориди, броміди та йодиди, аралкілгалогеніди типу бензил- та фенетилбромідів, та інші.

Приклади кислот, які можуть бути використані для одержання фармацевтично прийнятних кислотно-адитивних солей, включають такі неорганічні кислоти, як хлористоводнева кислота, бромистоводнева кислота, азотна кислота, сірчана кислота та фосфорна кислота, та такі органічні кислоти, як мурашина кислота, оцтова кислота, трифтороцтова кислота, фумарова кислота, винна кислота, щавлева кислота, малеїнова кислота, метансульфонова кислота, бурштинова кислота, яблучна кислота, метансульфонова кислота, бензолсульфонова кислота та п-толуолсульфонова кислота, лимонна кислота, та кислі амінокислоти, такі як аспарагінова кислота та глутамінова кислота.

Фармацевтично прийнятні солі включають, але не у порядку обмеження, катіони на основі лужних та лужноземельних металів, такі як солі натрію, літію, калію, кальцію, магнію, алюмінію та тому подібні, а також нетоксичні катіони амонію, четвертинного амонію та амінів, що включають, але не у порядку обмеження, амоній, тетраметиламоній, тетраетиламоній, метиламін, диметиламін, триметиламін, триетиламін, етиламін та тому подібне. Інші характерні органічні аміни, корисні для одержання основно-адитивних солей, включають діетиламін, етилендіамін, етаноламін, діетаноламін, піперазин, піридин, піколін, триетаноламін та тому подібне, та основні амінокислоти, такі як аргінін, лізин та орнітин.

Переважаючою формою солі є гідрохлоридна сіль сполуки формули (I).

Згідно з даним винаходом сполука 4-(трифторметил)-5-(2,6-диморфоліно-піримідин-4-іл)піридин-2-амін або її фармацевтично прийнятна сіль можуть бути присутні у фармацевтичній композиції у кількісному діапазоні приблизно від 15 % до приблизно 60 %, переважно приблизно від 20 % до приблизно 30 % та найбільш переважно приблизно від 20 % до приблизно 22 масових % відносно загальної маси всієї композиції. У одному з варіантів здійснення сполука 4-(трифторметил)-5-(2,6-диморфолінопіримідин-4-іл)піридин-2-амін або її фармацевтично прийнятна сіль присутні у терапевтично ефективній кількості, яка змінюється у діапазоні від 20 до 22 масових % відносно загальної маси всієї композиції.

На додаток до сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі тверді фармацевтичні композиції у відповідності з даним винаходом додатково включають змащувальну речовину - стеарилфумарат натрію.

Загальновідомо, що змащувальні речовини (напр., стеарат магнію, тальк, поліетиленгліколь) можуть бути використані у зовнішній фазі фармацевтичних композицій для зведення до мінімуму прилипання до технологічного обладнання. Однак було виявлено, що сполука формули (I) та її фармацевтично прийнятні солі досить важкі для формулювання через їх фізико-хімічні властивості. Сполука формули (I) та її фармацевтично прийнятні солі залишаються липкими та важко піддаються обробці у таблетувальній машині навіть при формулюванні з найпоширенішими змащувальними речовинами, що включають, але не у порядку обмеження, стеарат магнію, тальк та діоксид кремнію.

Стеарилфумарат натрію ( $C_{22}H_{39}NaO_4$ , CAS-номер 4070-80-8) являє собою змащуючу речовину гідрофільного характеру, яку використовують у складах капсул та таблеток, як правило, при концентраціях від 0,5 % до 2,0 мас./мас. %. Він є комерційно доступним від різних постачальників, у тому числі під торговою назвою Pruv® від JRS Pharma LP (Patterson, New York, United States).

Неочікувано було виявлено, що застосування специфічної змащуючої речовини, стеарилфумарату натрію, у формулюванні сполуки 4-(трифторметил)-5-(2,6-диморфолінопіримідин-4-іл)піридин-2-аміну або її фармацевтично прийнятної солі вальцюванням приводить до значних покращень та/або усуває тенденцію до прилипання. Крім того, утворювана фармацевтична композиція має достатню твердість для надійного у експлуатації продукту.

Отже, тверді фармацевтичні композиції відповідно до даного винаходу містять (а) сполуку 4-(трифторметил)-5-(2,6-диморфолінопіримідин-4-іл)піридин-2-амін або її фармацевтично прийнятну сіль, (b) стеарилфумарат натрію та (c) необов'язково щонайменше один додатковий фармацевтично прийнятний носій та отримані вальцюванням. Ці тверді фармацевтичні композиції та описані тут варіанти здійснення також іменуються як "вальцьовані тверді фармацевтичні композиції відповідно до даного винаходу" або "фармацевтичні композиції відповідно до даного винаходу".

Згідно з даним винаходом стеарилфумарат натрію присутній у фармацевтичній композиції у кількісному діапазоні приблизно від 3 % до приблизно 8 масових % відносно загальної маси всієї композиції, напр., приблизно від 3 % до приблизно 6 масових % відносно загальної маси всієї композиції, напр., приблизно від 3 % до приблизно 5 масових % відносно загальної маси всієї композиції. У переважному варіанті здійснення стеарилфумарат натрію присутній у фармацевтичній композиції у кількісному діапазоні від 3 % до 5 масових % відносно загальної маси всієї композиції.

Фармацевтичні композиції відповідно до даного винаходу отримують вальцюванням. При вальцюванні застосовується апарат, який, по суті, використовує два вальці, що обертаються у напрямку один до іншого. Гідравлічний циліндр змушує один з вальців проти іншого проявляти ущільнююче зусилля до подрібнених часток, що подаються у роликовий прес через систему гвинтових конвеєрів. Згідно з даним винаходом фармацевтичні композиції можуть бути отримані за способом, що включає стадії вальцювання 4-(трифторметил)-5-(2,6-диморфолінопіримідин-4-іл)піридин-2-аміну або його фармацевтично прийнятної солі разом із стеарилфумаратом натрію та необов'язково щонайменше одним додатковим фармацевтично прийнятним носієм, розмелювання ущільненого матеріалу з одержанням множини гранул та змішування гранул із стеарилфумаратом натрію та необов'язково щонайменше одним додатковим фармацевтично прийнятним носієм та необов'язково пресування готової суміші у таблетку.

У одному з варіантів здійснення фармацевтичні композиції відповідно до даного винаходу можуть бути отримані за способом, що складається зі стадій:

(а) змішування 4-(трифторметил)-5-(2,6-диморфолінопіримідин-4-іл)піридин-2-аміну або його фармацевтично прийнятної солі із стеарилфумаратом натрію та необов'язково щонайменше одним додатковим фармацевтично прийнятним носієм,

(b) просіювання або скринінгу змішаного матеріалу,

(c) вальцювання просіяного матеріалу або матеріалу, що пройшов скринінг, з одержанням ущільненого матеріалу,

(d) розмелювання ущільненого матеріалу з одержанням множини гранул,

(e) змішування гранул із стеарилфумаратом натрію та необов'язково щонайменше одним додатковим фармацевтично прийнятним носієм з одержанням кінцевої суміші та

(f) необов'язково пресування готової суміші у таблетку.

Існують численні способи гранулювання, просівання та змішування, використовувані у даній галузі, напр., змішування при вільному падінні або змішування з перекиданням, пресування у таблетки на однопуансонному або роторному таблетковому пресі або ущільнення на установці для вальцювання.

5 Стадія просівання або скринінгу може бути виконана із застосуванням будь-яких підходящих способів, напр., використанням просівання зі зворотно-поступальним рухом сита або ручних/вібраційних сит, або комерційно доступних млинів, що просівають, обладнаних сіткою з відповідним розміром отворів. Фахівець у даній галузі має досвід та знання як визначити та вибрати сітку з відповідним розміром отворів для стадії просівання або скринінгу. Наприклад, 10 стадія просівання або скринінгу здійснюється з використанням просіваючого млина Quadro-Comil, обладнаного сіткою з відповідним розміром отворів, наприклад 1,0 мм. Як правило, сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятні солі, або їх гранулят відвантажують у відповідну ємність, таку як циліндричний бункерний змішувач.

15 Стадію вальцювання виконують, використовуючи роликовий прес із зусиллям пресування у діапазоні приблизно від 3600 кПа до приблизно 19400 кПа, переважно приблизно від 4000 кПа до приблизно 6000 кПа, найбільш переважно близько 5000 кПа. Переважно використовуваним обладнанням є роликовий прес Vector Corporation TFC220. Використовуючи це обладнання, швидкість гвинта відповідно регулюють, щоб гарантувати належну якість вальцьованого матеріалу. Переважно, швидкість гвинта становить приблизно понад 5 об./хвил., переважно 20 приблизно від 5 об./хвил. до приблизно 35 об./хвил. Крім того, використовуючи це обладнання, швидкість прокатки відповідно регулюють, щоб гарантувати належну якість вальцьованого матеріалу. Переважно швидкість прокатки становить приблизно від 2 об./хвил. до приблизно 14 об./хвил., найбільш переважно близько 4 об./хвил.

25 Стадія розмелювання/скринінгу може бути виконана із застосуванням будь-яких підходящих способів. Як правило, вальцьований матеріал (який становить "внутрішню фазу" гранул, що одержують у результаті) розмелюють на просіваючому млині або млині зі зворотно-поступальним рухом сита та сіткою з розміром отворів не менше 1,0 мм, таким як 1,0 або 1,2 мм. Переважно вальцьований матеріал піддають скринінгу, використовуючи просіваючий млин Quadro-Comil, постачений сіткою 1,0 мм. Ця стадія розмелювання/скринінгу дає множину 30 гранул.

Стадія змішування гранул зі стеарилфумаратом натрію та необов'язково щонайменше одним додатковим фармацевтично прийнятним носієм (що складає "зовнішню фазу" гранул, що утворюються) може бути виконана у циліндричному бункерному змішувачі. Ця стадія змішування дає безліч гранул, що мають внутрішню фазу та зовнішню фазу.

35 Гранули, що утворюються, можуть бути пресовані у тверду лікарську форму – таблетки використанням відповідного роторного преса, включаючи, але не у порядку обмеження, таблетковий прес B&D PZ-Uno, переважно з механізованою системою пуансон/матриця та відповідним оснащенням для заданої маси необхідної таблетки. У кращому варіанті здійснення роторний прес являє собою таблетковий прес B&D PZ-Uno з механізованою системою 40 пуансон/матриця та круглим оснащенням R18 для заданої маси необхідної таблетки 250 мг.

Альтернативно гранули, що утворюються, можуть бути пресовані у тверді лікарські форми, такі як пігулки, пастилки для розсмоктування або каплетти, або можуть бути наповнені у тверді лікарські форми, такі як капсули або саше.

45 Переважно гранули, що утворюються, пресують у тверду лікарську форму, яка являє собою таблетку.

У одному з варіантів здійснення даний винахід стосується вальцьованої твердої фармацевтичної композиції, яка містить (а) сполуку 4-(трифторметил)-5-(2,6-диморфолінопіримідин-4-іл)піридин-2-амін або її фармацевтично прийнятну сіль, (b) стеарилфумарат натрію та (с) необов'язково щонайменше один додатковий фармацевтично прийнятний носій, де фармацевтична композиція містить множину гранул, які мають внутрішню фазу та зовнішню фазу, та де зазначені внутрішня фаза та зовнішня фаза гранул обидві 50 включають стеарилфумарат натрію.

У одному з варіантів здійснення даний винахід стосується твердої лікарської форми, яка містить вальцьовану тверду фармацевтичну композицію, яка містить (а) сполуку 4-(трифторметил)-5-(2,6-диморфолінопіримідин-4-іл)піридин-2-амін або її фармацевтично прийнятну сіль, (b) стеарилфумарат натрію та (с) необов'язково щонайменше один додатковий фармацевтично прийнятний носій. Переважно тверду лікарську форму вводять перорально. Приклади підходящих твердих пероральних лікарських форм включають, але не у порядку 55 обмеження, таблетки, пігулки, пастилки для розсмоктування, каплетти, капсули або саше.

У кращому варіанті здійснення тверда пероральна лікарська форма являє собою таблетку. Після того, як гранули змішані з компонентами зовнішньої фази, вони можуть бути пресовані або відлиті у монолітну таблетку.

5 Як відомо з рівня техніки, будь-яка капсула може бути використана для інкапсулювання фармацевтичної композиції відповідно до даного винаходу. Прикладом такої капсули є тверді желатинові капсули, наприклад CONI-SNAP, вироблені Capsugel of Morris Plains, N.J. Підходящі розміри таких капсул включають, але не у порядку обмеження, розміри №№ 00-5.

У кращому варіанті здійснення даний винахід стосується твердих пероральних лікарських форм, що включають фармацевтичну композицію відповідно до даного винаходу та покритих плівковою оболонкою. Підходящі плівкові покриття відомі та комерційно доступні або можуть бути виготовлені за відомими методиками. Як правило, матеріали для плівкової оболонки являють собою гідрофільні полімери, такі як поліетиленгліколь, полівінілпіролідон, полівініловий спирт, гідроксипропілцелюлоза, гідроксиметилцелюлоза та гідроксипропілметилцелюлоза або тому подібне. Інгредієнти для плівкового покриття можуть включати пластифікатори, напр., поліетиленгліколі (напр., поліетиленгліколь 6000), триетилцитрат, діетилфталат, пропіленгліколь, гліцерин у загальноприйнятих кількостях, а також замутнювачі, такі як діоксид титану, та барвники, напр., оксид заліза, алюмінієві лаки та ін. Як правило, матеріал для плівкової оболонки наносять у такій кількості, щоб забезпечити плівкове покриття, що становить приблизно від 1 % до приблизно 6 масових % від твердої пероральної лікарської форми у цілому. Переважно використовувати сухі суміші, такі як суміші Sepifilm або Opadry, що виготовляються Cologon Corp. Ці продукти являють собою окремо отримані сухі попередні суміші плівкоутворювальних полімерів, замутнювачів, барвників та пластифікаторів, які далі перетворюють у водні суспензії для плівкової оболонки. Переважно плівкову оболонку наносять до досягнення збільшення маси твердої пероральної лікарської форми приблизно на 1-10 масових % від композиції у цілому та переважно приблизно 2-6 масових % від композиції у цілому.

Плівкова оболонка може бути нанесена загальноприйнятими методами у підходящій установці для нанесення покриттів або установках із псевдозрізженим шаром з використанням води та/або загальноприйнятих органічних розчинників (наприклад, метилового спирту, етилового спирту, ізопропілового спирту), кетонів (ацетону) тощо.

У одному з варіантів здійснення даний винахід стосується вальцьованої твердої фармацевтичної композиції, яка містить (а) сполуку 4-(трифторметил)-5-(2,6-диморфолінопіримідин-4-іл)піридин-2-амін або її фармацевтично прийнятну сіль, (b) стеарилфумарат натрію та (c) необов'язково щонайменше один додатковий фармацевтично прийнятний носій, та де зазначена фармацевтична композиція знаходиться у формі таблетки.

У подальшому варіанті здійснення даний винахід стосується вальцьованої твердої лікарської форми, яка містить тверду фармацевтичну композицію, яка містить (а) сполуку 4-(трифторметил)-5-(2,6-диморфолінопіримідин-4-іл)піридин-2-амін або її фармацевтично прийнятну сіль, (b) стеарилфумарат натрію та (c) необов'язково щонайменше один додатковий фармацевтично прийнятний носій. Переважно тверда лікарська форма являє собою таблетку.

У подальшому варіанті здійснення даний винахід стосується таблетки з плівковою оболонкою, яка містить вальцьовану тверду фармацевтичну композицію, яка містить (а) сполуку 4-(трифторметил)-5-(2,6-диморфолінопіримідин-4-іл)піридин-2-амін або її фармацевтично прийнятну сіль, (b) стеарилфумарат натрію та (c) необов'язково щонайменше один додатковий фармацевтично прийнятний носій. Переважно таблетки з плівковою оболонкою мають відповідну твердість (наприклад, середню твердість у діапазоні приблизно від 50 Н до приблизно 160 Н, переважно приблизно від 70 Н до приблизно 110 Н). Така середня твердість визначена після нанесення будь-якого плівкового покриття на таблетку.

У подальшому варіанті здійснення фармацевтичні композиції відповідно до даного винаходу можуть бути отримані за способом, який складається зі стадій вальцювання 4-(трифторметил)-5-(2,6-диморфолінопіримідин-4-іл)піридин-2-аміну або його фармацевтично прийнятної солі разом із стеарилфумаратом натрію та необов'язково щонайменше одним додатковим фармацевтично прийнятним носієм, розмелювання ущільненого матеріалу з одержанням множини гранул та змішування гранул із стеарилфумаратом натрію та необов'язково щонайменше одним додатковим фармацевтично прийнятним носієм, пресування готової суміші у таблетку та нанесення на таблетку плівкової оболонки.

У подальшому варіанті здійснення фармацевтичні композиції відповідно до даного винаходу можуть бути отримані за способом, що складається зі стадій:

(a) змішування сполуки 4-(трифторметил)-5-(2,6-диморфолінопіримідин-4-іл)піридин-2-аміну або її фармацевтично прийнятної солі із стеарилфумаратом натрію та необов'язково щонайменше одним додатковим фармацевтично прийнятним носієм,

(b) просіювання або скринінгу змішаного матеріалу,

5 (c) вальцювання просіяного матеріалу або матеріалу, що пройшов скринінг, з одержанням ущільненого матеріалу,

(d) розмелювання ущільненого матеріалу з одержанням множини гранул,

(e) змішування гранул із стеарилфумаратом натрію та необов'язково щонайменше одним додатковим фармацевтично прийнятним носієм з одержанням кінцевої суміші та

10 (f) пресування готової суміші у таблетку, та

(g) нанесення плівкової оболонки на таблетку.

Фармацевтичні композиції відповідно до даного винаходу необов'язково можуть додатково містити щонайменше один додатковий фармацевтично прийнятний носій, застосовуваний для фармацевтичних препаратів. Приклади таких носіїв включають, але не у порядку обмеження, розріджувачі та наповнювачі, дезінтегранти, ковзні речовини, зв'язуючі речовини, стабілізатори, барвники, смакоароматичні добавки та консерванти. Фахівець у даній галузі може вибрати одну або більше із вищевказаних допоміжних речовин відповідно до конкретних заданих властивостей твердої фармацевтичної композиції звичайним експериментуванням і без будь-яких недоречних витрат. Кількість кожного використовуваного носія можна варіювати у загальноприйнятих для даної галузі діапазонах. Наступні документи, всі з яких включені у даний опис за допомогою посилань, розкривають способи, та ексципієнти, використовувані у формулюванні пероральних лікарських форм. Дивись The Handbook of Pharmaceutical Excipients, 4th edition, Rowe et al, Eds., American Pharmaceuticals Association (2003) та Remington: the Science and Practice of Pharmacy, 20th edition, Gennaro, Ed., Lippincott Williams & Wilkins (2003).

Приклади фармацевтично прийнятних наповнювачів та фармацевтично прийнятних розріджувачів включають, але не у порядку обмеження, мікрокристалічну целюлозу, маніт, кондитерський цукор, пресований цукор, декстрати, декстрин, декстозу, лактозу, порошкову целюлозу, сорбіт, сахарозу та тальк або їх комбінації. Переважно розріджувачі являють собою мікрокристалічну целюлозу та/або маніт. Наповнювач та/або розріджувач, напр., можуть бути присутніми у кількості приблизно від 20 до приблизно 80 %, переважно приблизно від 40 % до приблизно 70 масових % з розрахунку на загальну масу композиції.

Приклади фармацевтично прийнятних дезінтегрантів включають, але не у порядку обмеження, крохмалі; целюлози; альгінати; камеді; зшиті полімери, напр., зшитий полівінілпіролідон або кросповідон (напр., POLYPLASDONE XL від International Specialty Products (Wayne, NT)); зшити карбоксиметилцелюлозу натрію або кроскармелозу натрію (напр., AC-DI-SOL від FMC); зшити карбоксиметилцелюлозу кальцію; соєві полісахариди; крохмальгліколят натрію та гуарову камедь або їх комбінації. Переважно дезінтегрант являє собою кросповідон. Дезінтегрант може бути присутнім у кількості приблизно від 1 % до приблизно 15 %, переважно приблизно від 2 % до приблизно 10 масових % з розрахунку на загальну масу композиції.

Приклади фармацевтично прийнятних зв'язуючих речовин включають, але не у порядку обмеження, крохмалі; целюлози та їх похідні, наприклад, мікрокристалічну целюлозу, напр., AVICEL PH від FMC (Philadelphia, PA), гідроксипропілцелюлозу, гідроксилетилцелюлозу та гідроксилпропілметилцелюлозу METHOCEL від Dow Chemical Corp. (Midland, MI); сахарозу; декстозу; кукурудзяний сироп; полісахариди та желатин або їх комбінацію. Зв'язуюча речовина може бути присутньою у кількості приблизно від 0,01 % до приблизно 10 масових % з розрахунку на загальну масу композиції.

Приклади фармацевтично прийнятних ковзких речовин включають, але не у порядку обмеження, колоїдний діоксид кремнію (напр., Aerosol 200), трисилікат магнію, порошкову целюлозу, тальк та їх комбінації. Переважно ковзка речовина являє собою колоїдний діоксид кремнію (напр., Aerosol 200). Ковзка речовина може бути присутньою у кількості приблизно від 0,1 % до приблизно 10 %, переважно від 0,1 % до 4 масових % з розрахунку на загальну масу композиції.

55 У одному з варіантів здійснення фармацевтична композиція відповідно до даного винаходу містить щонайменше один додатковий фармацевтично прийнятний носій, що вибирають з розріджувача, дезінтегранту, ковзкої речовини або їх комбінації.

У одному з варіантів здійснення фармацевтична композиція відповідно до даного винаходу містить щонайменше один додатковий фармацевтично прийнятний носій, що вибирають з розріджувача, що присутній у кількості приблизно від 40 % до приблизно 70 масових % від

композиції, дезінтегранту, що присутній у кількості приблизно від 2 % до приблизно 15 масових % від композиції, ковзкої речовини, що присутня у кількості приблизно від 0,1 % до приблизно 4 масових % від композиції, або їх комбінації.

У подальшому варіанті здійснення вальцьована тверда фармацевтична композиція відповідно до даного винаходу містить (а) сполуку 4-(трифторметил)-5-(2,6-диморфолінопіримідин-4-іл)піридин-2-амін або її фармацевтично прийнятну сіль, (b) стеарилфумарат натрію, (c) мікрокристалічну целюлозу, (d) кросповідон та (e) колоїдний діоксид кремнію. Переважно ця вальцьована тверда фармацевтична композиція дає можливість розчинення *in vitro* 4-(трифторметил)-5-(2,6-диморфолінопіримідин-4-іл)піридин-2-аміну або його фармацевтично прийнятної солі до 90 % або більше за 15 хвилин або менше.

У подальшому варіанті здійснення вальцьована тверда фармацевтична композиція відповідно до даного винаходу містить (а) сполуку 4-(трифторметил)-5-(2,6-диморфолінопіримідин-4-іл)піридин-2-амін або її фармацевтично прийнятну сіль, (b) стеарилфумарат натрію, (c) мікрокристалічну целюлозу, (d) маніт, (e) кросповідон та (f) колоїдний діоксид кремнію. Переважно ця тверда фармацевтична композиція дає можливість розчинення *in vitro* 4-(трифторметил)-5-(2,6-диморфолінопіримідин-4-іл)піридин-2-аміну або його фармацевтично прийнятної солі до 90 % або більше за 30 хвилин або менше.

У одному з варіантів здійснення даний винахід стосується способу одержання твердої фармацевтичної композиції, який складається зі стадій вальцювання 4-(трифторметил)-5-(2,6-диморфолінопіримідин-4-іл)піридин-2-аміну або його фармацевтично прийнятної солі разом із стеарилфумаратом натрію та необов'язково щонайменше одним додатковим фармацевтично прийнятним носієм, розмелювання ущільненого матеріалу з одержанням множини гранул та змішування гранули із стеарилфумаратом натрію та необов'язково щонайменше одним додатковим фармацевтично прийнятним носієм та необов'язково пресування готової суміші у таблетку.

У подальшому варіанті здійснення даний винахід стосується способу одержання твердої фармацевтичної композиції, який складається зі стадій:

(a) змішування сполуки 4-(трифторметил)-5-(2,6-диморфолінопіримідин-4-іл)піридин-2-аміну або її фармацевтично прийнятної солі із стеарилфумаратом натрію та необов'язково щонайменше одним додатковим фармацевтично прийнятним носієм,

(b) просіювання або скринінгу змішаного матеріалу,

(c) вальцювання просіяного матеріалу або матеріалу, що пройшов скринінг, з одержанням ущільненого матеріалу,

(d) розмелювання ущільненого матеріалу з одержанням множини гранул,

(e) змішування гранул із стеарилфумаратом натрію та необов'язково щонайменше одним додатковим фармацевтично прийнятним носієм з одержанням кінцевої суміші та

(f) необов'язково пресування готової суміші у таблетку.

У одному з варіантів здійснення даний винахід стосується способу одержання таблетки з плівковою оболонкою, який складається зі стадій вальцювання 4-(трифторметил)-5-(2,6-диморфолінопіримідин-4-іл)піридин-2-аміну або його фармацевтично прийнятної солі разом із стеарилфумаратом натрію та необов'язково щонайменше одним додатковим фармацевтично прийнятним носієм, розмелювання ущільненого матеріалу з одержанням множини гранул та змішування гранул із стеарилфумаратом натрію та необов'язково щонайменше одним додатковим фармацевтично прийнятним носієм, пресування готової суміші у таблетку та необов'язково нанесення на таблетку плівкової оболонки.

У подальшому варіанті здійснення даний винахід стосується способу одержання таблетки з плівковою оболонкою, який складається зі стадій:

(a) змішування 4-(трифторметил)-5-(2,6-диморфолінопіримідин-4-іл)піридин-2-аміну або його фармацевтично прийнятної солі із стеарилфумаратом натрію та необов'язково щонайменше одним додатковим фармацевтично прийнятним носієм,

(b) просіювання або скринінгу змішаного матеріалу,

(c) вальцювання просіяного матеріалу або матеріалу, що пройшов скринінг, з одержанням ущільненого матеріалу,

(d) розмелювання ущільненого матеріалу з одержанням множини гранул,

(e) змішування гранул із стеарилфумаратом натрію та необов'язково щонайменше одним додатковим фармацевтично прийнятним носієм з одержанням кінцевої суміші та

(f) пресування готової суміші у таблетку, та

(g) нанесення плівкової оболонки на таблетку.

Отримана фармацевтична композиція відповідно до даного винаходу демонструє наступні переваги:

- Низька текучість та тенденція до прилипання у значному ступені покращені та/або усунені.  
 - Склад твердих лікарських форм має достатню твердість.  
 - Склад фармацевтичних композицій має високу швидкість розчинення. Зокрема, тверді фармацевтичні композиції відповідно до даного винаходу дають можливість розчинення *in vitro* сполуки 4-(трифторметил)-5-(2,6-диморфолінопіримідин-4-іл)піридин-2-аміну або її фармацевтично прийнятної солі до 90 % або більше за 30 хвилин або менше.

- Досягнутий ефективний спосіб одержання.  
 - Досягнутий склад збільшеного масштабу та спосіб, що приводить до відтворюваних характеристик.

Фармацевтичні композиції відповідно до даного винаходу та їх тверді лікарські форми корисні для лікування раку, зокрема ракових захворювань, які доцільно лікувати інгібуванням РІЗК. Приклади ракового захворювання, прийнятного для лікування твердими фармацевтичними композиціями відповідно до даного винаходу, включають, але не у порядку обмеження, наприклад, рак легені (включаючи дрібноклітинний рак легені та недрібноклітинний рак легені), рак молочної залози, рак передміхурової залози, рак підшлункової залози, рак ободової та прямої кишки, рак щитовидної залози, рак печінки та внутрішньопечінкових жовчних проток, гепатоцелюлярний рак, рак шлунку, гліому/гліобластоми, рак ендометрію, меланому, рак нирки та ниркових балій, рак сечового міхура, рак тіла матки, рак шийки матки, рак яєчників, множинну мієлому, рак стравоходу, нейроендокринну пухлину, лейкоз, лімфому, рак головного мозку, рак голови та шиї, рак тонкого кишечника, меланому та ворсинчасту аденому товстої кишки. Додаткові захворювання, які можна лікувати твердими фармацевтичними композиціями відповідно до даного винаходу, описані у WO2007/084786, повністю включеному тут як посилання.

Переважно ракове захворювання вибирають із групи, що складається з раку легені (включаючи дрібноклітинний рак легені та недрібноклітинний рак легені), раку молочної залози, раку передміхурової залози, раку підшлункової залози, раку ободової та прямої кишки, гліоми/гліобластоми, нейроендокринної пухлини, раку голови та шиї та раку ендометрію.

В остаточному підсумку, точна доза терапевтичної сполуки формули (I) та конкретна фармацевтична композиція для введення залежать від ряду факторів, напр., типу, виду, віку, маси, статі та стану здоров'я пацієнта, захворювання, що лікують, важкості захворювання, що лікують, способу введення, функції нирок та печінки пацієнта, бажаної тривалості лікування та швидкості вивільнення терапевтичної сполуки. Наприклад, необхідна кількість терапевтичного засобу та швидкість вивільнення можуть бути визначені на основі відомих методів *in vitro* або *in vivo*, що встановлюють як довго концентрація конкретного терапевтичного засобу у плазмі крові залишається на прийнятному для терапевтичного ефекту рівні. Корисність усіх фармацевтичних композицій відповідно до даного винаходу та їх твердих лікарських форм може бути встановлена за стандартним клінічним випробуванням, наприклад, відомими вимірюваннями дозувань препарату, що дають терапевтично ефективні рівні терапевтичної сполуки у крові. Лікар, клініцист або ветеринар середнього рівня компетентності легко може визначити та прописати ефективну кількість сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, необхідну для лікування, профілактики, протидії розвитку або пригнічення розвитку захворювання. Оптимальна точність у досягненні концентрації сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі у межах діапазону, який приводить до ефективності, вимагає схеми приймання лікарського засобу, основаної на кінетиці доступності препарату для мішеневих органів та тканин. Це включає розгляд розподілу, рівноваги та виведення сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі.

Використанням загальної добової дози, що вводиться хазяїнові одноразовою або кількісно розділеними загальними дозами, сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль може бути введена у дозі приблизно від 0,001 до 1000 мг/кг маси тіла на добу та більш переважно від 1,0 до 30 мг/кг маси тіла на добу. Схеми лікування відповідно до даного винаходу можуть включати введення сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі пацієнтові, який потребує такого лікування, приблизно від 10 мг до приблизно 2000 мг, переважно приблизно від 50 мг до приблизно 200 мг або більш переважно приблизно від 60 мг до приблизно 120 мг, або найбільш переважно приблизно 100 мг на добу, сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі на добу у одноразовій або багаторазових дозах.

Для цілей даного винаходу сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль можна вводити пацієнту-людині, яка цього потребує, у терапевтично ефективній дозі приблизно від 60 до приблизно 120 мг у добу. Загальна добова доза може бути введена пацієнту-людині у одноразовій або розділених загальних дозах. Фармацевтичні композиції відповідно до даного винаходу можуть бути сформульовані у одиниці твердих лікарських форм, які містять такі

кількості часткових одиниць для складання добової дози. Звичайно схеми лікування відповідно до даного винаходу включають введення пацієнтові, якому потрібне таке лікування, приблизно від 60 мг до приблизно 120 мг сполуки (сполук) відповідно до даного винаходу на добу у одноразовій або багаторазових дозах. Згідно з даним винаходом сполуку формули (I) вводять

5 пацієнтові-людині, яка цього потребує, у дозі приблизно від 60 до приблизно 120 мг щодня протягом кожного дня тижня або протягом п'яти днів підряд у будь-який семиденний період. У кращому варіанті здійснення сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль вводять у дозі приблизно 100 мг щодня протягом кожного дня тижня або протягом п'яти днів підряд у

10 будь-який семиденний період. У одному з варіантів здійснення даний винахід стосується вальцьованої твердої фармацевтичної композиції відповідно до даного винаходу для застосування у лікуванні раку.

У одному з варіантів здійснення даний винахід стосується застосування вальцьованої твердої фармацевтичної композиції відповідно до даного винаходу для одержання лікарського засобу для лікування раку.

15 У одному з варіантів здійснення даний винахід стосується способу лікування раку, який включає введення вальцьованої твердої композиції відповідно до даного винаходу, яка містить терапевтично ефективну кількість сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, пацієнту, що страждає на таке ракове захворювання.

У подальших аспектах даний винахід також стосується:

20 - Вальцьованої твердої фармацевтичної композиції, яка містить (а) сполуку 4-(трифторметил)-5-(2,6-диморфолінопіримідин-4-іл)піридин-2-амін або її фармацевтично прийнятну сіль, (b) стеарилфумарат натрію у кількості, що коливається у діапазоні приблизно від 3 % до приблизно 8 масових % відносно загальної маси композиції в цілому, та (c) необов'язково щонайменше один додатковий фармацевтично прийнятний носій.

25 - Вальцьованої твердої фармацевтичної композиції, яка містить (а) сполуку 4-(трифторметил)-5-(2,6-диморфолінопіримідин-4-іл)піридин-2-амін або її фармацевтично прийнятну сіль у кількості, що коливається у діапазоні приблизно від 20 % до приблизно 22 масових % відносно загальної маси композиції в цілому, (b) стеарилфумарат натрію, у кількості, що коливається у діапазоні приблизно від 3 % до приблизно 8 масових % відносно загальної маси композиції в цілому, та (c) необов'язково щонайменше один додатковий фармацевтично прийнятний носій.

Мається на увазі, що тверда фармацевтична композиція відповідно до даного винаходу відноситься до будь-якого описаного тут окремого варіанту здійснення.

35 Наведений вище опис супроводжується докладним описом одного або декількох варіантів здійснення винаходу. Хоча будь-які способи або матеріали, подібні або еквівалентні описаним тут, можуть бути використані при практичному здійсненні або перевірці даного винаходу, далі розглянуті кращі способи та матеріали. Інші особливості, цілі та переваги винаходу будуть очевидні з опису та формули винаходу. У описі та прикладених пунктах форми однини включають посилання на множинні, якщо контекст явно не диктує інше. Якщо не визначено інакше, усі використані тут технічні та наукові терміни мають те ж саме значення, що і у звичайному розумінні фахівця у галузі техніки, до якої відноситься винахід. Усі патенти та публікації, що згадуються у цьому описі, включені як посилання. Наступні приклади представлені для більш повної ілюстрації кращих варіантів здійснення винаходу. Ці приклади жодним чином не можуть бути витлумачені як обмежуючі обсяг розкритого патентного

45 матеріалу, обумовлений прикладеною формулою винаходу.

#### ПРИКЛАДИ

Приклад 1: Склад таблетки та параметри процесу

Композиції таблеток зі сполукою А, 50 мг (вільна основа), покритих оболонкою.

Ядро таблетки: Інтрагранулярна частина	Лікарська форма 1	
	Мг/одиниця	Склад на одиницю (%)
Хлористоводнева сіль сполуки А <sup>1</sup>	54,45	20,94
Мікрокристалічна целюлоза (Avicel PH102) <sup>2</sup>	126,80	48,77
Кросповідон PVPP XL	10,00	3,85
Стеарилфумарат натрію	3,13	1,20
Колоїдний діоксид кремнію/кремнезем колоїдний, безводний (Aerosil 200PH)	2,50	0,96
Екстрагранулярна частина		
Мікрокристалічна целюлоза (Avicel PH102)	35,00	13,46

Ядро таблетки: Інтрагранулярна частина	Лікарська форма 1	
	Мг/одиниця	Склад на одиницю (%)
Стеарилфумарат натрію	9,38	3,61
Кросповідон PVPP XL	7,50	2,88
Колоїдний діоксид кремнію/кремнезем колоїдний, безводний (Aerosil 200PH)	1,25	0,48
Маса ядра таблетки	250,00	
Оболонка		
Основна попередня суміш для покриття таблетки, біла	8,12	3,12
Основна попередня суміш для покриття таблетки, жовта	1,57	0,60
Основна попередня суміш для покриття таблетки, червона	0,29	0,11
Основна попередня суміш для покриття таблетки, чорна	0,026	0,01
Вода, очищена <sup>3</sup>	--	
Маса таблетки з оболонкою	260,00	

<sup>1</sup>1,089 мг солі сполуки А еквівалентні 1,000 мг основи сполуки А

<sup>2</sup>Кількість лікарської субстанції доведена до вмісту діючої речовини <99,5 за допомогою мікрокристалічної целюлози

<sup>3</sup>Видалена під час обробки

#### Одержання

Композицію отримують відважуванням хлористоводневої солі сполуки А та допоміжних речовин.

Інтрагранулярну частину отримують сухим змішуванням мікрокристалічної целюлози (одна третя від загальної кількості інтрагранулярної частини), хлористоводневої солі сполуки А, кросповідону PVPP XL, колоїдного діоксиду кремнію/кремнезему колоїдного, безводного (Aerosil 200PH), стеарилфумарату натрію та мікрокристалічної целюлози (дві треті від загальної кількості інтрагранулярної частини) впродовж приблизно 15 хвилин з використанням циліндричного бункерного змішувача (швидкість обертання 15 об/хвил.). Суміш піддають скринінгу, використовуючи просіюючий млин Quadro-Comil, оснащений сіткою 1,0 мм, круглою (швидкість обертання 200 об/хвил.). Суміш знову змішують всуху впродовж приблизно 15 хвилин, використовуючи циліндричний бункерний змішувач (швидкість обертання 15 об/хвил.). Суміш вивантажують та ущільнюють, використовуючи роликовий прес Vector TFC220 з наступними технологічними параметрами:

Параметри вальцювання	
Зусилля пресування (кПа)	5000
Швидкість вальців (об/хвил.)	4 об/хвил.
Ширина зазору	Приблизно 2,0 мм

Ущільнені смужки розмелюють, використовуючи просіюючий млин Quadro-Comil, оснащений сіткою Conidur 0,8 мм (500 об/хвил.).

Екстрагранулярну частину отримують, піддаючи скринінгу змішувану мікрокристалічну целюлозу, стеарилфумарат натрію, кросповідон PVPP XL та колоїдний діоксид кремнію/кремнезем колоїдний, безводний (Aerosil 200PH) з використанням просіюючого млину Quadro-Comil, оснащеного сіткою 1,0 мм, круглою (швидкість обертання 200 об/хвил.). Просіяні допоміжні речовини додають безпосередньо до розмелених гранул та змішують всуху впродовж приблизно 15 хвилин, використовуючи циліндричний бункерний змішувач (швидкість обертання 15 об/хвил.). Готову суміш пресують, використовуючи таблетковий прес B&D PZ-Uпо з механізованою системою пуансон/матриця, оснащеною круглою двоопуклою оснасткою R18 для заданої маси потрібної таблетки 250 мг.

Попередні суміші для покриття таблетки (напр., Opadry) змішують з очищеною водою та диспергують з одержанням суспензії для покриття. Непокриті таблетки знепилюють та потім покривають суспензією для покриття, використовуючи систему для нанесення покриття з неперфорованим барабаном Nicomac Lab30 (швидкість потоку повітря: 200-500 м<sup>3</sup>/год., температура повітря на вході для фази розпорошування: 60-70 °C та фази охолодження 20-

30 °C, швидкість розпорошування: 15-70 г/хвил., тиск розпорошування 1,5-2,2 бар (150000-220000 Па) з 2 соплами діаметром 1,2 мм, швидкість обертання котла для нанесення покриття: 1-10 об/хвил.). На непокрите таблетки наносять покриття до приросту цільової маси приблизно 4 % у порівнянні з непокритою таблеткою.

5 Технологічний контроль наступний (задані значення):

Контроль	Допустимий діапазон
Форма	Обтічна кругла, діаметр 9,1-9,2 мм
Товщина таблетки	3,45-3,85 мм
Твердість	90 Н
Час повного розпаду (з диском): 6 одиниць, очищена вода, 37 °C±2 °C	<20 хвилин

#### Розчинення

10 Швидкість розчинення твердої фармацевтичної композиції відповідно до прикладу 1 вимірюють загальноприйнятими методами розчинення (один pH). Використовують одностадійний загальноприйнятий спосіб розчинення (при pH 2, 0,01 н хлористоводнева кислота).

Спосіб з використанням лопатевої мішалки за USP <711> при pH 2:

15 Пристрій складається з наступного: накритої посудини, виготовленої зі скла або іншого інертного, прозорого матеріалу; двигуна та лопатевої мішалки, утвореної лопаттю та стрижнем, у якості елемента, що перемішує. Посудина частково занурена у підходящу водяну ванну будь-якого зручного розміру або поміщена у теплий кожух. Водяна ванна або тепловий кожух дозволяють підтримувати температуру у посудинах при 37±0,5° під час випробування та тримати рідину ванни у постійному, плавному русі. Ніяка частина пристрою, включаючи

20 навколишнє середовище, у якому розміщений пристрій, не вносить значного руху, перемішування або вібрації, крім обумовленого плавним обертанням елемента, що перемішує. Апарат, який дозволяє спостереження за зразком та перемішуючим елементом під час випробування, має наступні розміри та потужності: висота становить від 160 мм до 210 мм, та його внутрішній діаметр становить від 98 мм до 106 мм. Його сторони мають нагорі відігнуту

25 крайку. Підігнана кришка може використовуватися, щоб перешкоджати випарюванню.

Стрижень розташований таким чином, що його вісь у будь-якій точці відхиляється не більше ніж на 2 мм від вертикальної осі посудини та обертається плавно, без значного коливання. Вертикальна осьова лінія лопаті проходить через вісь стрижня таким чином, що основа лопаті знаходиться на одному рівні з основою стрижня. Під час випробування підтримується відстань

30 25±2 мм між лопаттю та внутрішнім дном посудини. Металева або відповідно інертна, тверда лопать та стрижень становлять єдине ціле. Може бути використана підходяща збірно-розбірна конструкція, що складається із двох частин, за умови, що пристрій залишається міцно з'єднаним під час випробування. На лопать лопатевої мішалки та стрижень може бути нанесене підходяще інертне покриття. Дозованій одиниці дозволяють знизитися до дна посудини, перш ніж буде почате обертання лопаті. Маленький, окремий шматочок не реакційноздатного матеріалу, такий, що не більше декількох оборотів дротової спіралі, може бути приєднаний до дозованих одиниць, які інакше б плавали. Можуть використовуватися інші об'ґрунтовані пристрої як тягарець.

900 мл середовища для розчинення (0,01 н хлористоводнева кислота, pH 2,0) поміщають у посудину апарату, апарат збирають, середовище для розчинення приводять до 37±0,5 °C. Лікарську форму (напр., таблетку) поміщають у апарат та відразу ж апарат приводять у дію при швидкості 50±2 об/хвил... Через заданий проміжок часу відбирають пробу (>1 мл). Пробу фільтрують через підходящий фільтр, напр., фільтр PVDF 0,45 мм. Аналіз здійснюють за методом ВЕРХ або УФ-детектуванням.

45 За результатами цього методу тверда фармацевтична композиція відповідно до прикладу 1 показує розчинення in vitro сполуки 4-(трифторметил)-5-(2,6-диморфолінопіримідин-4-іл)піридин-2-аміну або її фармацевтично прийнятної солі до 90 % або більше за 10 хвилин або менше. Результати приведені тут на фігурі 4.

Приклад 2: Склад таблетки та параметри процесу

50 Композиції таблеток зі сполукою А, 50 мг (вільна основа), без оболонки.

Ядро таблетки: Інтрагранулярна частина	Лікарська форма 2	
	Мг/одиниця	Склад на одиницю (%)
Хлористоводнева сіль сполуки А <sup>1</sup>	54,45	21,78
Мікрокристалічна целюлоза (AviceI PH102) <sup>2</sup>	126,80	50,72
Кросповідон PVPP XL	10,00	4,00
Стеарилфумарат натрію	3,13	1,25
Колоїдний діоксид кремнію/кремнезем колоїдний, безводний (Aerosil 200PH)	2,50	1,00
Екстрагранулярна частина		
Мікрокристалічна целюлоза (AviceI PH102)	35,00	14,00
Стеарилфумарат натрію	9,38	3,75
Кросповідон PVPP XL	7,50	3,00
Колоїдний діоксид кремнію/кремнезем колоїдний, безводний (Aerosil 200PH)	1,25	0,5
Маса ядра таблетки	250,00	

<sup>1</sup>1,089 мг солі сполуки А еквівалентні 1,000 мг основи сполуки А

<sup>2</sup>Кількість лікарської субстанції доведена до вмісту діючої речовини <99,5 % за допомогою мікрокристалічної целюлози.

<sup>3</sup>Видалена під час обробки

#### Одержання

Композицію отримують відважуванням хлористоводневої солі сполуки А та допоміжних речовин.

Інтрагранулярну частину отримують сухим змішуванням мікрокристалічної целюлози (одна третя від загальної кількості інтрагранулярної частини), хлористоводневої солі сполуки А, кросповідону PVPP XL, колоїдного діоксиду кремнію/кремнезему колоїдного, безводного (Aerosil 200PH), стеарилфумарату натрію та мікрокристалічної целюлози (дві треті від загальної кількості інтрагранулярної частини) впродовж приблизно 15 хвилин з використанням циліндричного бункерного змішувача (швидкість обертання 15 об/хвил.). Суміш піддають скринінгу, використовуючи просіюючий млин Quadro-Comil, оснащений сіткою 1,0 мм, круглою (швидкість обертання 200 об/хвил.). Суміш знову змішують всуху впродовж приблизно 15 хвилин, використовуючи циліндричний бункерний змішувач (швидкість обертання 15 об/хвил.). Суміш вивантажують та ущільнюють, використовуючи роликовий прес Vector TFC220 з наступними технологічними параметрами:

Параметри вальцювання	
Зусилля пресування (кПа)	5000
Швидкість вальців (об/хвил.)	4 об/хвил.
Ширина зазору	Приблизно 2,0 мм

Ущільнені смужки розмелюють, використовуючи просіюючий млин Quadro-Comil, оснащений сіткою Conidur 0,8 мм (500 об/хвил.).

Екстрагранулярну частину отримують, піддаючи скринінгу змішувачу мікрокристалічну целюлозу, стеарилфумарат натрію, кросповідон PVPP XL та колоїдний діоксид кремнію/кремнезем колоїдний, безводний (Aerosil 200PH) з використанням просіюючого млину Quadro-Comil, оснащеного сіткою 1,0 мм, круглою (швидкість обертання 200 об/хвил.). Просіяні допоміжні речовини додають безпосередньо до розмелених гранул та змішують всуху впродовж приблизно 15 хвилин, використовуючи циліндричний бункерний змішувач (швидкість обертання 15 об/хвил.). Готову суміш пресують, використовуючи таблетковий прес B&D PZ-Uno з механізованою системою пуансон/матриця, оснащеною круглою двоопуклою оснасткою R18 для заданої маси потрібної таблетки 250 мг.

Фігура 2 представляє фотографічне зображення, які показують мінімальну наявність-повну відсутність прилипання до пуансону для виготовлення таблеток та дефектів поверхні для твердої фармацевтичної композиції відповідно до цього прикладу. Це є значним покращенням у порівнянні з прилипанням до пуансону для виготовлення таблеток та дефектами поверхні для попередньої фармацевтичної композиції прямого пресування, яка включає хлористоводневу

сіль сполуки формули (I) та змащуючу речовину рослинного походження, стеарат магнію (2 масових % відносно маси всієї композиції), як показано на фігурі 1.

Приклад 3: Склад таблетки та параметри процесу

Композиції таблеток зі сполукою А, 50 мг (вільна основа).

5

Ядро таблетки: Інтрагранулярна частина	Лікарська форма 3	
	Мг/одинаця	Склад на одиницю (%)
Хлористоводнева сіль сполуки А <sup>1</sup>	54,45	20,94
Мікрокристалічна целюлоза (Avicel PH102) <sup>2</sup>	104,3	40,12
Маніт	25,50	9,81
Кросповідон PVPP XL	7,50	2,88
Стеарилфумарат натрію	2,50	0,96
Колоїдний діоксид кремнію/кремнезем колоїдний, безводний (Aerosil 200PH)	2,50	0,96
Екстрагранулярна частина		
Мікрокристалічна целюлоза (Avicel PH102)	37,00	14,23
Стеарилфумарат натрію	10,00	3,85
Кросповідон PVPP XL	5,00	1,92
Колоїдний діоксид кремнію/кремнезем колоїдний, безводний (Aerosil 200PH)	1,25	0,48
Маса ядра таблетки	250,00	
Оболонка		
Біла, без основи	8,12	3,12
Жовта, без основи	1,57	0,60
Червона, без основи	0,29	0,11
Чорна, без основи	0,026	0,01
Вода, очищена <sup>3</sup>	--	
Маса таблетки з оболонкою	260,00	

<sup>1</sup> 1,089 мг солі сполуки А еквівалентні 1,000 мг основи сполуки А

<sup>2</sup> Кількість лікарської субстанції доведена до вмісту діючої речовини ≤99,5 % за допомогою мікрокристалічної целюлози з внутрішньої фази.

<sup>3</sup> Видалена під час обробки

#### Одержання

Композицію отримують відважуванням хлористоводневої солі сполуки А та допоміжних речовин.

- 10 Інтрагранулярну частину отримують сухим змішуванням мікрокристалічної целюлози (одна третя від загальної кількості інтрагранулярної частини), хлористоводневої солі сполуки А, маніту, кросповідону PVPP XL, колоїдного діоксиду кремнію/кремнезему колоїдного, безводного (Aerosil 200PH), стеарилфумарату натрію та мікрокристалічної целюлози (дві треті від загальної кількості інтрагранулярної частини) впродовж приблизно 15 хвилин з використанням
- 15 циліндричного бункерного змішувача (швидкість обертання 15 об/хвил.). Суміш піддають скринінгу, використовуючи просіюючий млин Quadro-Comil, оснащений сіткою 1,0 мм, круглою (швидкість обертання 200 об/хвил.). Суміш знову змішують всуху впродовж приблизно 15 хвилин, використовуючи циліндричний бункерний змішувач (швидкість обертання 15 об/хвил.). Суміш вивантажують та ущільнюють, використовуючи роликовий прес Vector TFC220 з наступними технологічними параметрами:
- 20

Параметри вальцювання	
Зусилля пресування (кПа)	5000
Швидкість вальців (об/хвил.)	4 об/хвил.
Ширина зазору	Приблизно 2,0 мм

Ущільнені смужки розмелюють, використовуючи просіюючий млин Quadro-Comil, оснащений сіткою Conidur 0,8 мм (500 об/хвил.).

Екстрагранулярну частину отримують, піддаючи скринінгу змішувану мікрокристалічну целюлозу, стеарилфумарат натрію, кросповідон PVPP XL та колоїдний діоксид кремнію/кремнезем колоїдний, безводний (Aerosil 200PH) з використанням просіюючого млину Quadro-Comil, оснащеного сіткою 1,0 мм, круглою (швидкість обертання 200 об/хвил.). Просіяні допоміжні речовини додають безпосередньо до розмелених гранул та змішують всуху впродовж приблизно 15 хвилин, використовуючи циліндричний бункерний змішувач (швидкість обертання 15 об/хвил.). Готову суміш пресують, використовуючи таблетковий прес B&D PZ-Uno з механізованою системою пуансон/матриця, оснащеною круглою двоопуклою оснасткою R18 для заданої маси потрібної таблетки 250 мг.

Попередні суміші для покриття таблетки (напр., Opadry) змішують з очищеною водою та диспергируют з одержанням суспензії для покриття. Непокриті таблетки знепилюють та потім покривають суспензією для покриття, використовуючи систему для нанесення покриття з неперфорованим барабаном Nicomac Lab30 (швидкість потоку повітря: 200-500 м<sup>3</sup>/год., температура повітря на вході для фази розпорошування: 60-70 °C та фази охолодження 20-30 °C, швидкість розпорошування: 15-70 г/хвил., тиск розпорошування 1,5-2,2 бар (150000-220000 Па) з 2 соплами діаметром 1,2 мм, швидкість обертання котла для нанесення покриття: 1-10 об/хвил.). На непокриті таблетки наносять покриття до приросту цільової маси приблизно 4 % у порівнянні з непокритою таблеткою.

Технологічний контроль наступний (задані значення):

Контроль	Допустимий діапазон
Форма	Обтічна кругла, діаметр 9,1-9,2 мм
Товщина таблетки	3,45-3,85 мм
Твердість	90 Н
Час повного розпаду (з диском): 6 одиниць, очищена вода, 37 °C±2 °C	≤30 хвилин

#### Розчинення

Згідно з методикою розчинення, описаною у приведеному вище прикладі 1, тверда фармацевтична композиція відповідно до прикладу 3 показує розчинення in vitro сполуки 4-(трифторметил)-5-(2,6-диморфолінопіримідин-4-іл)піридин-2-аміну або її фармацевтично прийнятної солі до 90 % або більше за 30 хвилин або менше. Результати представлені тут на фігурі 5.

Приклад 4: Склад таблетки та параметри процесу

Композиції таблеток зі сполукою А, 50 мг (вільна основа), без оболонки.

	Лікарська форма 4	
Ядро таблетки:	Мг/одиниця	Склад на одиницю (%)
Інтрагранулярна частина		
Хлористоводнева сіль сполуки А <sup>1</sup>	54,45	21,78
Мікрокристалічна целюлоза (Avicel PH102) <sup>2</sup>	104,30	41,72
Маніт	25,50	10,2
Кросповідон PVPP XL	7,50	3,00
Стеарилфумарат натрію	2,50	1,00
Колоїдний діоксид кремнію/кремнезем колоїдний, безводний (Aerosil 200PH)	2,50	1,00
Екстрагранулярна частина		
Мікрокристалічна целюлоза (Avicel PH102)	37,00	14,80
Стеарилфумарат натрію	10,00	4,00
Кросповідон PVPP XL	5,00	2,00
Колоїдний діоксид кремнію/кремнезем колоїдний, безводний (Aerosil 200PH)	1,25	0,5
Маса ядра таблетки	250,00	

<sup>1</sup> 1,089 мг солі сполуки А еквівалентні 1,000 мг основи сполуки А

<sup>2</sup> Кількість лікарської субстанції доведена до вмісту діючої речовини ≤99,5 % за допомогою мікрокристалічної целюлози з внутрішньої фази.

<sup>3</sup> Видалена під час обробки

## Одержання

Композицію отримують відважуванням хлористоводневої солі сполуки А та допоміжних речовин.

Інтрагранулярну частину отримують сухим змішуванням мікрокристалічної целюлози (одна третя від загальної кількості інтрагранулярної частини), хлористоводневої солі сполуки А, маніту, кросповідону PVPP XL, колоїдного діоксиду кремнію/кремнезему колоїдного, безводного (Aerosil 200PH), стеарилфумарату натрію та мікрокристалічної целюлози (дві треті від загальної кількості інтрагранулярної частини) впродовж приблизно 15 хвилин з використанням циліндричного бункерного змішувача (швидкість обертання 15 об/хвил.). Суміш піддають скринінгу, використовуючи просіюючий млин Quadro-Comil, оснащений сіткою 1,0 мм, круглою (швидкість обертання 200 об/хвил.). Суміш знову змішують всуху впродовж приблизно 15 хвилин, використовуючи циліндричний бункерний змішувач (швидкість обертання 15 об/хвил.). Суміш вивантажують та ущільнюють, використовуючи роликовий прес Vector TFC220 з наступними технологічними параметрами:

Параметри вальцювання	
Зусилля пресування (кПа)	5000
Швидкість вальців (об/хвил.)	4 об/хвил.
Ширина зазору	Приблизно 2,0 мм

Ущільнені смужки розмелюють, використовуючи просіюючий млин Quadro-Comil, оснащений сіткою Conidur 0,8 мм (500 об/хвил.).

Екстрагранулярну частину отримують, піддаючи скринінгу змішувану мікрокристалічну целюлозу, стеарилфумарат натрію, кросповідон PVPP XL та колоїдний діоксид кремнію/кремнезем колоїдний, безводний (Aerosil 200PH) з використанням просіюючого млину Quadro-Comil, оснащеного сіткою 1,0 мм, круглою (швидкість обертання 200 об/хвил.). Просіяні допоміжні речовини додають безпосередньо до розмелених гранул та змішують всуху впродовж приблизно 15 хвилин, використовуючи циліндричний бункерний змішувач (швидкість обертання 15 об/хвил.). Готову суміш пресують, використовуючи таблетковий прес B&D PZ-Uono з механізованою системою пуансон/матриця, оснащеною круглою двоопуклою оснасткою R18 для заданої маси потрібної таблетки 250 мг.

Фігура 3 представляє фотографічні зображення, які показують мінімальну наявність-повну відсутність прилипання до пуансону для виготовлення таблеток та дефектів поверхні для твердої фармацевтичної композиції відповідно до цього прикладу. Це є значним покращенням у порівнянні з прилипанням до пуансону для виготовлення таблеток та дефектами поверхні для попередньої фармацевтичної композиції прямого пресування, яка включає хлористоводневу сіль сполуки формули (I) та змащуючу речовину рослинного походження, стеарат магнію (2 масових % відносно маси всієї композиції), як показано на фігурі 1.

## ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Вальцьована тверда фармацевтична композиція, що містить (а) сполуку 4-(трифторметил)-5-(2,6-диморфолінопіримідин-4-іл)піридин-2-амін або її фармацевтично прийнятну сіль, (b) стеарилфумарат натрію та (с) необов'язково щонайменше один додатковий фармацевтично прийнятний носій.

2. Вальцьована тверда фармацевтична композиція за п. 1, де сполука 4-(трифторметил)-5-(2,6-диморфолінопіримідин-4-іл)піридин-2-амін або її фармацевтично прийнятна сіль присутня у кількісному діапазоні приблизно від 15 до 60 масових % відносно загальної маси всієї композиції.

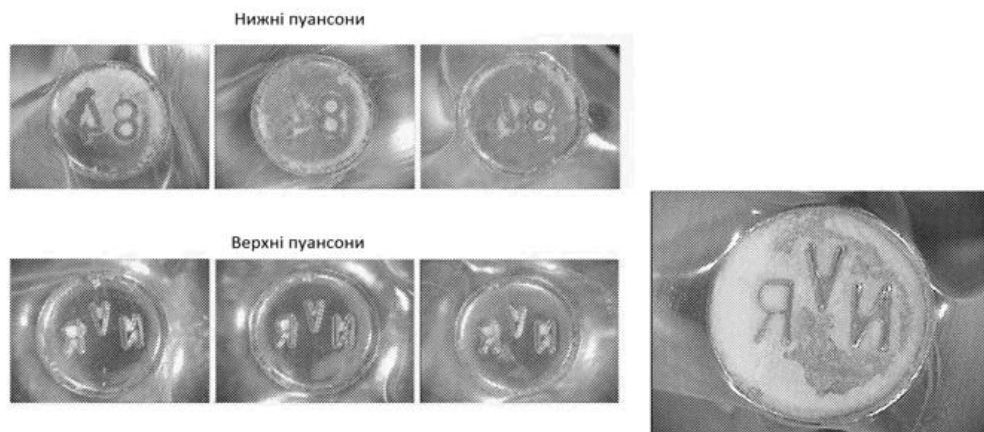
3. Вальцьована тверда фармацевтична композиція за будь-яким з попередніх пунктів, де стеарилфумарат натрію присутній у кількісному діапазоні приблизно від 3 до 8 масових % відносно загальної маси всієї композиції.

4. Вальцьована тверда фармацевтична композиція за будь-яким з попередніх пунктів, де фармацевтична композиція містить множину гранул, які мають внутрішню фазу та зовнішню фазу, та де зазначені внутрішня фаза та зовнішня фаза гранул обидві включають стеарилфумарат натрію.

5. Вальцьована тверда фармацевтична композиція за будь-яким з попередніх пунктів, де фармацевтична композиція містить щонайменше один додатковий фармацевтично прийнятний носій, який вибирають з розріджувача, дезінтегранту, ковзної речовини або їх комбінації.

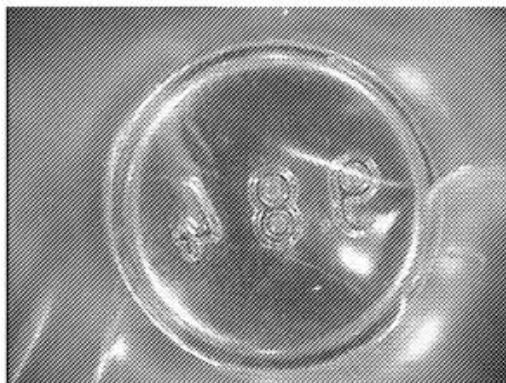
6. Вальцьована тверда фармацевтична композиція за будь-яким з попередніх пунктів, де фармацевтична композиція містить щонайменше один додатковий фармацевтично прийнятний носій, який вибирають з розріджувача, що присутній у кількості приблизно від 40 до приблизно 70 масових % від композиції, дезінтегранту, що присутній у кількості приблизно від 2 до 5 приблизно 15 масових % від композиції, ковзної речовини, що присутня у кількості приблизно від 0,1 до приблизно 4 масових % від композиції, або їх комбінації.
7. Вальцьована тверда фармацевтична композиція за п. 5 або 6, де розріджувач вибирають з мікрокристалічної целюлози, маніту або їх комбінації.
8. Вальцьована тверда фармацевтична композиція за п. 5 або 6, де дезінтегрант являє собою 10 кросповідон.
9. Вальцьована тверда фармацевтична композиція за п. 5 або 6, де ковзна речовина являє собою колоїдний діоксид кремнію.
10. Вальцьована тверда фармацевтична композиція за будь-яким з попередніх пунктів, де фармацевтична композиція показує розчинення *in vitro* 4-(трифторметил)-5-(2,6-15 диморфолінопіримідин-4-іл)піридин-2-аміну або його фармацевтично прийнятної солі до 90 % або більше за 30 хвилин або менше.
11. Вальцьована тверда фармацевтична композиція за будь-яким з попередніх пунктів, де тверда фармацевтична композиція знаходиться у формі таблетки.
12. Застосування вальцьованої твердої фармацевтичної композиції за будь-яким з попередніх 20 пунктів для лікування раку.
13. Застосування вальцьованої твердої фармацевтичної композиції за будь-яким з пп. 1-11 для виготовлення лікарського засобу для лікування раку.
14. Застосування за п. 13, де ракове захворювання вибирають з групи, що складається з раку 25 легенів, раку молочної залози, раку передміхурової залози, раку підшлункової залози, раку ободової та прямої кишки, раку щитовидної залози, раку печінки та внутрішньопечінкових жовчних проток, гепатоцелюлярного раку, раку шлунка, гліоми/гліобластоми, раку ендометрія, меланоми, раку нирки та ниркових мисок, раку сечового міхура, раку тіла матки, раку шийки матки, раку яєчників, множинної мієломи, раку стравоходу, нейроендокринної пухлини, лейкозу, лімфоми, раку головного мозку, раку голови та шиї, раку тонкого кишечника, меланоми та 30 ворсинчастої аденоми товстої кишки.
15. Спосіб лікування раку, що включає введення вальцьованої твердої фармацевтичної композиції за будь-яким з пп. 1-11, яка містить терапевтично ефективну кількість 4-(трифторметил)-5-(2,6-диморфолінопіримідин-4-іл)піридин-2-аміну або його фармацевтично прийнятної солі, пацієнту, що страждає на таке ракове захворювання.
16. Спосіб за п. 15, де ракове захворювання вибирають з групи, що складається з раку легені, 35 раку молочної залози, раку передміхурової залози, раку підшлункової залози, раку ободової та прямої кишки, раку щитовидної залози, раку печінки та внутрішньопечінкових жовчних проток, гепатоцелюлярного раку, раку шлунку, гліоми/гліобластоми, раку ендометрія, меланоми, раку нирки та ниркових мисок, раку сечового міхура, раку тіла матки, раку шийки матки, раку яєчників, множинної мієломи, раку стравоходу, нейроендокринної пухлини, лейкозу, лімфоми, 40 раку головного мозку, раку голови та шиї, раку тонкого кишечника, меланоми та ворсинчастої аденоми товстої кишки.
17. Спосіб одержання твердої фармацевтичної композиції за будь-яким з пп. 1-11, що включає стадії вальцювання 4-(трифторметил)-5-(2,6-диморфолінопіримідин-4-іл)піридин-2-аміну або 45 його фармацевтично прийнятної солі разом із стеарилфумаратом натрію та необов'язково щонайменше одним додатковим фармацевтично прийнятним носієм, розмелювання ущільненого матеріалу з одержанням множини гранул та змішування гранул із стеарилфумаратом натрію та необов'язково щонайменше одним додатковим фармацевтично прийнятним носієм, та необов'язково пресування готової суміші у таблетку.
18. Спосіб за п. 17, що додатково включає стадію пресування зазначених гранул у таблетку. 50

ФІГ. 1



ФІГ. 2

Верхні пуансони



Нижні пуансони



ФІГ.3

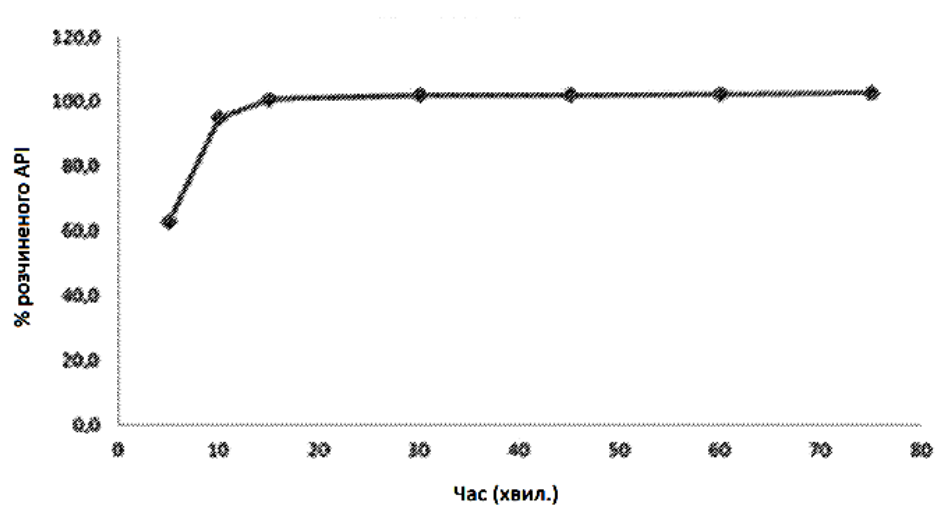
Верхні пуансони

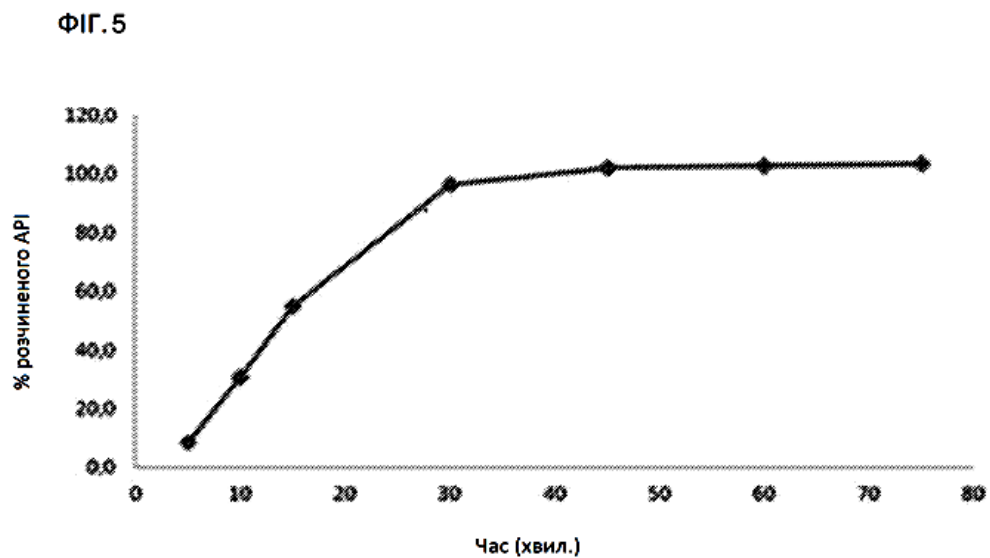


Нижні пуансони



ФІГ.4






---

Комп'ютерна верстка В. Мацело

---

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

---

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