



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **102549** (13) **C2**
(51) МПК (2013.01)

A61K 31/517 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61P 35/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: а 2011 00105	(72) Винахідник(и): Мессершмід Роман (DE), Фрідль Томас (DE)
(22) Дата подання заявки: 05.06.2009	(73) Власник(и): БЬОРІНГЕР ІНГЕЛЬХАЙМ ІНТЕРНАЦІОНАЛЬ ГМБХ, Binger Strasse 173, D-55216 Ingelheim am Rhein, Germany (DE)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 25.07.2013	(74) Представник: Петров Андрій Володимирович, реєстр. №139
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 08157800.7, 09160297.9	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2007/054550 A1, 18.05.2007 ESKENS FALM et al. / A phase I dose escalation study of BIBW 2992, an irreversible dual inhibitor of epidermal growth factor receptor 1 (EGFR) and 2 (HER2) tyrosine kinase in a 2-week on, 2-week off schedule in patients with advanced solid tumours // BRITISH JOURNAL OF CANCER/ - vol.98. - 20 November 2007 (2007-11-20). - P.80-85
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 06.06.2008, 14.05.2009	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: EP, EP	
(41) Публікація відомостей про заявку: 11.04.2011, Бюл.№ 7	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.07.2013, Бюл.№ 14	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ РСТ/EP2009/056944, 05.06.2009	

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ УЩІЛЬНЕНОГО ПРОМІЖНОГО ПРОДУКТУ ДИМАЛЕАТУ BIBW 2992, УЩІЛЬНЕНИЙ ПРОМІЖНИЙ ПРОДУКТ ТА ТВЕРДА ПЕРОРАЛЬНА ТАБЛЕТКА

(57) Реферат:

Винахід належить до галузі фармацевтики і стосується способу одержання проміжного продукту, самого проміжного продукту і твердої пероральної таблетки, що містить дималеат BIBW 2992 (BIBW 2992 MA₂).

UA 102549 C2

Галузь даного винаходу

В одному об'єкті даного винаходу пропонується фармацевтична лікарська форма, що містить активну речовину BIBW 2992 у вигляді дималеату, яка забезпечує профіль негайного розчинення - вивільнення лікарського засобу.

У другому об'єкті даного винаходу пропонуються ущільнені проміжні продукти, що містять осажденний дималеат BIBW 2992, позначений у даному описі BIBW 2992 MA₂, у формі порошку, який отримують з BIBW 2992 MA₂ при комбінованому ущільненні (ротаційне ущільнення, брикетування чи грудкування) з наступним просіюванням на одній або більше стадіях, необов'язково в суміші зі змащувальною речовиною, такою як стеарат магнію, до проміжних сумішей, отриманих із зазначеного ущільненого продукту, а також до твердих пероральних складів, що забезпечують профіль негайного розчинення-вивільнення, одержаний з вказаного ущільненого продукту або із зазначених проміжних сумішей, готових до застосування/проковтування, наприклад у формі порошоків для перорального введення або капсул і таблеток, таких як таблетки без покриття або таблетки із плівковим покриттям, отримані прямим пресуванням. Даний винахід також відноситься до способів отримання ущільнених проміжних продуктів, проміжних сумішей та твердих пероральних складів, зазначених вище.

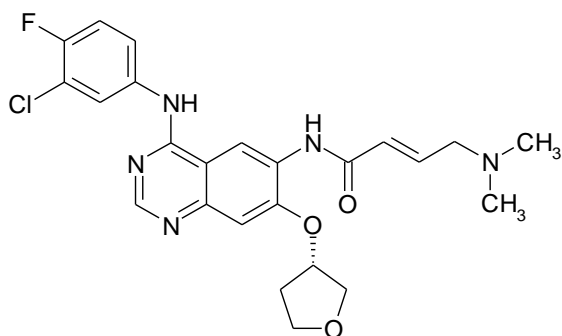
Передумови створення даного винаходу

Біодоступність - це швидкість і ступінь, з якого активний компонент абсорбується з фармацевтичної лікарської форми і стає доступним у ділянці дії лікарської речовини (Chen M. L. та ін., Bioavailability і bioequivalence: an FDA regulatory overview, Pharm. Res., 18, с. 1645–1648 (2001)). Однак практично неможливо виміряти концентрацію лікарського засобу в ділянці його дії. Отже, біодоступність оцінюють за концентраціями лікарського засобу в основному кровотоці. Системний вплив оцінюють при вимірюванні концентрації активного лікарського засобу в крові або в плазмі через різні проміжки часу після введення лікарського засобу, а потім розраховують площу під кривою залежності концентрації від часу (AUC). Профілі залежності концентрації лікарського засобу в крові/плазмі від часу залежать від динаміки розчинення, розчинності, абсорбції, метаболізму, розподілу і виведення.

У принципі абсорбція лікарського засобу із твердої пероральної лікарської форми після введення може залежати від розчинення твердої пероральної лікарської форми, яке відбувається в результаті серій одночасних і послідовних процесів, і від проникності лікарського засобу через стінки кишечника шлунково-кишкового тракту. Залежно від біофармацевтичної системи класифікації (BCS) розчинення лікарської речовини in vitro можна використовувати для передбачення концентрацій в плазмі in vivo і, отже, біодоступності (Guidance for Industry, Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms, U.S. Department of Health і Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation і Research (CDER), серпень 1997).

У зв'язку із зазначеним вище, для оцінки якості лікарського продукту використовували дані по розчиненню in vitro твердих пероральних лікарських форм із негайним вивільненням, таких як таблетки і капсули. Продукт із негайним вивільненням забезпечує розчинення інгредієнта або активного компонента в шлунково-кишковому тракті, при цьому виключається будь-яке вповільнення або пролонгування розчинення або абсорбції лікарського засобу. Вимоги до проведення випробувань по розчиненню продуктів з негайним вивільненням наведені в довіднику Guidance for Industry, "Dissolution testing for immediate release solid oral dosage forms", "Immediate release solid oral dosage forms – Scale up and Postapproval Changes", ICH Guidance Q6A, Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria For New Drug Substances and New Drug Products (CDER 1997). Найпоширеніші методи випробувань по розчиненню, які описані в Європейській фармакопеї 6.3 (6-е видання), включають метод кошика, що обертається (апарат 1) і метод з використанням апарата з лопатевою мішалкою (апарат 2). Описані методи характеризуються простотою, надійністю, стандартизацією й широко використовуються. Вони досить універсальні й призначені для проведення випробувань по розчиненню для безлічі лікарських продуктів. При проведенні випробувань по розчиненню in vitro твердого перорального продукту з негайним вивільненням для вибору відповідних умов випробувань слід враховувати наступні параметри, що впливають на розчинення, такі як: тип апарата, швидкість перемішування, середовище для розчинення й температура розчинення.

Сполука 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-[[4-(N,N-диметиламіно)-1-оксо-2-бутен-1-іл]аміно]-7-((S)-тетрагідрофуран-3-ілокси)хіназолін відома під назвою BIBW 2992,



Сполука BIBW 2992 є сильнодіючим і селективним подвійним інгібітором рецептора *erbB1* (EGFR) і рецептора тирозинкіназ *erbB2* (Her2/neu). Крім того, сполука BIBW 2992 ковалентно зв'язується з рецепторами EGFR і HER2, і безповоротно інактивує молекулу рецептора, з якою вона зв'язується.

Вказана сполука, її солі, такі як дималеат BIBW 2992 MA₂ і її кристалічна форма, їх одержання, а також фармацевтичні сполуки, що містять BIBW 2992 або її сіль, описані в заявках WO 02/50043 і WO 2005/037824. Зазначені документи включені в даний опис як посилання, що відносяться до зазначених об'єктів. Сполука BIBW 2992 BS, описана в даному контексті, означає сполуку у вигляді вільної основи, ідентичну сполуці BIBW 2992, що вказана вище формули.

Сполуку BIBW 2992 можна використовувати для лікування пухлинних захворювань, гіперсекреторних захворювань легенів і дихальних шляхів, захворювань шлунково-кишкового тракту, жовчної протоки й жовчного міхура. Показання для лікування сполукою BIBW 2992 і комбінованого лікування описані в заявках WO 2007/054550 і WO 2007/054551.

Основні об'єкти даного винаходу

Поряд з фармакологічною активністю активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ) існує безліч фізичних або фізико-хімічних характеристик активної речовини, які слід враховувати при одержанні твердих пероральних лікарських форм, таких як пероральні порошки, гранули, пелети, таблетки, капсули, жувальні таблетки, диспергуючі таблетки, пастилки або коржі. При розробці надійного, недовгострокового і недорогого процесу переробки лікарської речовини в лікарську форму необхідно враховувати такі характеристики складу, як відповідний метод аналізу, однорідність складу і маси, хімічна і фізична стабільність лікарського продукту і швидкість його розчинення, а також характеристики проміжних продуктів.

Приклади зазначених параметрів, які слід враховувати при переробці активного агента (лікарської речовини) включають, але не обмежуючись тільки ними:

стабільність лікарської речовини при різних умовах навколишнього середовища, які можуть значно впливати на стабільність кінцевої фармацевтичної складу (лікарського засобу), і фізичні характеристики лікарської речовини, такі як об'ємна густина (тобто насипна густина і насипна густина після ущільнення) або похідне фактора Хауснера (таблиця 1), морфологія і форма частинок, співвідношення довжини та ширини для голчастих форм, розподіл по розмірах, електростатичні і адгезивні властивості поверхні, які можуть змінюватися через преципітацію та умови сушіння лікарської речовини. Зазначені характеристики значно впливають на основні ознаки переробки лікарської речовини до кінцевого складу, такі як текучість і стисливість.

Таблиця 1

Фактор Хауснера і відповідна текучість

Фактор Хауснера	Текучість
1,05-1,18	висока
1,14-1,19	достатня
1,22-1,27	прийнятна
1,30-1,54	низька
1,49-1,61	надзвичайно низька
> 1,67	відсутня

Фактор Хауснера є співвідношенням насипного об'єму й об'єму ущільненого порошку, і розраховується по формулі: насипна густина/густина після ущільнення. Об'ємну густину визначають відповідно до параграфу 2.9.15 Європейської фармакопеї (4-е видання) у вигляді насипної густини. Густина після ущільнення визначають відповідно до параграфу 2.9.15 Європейської фармакопеї (див. також Voigt R., Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie (Посібник з фармацевтичної технології), Verlag Chemie, 5-е видання, с. 148). Фактор Хауснера, який в ідеальному випадку повинен наближатися до 1, є мірою текучості/стисливості порошків.

Визначення зазначених характеристик необхідне для зниження сегрегації АФІ в порошкоподібній суміші при її пересуванні, наприклад, через труби, бункер і живильну лінію машини для таблетування. Зазначені характеристики забезпечують відтворюваність і однорідність складу АФІ в одній партії лікарського засобу, насамперед у складах з низькою дозою або в процесах прямого пресування. Крім того, зазначені характеристики в значній мірі впливають на такі параметри як текучість, стисливість, липкість і змащувальна здатність лікарської речовини або його сумішей з ексципієнтами і у такий спосіб є визначальними для технологічного процесу в автоматизованому виробництві.

При одержанні таблеток вільний плин матеріалу у форму необхідний для забезпечення певної і відтвореної маси і твердості таблетки. Матеріал повинен також мати деякий ступінь липкості, щоб виключити кришіння і розсипання ущільненого матеріалу при переробці. Крім того, матеріал повинен мати певну змащувальну здатність для зменшення тертя між матеріалом, пуансоном і формою в ході таблетування і для виключення проблем при вилученні таблеток з машини. У випадку використання ущільненого матеріалу для одержання кінцевої лікарської форми, матеріал повинен також мати придатний ступінь твердості, розпадаємості і однорідності.

І, нарешті, зазначені властивості фармацевтичної композиції самі по собі суттєво впливають на біодоступність активного агента і, отже, на ефективність лікарського засобу при застосуванні в медицині.

Для поліпшення зазначених властивостей лікарської речовини, які впливають на переробку активного складу у твердий пероральний фармацевтичний склад, відповідно до критеріїв/стандартів, які визначені урядовим органом контролю та з урахуванням специфічних вимог, пов'язаних з необхідним профілем терапевтичного впливу (такими, як певна біодоступність і фармакокінетичний профіль), можна використовувати різні фізичні або фізико-хімічні процеси, наприклад перекристалізацію, перетворення в різні поліморфні форми, змішування з декількома ексципієнтами або з допоміжним матеріалом, подрібнення для зменшення розміру частинок до придатного рівня або перетворення лікарської речовини в проміжні тверді форми, які потім можна переробляти, наприклад, при перетворенні порошків у гранули.

Подрібнення в широкому розумінні є механічним процесом зменшення розміру частинок або агрегатів і включає безліч різних методів, включаючи розрізування, дроблення, розмелювання, руйнування, помол, тонке подрібнення і розтирання. Матеріали часто подрібнюють для збільшення стисливості. Стисливість матеріалів значно залежить від розміру частинок або площі поверхні частинок.

Оскільки деградацію та/або аморфізацію фармацевтично активної речовини, які є побічним ефектом при розмелюванні (або тонкому подрібненні), необхідно по можливості виключити, то у зв'язку з жорсткими умовами, які вимагаються в процесі розмелювання, дуже важливо, щоб активна речовина зберігала високу стабільність у процесі розмелювання. Тільки якщо зазначена умова виконана, можна одержати гомогенний фармацевтичний склад, який завжди містить певну кількість активної речовини відтворюваним способом.

Процес подрібнення також залежить від властивостей матеріалу, таких як форма або температура плавлення. Матеріали, які не відповідають зазначеним умовам, можуть заблокувати камеру розмелювання, що приводить до необхідності переривати процес для очищення й, отже, знижує економічність процесу.

Перетворення порошків у гранули (невеликі по масі агрегати, сформовані при склеюванні безлічі частинок порошку) являє собою додатковий підхід, який дозволяє в більшості випадків поліпшити фізико-хімічні властивості АФІ і має переваги, включаючи поліпшення однорідності суміші, поліпшення однорідності розподілу частинок по розміру, зниження шкідливого впливу пилу, підвищення текучості продукту, поліпшення однорідності насипної густини, контроль твердості частинок і поліпшення диспергування. Найчастіше застосовують такі методи грануляції, як волога грануляція, суха грануляція й грануляція з розплаву.

При вологій грануляції, рідкий розчин сполучного агента змішують із шаром суміші порошків для формування гранул. Вологу масу потім просівають, сушать і подрібнюють до необхідного

розміру. Масу також можна просіювати в сухому вигляді, змішувати із змащувальною речовиною і пресувати або піддавати екструзії через сито, а потім сушити. Під час сушіння, у більшості випадків потрібно забезпечувати залишкову кількість вологи при грануляції, щоб підтримувати частинки у вологому стані й знизити статичний електричний заряд на поверхні частинок. Вологість складу для грануляції повинна бути рівномірною. Волога грануляція характеризується безліччю недоліків. Головний недолік полягає в безлічі окремих складних стадій, а також у трудомісткості та тривалості процесу. Крім того, використання водних розчинників обмежується стабільністю продукту, призначеного для грануляції, а застосування деяких органічних розчинників обмежується їхньою вибухонебезпечністю і вимогами охорони навколишнього середовища.

Сушу грануляцію можна використовувати, якщо матеріали характеризуються достатніми сполучними або когезійними властивостями, необхідними для формування гранул. Суша грануляція являє собою процес грануляції без використання рідин. Матеріал можна обробляти методом сухої грануляції, за умови, якщо принаймні один з його компонентів, активний компонент або розріджувач, має когезійні властивості. Сушу грануляцію можна проводити відомим методом "грудкування". При "грудкування" матеріал, призначений для грануляції, спочатку ущільнюють у більшу пресовану масу або "комок", як правило, з використанням машини для таблетування із плоским пуансоном великого розміру (приклад лінійного преса описаний у патенті US №4880373). Можна одержати досить щільний комок, якщо при цьому забезпечити видалення повітря протягом досить тривалого часу з матеріалу, який призначений для ущільнення. Спресовані комки потім подрібнюють при пропусканні через сито з необхідним розміром вічок вручну або автоматично, наприклад, за допомогою млина. Формування гранул при "грудкування" також відоме як попереднє пресування. Якщо таблетки одержують із гранульованого грудкуванням матеріалу, то такий процес називається "методом подвійного пресування".

Сушу грануляцію можна також проводити з використанням "ротаційного преса". У ротаційному пресі частинки матеріалу стискають і ущільнюють при пропусканні матеріалу між двома роликми з високим тиском. Ущільнений матеріал з ротаційного преса потім подрібнюють і одержують гранули рівного розміру. Гранули рівного розміру потім змішують із іншими речовинами, такими як змащувальна речовина, і одержують таблетки (як, наприклад, з використанням ротаційної машини для таблетування). Крім фармацевтичних цілей, ротаційне ущільнення також використовують в інших галузях, таких як харчова промисловість, виробництво кормів для тварин і виробництво добрив.

Суша грануляція АФІ в суміші з наповнювачами, бажано зі сполучними наповнювачами, такими як цукри, неорганічні матеріали, гідрофосфат кальцію, целюлоза або її похідні, є ефективним і придатним методом грануляції, насамперед, якщо АФІ чутливий до вологи і якщо стабільність кінцевого продукту знижується в процесі вологої грануляції.

Однак суша грануляція також характеризується недоліками, оскільки стисливість отриманих гранул зменшується на другій стадії ущільнення в таблетки. У результаті пресування сухих гранульованих порошків у таблетки, відбувається зниження твердості таблетки і уповільнення розпадаємості, в основному, у результаті зниження пористості системи. Якщо пористість є занадто низкою, то вода не може проникати в ядро таблетки, щоб прискорити розпадаємість таблетки. Тому на стадії сухої грануляції часто використовують тільки частину застосовуваних наповнювачів для забезпечення необхідної твердості й швидкості розпадаємості таблетки.

Ротаційне ущільнення є найпоширенішим способом сухої грануляції, який можна використовувати для обробки великої кількості матеріалу в короткий період часу. При брикетуванні (специфічний метод ротаційного ущільнення) використовують спеціальні ролики, які розрізають ущільнений порошок на шматки (брикети). Метод сухої грануляції "грудкування" є повільним, неефективним, а в багатьох випадках потрібне застосування деяких методик для одержання ефективного складу з необхідною текучістю. При сухій грануляції велике значення має сила ущільнення, тобто її рівномірне поширення і розподіл відносно рівномірності пористості гранул, щоб забезпечити рівномірні твердість і розпадаємість кінцевого продукту.

Грануляція з розплаву являє собою процес, при якому порошки утворюють агрегати за допомогою сполучного агента, як у розплавленому стані, так і у твердому стані, які розплавляються в ході обробки. Для цього процесу вибирають установку зі змішувачем з високим зрушенням, у якому температуру порошку підвищують до температури вище температури плавлення плавких сполучних агентів з використанням нагрівальної сорочки або сил тертя, що утворюються при обертанні лопатей змішувача. Визначення кінцевої температури грануляції є важливим аспектом для процесу грануляції з розплаву. Отже, практично неможливо здійснювати контроль над процесом. Крім того, частина маси, призначеної для

грануляції, прилипає до стінок ємності гранулятора, що приводить до неоднорідності маси, відносно розподілу компонентів, рівномірності складу АФІ і розподілу частинок по розміру.

У патенті EP 0241126 A1 описана фармацевтична композиція, що включає гранули, що містять агрегат кристалів ібупрофену, що забезпечує поліпшену текучість у порівнянні із кристалічним ібупрофеном до обробки. Композицію одержують при ущільненні кристалічного ібупрофену у форму гранульованого агрегату, що не містить наповнювачів. Процес, що використовується для ущільнення, включає ущільнення між роликми, екструзію або ущільнення в ємності для грануляції.

У патенті EP 0172014 A1 фармацевтична композиція в гранульованій формі, придатна для подальшої переробки, що містить від 85 до 99 мас.% ібупрофену, від 15 до 1 мас.% натрієвої солі кроскармелози і, необов'язково, від 0,4 до 1 мас.% колоїдного діоксиду кремнію в якості ексципієнтів, одержана при пропущенні суміші через ротаційний прес або грудкування і просіванні ущільненої або отриманої після грудкування композиції через вібраційне сито або серію сит.

Специфічні об'єкти даного винаходу

Сполука BIBW 2992 MA₂, описана в заявці WO 2005/037824, характеризується наступними особливими фізико-хімічними властивостями, відносно технологічності матеріалу при переробці у тверду пероральну лікарську форму:

- чутливість до вологи, що впливає на хімічну стабільність АФІ, що приводить до зниження активності активного агента і збільшення забруднення продуктами гідролізу у воді,

- голчаста форма кристалів осадженого активного компонента, яка приводить до високої варіабельності низької насипної густини через випадкове розташування і довжину кристалічних голок,

- до низької текучості через підвищений опір голок вирівнюванню в напрямку потоку,

- до розшарування таблеток або відшаруванню верхньої частини таблетки (у вигляді шапочки) у ході прямого пресування у зв'язку із захопленням занадто великої кількості повітря кінцевою сумішшю,

- до низької стисливості, також у комбінації з додатковими ексципієнтами, такими як сполучні агенти або наповнювачі, що приводить до формування гранул з низькою механічною міцністю в ході сухої грануляції з наступною тенденцією до сегрегації АФІ в ході таблетування через кришення цих гранул, і

- до адгезивних властивостей на поверхні АФІ через збільшення електростатичного заряду, що приводить до селективного відновлення BIBW 2992 MA₂ у порошковій суміші в ході переробки і, отже, до відсутності АФІ в отриманих таблетках, що можна визначити за незадовільним даними аналізу.

Осаджений BIBW 2992 MA₂ характеризується випадковою мінливістю насипної густини. Густина змінюється в діапазоні від 0,12 до 0,40 г/мл, через різну довжину голчастих кристалів (таблиця 2).

Таблиця 2

Зміна насипної густини не подрібненого BIBW 2992 MA₂ від партії до партії

Партія №	Насипна густина (ρ _Р) [г/мл]	Насипна густина після Ущільнення (ρ _Т) [г/мл]	Фактор Хауснера (ρ _Т /ρ _Р)
0	0,23	0,28	1,20
1	0,12	0,16	1,33
2	0,40	0,43	1,08
3	0,31	0,39	1,26

Зміна на величину більш ніж 100% є неприйнятною для відтворюваного процесу одержання. Насамперед, для складів, зміст АФІ в яких становить більше ніж 10%, спостерігається значний вплив на пряме пресування у зв'язку з відсутністю розведення, яке може врівноважити або знизити несприятливу дію фізико-хімічних властивостей BIBW 2992 MA₂. Зазначене твердження можна пояснити в такий спосіб.

Порошок BIBW 2992 MA₂ має низьку текучість, якщо його використовувати в процесі прямого таблетування. Тому потрібне істотне зниження швидкості стандартного таблетування, що приводить до значної варіабельності сили ущільнення і маси таблетки через неповне заповнення форми. Оскільки порошок є надзвичайно об'ємним, те неможливо одержати таблетки необхідної маси й прийнятної твердості. Крім того, висока сила ущільнення, що

застосовується в процесі таблетування, приводить до відшарування верхньої частини таблеток, у той час як низька сила ущільнення приводить до прилипання таблеток.

Таким чином, ціль даного винаходу полягає в одержанні BIBW 2992 MA₂ у твердій порошковій формі, придатній для подальшої переробки у тверді фармацевтичні склади для перорального введення в комерційному масштабі, при цьому склад повинен відповідати самим суворим умовам, що пред'являються до фармацевтичних композицій. Такі умови повинні виконуватися незалежно від вихідної насипної густини, як описано вище.

Для поліпшення властивостей лікарської речовини BIBW 2992 MA₂ з метою підвищення технологічних властивостей лікарської речовини використовували кілька підходів для перетворення лікарської речовини в придатну форму для одержання твердої пероральної фармацевтичної композиції, які виявилися неефективними, наприклад, експерименти по перекристалізації не привели до одержання BIBW 2992 MA₂ з необхідними властивостями.

Для осаджених матеріалів з певними фізико-хімічними властивостями зазвичай застосовують різні методи грануляції. Вологу грануляцію не можна використовувати, тому що спостерігається розкладання АФІ в результаті гідролізу, яке потім триває в ході переробки.

При проведенні експериментів з використанням осадженого АФІ в процесі сухої грануляції одержували продукт із різною насипною густиною і з низькою фізичною стабільністю гранул. У результаті, АФІ не утворює стійких форм у суміші з іншими ексципієнтами і відділяється від них у ході подальшої переробки. Таким чином, під час просування основної маси в ній спостерігається спливання голчастих кристалів BIBW 2992 MA₂, що приводить до неоднорідності складу, що утворюється. Отже, перша порція отриманих таблеток характеризується низьким вмістом АФІ, у той час як остання партія характеризується надлишковим вмістом АФІ. У цілому однорідність змісту АФІ в партії не відповідає необхідним значенням. Крім того, розпадаємість і твердість таблеток, одержаних з АФІ методом сухої грануляції, не відповідають вимогам, що пред'являються, через двократне ущільнення суміші.

Незважаючи на те, що при проведенні експериментів з використанням подрібненого АФІ після проведення сухої грануляції утворюються стабільні гранули з високою однорідністю складу суміші і кінцева суміш не містить кристалів голчастої форми, розпадаємість одержаних таблеток не відповідає необхідним вимогам у зв'язку із занадто тривалою розпадаємістю через збільшення площі поверхні розчинного АФІ. Інший недолік полягає в підвищеному вмісті дрібних частинок у гранулах, що приводить до варіабельності сили стиску.

При грануляції з розплаву осадженого АФІ також утворюються стабільні гранули з високою однорідністю складу суміші і кінцева суміш не містить кристалів голчастої форми, проте, недоліки такого методу полягають у варіабельності сили стиску, необхідної для таблетування гранул, у значній варіабельності насипної густини продукту та у схильності до прилипання суміші до стінок ємності змішувача для грануляції.

Таким чином, описані вище результати свідчать про те, що з використанням стандартних методів технології, відомих у попередньому рівні техніки, практично, не представляється можливим забезпечити надійний процес одержання і необхідну незмінну якість лікарського препарату у зв'язку з різними фізико-хімічними властивостями BIBW 2992 MA₂.

Короткий опис даного винаходу

Згідно з першим об'єктом, ціль даного винаходу полягає в одержанні фармацевтичної лікарської форми із зазначеної вище лікарської речовини, яка відповідає необхідній біодоступності для необхідного діапазону дозування і яка також характеризується певним профілем негайного вивільнення, і придатним профілем кривої залежності концентрації активної речовини в плазмі від часу. Такий профіль вивільнення для зазначеної лікарської речовини не описаний у попередньому рівні техніки.

У першому об'єкті даного винаходу пропонується фармацевтична лікарська форма активної речовини BIBW 2992 MA₂, яка забезпечує профіль негайного розчинення-вивільнення у всьому діапазоні фізіологічно припустимих значень рН від 1 до 6,8, у воді (середовище для розчинення 900 мл, швидкість перемішування 50/75 об./хв і температура 37°C). Характеристики розчинення відповідають рекомендованим критеріям для негайного вивільнення твердих пероральних лікарських форм, тобто не менш ніж 85% (Q = 80%) лікарської форми розчиняється протягом 60 хв або менше (Guidance for Industry, Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), серпень 1997 г.). Бажано, не менше ніж 85% (Q = 80%) активної речовини BIBW 2992 MA₂ (солі АФІ) розчиняється протягом 30 хв або менше, більш бажано протягом 15 хв.

В іншому об'єкті даного винаходу пропонується зазначена вище фармацевтична лікарська форма, яка характеризується порівнянним профілем розчинення in vitro, у зазначених вище

умовах незалежно від величини дози активної речовини, якщо доза становить від 1 до 160 мг активної речовини, бажано в діапазоні від 5 до 100 мг, або, більш бажано від 5 до 50 мг.

У ще одному об'єкті даного винаходу пропонується фармацевтична лікарська форма, що містить активну речовину BIBW 2992 MA₂, яка характеризується негайним профілем вивільнення, при якому максимальна концентрація аналізованої/активної речовини в плазмі в стабільному стані ($C_{max,ss}$) збільшується пропорційно дозі, бажано, у діапазоні доз активної речовини від 10 до 160 мг, бажано від 10 до 100 мг.

Будь-які діапазони вмісту активної речовини, вказані в даному винаході, включають "граничні значення, наприклад, вміст активної речовини від 10 до 160 мг включає нижня межа (10 мг) і верхня межа (160 мг)".

В іншому об'єкті даного винаходу пропонується фармацевтична лікарська форма, що містить активну речовину BIBW 2992 MA₂, яка характеризується профілем негайного вивільнення, при якому максимальна концентрація аналізованої/активної речовини в плазмі в стабільному стані ($C_{max,ss,norm}$), нормована по дозі, є рівною для різних доз, бажано, якщо діапазон доз активної речовини становить від 10 до 160 мг, бажано від 10 до 100 мг.

У ще одному об'єкті даного винаходу пропонується фармацевтична лікарська форма, що містить активну речовину BIBW 2992 MA₂, яка характеризується профілем негайного вивільнення, при якому площа під кривою залежності концентрації аналізованої/активної речовини в плазмі від часу в стабільному стані в інтервалі введення доз τ ($AUC_{\tau,ss}$) збільшується пропорційно дозі способом, бажано, якщо доза активної речовини становить від 10 до 160 мг, бажано від 10 до 100 мг.

В іншому об'єкті даного винаходу пропонується фармацевтична лікарська форма, що містить активну речовину BIBW 2992 MA₂, яка характеризується таким профілем негайного вивільнення, при якому нормована по дозі площа під кривою залежності концентрації аналізованої/активної речовини в плазмі від часу в стабільному стані в період введення дози τ ($AUC_{\tau,ss,norm}$) є рівною для різних доз, бажано, якщо доза активної речовини становить від 10 до 160 мг, бажано від 10 до 100 мг.

У ще одному об'єкті даного винаходу пропонується фармацевтична лікарська форма, що містить активну речовину BIBW 2992 MA₂, яка характеризується профілем негайного вивільнення, при якому максимальна концентрація активної речовини в плазмі пацієнтів, які страждають на рак, досягається в період від 0,75 до 7 год, а середнє значення досягається в період, бажано, від 1 до 6 год після однократної дози, і в стабільному стані.

В іншому об'єкті даного винаходу пропонується фармацевтична лікарська форма, що містить активну речовину BIBW 2992 MA₂, яка характеризується профілем негайного вивільнення, при якому максимальна концентрація активної речовини в стабільному стані в плазмі пацієнтів, які страждають на рак, з різними прогресуючими формами солідних пухлин, становить, принаймні, від 5 нг/мл до 100 нг/мл, а середнє геометричне значення становить від 15 до 35 нг/мл, якщо лікарську форму, що містить 20 мг BIBW 2992 MA₂ (солі АФІ), вводять один раз на добу щодня, протягом, принаймні, 14 днів.

У ще одному об'єкті даного винаходу пропонується фармацевтична лікарська форма, що містить активну речовину BIBW 2992 MA₂, яка характеризується профілем негайного вивільнення, при якому максимальна концентрація активної речовини в стабільному стані в плазмі пацієнтів, які страждають на рак, з різними прогресуючими формами солідних пухлин, становить, принаймні, від 5 нг/мл до 30 нг/мл, а середнє геометричне значення від 25 до 120 нг/мл, якщо лікарську форму, що містить 30 мг BIBW 2992 MA₂ (солі АФІ), вводять один раз на добу щодня, протягом, принаймні, 14 днів.

В іншому об'єкті даного винаходу пропонується фармацевтична лікарська форма, що містить активну речовину BIBW 2992 MA₂, яка характеризується профілем негайного вивільнення, при якому максимальна концентрація активної речовини в стабільному стані в плазмі пацієнтів, які страждають на рак, з різними прогресуючими формами солідних пухлин, становить, принаймні, від 5 нг/мл до 230 нг/мл, а середнє геометричне значення від 25 до 120 нг/мл, якщо лікарську форму, що містить 40 мг BIBW 2992 MA₂ (солі АФІ), вводять один раз на добу щодня, протягом, принаймні, 14 днів.

У ще одному об'єкті даного винаходу пропонується фармацевтична лікарська форма, що містить активну речовину BIBW 2992 MA₂, яка характеризується профілем негайного вивільнення, при якому максимальна концентрація активної речовини в стабільному стані в плазмі пацієнтів, які страждають на рак, з різними прогресуючими формами солідних пухлин, становить, принаймні, від 5 нг/мл до 230 нг/мл, а середнє геометричне значення від 35 до 120 нг/мл, якщо лікарську форму, що містить 50 мг BIBW 2992 MA₂ (солі АФІ), вводять один раз на добу щодня, протягом, принаймні, 14 днів.

В іншому об'єкті даного винаходу пропонується вищевказана фармацевтична лікарська форма, яка являє собою лікарську форму для пероральної доставки.

У ще одному об'єкті даного винаходу пропонується вищевказана фармацевтична лікарська форма, яка представлена у формі таблеток, капсул, пелет, порошку або гранул.

5 В іншому об'єкті даного винаходу пропонується вищевказана фармацевтична лікарська форма, призначена для застосування як лікарського засобу.

У ще одному об'єкті даного винаходу пропонується вищевказана фармацевтична лікарська форма, призначена для застосування як фармацевтичної композиції з антипроліферативною активністю.

10 В іншому об'єкті даного винаходу пропонується вищевказана фармацевтична лікарська форма, призначена для лікування захворювання або стану, який обирають із онкологічних захворювань.

У ще одному об'єкті даного винаходу пропонується застосування вищевказаної фармацевтичної лікарської форми для одержання лікарського засобу, призначеного для лікування захворювання або стану, який обирають із онкологічних захворювань.

15 В іншому об'єкті даного винаходу пропонується спосіб лікування та/або профілактики захворювання або стану, обраного з онкологічних захворювань, який полягає в тому, що ефективна кількість зазначеної фармацевтичної лікарської форми вводять пацієнтові перорально один або кілька разів на добу щодня.

20 Згідно із другим варіантом даного винаходу пропонується ущільнений проміжний продукт, що містить BIBW 2992 MA₂ у формі порошку, який одержують комбінованим ущільненням (ротаційне ущільнення, брикетування або грудкування) з наступним просіванням ущільненої активної речовини, необов'язково в суміші із змащувальною речовиною, для оптимізації і врівноважування його об'ємних властивостей і, отже, щоб забезпечити його придатність для подальшої переробки в готову лікарську форму.

25 У ще одному об'єкті даного винаходу пропонуються проміжний продукт і кінцеві суміші, одержані із зазначеного ущільненого проміжного продукту, придатні для подальшої переробки при одержанні твердих пероральних лікарських форм.

30 В іншому об'єкті даного винаходу пропонуються тверді пероральні склади, одержані із зазначених ущільнених проміжних продуктів або із зазначених проміжних сумішей або із зазначених кінцевих сумішей, готові до застосування/проковтування, наприклад, склади у вигляді капсул і таблеток, такі як таблетки без покриття або таблетки із плівковим покриттям, одержані прямим пресуванням.

35 У ще одному об'єкті даного винаходу пропонуються способи одержання ущільнених проміжних продуктів, проміжних сумішей і твердих пероральних складів, зазначених вище.

Докладний опис даного винаходу

Характеристики розчинення і фармакокінетичні властивості

40 Для проведення випробувань на розчинення *in vitro* для порівняння чотирьох таблеток BIBW 2992 MA₂ з плівковим покриттям, що містять 20, 30, 40, 50 мг активної речовини і описаних у прикладах (таблиця 4), використовують апарат 2 (з лопатевою мішалкою) відповідно до Європейської фармакопеї 6.2:

Апаратура: Апарат 2 (з лопатевою мішалкою)

Швидкість обертання лопатевої мішалки: 50/75 об./хв

Середовище для розчинення: 0,05 М фосфатний буферний розчин, рН 6,8

45 буферний розчин Mc Ilvaine, рН 4,0

0,1 М HCl, рН 1

вода (50 об./хв)

Об'єм: 900 мл

Час відбору зразків: 5, 10, 15, 20, 30 хв

50 Кількість таблеток (n): 12 штук для кожної дози

Концентрацію в судинах для розчинення визначали методом ВЕРХ-УФ.

Профілі розчинення для таблеток з плівковим покриттям, що містять 20, 30, 40, і 50 мг BIBW 2992 MA₂ по даному винаходу при рН 1,0, 4,0, 6,8, і води відповідно, показані на фігурах 6-9.

55 Для зразків кожної партії, яка складається з 12 таблеток з плівковим покриттям, розраховували середні значення та стандартне відхилення (відрізки прямої) з довірчим інтервалом 95%. Як показано на фіг. 6-8, через 15 хв спостерігається розчинення більше 85% для всіх чотирьох типів таблеток. Отже, можна стверджувати, що всі чотири таблетки з різними дозами є еквівалентними. З урахуванням аналогічного швидкого розчинення *in vitro* таблеток з плівковим покриттям для чотирьох типів, що містять 20, 30, 40 і 50 мг BIBW 2992 MA₂ можна припустити, що зазначені таблетки будуть також швидко розчинятися *in vivo*.

У чотирьох серіях випробувань фази I при лікуванні пацієнтів, які страждають від раку за різними прогресуючими солідними пухлинами, визначали фармакокінетичні (ФК) параметри BIBW 2992. Приклад всіх випробувань і досліджуваних доз (від 10 до 100 мг) найбільш докладно описаний для групи пацієнтів, яким вводили дозу 40 мг. Індивідуальні значення і середне геометричне значення для профілів залежності концентрації BIBW 2992 в плазмі від часу після введення 40 мг в день 27 (введення один раз на добу щоденно, період лікування 1, перші 28 днів лікування) показані на фіг. 10. Концентрація BIBW 2992 в плазмі збільшується після перорального введення, а максимальна концентрація в плазмі в основному досягається приблизно через 2-5 год після введення. Концентрація в плазмі знижується протягом наступних годин (до 9 годин після введення), тобто спостерігається перша фаза кінетичної кривої. Друга фаза кінетичної кривої спостерігається в інтервалі від 9 год до 24 год після введення. На основі отриманих даних можна стверджувати, що BIBW 2992 характеризується, принаймні, біекспоненційно кінетичній кривій.

На фіг. 10 показана висока варіабельність концентрації в плазмі для різних пацієнтів ($n = 17$) з групи, в якій пацієнтам вводили дозу 40 мг. Варіабельність ($gCV =$ геометричний коефіцієнт варіабельності) концентрацій у плазмі активної речовини в різні моменти часу становить від 109% до 159% в період до 9 годин після введення лікарського засобу, а в наступний період (через 24 години після введення лікарського засобу) від 66, 9% до 72,9%.

У чотирьох серіях випробувань фази I у пацієнтів, які страждають від раку з різними прогресуючими солідними пухлинами, при лікуванні в режимі монотерапії BIBW 2992, а також у ході випробувань в режимі комбінованого лікування BIBW 2992 спільно з доцетакселом, не спостерігали ознак відхилення від пропорційного збільшення величин AUC і C_{max} активної речовини від дози, при візуальному контролі як після одноразового введення, так і у стабільному стані в період введення один раз на добу. У результаті, у пацієнтів, які страждають від раку, за даними середнього геометричного значення $C_{max,ss}$ і $AUC_{\tau,ss}$ активної речовини збільшуються пропорційно дозі, як після одноразового введення, так і в стабільному стані при введенні один раз на добу щоденно. Приклад значень всіх C_{max} і AUC в ході чотирьох серій випробувань фази I в режимі монотерапії, і відповідних фармакокінетичних параметрів у стабільному стані зображений на фіг. 11 і 12.

Приклад значень всіх C_{max} , а також AUC в ході фази I комбінованого лікування BIBW 2992 спільно з доцетакселом і відповідних фармакокінетичних параметрів BIBW 2992 показаний на фіг. 13 і 14. При візуальному контролі пацієнтів не спостерігається будь-яких відхилень від зростання концентрації лікарської речовини в плазмі пропорційно дозі, виміряних до введення лікарського засобу в стабільному стані ($C_{pre,ss}$) у пацієнтів, які страждають від раку, в ході різних клінічних випробувань (дані не наведені).

Тверді склади, що містять BIBW 2992 MA_2 , і способи їх отримання

Було встановлено, що мета цього винаходу стає дійсною при застосуванні стадії ущільнення (ротаційне ущільнення, брикетування чи грудкування) активного інгредієнта BIBW 2992 MA_2 для ущільнення матеріалу з подальшим просіюванням на одній або більше стадії, для руйнування отриманої стрічки, а також для подальшого зменшення розміру частинок і диспергування АФІ перед його змішуванням з іншими ексципієнтами і подальшим прямим пресуванням.

Ущільнений проміжний продукт, що містить BIBW 2992 MA_2

В одному об'єкті цього винаходу пропонується ущільнений проміжний продукт, що містить BIBW 2992 MA_2 , у формі порошку, що отримують на стадії ущільнення, яку обирають з ротаційного ущільнення, брикетування або грудкування, при комбінуванні, принаймні, з однією стадією просіювання BIBW 2992 MA_2 після ущільнення, необов'язково в суміші зі змащувальною речовиною.

Ущільнений проміжний продукт згідно з більш широким варіантом виконання цього винаходу є BIBW 2992 MA_2 у формі порошку, що містить змащуючу речовину в кількості від 0 до 2,0%, в розрахунку на кількість солі АФІ.

Ущільнений проміжний продукт BIBW 2992 MA_2 характеризується наступними параметрами:

Розподіл частинок за розмірами знаходиться в інтервалах, як зазначено в Європейській фармакопеї 2.9.35 (видання 6.02).

"x10" означає, що вміст частинок менше розміру вічок сита (частинки, що проходять через сито) становить 10%.

"x50" означає, що вміст частинок менше розміру вічок сита становить 50%, а вміст частинок більше розміру вічок сита становить 50%.

"x90" означає, що вміст частинок менше розміру вічок сита становить 90%.

У більш широкому варіанті розподіл частинок за розмірами характеризується інтервалами $x10 < 200$ мкм, $1\text{ мкм} < x50 < 300$ мкм, 75 мкм $< x90 < 600$ мкм,

бажано характеризується інтервалами $x_{10} < 100$ мкм, $1\text{мкм} < x_{50} < 200$ мкм, $75\text{ мкм} < x_{90} < 400$ мкм;

і, більш бажаний приклад показаний на фіг. 4 і фіг. 5, в інтервалах:
 $x_{10} < 5$ мкм, $1\text{мкм} < x_{50} < 100$ мкм, $75\text{ мкм} < x_{90} < 200$ мкм та $x_{100} < 1000$ мкм.

5 Насипна густина (ρ_p) знаходиться в інтервалах: $0,2\text{ г/мл} < \rho_p < 1,0\text{ г/мл}$.

Фактор Хауснера (HF) знаходиться в інтервалах: $1,00 < HF < 1,30$.

Проміжні суміші, отримані з ущільнених продуктів BIBW 2992 MA₂

10 В іншому об'єкті цього винаходу пропонуються проміжні і кінцеві суміші, отримані з ущільнених продуктів, що містять BIBW 2992 MA₂, придатні для подальшої переробки в тверді пероральні лікарські форми, як визначено в цьому описі для ущільнених проміжних продуктів.

Проміжні продукти і кінцеві суміші за цим винаходом в більш широкому варіанті характеризуються складами, які вибирають з компонентів (a)-(g):

(a) ущільнений продукт BIBW 2992 по першому об'єкту цього винаходу в кількості приблизно від 1 до 99 мас.%,

15 (b) необов'язково один або більше носіїв у кількості приблизно від 10 до 99 мас.%,

(c) один або більше зв'язуючих агентів у кількості приблизно від 0 до 99 мас.%, бажано від 1 до 99 мас.%,

(d) одна чи більше ковзних речовин у кількості приблизно від 0 до 10 мас.%, бажано від 0,1 до 10 мас.%,

20 (e) один або більше дезінтегруючих агентів у кількості приблизно від 0 до 10 мас.%, бажано від 0,1 до 10 мас.%,

(f) одна чи більше змащувальних речовин у кількості приблизно від 0 до 10 мас.%, бажано від 0,1 до 10 мас.%, і

(g) від 0 до 10 мас.% інших ексципієнтів та / або ад'ювантів,

25 причому в проміжних і кінцевих сумішах обов'язково присутнє поряд із компонентом (a) принаймні один з компонентів (b)-(g), а також допустима присутність від двох до практично всіх шести необов'язкових компонентів (b) (g), причому сума всіх доданих компонентів становить 100%.

30 Очевидно, що основною функцією ковзних речовин є поліпшення текучості порошку, в той час як змащувальні речовини запобігають злипанню компонентів один з одним, наприклад прилипання до таблеткових пуансонів або до деталей машини для заповнення капсул. Змащувальні речовини також забезпечують низьке тертя між твердим матеріалом і стінкою матриці при формуванні таблеток.

35 Як відомо, будь-які з допоміжних вищевказаних компонентів (a)-(g) в основному повинні представляти собою харчові та фармакологічно прийнятні агенти.

Компонент-носій (b) являє собою тверді органічні речовини, такі як

цукри,

40 (наприклад, моносахариди, такі як глюкоза, олігосахариди, такі як сахароза, або дисахариди, такі як лактоза, у різних кристалічних формах, отриманих, наприклад, при осадженні, висушуванні при розпилюванні, в барабанній сушці або при спільній переробці з іншими ексципієнтами, такими як мікрокристалічна целюлоза, або сорбіт, маніт, ксиліт, лактит, еритрит дульцит, рибіт, еритрит),

целюлоза та її похідні (наприклад, порошкоподібна целюлоза або мікрокристалічна целюлоза)

45 крохмаль або модифіковані крохмалі (наприклад, попередньо желатинізовані або частково гідролізовані),

або тверді неорганічні, такі як

фосфат кальцію, двоосновний фосфат кальцію, гідроксиапатит, сульфат кальцію, карбонат кальцію,

50 або напівтверді, такі як

ліпіди або парафін.

Сполучні речовини (c) вибирають з

целюлози та/або її похідних, таких як мікрокристалічна целюлоза, етилцелюлоза, карбоксиметилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, гідроксietилцелюлоза,

55 крохмаль або модифіковані крохмалі (наприклад, попередньо желатинізований або частково гідролізований),

поліетиленгліколі

полівінілпіролідони (наприклад, Kollidon® K30), полівінілацетат, полівінілові спирти або їх співполімери (наприклад, коповідон).

Ковзні речовини (d) вибирають з колоїдного діоксиду кремнію, безводної кремнієвої кислоти, кристалічної целюлози, тальку або стеарату магнію.

Дезінтегруючі агенти (e) вибирають з натрієвої солі гліколяту крохмалю, кросповідону, натрію, натрієвої солі карбоксиметилцелюлози та сухого кукурудзяного крохмалю.

5 Змашувальні речовини (f) вибирають з стеаринової кислоти, стеарату магнію, стеарилфумарату натрію, трібегенату гліцерину або поліетиленгліколю.

Інші ексципієнти та/ або ад'юванти вибирають з будь-яких інших компонентів, які не включені до списку компонентів (b)-(f) або не згадані в якості компонентів (b) f). Приклади таких компонентів, не включених в цю категорію, містять барвники, включаючи забарвлюючі речовини та пігменти, такі як червоний або жовтий оксид заліза та діоксид титану.

10 Бажані варіанти (1) та (2) проміжних сумішей за даним винаходом характеризуються наступним складом (кількість компонентів наведено у мас.% у розрахунку на загальну масу проміжної суміші):

(1)	
(1.1) Ущільнений проміжний продукт BIBW 2992 MA ₂ :	5% - 50%
(1.2) Носій/сполучна речовина або їх комбінація:	55% - 95%
(1.3) Дезінтегруючий агент:	0,5% - 3,0%
(1.4) Ковзна речовина:	0,1% - 2,0%
(1.5) Змашувальна речовина:	0% - 2,0%
(1.6) Інші ексципієнти та/або ад'юванти:	0% - 5%.

15 Слід розуміти, що іншими бажаними варіантами проміжних сумішей є будь-які бінарні, потрійні, четвертинні або п'ятіркові комбінації, що містять активний агент (1.1) та 1, 2, 3 або 4 компонентів (1.2), (1.3), (1.4), (1.5) та (1.6), причому зазначені кількості компонентів слід розраховувати з урахуванням відсутніх компонентів.

(2)	
(2.1) Ущільнений проміжний продукт BIBW 2992 MA ₂ :	15% - 30%
(2.2) Носій/сполучна речовина або їх комбінація:	75% - 85%
(2.3) Дезінтегруючий агент:	1,5% - 2,5%
(2.4) Ковзна речовина:	0,1% - 1,0%
(2.5) Змашувальна речовина:	0% - 1,0%
(2.6) Інші ексципієнти та/або ад'юванти:	0% - 3%.

20 Слід розуміти, що іншими бажаними варіантами проміжних сумішей є будь-які бінарні, потрійні, четвертинні або п'ятіркові комбінації, що містять активний агент (2.1) та 1, 2, 3 або 4 компонентів (2.2), (2.3), (2.4), (2.5) та (2.6), причому зазначені кількості компонентів слід розраховувати з урахуванням відсутніх компонентів.

25 Бажані варіанти (3), (4) та (5) кінцевих сумішей за даним винаходом характеризуються наступними складами (кількості наведені у % в розрахунку на загальну масу кінцевої суміші):

(3)	
(3.1) Ущільнений проміжний продукт BIBW 2992 MA ₂ :	5% - 50%
(3.2) Носій/сполучна речовина або їх комбінація:	55% - 95%
(3.3) Дезінтегруючий агент:	0,5% - 3,0%
(3.4) Ковзна речовина:	0,1% - 2,0%
(3.5) Змашувальна речовина:	0,5% - 3,0%
(3.6) Інші ексципієнти та/або ад'юванти:	0% - 1%.

Слід розуміти, що іншими бажаними варіантами проміжних сумішей є будь-які бінарні, потрійні, четвертинні або п'ятіркові комбінації, що містять активний агент (3.1) та 1, 2, 3 або 4 компонентів (3.2), (3.3) (3.4), (3.5) і (3.6), причому зазначені кількості компонентів слід розраховувати з урахуванням відсутніх компонентів.

30 (4)

(4.1) Ущільнений проміжний продукт BIBW 2992 MA ₂ :	25 % - 35%
(4.2) Носій або комбінація носіїв:	75% - 85%
(4.3) Дезінтегруючий агент:	0,5% - 3,0%
(4.4) Ковзна речовина:	0,1% - 2,0%

(4.5) Змащувальна речовина: 0,5% - 3,0%

(4.6) Інші ексципієнти та/або ад'юванти: 0% - 1%.

Слід розуміти, що іншими бажаними варіантами проміжних сумішей є будь-які бінарні, потрійні, четвертинні або п'ятіркові комбінації, що містять активний агент (4.1) та 1, 2, 3 або 4 компонентів (4.2), (4.3) (4.4), (4.5) і (4.6), причому зазначені кількості компонентів слід розраховувати з урахуванням відсутніх компонентів.

5

(5)

(5.1) Ущільнений проміжний продукт 10 % - 25%

BIBW 2992 MA₂:

(5.2) Носій або комбінація носіїв: 75% - 85%

(5.3) Дезінтегруючий агент: 0,5% - 3,0%

(5.4) Ковзна речовина: 0,1% - 2,0%

(5.5) Змащувальна речовина: 0,5% - 3,0%

(5.6) Інші ексципієнти та/або ад'юванти: 0% - 1%.

Слід розуміти, що іншими бажаними варіантами проміжних сумішей є будь-які бінарні, потрійні, четвертинні або п'ятіркові комбінації, що містять активний агент (5.1) та 1, 2, 3 або 4 компонентів (5.2), (5.3) (5.4), (5.5) і (5.6), причому зазначені кількості компонентів слід розраховувати з урахуванням відсутніх компонентів.

10

Твердий пероральний склад, готовий до застосування/проковтування

Тверді пероральні склади, готові до застосування / проковтування, які отримують з ущільнених проміжних продуктів BIBW 2992 MA₂ або з проміжних сумішей, включають порошки, гранули, пелети, таблетки, капсули, жувальні таблетки, дисперговані таблетки, пастилки і коржики.

15

Капсулярні склади по даному винаходу включають порошкоподібні ущільнені проміжні продукти BIBW 2992 MA₂, проміжну суміш, що містить порошкоподібний ущільнений проміжний продукт, пелети або гранули, отримані стандартним методом вологої, сухої грануляції або грануляції з розплаву придатної проміжної суміші, якими заповнюють стандартні капсули, наприклад тверді желатинові капсули або капсули з ГПМЦ.

20

Склади таблеток по даному винаходу включають таблетки, які отримані прямим пресуванням придатної кінцевої суміші або таблетування пелет чи гранул, отриманих стандартною вологою, сухою грануляцією або грануляцією з розплаву придатної проміжної суміші.

25

Склади таблеток по даному винаходу можуть представляти собою пігулки без покриття або з покриттям, наприклад, з плівковим покриттям, отримані з використанням придатних покриттів, які не надають негативної дії на розчинення кінцевого складу. Наприклад, на таблетки наносять захисне покриття для захисту від навколишнього середовища пацієнтів та медичного персоналу, а також з метою захисту від вологи при нанесенні на поверхню таблетки покриття з розчинених високомолекулярних полімерів, таких як полівінілпіролідон або гідроксипропілметилцелюлоза в суміші з пластифікаторами, змащувачими речовинами та, необов'язково, пігментами і ПАР у воді або в органічному розчиннику, такому як ацетон, і при розпиленні вказаної суміші на ядра таблеток, які поміщені в піддони для нанесення покриття або в апарат для нанесення покриття в псевдозрідженому шарі з вкладишем Вурстера.

30

Крім того, для нанесення покриттів на таблетки також можна використовувати агенти, такі як бджолиний віск, шелак, фталат ацетату целюлози, фталат полівінілацетату, зеїн, плівкоутворюючі полімери, такі як гідроксипропілцелюлоза, етилцелюлоза та полімерні метакрилати, за умови, що покриття лікарського засобу не робить істотного впливу на розпадаємість/розчинення лікарського засобу і не впливає на стабільність таблеток.

35

Після нанесення на лікарську форму плівкового покриття, на захищену фармацевтичну лікарську форму можна наносити цукрове покриття. Цукрове покриття включає сахарозу, декстрозу, сорбіт і т.п. або їх суміші. При необхідності, в розчин цукру додають барвники або замутнювачі.

40

Тверді пероральні склади по даному винаходу бажано містять від 1 до 150 мг, більш бажано від 5 до 100 мг АФІ на основі BIBW 2992 (кількості, які наведені в даному контексті, і для загальної композиції таблетки перераховані на кількість вільної основи BIBW 2992). Отримані бажані форми містять 5, 10, 20, 30, 40, 50, 70 або 100 мг BIBW 2992, відповідно.

45

Наприклад, склад загальної композиції таблетки по даному винаходу можна змінювати в таких межах, за умови, що в проміжних сумішах зберігаються наведені вище співвідношення компонентів:

50

від 1 до 150 мг BIBW 2992,

від 50 до 500 мг носія, сполучної речовини або їх комбінації

- від 0,1 до 5 мг ковзної речовини,
від 1 до 15 мг дезінтегруючого агента,
від 1 до 15 мг змащувальної речовини,
бажано,
- 5 від 20 до 70 мг BIBW 2992,
від 120 до 500 мг носія, сполучної речовини або їх комбінації
від 0,5 до 5 мг ковзної речовини,
від 2,5 до 15 мг дезінтегруючого агента,
від 2,5 до 15 мг змащувальної речовини.
- 10 Тверді склади по даному винаходу характеризуються низькою гігроскопічністю. Зазначені склади можна упаковувати у блістери з ПВХ, блістери з ПВДХ або вологостійкого пакувального матеріалу, такого як блістерна упаковка з алюмінієвої фольги, блістер alu/alu, прозорий або непрозорий полімерний блістер, упакований в пакетик, поліпропіленові пробірки, скляні флакони і флакони з ПЕВГ, що не обов'язково містять елементи для захисту від дітей або від підробок. Первинний пакувальний матеріал може містити вологопоглинач, такий як молекулярне сито або силікагель для поліпшення хімічної стабільності АФІ. Для зниження фотодеградації АФІ та продовження терміну придатності можна використовувати непрозорі упаковки, такі як пофарбовані блистерні матеріали, пробірки, флакони з коричневого скла або т.п.
- 20 Спосіб отримання ущільнених проміжних продуктів, проміжних сумішей і твердих пероральних складів
В іншому об'єкті даного винаходу пропонуються способи отримання ущільнених проміжних продуктів BIBW 2992 MA₂, проміжних сумішей і твердих пероральних складів, зазначених вище.
- 25 Спосіб отримання ущільнених проміжних продуктів
Ущільнені проміжні продукти, що містять BIBW 2992 MA₂, у формі порошку отримують на стадії ущільнення, яку обирають з ротаційного ущільнення, брикетування або грудкування, при комбінуванні, принаймні, з однією додатковою стадією просіювання для подрібнення отриманої стрічки або брикетів (фіг. 1), необов'язково в суміші зі змащувальною речовиною.
- 30 Стадію ротаційного ущільнення застосовують для ущільнення матеріалу (див. таблицю 3), який характеризується:
варіабельністю насипної густини від 0,10 до 0,4 мг/мл (див. таблицю 1) і фактором Хауснера від 1,05 до 1,61 (див. таблицю 1).

Таблиця 3

Характеристики порошку і таблеток, що містять BIBW 2992 MA₂, до і після ротаційного ущільнення і просіювання

Партія лікарського засобу	1	1	1	1	2	3
Насипна густина [г/мл]	0,12	0,12	0,12	0,12	0,31	0,40
Ротаційне ущільнення	Ні	Так				
Просіювання 1	Ні	Сито А				
Просіювання 2	Ні	Ні	Сито В	Сито С		
Насипна густина [г/мл] ущільненого проміжного продукту BIBW 2992 MA ₂	--	0,33	0,29	0,24	0,41	0,36
Насипна густина [г/мл] кінцевої суміші	0,40	0,56	0,53	0,53	0,60	0,60
СВ для складу таблетки [%] (низька доза)	--*	7,7	3,6	1,4	--**	--**
СВ для складу таблетки [%] (висока доза)	--*	3,4	1,4	1,0	0,8	1,7

- 35 СВ: Відносне стандартне відхилення
* Таблетування не є можливим через неправильне наповнення пуансона внаслідок прилипання і розшарування таблеток
** Не отримували
- 40 На стадії ротаційного ущільнення можна використовувати наступний матеріал:
- АФІ, BIBW 2992 MA₂, окремо або, необов'язково,
- попередньо отриману суміш АФІ зі змащувальною речовиною в кількості від 0 до 1,0% в гравітаційному змішувачі або барабанному змішувачі в основному для запобігання прилипання до ущільнюючих роликів.

- можна виключити додавання змащувальної речовини, якщо використовувати попередньо отриману суміш при перемішуванні і безперервно її перемішувати при подачі в ротаційний ущільнювач.

5 АФІ або попередньо отриману суміш АФІ ущільнюють на стандартному ротаційному ущільнювачі

- необов'язково при горизонтальному, вертикальному розташуванні або під кутом 45° ущільнювальних роликів,

- поверхня яких може бути гладкою або певної форми.

Сила ущільнення може змінюватися в інтервалі:

10 від 1 кН/см до 20 кН/см,

бажано від 2 кН/см до 10 кН/см,

швидкість обертання ротаційних роликів змінюється в інтервалі

від 1 об/хв до 30 об/хв,

бажано від 1 об/хв до 10 об/хв,

15 а ширина зазору між ущільнюючими роликами становить

від 1 мм до 10 мм

бажано від 1 мм до 5 мм.

Швидкість розпадаємості (фіг. 2), а також швидкість розчинення (фіг. 3) таблеток, одержаних з ущільненого проміжного продукту, можна збільшити за рахунок підвищення сили ущільнення ротаційного преса в зазначених інтервалах.

20

Ущільнений проміжний продукт надходить з ротаційного преса у вигляді стрічок, які потім подрібнюють і отримують гранули в грануляторі, обладнаному ситом з розміром вічок від 0,5 мм до 1,6 мм. Таким чином, на стадії ущільнення по даному винаходу отримують ущільнений проміжний продукт у формі гранул.

25

Потім на другій стадії гранули просівають на відповідній установці, такий як, наприклад, вібраційна або конічна установка для просіювання чи молоткова дробарка, з розміром вічок від 0,5 мм до 2,0 мм, бажано приблизно 1,0 мм, в результаті отримують ущільнений проміжний продукт у формі порошку. Необов'язково проводять другу стадію просіювання, при цьому просіювання проводять з використанням сита з розміром вічок від 0,3 мм до 0,5 мм, бажано

30

приблизно 0,5 мм.

Спосіб отримання проміжних сумішей і кінцевих сумішей

Проміжні суміші

Будь-які проміжні суміші, що містять АФІ BIBW 2992 MA₂ у формі порошку, отримують при змішуванні АФІ з носієм, сполучною речовиною або їх комбінацією, ковзними речовинами, барвниками і твердими ароматизаторами у гравітаційному змішувачі або барабанному

35

змішувачі.

Кінцеві суміші

Пероральні порошки

Проміжну суміш, що містить BIBW 2992 MA₂ у формі порошку, змішують з носіями, сполучними речовинами, ковзними речовинами, барвниками і твердими ароматизаторами у гравітаційному змішувачі або барабанному змішувачі.

40

Пероральні гранули

Проміжну суміш, що містить BIBW 2992 MA₂ у формі порошку, змішують з наповнювачами-носіями, сполучними речовинами, твердими сполучними речовинами, барвниками і твердими ароматизаторами у гравітаційному змішувачі або барабанному змішувачі. Суміш ущільнюють на ротаційному пресі і подрібнюють в грануляторі з ситом з розміром вічок приблизно 2 мм.

45

Пелети в капсулах

Проміжну суміш, що містить BIBW 2992 MA₂ у формі порошку, змішують з твердим поліетиленгліколем та мікрокристалічною целюлозою і пропускають через нагрітий екструдер. Пелети сферонізують. Отриманими після сферонізації пелетами заповнюють тверді желатинові капсули.

50

Таблетки без покриття і таблетки з плівковим покриттям:

Проміжну суміш, що містить BIBW 2992 MA₂ у формі порошку, змішують з наповнювачами-носіями, сполучними речовинами, ковзними речовинами та дезінтегруючими агентами в гравітаційному змішувачі або барабанному змішувачі. Потім до основної суміші додають змащуючу речовину і продовжують перемішування.

55

Спосіб отримання твердих пероральних складів

Пероральні порошки

Кінцевою порошковою сумішшю заповнюють пакетики.

60

Пероральні гранули

Гранулами заповнюють пакетики.

Пелети в капсулах

Отриманими після сферонізації пелетами заповнюють тверді желатинові капсули.

Таблетки без покриття і таблетки з плівковим покриттям:

5 Кінцеві суміші пресують на придатній машині для таблетування при відповідній силі пресування і отримують продукт потрібної якості: з відповідним опором до роздавлювання, висотою таблетки і розпадаємістю, як показано у таблиці 5.

Необов'язково на ядра таблеток наносять покриття у барабанній установці для нанесення покриттів, наприклад, з використанням суспензії для покриття і установки для нанесення покриття Glatt GC 550/750.

Короткий опис фігур:

Таблетки, що містять BIBW 2992 MA₂, зазначені на фігурах, є фармацевтичними лікарськими формами по даному винаходу.

15 На фіг. 1 показана схема способу отримання ущільненого проміжного продукту BIBW 2992 MA₂, причому зазначений спосіб включає:

(1) стадію ущільнення з використанням ротаційного ущільнення і руйнування отриманої стрічки у грануляторі, при цьому одержують гранули, та

(2) стадію просіювання.

20 На фіг. 2 показано зниження часу розпадаємісті таблеток, що містять 20 мг BIBW 2992 MA₂, при збільшенні сили стиснення при ротаційному ущільненні.

На фіг. 3 показано збільшення швидкості розчинення таблеток, що містять 20 мг BIBW 2992 MA₂, при збільшенні сили стиснення при ротаційному ущільненні.

25 На фіг. 4 показано збільшення розміру частинок ущільненого проміжного продукту, отриманого на стадії сухої грануляції осадженого BIBW 2992 MA₂ при зміні сили стиснення при ущільненні, причому розмір частинок визначали на оптичному аналізаторі частинок.

На фіг. 5 показано збільшення розміру частинок ущільненого проміжного продукту, отриманого на стадії сухої грануляції осадженого BIBW 2992 MA₂, при зміні сили стиснення при ущільненні, причому розмір частинок визначали методом лазерної дифракції.

30 На фіг. 6 показано порівняння розчинення таблеток з плівковим покриттям, що містять 20 мг, 30 мг, 40 мг, 50 мг BIBW 2992 MA₂ (як описано в таблиці 4), в соляній кислоті (0,1 М, рН 1,0, лопатева мішалка, 75 об/хв/п=12).

На фіг. 7 показано порівняння розчинення таблеток з плівковим покриттям, що містять 20 мг, 30 мг, 40 мг, 50 мг BIBW 2992 MA₂ (як описано в таблиці 4), в буферному розчині McIlvaine (рН 4,0, лопатева мішалка, 75 об/хв/п=12).

35 На фіг. 8 показано порівняння розчинення таблеток з плівковим покриттям, що містять 20 мг, 30 мг, 40 мг, 50 мг BIBW 2992 MA₂, у фосфатному буферному розчині (0,05 М, рН 6,8, лопатева мішалка, 75 об/хв/п=12).

На фіг. 9 показано порівняння розчинення таблеток з плівковим покриттям, що містять 20 мг, 30 мг, 40 мг, 50 мг BIBW 2992 MA₂, у воді (лопатева мішалка, 50 об/хв/п=12).

40 На фіг. 10 показані індивідуальні дані і середнє геометричне значення профілів залежності концентрації лікарського засобу BIBW2992 у плазмі від часу після багаторазового перорального введення таблеток BIBW 2992 MA₂ в дозі по 40 мг на день протягом 27 днів у період лікування (ПЛ) 1 (N = 17). У плазмі визначали концентрацію вільної основи BIBW2992.

45 На фіг. 11 показані індивідуальні дані і середнє геометричне значення максимальної концентрації BIBW 2992 BS в плазмі, нормованої на дозу, після багаторазового перорального введення таблеток BIBW 2992 MA₂ у стабільному стані в ході чотирьох серій випробувань фази I.

50 На фіг. 12 показані індивідуальні дані і середнє геометричне значення площі під фармакокінетичною кривою (AUC_{τ,ss}) BIBW 2992 BS, нормованої на дозу, після багаторазового перорального введення таблеток BIBW 2992 MA₂ в стабільному стані, в ході чотирьох серій випробувань фази I.

55 На фіг. 13 показані індивідуальні дані і середнє геометричне значення нормованої на дозу максимальної концентрації BIBW 2992 BS в плазмі, після багаторазового перорального введення таблеток BIBW 2992 MA₂ в день 1 випробувань (період лікування 1), одна серія фази I.

60 На фіг. 14 показані індивідуальні дані і середнє геометричне значення нормованої на дозу площі під фармакокінетичною кривою BIBW 2992 BS (AUC₀₋₂₄) після багаторазового перорального введення таблеток BIBW 2992 MA₂ в день 1 випробувань (період лікування 1), одна серія фази I.

Наступні приклади представлені для ілюстрації цього винаходу і не обмежують його обсяг.

У таблиці 4 показані тверді фармацевтичні композиції по даному винаходу.

Таблиця 4

Приклади твердих композицій таблеток, що містять BIBW 2992 MA₂

Склад	A	B	C	D	E
Компонент	мг у таблетці	мг у таблетці	мг у таблетці	мг у таблетці	мг у таблетці
BIBW 2992 MA ₂ , небодрібнений (в розрахунку на основі BIBW 2992)	29,5600 (20,0000)	44,3400 (30,0000)	59,1200 (40,0000)	73,9000 (50,0000)	103,4600 (70,0000)
Моногідрат лактози	123,8600	185,7900	247,7200	309,6500	433,5100
Мікрокристалічна целюлоза	18,4800	27,7200	36,9600	46,2000	64,6800
Кросповідон	3,6000	5,4000	7,2000	9,0000	12,6000
Колоїдний безводний діоксид кремнію	0,9000	1,3500	1,8000	2,2500	3,1500
Стеарат магнію	3,6000	5,4000	7,2000	9,0000	12,6000
Разом	180,0000	270,0000	360,0000	450,0000	630,0000

5 Склади A, B, C, D та E представляють собою таблетки, на які можна наносити плівкове покриття, як зазначено в таблиці 6.

У таблиці 5 показано типові властивості твердих таблеток BIBW 2992 MA₂.

Таблиця 5

Типові властивості твердих таблеток BIBW 2992 MA₂,
отриманих в машині для таблетування при відповідній силі пресування

Склад таблетки	Властивість таблетки	Опір до роздавлювання	Висота таблетки	Розпадаємість
A	кінцева величина	75 Н	3,5 мм	< 15 хв
	межа середньої величини	± 20 Н	н/в	н/в
	межа індивідуальної величини	> 45 Н	3,2 -3,8 мм	< 20 хв
B	кінцева величина	90 Н	4,1 мм	< 15 хв
	межа середньої величини	± 20 Н	н/в	н/в
	межа індивідуальної величини	> 65 Н	3,8 – 4,4 мм	< 20 хв
C	кінцева величина	100 Н	4,5 мм	< 15 хв
	межа середньої величини	± 20 Н	н/в	н/в
	межа індивідуальної величини	> 80 Н	4,2 – 4,8 мм	< 20 хв
D	кінцева величина	110 Н	5,1 мм	< 15 хв
	межа середньої величини	± 20 Н	н/в	н/в
	межа індивідуальної величини	> 90 Н	4,8 – 5,4 мм	< 20 хв
E	кінцева величина	125 Н	5,9 мм	< 15 хв
	межа середньої величини	± 20 Н	н/в	н/в
	межа індивідуальної величини	> 95 Н	5,6 – 6,2 мм	< 20 хв

н/в – не визначали

Таблиця 6

Приклад композиції плівкового покриття для складів А-Е

Покриття для складу	A	B	C	D	E
Інгредієнт	мг у таблетці				
Гіпромелоза	2,5000	3,5000	4,0000	5,0000	6,0000
Поліетиленгліколь 400	0,5000	0,7000	0,8000	1,0000	1,2000
Діоксид титану	1,1300	0,6825	1,8080	0,9750	1,1700
Глазур на основі індигокарміну і алюмінію	0,0700	0,2450	0,1120	0,3500	0,4200
Тальк	0,6500	1,6625	1,0400	2,3750	2,8500
Полісорбат 80	0,1500	0,2100	0,2400	0,3000	0,3600
Очищена вода (летючий компонент)	--	--	--	--	--
Разом	5,0000	7,0000	8,0000	10,0000	12,0000

У таблиці 7 показані інші тверді фармацевтичні композиції по даному винаходу.

Таблиця 7

Приклад композиції твердих таблеток, що містять BIBW 2992 MA₂

Склад	F	G	H	I	J	K
Інгредієнт	мг у таблетці	мг у таблетці	мг у таблетці	мг у таблетці	мг у таблетці	мг у таблетці
BIBW 2992 MA ₂ , неподрібнений (в розрахунку на основі BIBW 2992)	7,390 (5,00)	29,560 (20,0000)	147,800 (100,0000)	7,390 (5,00)	29,560 (20,0000)	147,800 (100,00)
Моногідрат лактози	58,048	232,190	550,200	65,435	261,740	616,200
Мікрокристалічна целюлоза	7,500	30,000	80,000	--	--	--
Кросповідон	0,750	3,000	8,000	0,750	3,000	16,000
Колоїдний безводний діоксид кремнію	0,375	1,500	4,000	0,300	1,200	8,000
Стеарат магнію	0,937	3,750	10,000	1,125	4,500	12,000
Разом	75,00	300,00	800,00	75,00	300,00	800,00

5

Склади F, G і H представляють собою таблетки, на які можна наносити плівкове покриття, як зазначено в таблиці 8.

Таблиця 8

Приклад композиції плівкових покриттів для складів F-H

Покриття для складів	F	G	H
Інгредієнт	мг у таблетці		
Гіпромелоза	1,500	5,000	10,000
Поліетиленгліколь 400	0,150	0,500	1,000
Діоксид титану	0,750	2,500	5,000
Тальк	0,600	2,000	4,000
Очищена вода (летючий компонент)	--	--	--
Разом	3,000	10,000	20,000

10

У таблиці 9 показані інші фармацевтичні композиції по даному винаходу. Склади L, M і N представляють собою таблетки, склад O можна пресувати в таблетки після грануляції з розплаву або його можна використовувати у вигляді пероральних гранул. В іншому варіанті, склад O можна екструдувати в пелети і заповнювати ними тверді капсули.

Таблиця 9

Приклад композиції твердих складів, що містять BIBW 2992 MA₂

Склад	L	M	N	O	P	Q
Ущільнений проміжний продукт BIBW 2992 MA ₂	60,0 мг	30,0 мг	30,0 мг	30,0 мг	30,0 мг	30,0 мг
Моногідрат лактози	42,5 мг	125,0 мг	-	-	-	125,0 мг
Мікрокристалічна целюлоза	-	20,0 мг	125,0 мг	70,0 мг	-	20,0 мг
Фосфат кальцію	40,5 мг	-	20,0 мг	-	-	-
Соєве масло	-	-	-	-	145,0 мг	-
Макрогол 6000	-	-	-	80,0 мг	-	-
Коповідон	2,0 мг	-	-	-	-	-
Натрієва сіль гліколята крохмалю	5,0 мг	-	-	-	-	-
Кросповідон	-	5,0 мг	5,0 мг	-	-	5,0 мг
Колоїдний діоксид кремнію	1,0 мг	1,0 мг	1,0 мг	-	10,0	1,0 мг
Твердий ароматизатор	-	-	-	5,0 мг	-	4,0 мг
Стеарат магнію	4,0 мг	4,0 мг	4,0 мг	-	-	-
Разом	185,0 мг	185,0 мг	185,0 мг	185,0 мг	185,0 мг	185,0 мг

Склад Р отримують у вигляді рідкої суміші суспендованого ущільненого проміжного продукту BIBW 2992 MA₂. Після гомогенізації їм заповнюють як тверді, так і м'які желатинові капсули. Склад Q представляє собою порошок для перорального застосування.

5

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Спосіб одержання ущільненого проміжного продукту дималеату 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-[[4-(N,N-диметиламіно)-1-оксо-2-бутен-1-іл]аміно]-7-((S)-тетрагідрофуран-3-ілокси)хіназоліну (дималеату BIBW 2992) у формі порошку, що включає стадію ротаційного ущільнення, об'єднану принаймні з однієї стадією просівання, де стадію ротаційного ущільнення проводять із використанням:

- дималеату BIBW 2992, окремо або, необов'язково, з

- попередньо одержаною сумішшю дималеату BIBW 2992 зі змащувальною речовиною в кількості від 0 до 1,0 % у гравітаційному змішувачі або барабанному змішувачі для запобігання прилипання до ущільнюючих роликів.

2. Спосіб за п. 1, де стадію ротаційного ущільнення проводять на роликовому пресі

- необов'язково з розташуванням ущільнюючих роликів горизонтально, вертикально або під кутом 45°,

- причому поверхня ущільнюючих роликів може бути гладкою або певної форми; з використанням сили ущільнення в інтервалі:

від 1 кН/см до 20 кН/см,

при швидкості обертання ротаційних роликів в інтервалі

від 1 об/хв. до 30 об/хв.,

і при ширині зазору між ущільнюючими роликами

від 1 мм до 10 мм.

3. Ущільнений проміжний продукт, що складається з дималеату 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-[[4-(N,N-диметиламіно)-1-оксо-2-бутен-1-іл]аміно]-7-((S)-тетрагідрофуран-3-ілокси)хіназоліну (дималеат BIBW 2992) у формі порошку, необов'язково в суміші зі змащувальною речовиною в кількості від 0 до 1,0 мас. % розраховуючи на масову кількість дималеату BIBW 2992, одержаний способом за пунктом 1 або 2.

4. Ущільнений проміжний продукт за п. 3, що характеризується наступним розподілом частинок по розмірах:

$\times 10 < 200$ мкм, $1 \text{ мкм} < \times 50 < 300$ мкм, $75 \text{ мкм} < \times 90 < 600$ мкм.

5. Ущільнений проміжний продукт за п. 3 або 4, що характеризується насипною густиною (ρ_p) в інтервалі $0,2 \text{ г/мл} < \rho_p < 1,0 \text{ г/мл}$ та/або Фактором Хауснера (HF) в інтервалі $1,00 < HF < 1,30$, які визначені відповідно до параграфу 2.9.15 Ph. Eur. (Європейська фармакопея, 4-е видання).

6. Тверда пероральна таблетка, одержана з ущільненого проміжного продукту дималеату BIBW 2992 за будь-яким з пп. 3-5, яка містить

від 1 до 150 мг BIBW 2992,

від 50 до 500 мг носія, сполучної речовини або їх комбінації,
від 0,1 до 5 мг ковзної речовини,
від 1 до 15 мг дезінтегруючого агента і
від 1 до 15 мг змащувальної речовини.

- 5 7. Таблетка за п. 6, яка містить від 2 до 700 мг BIBW 2992,
від 120 до 500 мг носія, сполучної речовини або їх комбінації,
від 0,5 до 5 мг ковзної речовини,
від 2,5 до 15 мг дезінтегруючого агента і
від 2,5 до 15 мг змащувальної речовини.

- 10 8. Таблетка за п. 6 або 7, яка **відрізняється** композицією, вибраною зі складів А, В, С, D та Е:

Склад	А	В	С	Д	Е
Компонент	мг на таблетку	мг на таблетку	мг на таблетку	мг на таблетку	мг на таблетку
дималеат BIBW 2992, неподрібнений (= BIBW 2992 основа)	29,5600 (20,0000)	44,3400 (30,0000)	59,1200 (40,0000)	73,9000 (50,0000)	103,4600 (70,0000)
Моногідрат лактози	123,8600	185,7900	247,7200	309,6500	433,5100

Склад	А	В	С	Д	Е
Компонент	мг на таблетку	мг на таблетку	мг на таблетку	мг на таблетку	мг на таблетку
Мікрокристалічна целюлоза	18,4800	27,7200	36,9600	46,2000	64,6800
Кросповідон	3,6000	5,4000	7,2000	9,0000	12,6000
Колоїдний безводний діоксид кремнію	0,9000	1,3500	1,8000	2,2500	3,1500
Стеарат магнію	3,6000	5,4000	7,2000	9,0000	12,6000
Разом	180,0000	270,0000	360,0000	450,0000	630,0000

який необов'язково покритий плівковим покриттям, яке відрізняється наступними композиціями,
вибраними зі складів А, В, С, D та Е:

15

Покриття для складу	А	В	С	Д	Е
Інгредієнт	мг на таблетку				
Гіпромелоза	2,5000	3,5000	4,0000	5,0000	6,0000
Поліетиленгліколь 400	0,5000	0,7000	0,8000	1,0000	1,2000
Діоксид титану	1,1300	0,6825	1,8080	0,9750	1,1700
Глазур на основі індигокарміну і алюмінію	0,0700	0,2450	0,1120	0,3500	0,4200
Тальк	0,6500	1,6625	1,0400	2,3750	2,8500
Полісорбат 80	0,1500	0,2100	0,2400	0,3000	0,3600
Очищена вода (леткий компонент)	--	--	--	--	--
Разом	5,0000	7,0000	8,0000	10,0000	12,0000

9. Таблетка за п. 6, яка **відрізняється** композицією, вибраною зі складів F, G, H, I, J та K

Склад	F	G	H	I	J	K
Інгредієнт	мг на таблетку	мг на таблетку	мг на таблетку	мг на таблетку	мг на таблетку	мг на таблетку
дималеат BIBW 2992, неподрібнений (= BIBW 2992 основа)	7,390 (5,00)	29,560 (20,0000)	147,800 (100,0000)	7,390 (5,00)	29,560 (20,0000)	147,800 (100,00)
Моногідрат лактози	58,048	232,190	550,200	65,435	261,740	616,200
Мікрокристалічна целюлоза	7,500	30,000	80,000	--	--	--
Кросповідон	0,750	3,000	8,000	0,750	3,000	16,000

20

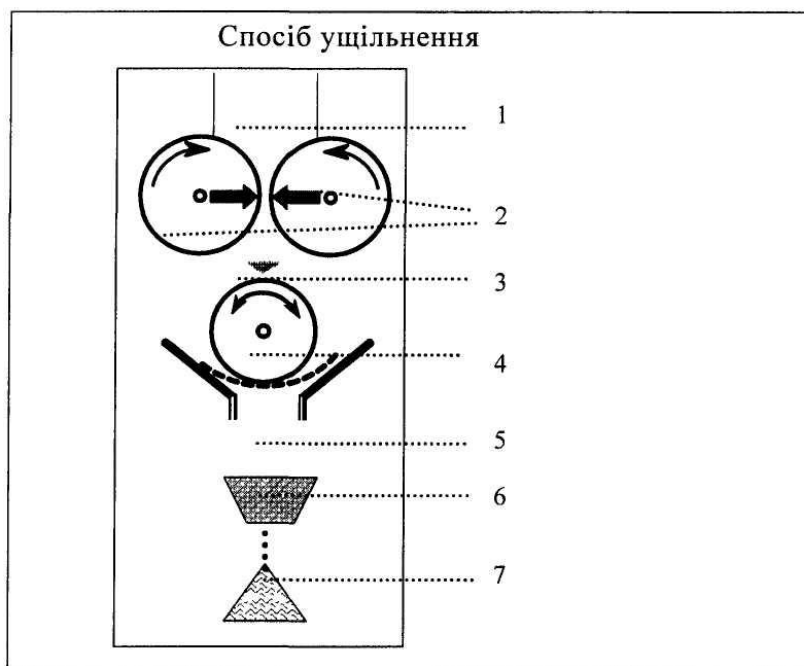
Склад	F	G	H	I	J	K
Інгредієнт	мг на таблетку	мг на таблетку	мг на таблетку	мг на таблетку	мг на таблетку	мг на таблетку
Колоїдний безводний діоксид кремнію	0,375	1,500	4,000	0,300	1,200	8,000
Стеарат магнію	0,937	3,750	10,000	1,125	4,500	12,000
Разом	75,00	300,00	800,00	75,00	300,00	800,00

де складі F, G та H необов'язково покриті плівковим покриттям, яке відрізняється наступними композиціями:

5

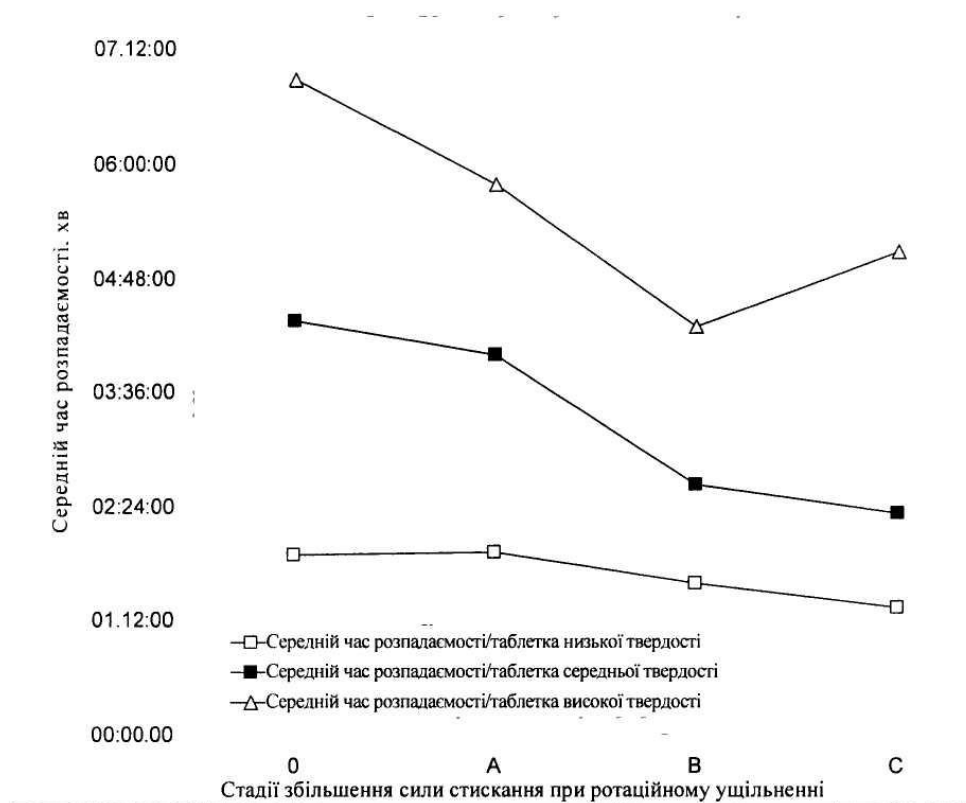
Покриття для складів	F	G	H
Інгредієнт	мг на таблетку		
Гіпромелоза	1,500	5,000	10,000
Поліетиленгліколь 400	0,150	0,500	1,000
Діоксид титану	0,750	2,500	5,000
Тальк	0,600	2,000	4,000
Очищена вода (леткий компонент)	--	--	--
Разом	3,000	10,000	20,000

Фіг. 1. Спосіб ущільнення для одержання «ущільненого проміжного продукту ВІВW 2992 МА₂»



- 1: Осаджена сіль ВІВW 2992
- 2: Ущільнюючі ролики
- 3: Стрічка
- 4: Гранулятор
- 5: Роздроблена стрічка
- 6: Установка для просіювання
- 7: Ущільнений проміжний продукт ВІВW 2992

Фіг. 2. Зниження часу розпадаємості (таблетки, що містять 20 мг АФІ) при збільшенні сили стискання при ротаційному ущільненні

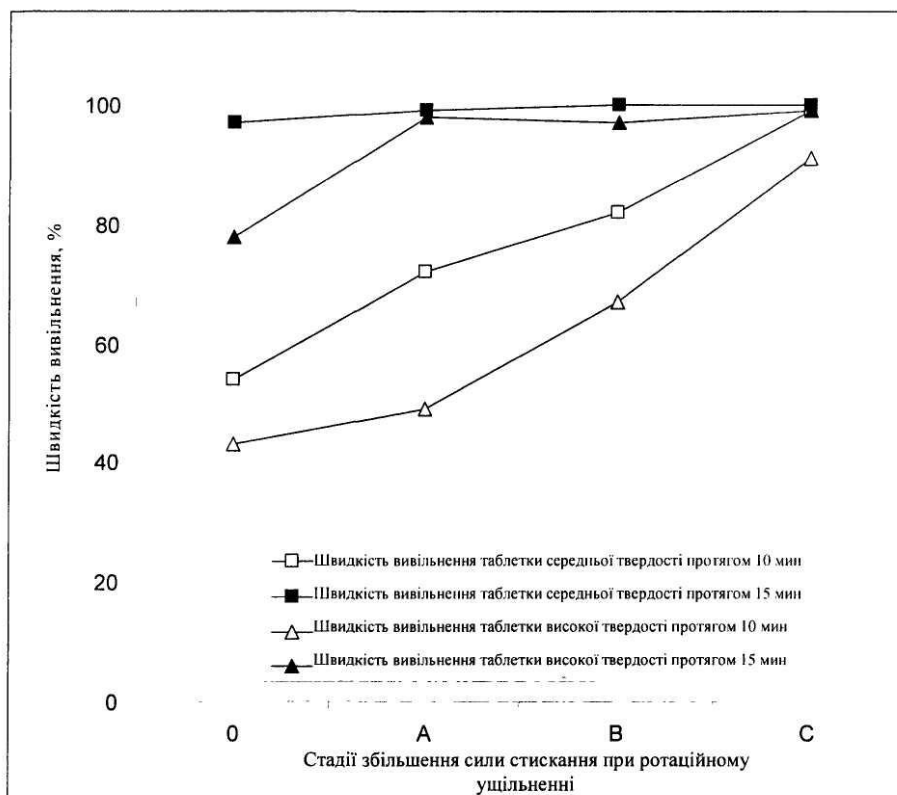


Стадії збільшення сили стискання при ротаційному ущільненні:

0 = відсутнє попереднє ущільнення АФІ

A → C = збільшення сили стискання при ротаційному ущільненні

Фіг. 3. Збільшення швидкості розчинення (таблетки, що містять 20 мг АФІ) при збільшенні сили стиснення при ротаційному ущільненні

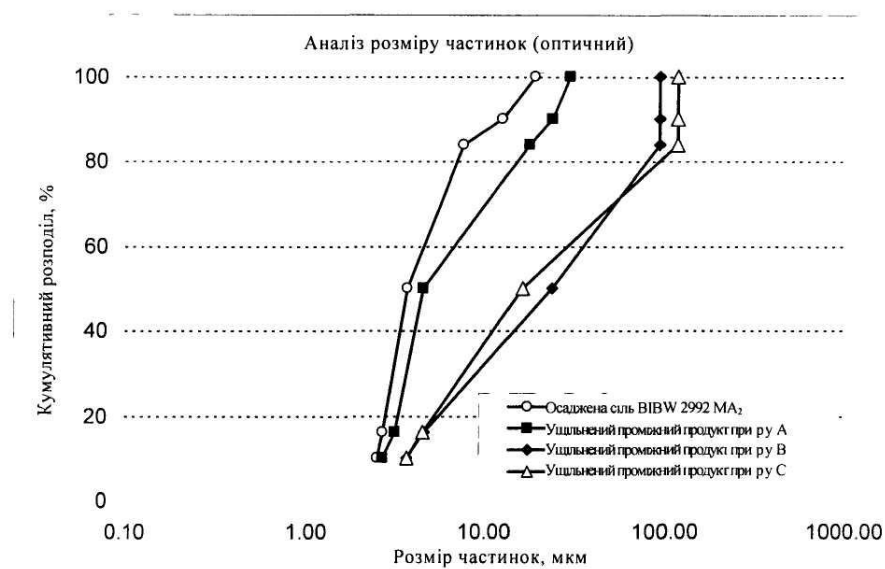


Стадії збільшення сили стиснення при ротаційному ущільненні:

0 = відсутнє попереднє ущільнення АФІ

А → С = збільшення сили стиснення при ротаційному ущільненні

Фіг. 4. Оптичний аналіз розміру частинок осадженої солі BIBW 2992 MA₂ та ущільнених проміжних продуктів, отриманих при зміні сили стискання
(Прилад: Occhio 500 Pharma, Particle Metrix GmbH)



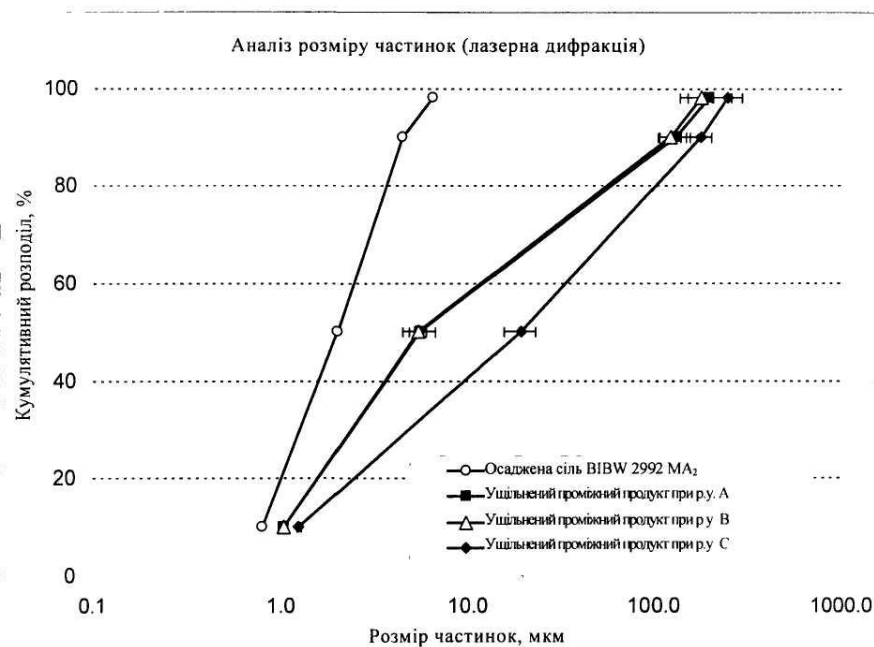
р.у. – ротаційне ущільнення

Стадії збільшення сили стискання при ротаційному ущільненні:

A → C = збільшення сили стискання при ротаційному ущільненні

Фіг. 5. Визначення розміру частинок методом лазерної дифракції осадженої солі BIBW 2992 MA₂ та ущільнених проміжних продуктів, отриманих при зміні сили стискування

(Прилад: Helos KF, дисперсія RODOS, Sympatec GmbH)

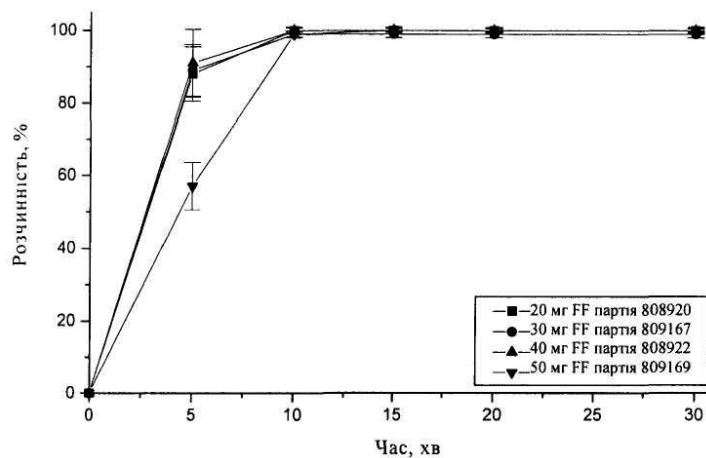


р.у. – ротаційне ущільнення

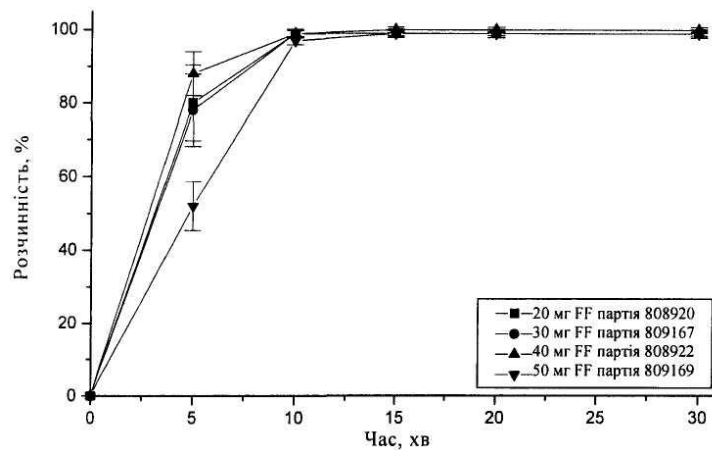
Стадії збільшення сили стискування при ротаційному ущільненні:

A → C = збільшення сили стискування при ротаційному ущільненні

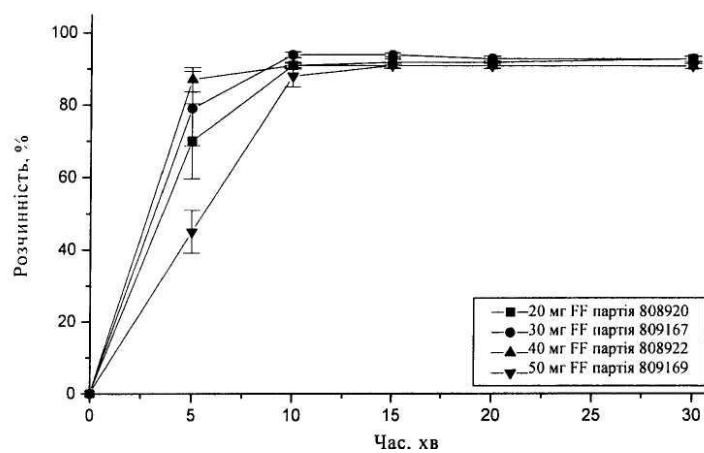
Фіг. 6. Порівняння розчинення таблеток з плівковим покриттям, що містять 20 мг, 30 мг, 40 мг, 50 мг BIBW 2992 MA₂, у соляній кислоті (0,1 М, рН 1,0, лопатева мішалка, 75 об/хв; n=12)



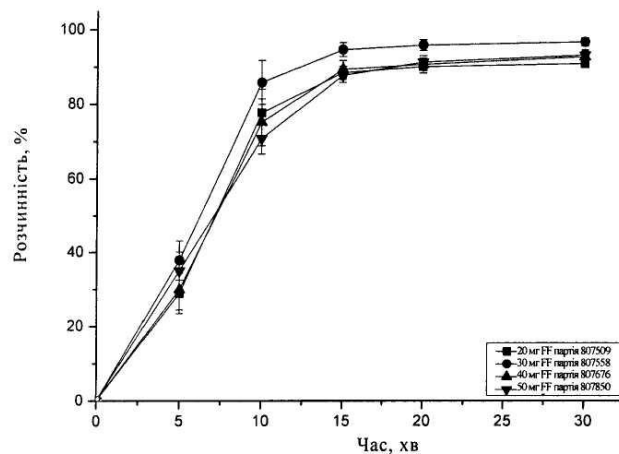
Фіг. 7. Порівняння розчинення таблеток з плівковим покриттям, що містять 20 мг, 30 мг, 40 мг, 50 мг BIBW 2992 MA₂, в буферному розчині McIlvaine (pH 4,0, лопатева мішалка, 75 об/хв/n=12)



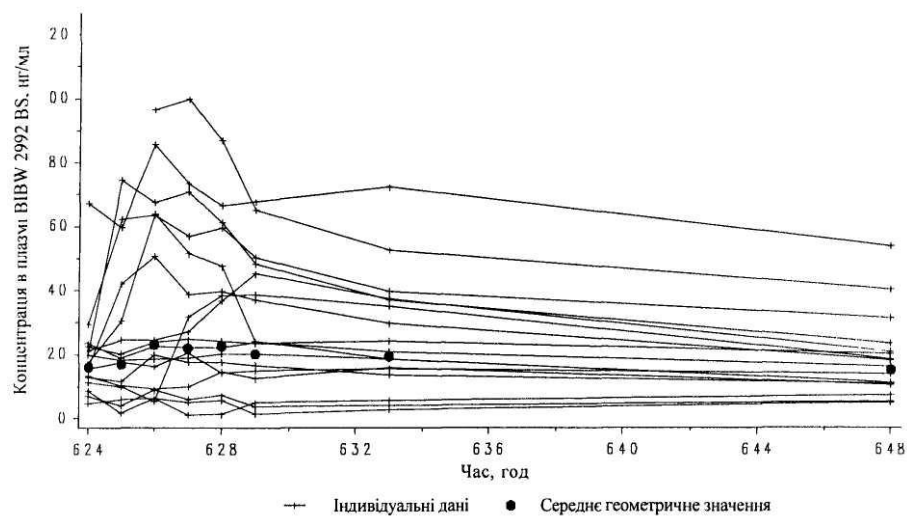
Фіг. 8. Порівняння розчинення таблеток з плівковим покриттям, що містять 20 мг, 30 мг, 40 мг, 50 мг BIBW 2992 MA₂, у фосфатному буферному розчині (0,05 М, pH 6,8, лопатева мішалка, 75 об/хв/n=12)



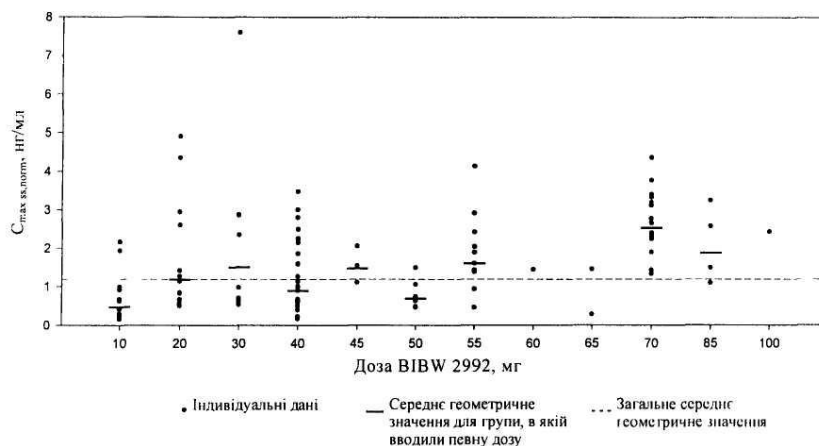
Фіг. 9. Порівняння розчинення таблеток з плівковим покриттям, що містять 20 мг, 30 мг, 40 мг, 50 мг BIBW 2992 MA₂ у воді (лопатеві мішалка 50 об/хв/η=12)



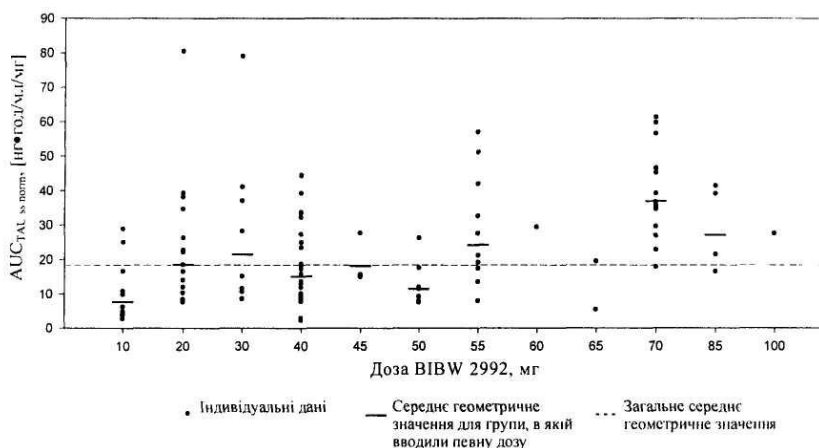
Фіг. 10. Індивідуальні дані та середнє геометричне значення профілів залежностей концентрації лікарського засобу BIBW 2992 BS в плазмі від часу після багаторазового перорального введення по 40 мг на день таблеток BIBW 2992 MA₂ протягом 27 днів у TP 1 (N=17)



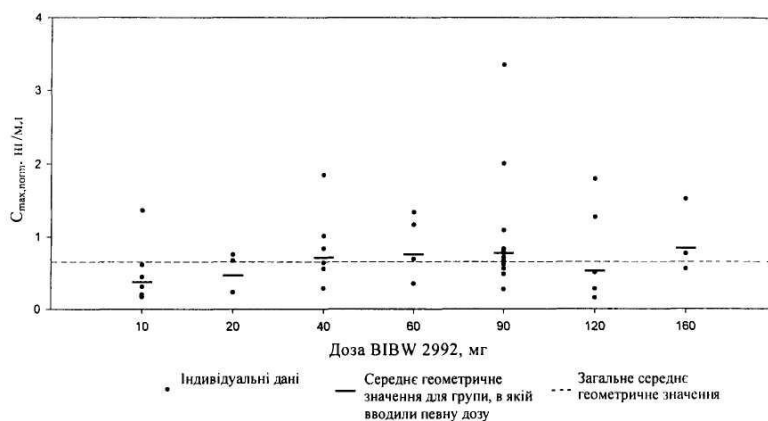
Фіг. 11. Індивідуальні дані та середнє геометричне значення максимальної концентрації BIBW 2992 в плазмі, нормованої на дозу, у стабільному стані, чотири серії випробувань фази I



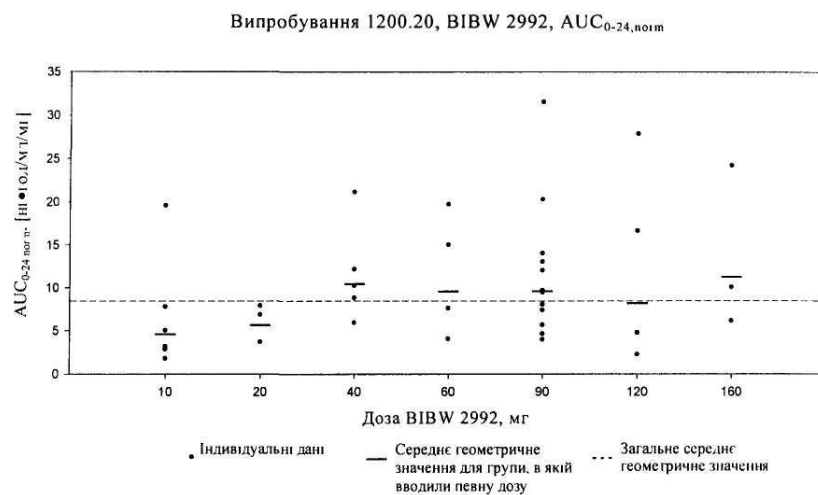
Фіг. 12. Індивідуальні дані та середнє геометричне значення площі під фармакокінетичною кривою ($AUC_{t,ss}$), нормованою на дозу BIBW 2992, у стабільному стані, чотири серії випробувань фази I



Фіг. 13. Індивідуальні дані та середнє геометричне значення максимальної концентрації у плазмі, нормованої на дозу, в день 1 періоду лікування 1, одна серія випробувань фази I



Фіг. 14. Індивідуальні дані та середнє геометричне значення площі під фармакокінетичною кривою BIBW 2992 (AUC_{0-24}), нормованою на дозу, в день 1 періоду лікування 1, одна серія випробувань фази I



Комп'ютерна верстка В. Мацело

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

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