



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **111383** (13) **C2**  
(51) МПК (2016.01)

**A61K 9/10** (2006.01)  
**A61K 31/517** (2006.01)  
**A61K 47/30** (2006.01)  
**A61P 35/00**

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки:	<b>а 2014 05085</b>	(72) Винахідник(и):	<b>Фрай Девід Шенк (US), Ліндемман Крістофер М. (US), Прей Майкл (US), Блум Корі Джей (US), Крейг Крістофер Донован (US), Дюбоз Девон Бревар (US), Готші Джеф (US), Сміті Ден (US)</b>
(22) Дата подання заявки:	<b>12.10.2012</b>	(73) Власник(и):	<b>ЕРРЕЙ БІОФАРМА ІНК., 3200 Walnut Street, Boulder, Colorado 80301, United States of America (US)</b>
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	<b>25.04.2016</b>	(74) Представник:	<b>Слободянюк Оксана Олександрівна, реєстр. №216</b>
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>61/547,620, 61/606,207</b>	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	<b>WO 2007/059257 A2, 24.05.2007 Koch Kevin ARRY-380: A Selective, Oral HER2 Inhibitor for the Treatment of Solid Tumors / Kevin Koch. - AMERICAN ASSOCIATION OF CANCER RESEARCH 102ND ANNUAL MEETING 03 April 2011. - 29 p. [Інтернет-публікація], URL: <a href="http://www.arraybiopharma.com/files/9913/9810/8023/PubAttachment462.pdf">http://www.arraybiopharma.com/files/9913/9810/8023/PubAttachment462.pdf</a> (знайдено 25.01.2015) Vasconcelos T., Sarmento B., Costa P. Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs / T. Vasconcelos, B. Sarmento, P. Costa // Drug Discovery Today. - Vol.12, no 23-24. - 30 October 2007. - P.1068-1075 UA 13209 C1, 28.02.1997</b>
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>14.10.2011, 02.03.2012</b>		
(33) Код держави- учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	<b>US, US</b>		
(41) Публікація відомостей про заявку:	<b>25.06.2014, Бюл.№ 12</b>		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	<b>25.04.2016, Бюл.№ 8</b>		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	<b>PCT/US2012/060044, 12.10.2012</b>		

## (54) ТВЕРДА ДИСПЕРСІЯ

### (57) Реферат:

Винахід належить до галузі фармацевтики і стосується твердої дисперсії N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)хіназолін-4,6-діаміну, способу її отримання, фармацевтичних композицій, які її містять, їх застосування та способу лікування раку.

UA 111383 C2

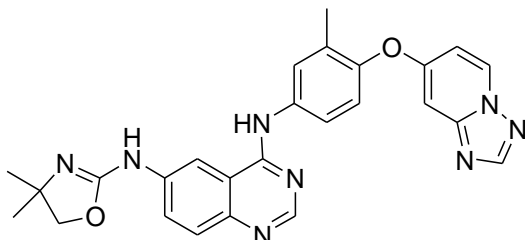


## ОБЛАСТЬ ТЕХНІКИ

[0001] У цьому документі представлена тверда дисперсія N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)хіназолін-4,6-діаміна. У цьому документі представлена також фармацевтична композиція, що містить тверду дисперсію N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)хіназолін-4,6-діаміна.

## РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

[0002] N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)хіназолін-4,6-діамін (що також називається "ARRY-380"), який має структуру:



є селективним інгібітором ErbB2 (HER2), описаним у публікації WO 2007/059257, повний вміст якої включений у цей документ шляхом посилання. N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)хіназолін-4,6-діамін був випробуваний у клінічних випробуваннях на людях для лікування гіперпроліферативних захворювань, зокрема, раку (дивись публікацію Koch, Kevin. "ARRY-380: A Selective, Oral HER2 Inhibitor for the Treatment of Solid Tumors". 102i Щорічні збори Американської асоціації з дослідження раку, 3 квітня 2011 г.; яку можна знайти також за посиланням: [http://www.arraybiopharma.com/\\_documents/Publication/PubAttachment462.pdf](http://www.arraybiopharma.com/_documents/Publication/PubAttachment462.pdf)).

[0003] Отримували композицію N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)хіназолін-4,6-діаміна у формі порошку в капсулі ("ПВК") і вводили її пацієнтам, страждаючим на рак, і загальні міжіндивідуальні коливання для площі під кривою залежності концентрації у плазмі від часу ("AUC") і максимальні концентрації ("Cmax") були від помірних до високих.

[0004] Залишається необхідність в отриманні фармацевтичної композиції, що містить N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)хіназолін-4,6-діамін, яка мінімізує міжіндивідуальні коливання фармакокінетики.

## КОРОТКИЙ ОПИС ВІНАХОДУ

[0005] У цьому документі описана тверда дисперсія, що містить N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)хіназолін-4,6-діамін.

[0006] У цьому документі описана фармацевтична композиція, що містить N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)хіназолін-4,6-діамін.

[0007] У цьому документі описана фармацевтична композиція, що містить тверду дисперсію N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)хіназолін-4,6-діаміна.

[0008] У цьому документі описана фармацевтична композиція, що містить тверду дисперсію висушеного розпилюванням N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)хіназолін-4,6-діаміна.

[0009] У цьому документі описано також способи отримання вказаної і фармацевтичної композиції, а також способи застосування вказаної фармацевтичної композиції.

## КОРОТКИЙ ОПИС ГРАФІЧНИХ МАТЕРІАЛІВ

[00010] Фігура 1 ілюструє порівняння діаграм рентгенівської порошкової дифракції (РПД) 30 % аморфних твердих дисперсій і кристалічного N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)хіназолін-4,6-діаміна, де крупним планом представлені дані аморфних твердих дисперсій.

[00011] Фігура 2 ілюструє профіль розчинення 30 % N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)хіназолін-4,6-діаміна.

[00012] Фігура 3 ілюструє профіль розчинення 30 % N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)хіназолін-4,6-діаміна.

[00013] Фігура 4 ілюструє профіль розчинення 30 % N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)хіназолін-4,6-діаміна.

[00014] Фігура 5 ілюструє профіль розчинення 30 % твердих дисперсій N4-(4-

([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)хіназолін-4,6-діаміна.

[00015] Фігура 6 ілюструє профіль розчинення 30 % N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)хіназолін-4,6-діаміна.

5 [00016] Фігура 7 ілюструє порівняння діаграм рентгенівської порошкової дифракції (РПД) 60 % аморфних твердих дисперсій і кристалічного N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)хіназолін-4,6-діаміна, де крупним планом представлені дані аморфних твердих дисперсій.

10 [00017] Фігура 8 ілюструє профіль розчинення 60 % N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)хіназолін-4,6-діаміна.

[00018] Фігура 9 ілюструє профіль розчинення 60 % N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)хіназолін-4,6-діаміна.

[00019] Фігура 10 ілюструє профіль розчинення 60 % N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)хіназолін-4,6-діаміна.

15 [00020] Фігура 11 ілюструє профіль розчинення 60 % N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)хіназолін-4,6-діаміна.

[00021] Фігура 12 ілюструє профіль розчинення 60 % N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)хіназолін-4,6-діаміна.

[00022] Фігура 13 ілюструє порівняння розчинення пігулки і композиції кристалічного ПВК.

20 ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

[00023] Далі зроблено детальне посилання на деякі варіанти реалізації, приклади яких ілюстровані у цьому документі. Не дивлячись на те, що описана обмежена кількість варіантів реалізації, слід розуміти, що вони не призначені для обмеження цього винаходу до цих варіантів реалізації. Навпаки, у цьому винаході зроблена спроба охопити всі варіанти, модифікації і еквіваленти, які можуть бути включені у рамки цього винаходу, описані у формулі винаходу. Спеціалістам у даній області зрозумілі багато способів і матеріалів, аналогічних або рівноцінних описаним у цьому документі, які можуть бути використані при практичному здійсненні цього винаходу. Цей винахід жодним чином не обмежується описаними способами і матеріалами. У випадку якщо один або декілька з включених літературних джерел і аналогічних матеріалів відрізняються або протирічають цій заявці, включаючи, але не обмежуючись цим, визначені терміни, застосування термінів, описані методики або тому подібні, слід керуватися цією заявкою.

#### ВИЗНАЧЕННЯ

35 [00024] Термін "близько" використовується у цьому документі для позначення приблизного значення, або у діапазоні, або грубо, або близько. При використанні терміну "близько" у поєднанні з числовим діапазоном, він модифікує цей діапазон, розширюючи кордони вище і нижче вказаних числових значень. Як правило, термін "близько" використовується у цьому документі для зміни числового значення вище і нижче вказаного значення на різниці 20 %.

40 [00025] При використанні у цьому документі, перерахування числового діапазону для якої-небудь змінної призначене для позначення, що цей винахід може бути здійснений на практиці з використанням цієї змінної, рівної будь-якому із значень у межах цього діапазону. Так, для змінної, яка за своєю суттю є дискретною, ця змінна може бути рівною будь-якому цілому значенню у межах числового діапазону, включаючи кінцеві точки цього діапазону. Аналогічно, для змінної, яка за своєю суттю є безперервною, ця змінна може бути рівною будь-якому реальному значенню у межах числового діапазону, включаючи кінцеві точки цього діапазону. Наприклад, змінна, описана як така, що має значення від 0 до 2, може бути рівною 0, 1 або 2 для змінних, які за своєю суттю є дискретними, і може бути рівною 0,0, 0,1, 0,01, 0,001 або будь-якому іншому реальному значенню для змінних, які за своєю суттю є безперервними.

50 [00026] Термін "аморфний" позначає тверду речовину у твердому стані, який не є кристалічним станом. Аморфні тверді речовини, як правило, мають кристаллоподібне розташування молекул на коротких відстанях, але не мають далекий порядок молекулярної упаковки, що зустрічається у кристалічних твердих речовинах. Форма твердого стану твердої речовини може бути визначена за допомогою мікроскопії у поляризованому світлі, рентгенівській порошковій дифракції ("РПД"), диференціальній скануючій калориметрії ("ДСК") або іншими стандартними прийомами, відомими спеціалістам у даній області.

55 [00027] Вираз "аморфна тверда дисперсія" позначає тверду речовину, що містить лікарську речовину і дисперсійний полімер. Аморфна тверда дисперсія, розглянута у цьому документі, містить аморфний N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)хіназолін-4,6-діамін і дисперсійний полімер, при цьому вказана  
60 аморфна тверда дисперсія містить N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)-

N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)хіназолін-4,6-діамін практично в аморфній формі твердої речовини. У деяких варіантах реалізації, практично аморфна форма твердої речовини позначає, що компонент N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)хіназолін-4,6-діаміна у аморфній твердій дисперсії є, щонайменше, 80 % аморфного N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)хіназолін-4,6-діаміна. У деяких варіантах реалізації, практично аморфна форма твердої речовини позначає, що компонент N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)хіназолін-4,6-діаміна в аморфній твердій дисперсії є, щонайменше, 85 % аморфного N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)хіназолін-4,6-діаміна. У деяких варіантах реалізації, практично аморфна форма твердої речовини позначає, що компонент N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)хіназолін-4,6-діаміна у аморфній твердій дисперсії є, щонайменше, 90 % аморфного N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)хіназолін-4,6-діаміна. У деяких варіантах реалізації, практично аморфна форма твердої речовини позначає, що компонент N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)хіназолін-4,6-діаміна в аморфній твердій дисперсії є, щонайменше, 95 % аморфного N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)хіназолін-4,6-діаміна.

[00028] Терміни "рак" і "раковий" відносяться або описують фізіологічний стан ссавців, що зазвичай характеризується патологічним або нерегульованим клітинним зростанням. "Пухлина" включає одну або декілька ракових клітин. Приклади раку включають, але не обмежуючись цим, карциному, лімфому, бластоми, саркому і лейкоз або лімфолейкоз. Конкретніші приклади таких ракових захворювань включають плоскоклітинний рак (наприклад, плоскоклітинний рак епітеліальних клітин), рак легенів, включаючи дрібноклітинний рак легенів, недрібноклітинний рак легенів ("NSCLC"), аденокарциному легенів і плоскоклітинну карциному легенів, рак черевини, гепатоцелюлярний рак, гастральний рак або рак шлунку, включаючи гастроінтестинальний рак, рак підшлункової залози, гліобластоми, рак шийки матки, рак яєчників, рак печінки, рак сечового міхура, гепатому, рак молочної залози, рак товстої кишки, рак прямої кишки, рак товстої і прямої кишок, рак головного мозку, ендометріальний рак або рак тіла матки, карциному слинної залози, нирковий або ренальний рак, рак простати, рак вульви, рак щитовидної залози, рак печінки, анальний рак, пенільний рак, рак шкіри, включаючи меланому, а також рак голови і шиї.

[00029] Вираз "дисперсійний полімер" позначає полімер, який забезпечує можливість диспергування N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)хіназолін-4,6-діаміна з утворенням. Дисперсійний полімер бажано є нейтральним або основним. Дисперсійний полімер може містити суміш двох або більше полімерів. Приклади дисперсійних полімерів включають, але не обмежуючись цим, вінілові полімери і співполімери, вінілпіролідін-вінілацетатний співполімер ("ПВП-ВА"), полівінілові спирти, співполімери полівінілового спирту і полівінілацетата, полівінілпіролідін ("ПВП"), акрилатні і метакрилатні співполімери, співполімер метилакрилової кислоти і метилметакрилату (такий як Eudragit®), співполімери поліетилену і полівінілового спирту, поліоксіетилен-поліоксипропіленові блок-співполімери (також згадувані як поллоксамери), привитий співполімер, поліетиленгліколь, що містить, полівінілкапролактами і полівінілацетат (такий як Soluplus®), целюлозні полімери, такі як гідроксипропілметилцелюлози ацетат ("ГПМЦА"), гідроксипропілметилцелюлозу ("ГПМЦ"), гідроксипропілцелюлозу ("ГПЦ"), метилцелюлозу, гідроксіетилметилцелюлозу, гідроксіетилцелюлозу, гідроксіетилцелюлози ацетат і гідроксіетилетилцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлози ацетат сукцинат ("ГПМЦАС"), гідроксипропілметилцелюлози фталат ("ГПМЦФ"), карбоксиметилетилцелюлозу ("КМЕЦ"), целюлоза ацетат фталат ("ЦАФ"), целюлози ацетат сукцинат ("ЦАС"), гідроксипропілметилцелюлози ацетат фталат ("ГПМЦАФ"), целюлози ацетат тримелітат ("ЦАТ"), гідроксипропілметилцелюлози ацетат триметллітат ("ГПМЦАТ") і карбоксиметилцелюлози ацетат бутират ("КМЦАБ") і тому подібні.

[00030] Термін "ссавець" позначає теплокровну тварину з ризиком розвитку захворювання, описаного у цьому документі і включає, але не обмежуючись цим, морських свинок, собак, кішок, шурів, мишей, хом'яків і приматів, включаючи людину.

[00031] Вираз "фармацевтично прийнятний" показує, що речовина або композиція сумісна хімічно та/або токсикологічно з іншими компонентами, що входять до складу композиції, та/або з організмом ссавця, який підлягає лікуванню.

[00032] Вираз "фармацевтично прийнятна сіль", використаний у цьому документі, відноситься до фармацевтично прийнятних органічних або неорганічних солей сполуки, описаної в цьому документі.

[00033] Вираз "тверда дисперсія" позначає систему у твердому стані, що містить, щонайменше, два компоненти, при цьому один компонент диспергований в іншому компоненті. Тверда дисперсія, розглянута у цьому документі, містить один компонент N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)хіназолін-4,6-діамін, диспергований в іншому компоненті, зокрема, у дисперсійному полімері.

[00034] Вираз "висушений розпилюванням" позначає процеси, що використовуються для розділення рідких сумішей на дрібні краплі (розпилювання), і швидке видалення розчинника з суміші у пристрої розпилювального висушування, в якому застосовується потужна рушійна сила для випарювання розчинника з вказаних крапель. Вираз "розпилювальне висушування" використовується в стандартному і загальноприйнятому значенні. Процеси розпилювального висушування і устаткування для розпилювального висушування описані, в основному, у публікації Perry, Robert H., and Don W. Green (ред.). Perry's Chemical Engineers' Handbook. Нью-Йорк: McGraw-Hill, 2007 р. (8е видання).

[00035] Вирази "терапевтично ефективна кількість" або "ефективна кількість" позначають таку кількість сполуки, описаної в цьому документі, яке при введенні ссавцеві, який потребує такого лікування, є достатнім для (i) лікування або попередження конкретного захворювання, стану або розладу, (ii) полегшення, покращення або виключення одного або декількох симптомів конкретного захворювання, стану або розладу, або (iii) попередження або відстрочення виникнення одного або декількох симптомів конкретного захворювання, стану або розладу, описаного у цьому документі. Кількість сполуки, яке відповідає такій кількості, варіюється залежно від чинників, таких як конкретна сполука, стан захворювання і його міра, властивості (наприклад, маса) ссавця, який потребує лікування, але, проте, може бути визначено звичайними способами спеціалістами у даній області.

[00036] Терміни "лікувати" або "лікування" відносяться до терапевтичних, профілактичних, паліативних або попереджувальних заходів. Переважні або бажані клінічні результати включають, але не обмежуючись цим, полегшення симптомів, зменшення поширення захворювання, стабілізацію стану (тобто не погіршення) захворювання, відстрочення або уповільнення прогресу захворювання, покращення або послаблення хворобливого стану і ремісію (часткову або повну), явні або не явні. "Лікування" також позначає продовження тривалості життя у порівнянні з очікуваною тривалістю життя без лікування. Ті, хто потребує лікування, включають тих, хто вже страждає на стан або захворювання, а також тих, хто схильний до виникнення такого стану або захворювання, або тих, у кого цьому стану або захворюванню необхідно запобігти.

#### ТВЕРДІ ДИСПЕРСІЇ І ФАРМАЦЕВТИЧНІ КОМПОЗИЦІЇ

[00037] У цьому документі представлена тверда дисперсія, що містить N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)хіназолін-4,6-діамін.

[00038] Тверді дисперсії, як правило, отримують розчиненням лікарської речовини і дисперсійного полімеру у прийнятному розчиннику з утворенням первинного розчину, а потім вказаний первинний розчин може бути висушений розпилюванням з утворенням (і з видаленням розчинника). Розпилювальне висушування є загальновідомим процесом. Розпилювальне висушування, як правило, виконують розчиненням N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)хіназолін-4,6-діаміна і дисперсійного полімеру у прийнятному розчиннику для отримання первинного розчину. Первинний розчин може бути закачаний через розпилювач у сушильну камеру. Первинний розчин може бути розпилений стандартними способами, відомими у даній області, такими як двоохрідинне ультразвукове сопло, нагнітальне сопло, сопло, що обертається, і двоохрідинне не ультразвукове сопло. Потім розчинник видаляють у сушильній камері з утворенням. У стандартній сушильній камері використовують гарячі гази, такі як стисле повітря, азот, збагачене азотом повітря або аргон, для висушування часток. Розмір сушильної камери може бути підібраний для досягнення заданих властивостей часток або продуктивності.

[00039] Хоча тверду дисперсію, бажано, готують стандартними прийомами розпилювального висушування, можуть бути використані інші способи, відомі у даній області, такі як екструзія розплаву, ліофільне сушіння, ротаційне випарювання, сушіння у барабанній сушарці або інші способи для видалення розчинника.

[00040] В одному варіанті реалізації, представлений спосіб отримання, що включає:

(a) розчинення N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-

диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)хіназолін-4,6-діаміна і дисперсійного полімеру у прийнятному розчиннику; і

(b) випарювання розчинника з утворенням.

У наступному варіанті реалізації, випарювання розчинника на стадії (b) виконують розпилювальним висушуванням, екструзією розплаву, ліофільним сушінням, ротаційним випарюванням, сушінням у барабанній сушарці або іншими способами видалення розчинника.

[00041] У деяких варіантах реалізації, дисперсійний полімер вибирають з ПВП-ВА, співполімера метилакрилової кислоти і метилметакрилату, ГПМЦФ, ЦАФ, ГПМЦАС і ГПМЦ, і їх сумішей. У деяких варіантах реалізації, дисперсійний полімер вибирають з ПВП-ВА, співполімера метилакрилової кислоти і метилметакрилату, ГПМЦФ, ЦАФ, ГПМЦАС і ГПМЦ. У деяких варіантах реалізації, дисперсійний полімер вибирають з ПВП-ВА, Eudragit® L100, ГПМЦФ Н-55, ЦАФ, ГПМЦАС марки М, ГПМЦ, і їх сумішей. У деяких варіантах реалізації, дисперсійний полімер вибирають з ПВП-ВА, Eudragit® L100, ГПМЦФ Н-55, ЦАФ, ГПМЦАС марки М і ГПМЦ.

[00042] У деяких варіантах реалізації, дисперсійний полімер вибирають з ПВП-ВА, співполімера метилакрилової кислоти і метилметакрилату, ГПМЦФ, ЦАФ, ГПМЦАС і їх сумішей. У деяких варіантах реалізації, дисперсійний полімер вибирають з ПВП-ВА, співполімера метилакрилової кислоти і метилметакрилату, ГПМЦФ, ЦАФ і ГПМЦАС. У деяких варіантах реалізації, дисперсійний полімер вибирають з ПВП-ВА, Eudragit® L100, ГПМЦФ Н-55, ЦАФ і ГПМЦАС марки М, і їх сумішей. У деяких варіантах реалізації, дисперсійний полімер вибирають з ПВП-ВА, Eudragit® L100, ГПМЦФ Н-55, ЦАФ і ГПМЦАС марки М.

[00043] У деяких варіантах реалізації, дисперсійний полімер вибирають з ПВП-ВА, співполімера метилакрилової кислоти і метилметакрилату, ГПМЦФ, ЦАФ і ГПМЦ, і їх сумішей. У деяких варіантах реалізації, дисперсійний полімер вибирають з ПВП-ВА, співполімера метилакрилової кислоти і метилметакрилату, ГПМЦФ, ЦАФ і ГПМЦ. У деяких варіантах реалізації, дисперсійний полімер вибирають з ПВП-ВА, Eudragit® L100, ГПМЦФ Н-55, ЦАФ і ГПМЦ, і їх сумішей. У деяких варіантах реалізації, дисперсійний полімер вибирають з ПВП-ВА, Eudragit® L100, ГПМЦФ Н-55, ЦАФ і ГПМЦ.

[00044] У деяких варіантах реалізації, дисперсійний полімер вибирають з ПВП-ВА, співполімера метилакрилової кислоти і метилметакрилату, ГПМЦФ і ЦАФ, і їх сумішей. У деяких варіантах реалізації, дисперсійний полімер вибирають з ПВП-ВА, співполімера метилакрилової кислоти і метилметакрилату, ГПМЦФ і ЦАФ. У деяких варіантах реалізації, дисперсійний полімер вибирають з ПВП-ВА, Eudragit® L100, ГПМЦФ Н-55 і ЦАФ, і їх сумішей. У деяких варіантах реалізації, дисперсійний полімер вибирають з ПВП-ВА, Eudragit® L100, ГПМЦФ Н-55 і ЦАФ.

[00045] У деяких варіантах реалізації, дисперсійний полімер є ПВП-ВА.

[00046] У деяких варіантах реалізації, дисперсійний полімер є співполімером метилакрилової кислоти і метилметакрилату. У деяких варіантах реалізації, дисперсійний полімер є Eudragit®. У деяких варіантах реалізації, дисперсійний полімер є Eudragit® L100.

[00047] У деяких варіантах реалізації, дисперсійний полімер є ГПМЦФ. У деяких варіантах реалізації, дисперсійний полімер є ГПМЦФ Н-55.

[00048] У деяких варіантах реалізації, дисперсійний полімер є ЦАФ.

[00049] У деяких варіантах реалізації, дисперсійний полімер є ГПМЦАС. У деяких варіантах реалізації, дисперсійний полімер є ГПМЦАС марки М.

[00050] У деяких варіантах реалізації, дисперсійний полімер бажано є нейтральним або основним. У деяких варіантах реалізації, дисперсійний полімер вибирають з ПВП-ВА і ГПМЦ. У деяких варіантах реалізації, дисперсійний полімер є ГПМЦ.

[00051] Прийнятні розчинники є розчинниками або сумішами розчинників, в яких достатньою мірою є розчинними і N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)хіназолін-4,6-діамін і дисперсійний полімер (розчинність складає більше 1 мг/мл). Може бути використана суміш розчинників, якщо для кожного з компонентів (тобто N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)хіназолін-4,6-діаміна і дисперсійного полімеру) необхідні різні розчинники для досягнення заданої розчинності. Розчинник може бути летким з температурою кипіння 150 °C або менше. Крім того, розчинник має бути відносно низькотоксичним і повинен видалятися з дисперсії до рівня, допустимого керівництвом Міжнародного комітету з гармонізації ("ICH"). Для видалення розчинника до такого рівня може знадобитись подальша стадія переробки, така як висушування на стелажах. Приклади прийнятних розчинників включають, але не обмежуючись цим, спирти, такі як метанол ("MeOH"), етанол ("EtOH"), н-пропанол, ізопропанол ("IPA") і бутанол; кетон, такі як ацетон, метилетилкетон ("MEK") і метил-

ізобутилкетон; складні ефіри, такі як етилацетат ("ЕА") і пропілацетат; і різні інші розчинники, такі як тетрагідрофуран ("ТГФ"), ацетонітрил ("ACN"), метиленхлорид, толуол і 1,1,1-трихлоретан. Можуть бути використані менш леткі розчинники, такі як диметилацетат або диметилсульфоксид ("ДМСО"). Також можуть бути використані суміші розчинників з водою, за умови, що вказаний полімер і N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)хіназолін-4,6-діамін є досить розчинними для можливості практичного здійснення процесу розпилювального висушування. Як правило, через гідрофобну природу слабкорозчинних ліків, можуть бути використані неводні розчинники, що означає, що вказаний розчинник містить менше, ніж близько 10 мас. % води.

[00052] У деяких варіантах реалізації, прийнятний розчинник вибирають з MeOH і ТГФ, і їх сумішей. У деяких варіантах реалізації, прийнятний розчинник є системою розчинників MeOH:ТГФ із співвідношенням близько 1:3. У деяких варіантах реалізації, прийнятний розчинник є системою розчинників MeOH:ТГФ із співвідношенням 1:3.

[00053] У деяких варіантах реалізації, прийнятний розчинник вибирають з MeOH, ТГФ і води, і їх сумішей. У деяких варіантах реалізації, прийнятний розчинник вибирають з MeOH, ТГФ і води. У деяких варіантах реалізації, прийнятний розчинник є системою розчинників ТГФ:MeOH:вода із співвідношенням близько 80:10:10. У деяких варіантах реалізації, прийнятний розчинник є системою розчинників ТГФ:MeOH:вода із співвідношенням 80:10:10. У деяких варіантах реалізації, прийнятний розчинник є системою розчинників ТГФ:MeOH:вода із співвідношенням близько 82:8:10. У деяких варіантах реалізації, прийнятний розчинник є системою розчинників ТГФ:MeOH:вода із співвідношенням 82:8:10. У деяких варіантах реалізації, прийнятний розчинник є системою розчинників ТГФ:MeOH:вода із співвідношенням близько 82,2:8,2:9,6. У деяких варіантах реалізації, прийнятний розчинник є системою розчинників ТГФ:MeOH:вода із співвідношенням 82,2:8,2:9,6.

[00054] У деяких варіантах реалізації, кількість N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)хіназолін-4,6-діаміна у твердій дисперсії варіюється від близько 0,1 % до близько 70 % по масі відносно дисперсійного полімеру. У деяких варіантах реалізації, кількість N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)хіназолін-4,6-діаміна у твердій дисперсії варіюється від 0,1 % до 70 % по масі відносно дисперсійного полімеру.

[00055] У деяких варіантах реалізації, кількість N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)хіназолін-4,6-діаміна у твердій дисперсії варіюється від близько 1 % до близько 60 % по масі відносно дисперсійного полімеру. У деяких варіантах реалізації, кількість N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)хіназолін-4,6-діаміна у твердій дисперсії варіюється від 1 % до 60 % по масі відносно дисперсійного полімеру.

[00056] У деяких варіантах реалізації, кількість N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)хіназолін-4,6-діаміна у твердій дисперсії варіюється від близько 5 % до близько 60 % по масі відносно дисперсійного полімеру. У деяких варіантах реалізації, кількість N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)хіназолін-4,6-діаміна у твердій дисперсії варіюється від 5 % до 60 % по масі відносно дисперсійного полімеру.

[00057] У деяких варіантах реалізації, кількість N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)хіназолін-4,6-діаміна у твердій дисперсії варіюється від близько 55 % до близько 65 % по масі відносно дисперсійного полімеру. У деяких варіантах реалізації, кількість N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)хіназолін-4,6-діаміна у твердій дисперсії варіюється від 55 % до 65 % по масі відносно дисперсійного полімеру. У деяких варіантах реалізації, кількість N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)хіназолін-4,6-діаміна у твердій дисперсії складає близько 60 % по масі відносно дисперсійного полімеру. У деяких варіантах реалізації, кількість N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)хіназолін-4,6-діаміна у твердій дисперсії складає 60 % по масі відносно дисперсійного полімеру.

[00058] У деяких варіантах реалізації, кількість N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)хіназолін-4,6-діаміна у твердій дисперсії варіюється від близько 25 % до близько 35 % по масі відносно дисперсійного полімеру. У деяких варіантах реалізації, кількість N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)хіназолін-4,6-діаміна у твердій дисперсії варіюється від 25 % до 35 % по масі відносно дисперсійного полімеру. У деяких варіантах реалізації, кількість



N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)хіназолін-4,6-діаміна у твердій дисперсії складає близько 30 % по масі відносно дисперсійного полімеру. У деяких варіантах реалізації, кількість N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)хіназолін-4,6-діаміна у твердій дисперсії складає 30 % по масі відносно дисперсійного полімеру.

[00059] У деяких варіантах реалізації, кількість N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)хіназолін-4,6-діаміна у твердій дисперсії варіюється від близько 45 % до близько 55 % по масі відносно дисперсійного полімеру. У деяких варіантах реалізації, кількість N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)хіназолін-4,6-діаміна у твердій дисперсії варіюється від 45 % до 55 % по масі відносно дисперсійного полімеру. У деяких варіантах реалізації, кількість N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)хіназолін-4,6-діаміна у твердій дисперсії складає близько 50 % по масі відносно дисперсійного полімеру. У деяких варіантах реалізації, кількість N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)хіназолін-4,6-діаміна у твердій дисперсії складає 50 % по масі відносно дисперсійного полімеру.

[00060] У деяких варіантах реалізації, тверда дисперсія є аморфною твердою дисперсією.

[00061] В іншому варіанті реалізації представлена фармацевтична композиція, що містить тверду дисперсію N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)хіназолін-4,6-діаміна і дисперсійного полімеру, і носій або допоміжна речовина.

[00062] Прийнятні носії і допоміжні речовини добре відомі спеціалістам у даній області і детально описані, наприклад, у книгах Ansel, Howard C., et al., Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. Філадельфія: Липпінкотт, Williams & Wilkins, 2004 г.; Gennaro, Alfonso R., et al. Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Філадельфія: Липпінкотт, Williams & Wilkins, 2000 г.; і Rowe, Raymond C. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Чикаго, Pharmaceutical Press, 2005 р.

[00063] Фармацевтичні композиції також можуть містити один або більше додаткових компонентів, таких як буфери, диспергуючі агенти, поверхнево-активні речовини, зволожуючі агенти, змащуючі агенти, емульгатори, суспендуючі засоби, консерванти, антиоксиданти, матуючі засоби, гліданти, технологічні добавки, барвники, підсолоджувачі, віддушки, ароматизатори, розчинники і інші відомі добавки для отримання простих форм ліків, тобто сполуки, описаної в цьому документі, або її фармацевтичної композиції, або добавки у виробництві фармацевтичного продукту, тобто лікарського засобу (дивися Ansel; Gennaro; і Rowe вище). Компоненти фармацевтичної композиції мають бути фармацевтично прийнятними.

[00064] У деяких варіантах реалізації представлена фармацевтична композиція, що містить:

(a) від близько 1 до близько 70 мас. % N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)хіназолін-4,6-діаміна;

(b) від близько 0,1 до близько 20 мас. % засоби для покращення розпадаємості пігулок;

(c) від близько 0,1 до близько 25 мас. % осмогену;

(d) від близько 0,1 до близько 10 мас. % гліданту;

(e) від близько 0,1 до близько 10 мас. % змащуючої речовини; і

(f) від близько 0,1 до близько 25 мас. % зв'язуючої речовини / розчинника.

У наступному варіанті реалізації, фармацевтична композиція містить:

(a) від 1 до 70 мас. % N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)хіназолін-4,6-діаміна;

(b) від 0,1 до 20 мас. % засобу для покращення розпадаємості пігулок;

(c) від 0,1 до 25 мас. % осмогену;

(d) від 0,1 до 10 мас. % гліданту;

(e) від 0,1 до 10 мас. % змащуючої речовини; і

(f) від 0,1 до 25 мас. % зв'язуючої речовини / розчинника.

[00065] У деяких варіантах реалізації представлена фармацевтична композиція, що містить: (a) від близько 25 до близько 60 мас. % N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)хіназолін-4,6-діаміна;

(b) від близько 5 до близько 15 мас. % засобу для покращення розпадаємості пігулок;

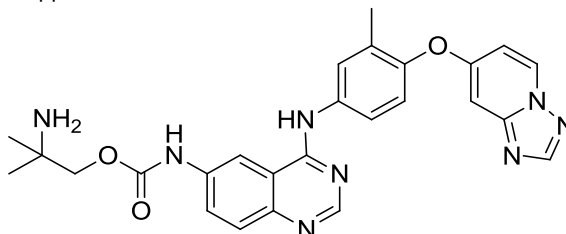
(c) від близько 15 до близько 25 мас. % осмогену;

(d) від близько 0,1 до близько 3 мас. % гліданту;

(e) від близько 0,1 до близько 3 мас. % змащуючої речовини; і

- (f) від близько 10 до близько 25 мас. % зв'язуючої речовини / розчинника.  
У наступному варіанті реалізації, фармацевтична композиція містить:
- (a) від 25 до 60 мас. % N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)хіназолін-4,6-діаміна;
- 5 (b) від 5 до 15 мас. % засобу для покращення розпадаємості пігулок;  
(c) від 15 до 25 мас. % осмогену;  
(d) від 0,1 до 3 мас. % гліданту;  
(e) від 0,1 до 3 мас. % змащуючої речовини; і  
(f) від 10 до 25 мас. % зв'язуючої речовини / розчинника.
- 10 [00066] У деяких варіантах реалізації представлена фармацевтична композиція, що містить:  
(a) від близько 40 до близько 60 мас. % N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)хіназолін-4,6-діаміна;  
(b) від близько 5 до близько 15 мас. % засобу для покращення розпадаємості пігулок;  
(c) від близько 15 до близько 25 мас. % осмогену;
- 15 (d) від близько 0,1 до близько 3 мас. % гліданту;  
(e) від близько 0,1 до близько 3 мас. % змащуючої речовини; і  
(f) від близько 10 до близько 25 мас. % зв'язуючої речовини / розчинника.  
У наступному варіанті реалізації, фармацевтична композиція містить:
- (a) від 40 до 60 мас. % N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)хіназолін-4,6-діаміна;
- 20 (b) від 5 до 15 мас. % засоби для покращення розпадаємості пігулок;  
(c) від 15 до 25 мас. % осмогену;  
(d) від 0,1 до 3 мас. % гліданту;  
(e) від 0,1 до 3 мас. % змащуючої речовини; і
- 25 (f) від 10 до 25 мас. % зв'язуючої речовини / розчинника.  
[00067] У деяких варіантах реалізації представлена фармацевтична композиція, що містить:
- (a) від близько 1 до близько 70 мас. % N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)хіназолін-4,6-діаміна;  
(b) від близько 0,1 до близько 20 мас. % засобу для покращення розпадаємості пігулок;
- 30 (c) від близько 0,1 до близько 25 мас. % осмогену;  
(d) від близько 0,1 до близько 10 мас. % гліданту;  
(e) від близько 0,1 до близько 10 мас. % змащуючої речовини; і  
(f) від близько 0,1 до близько 25 мас. % наповнювача.  
У наступному варіанті реалізації, фармацевтична композиція містить:
- 35 (a) від 1 до 70 мас. % N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)хіназолін-4,6-діаміна;  
(b) від 0,1 до 20 мас. % засобу для покращення розпадаємості пігулок;  
(c) від 0,1 до 25 мас. % осмогену;
- 40 (d) від 0,1 до 10 мас. % гліданту;  
(e) від 0,1 до 10 мас. % змащуючої речовини; і  
(f) від 0,1 до 25 мас. % наповнювача.  
[00068] У деяких варіантах реалізації представлена фармацевтична композиція, що містить:
- (a) від близько 25 до близько 60 мас. % N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)хіназолін-4,6-діаміна;
- 45 (b) від близько 1 до близько 10 мас. % засобу для покращення розпадаємості пігулок;  
(c) від близько 15 до близько 25 мас. % осмогену;  
(d) від близько 0,1 до близько 3 мас. % гліданту;  
(e) від близько 0,1 до близько 3 мас. % змащуючої речовини; і  
(f) від близько 10 до близько 25 мас. % наповнювача.
- 50 У наступному варіанті реалізації, фармацевтична композиція містить:  
(a) від 25 до 60 мас. % N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)хіназолін-4,6-діаміна;  
(b) від 1 до 10 мас. % засобу для покращення розпадаємості пігулок;
- 55 (c) від 15 до 25 мас. % осмогену;  
(d) від 0,1 до 3 мас. % гліданту;  
(e) від 0,1 до 3 мас. % змащуючої речовини; і  
(f) від 10 до 25 мас. % наповнювача.  
[00069] У деяких варіантах реалізації представлена фармацевтична композиція, що містить:
- (a) від близько 40 до близько 60 мас. % N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)хіназолін-4,6-діаміна;
- 60

- (b) від близько 1 до близько 10 мас. % засобу для покращення розпадаємості пігулок;  
 (c) від близько 15 до близько 25 мас. % осмогену;  
 (d) від близько 0,1 до близько 3 мас. % гліданту;  
 (e) від близько 0,1 до близько 3 мас. % змащуючої речовини; і  
 5 (f) від близько 10 до близько 25 мас. % наповнювача.  
 У наступному варіанті реалізації, фармацевтична композиція містить:  
 (a) від 40 до 60 мас. % N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)хіназолін-4,6-діаміна;  
 (b) від 1 до 10 мас. % засобу для покращення розпадаємості пігулок;  
 10 (c) від 15 до 25 мас. % осмогену;  
 (d) від 0,1 до 3 мас. % гліданту;  
 (e) від 0,1 до 3 мас. % змащуючої речовини; і  
 (f) від 10 до 25 мас. % наповнювача.  
 [00070] У деяких варіантах реалізації, осмоген вибирають з NaCl і KCl, і їх сумішей.  
 15 [00071] У деяких варіантах реалізації, змащуючою речовиною є стеарат магнію.  
 [00072] У деяких варіантах реалізації, глідант є колоїдним діоксидом кремнію.  
 [00073] У деяких варіантах реалізації, зв'язуюча речовина / розчинник є мікрокристалічною целюлозою. У деяких варіантах реалізації, зв'язуюча речовина / розчинник діє одночасно як зв'язуюча речовина і розчинник.  
 20 [00074] У деяких варіантах реалізації, зв'язуюча речовина є мікрокристалічною целюлозою.  
 [00075] У деяких варіантах реалізації, розчинник є мікрокристалічною целюлозою.  
 [00076] У деяких варіантах реалізації, наповнювач є лактозою.  
 [00077] У деяких варіантах реалізації, засіб для покращення розпадаємості пігулок вибирають з кросповідона і бікарбонату натрію ( $\text{NaHCO}_3$ ), і їх сумішей. У деяких варіантах реалізації, засіб для покращення розпадаємості пігулок вибирають з кросповідона і бікарбонату натрію. У деяких варіантах реалізації, засіб для покращення розпадаємості пігулок є бікарбонатом натрію. У деяких варіантах реалізації, засіб для покращення розпадаємості пігулок є кросповідоном.  
 25 [00078] У деяких варіантах реалізації, композиція містить бікарбонат натрію. N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)хіназолін-4,6-діамін може повільно розкладатися, за допомогою гідролізу або іншими способами, до карбаматної домішки:



- Бікарбонат натрію сприяє уповільненню такого розкладання до карбаматної домішки.  
 35 Бікарбонат натрію також сприяє забезпеченню рівномірного руйнування пігулки при дії різних вологих умов на вказані пігулки.  
 [00079] У деяких варіантах реалізації представлена фармацевтична композиція, що містить:  
 (a) N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)хіназолін-4,6-діамін; і  
 40 (b) бікарбонат натрію.  
 [00080] У деяких варіантах реалізації представлена фармацевтична композиція, що містить:  
 (a) від близько 1 до близько 70 мас. % N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)хіназолін-4,6-діаміна; і  
 (b) від близько 0,1 до близько 30 мас. % бікарбонату натрію.  
 45 У наступному варіанті реалізації, фармацевтична композиція містить:  
 (a) від 1 до 70 мас. % N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)хіназолін-4,6-діаміна; і  
 (b) від 0,1 до 30 мас. % бікарбонату натрію.  
 [00081] У деяких варіантах реалізації представлена фармацевтична композиція, що містить:  
 50 (a) від близько 1 до близько 70 мас. % N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)хіназолін-4,6-діаміна;  
 (b) від близько 0,1 до близько 30 мас. % бікарбонату натрію; і  
 (c) решту маси складають інші фармацевтично прийнятні допоміжні речовини і носії.

У наступному варіанті реалізації, фармацевтична композиція містить:

(a) від 1 до 70 мас. % N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)хіназолін-4,6-діаміна;

(b) від 0,1 до 30 мас. % бікарбонату натрію; і

5 (c) решту маси складають інші фармацевтично прийнятні допоміжні речовини і носії.

[00082] У деяких варіантах реалізації представлена фармацевтична композиція, що містить:

(a) від близько 25 до близько 60 мас. % N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)хіназолін-4,6-діаміна; і

(b) від близько 1 до близько 15 мас. % бікарбонату натрію.

10 У наступному варіанті реалізації, фармацевтична композиція містить:

(a) від 25 до 60 мас. % N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)хіназолін-4,6-діаміна; і

(b) від 1 до 15 мас. % бікарбонату натрію.

[00083] У деяких варіантах реалізації представлена фармацевтична композиція, що містить:

15 (a) від близько 25 до близько 60 мас. % N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)хіназолін-4,6-діаміна;

(b) від близько 1 до близько 15 мас. % бікарбонату натрію; і

(c) решту маси складають інші фармацевтично прийнятні допоміжні речовини і носії.

У наступному варіанті реалізації, фармацевтична композиція містить:

20 (a) від 25 до 60 мас. % N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)хіназолін-4,6-діаміна;

(b) від 1 до 15 мас. % бікарбонату натрію; і

(c) решту маси складають інші фармацевтично прийнятні допоміжні речовини і носії.

[00084] У деяких варіантах реалізації представлена фармацевтична композиція, що містить:

25 (a) від близько 40 до близько 60 мас. % N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)хіназолін-4,6-діаміна; і

(b) від близько 1 до близько 15 мас. % бікарбонату натрію.

У наступному варіанті реалізації, фармацевтична композиція містить:

30 (a) від 40 до 60 мас. % N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)хіназолін-4,6-діаміна; і

(b) від 1 до 15 мас. % бікарбонату натрію.

[00085] У деяких варіантах реалізації представлена фармацевтична композиція, що містить:

(a) від близько 40 до близько 60 мас. % N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)хіназолін-4,6-діаміна;

35 (b) від близько 1 до близько 15 мас. % бікарбонату натрію;

(c) решту маси складають інші фармацевтично прийнятні допоміжні речовини і носії.

У наступному варіанті реалізації, фармацевтична композиція містить:

(a) від 40 до 60 мас. % N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)хіназолін-4,6-діаміна;

40 (b) від 1 до 15 мас. % бікарбонату натрію;

(c) решту маси складають інші фармацевтично прийнятні допоміжні речовини і носії.

[00086] Фармацевтична композиція, бажано, містить терапевтично ефективну кількість N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)хіназолін-4,6-діаміна. Проте, у деяких варіантах реалізації, кожна окрема доза містить

45 частину терапевтично ефективної кількості N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)хіназолін-4,6-діаміна, таким чином, що можуть виявитись потрібними багатократні дози вказаної композиції (наприклад, для терапевтично ефективної кількості необхідні дві або більше пігулок). Тому у цій заявці при вказівці, що фармацевтична композиція містить терапевтично ефективну кількість, це означає,

50 що композиція може бути однією дозою (наприклад, однією пігулкою) або декількома дозами (наприклад, двома пігулками). У деяких варіантах реалізації, фармацевтична композиція містить від 1 до 500 мг N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)хіназолін-4,6-діаміна.

[00087] У деяких варіантах реалізації, фармацевтична композиція містить від 25 до 400 мг N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)хіназолін-4,6-діаміна.

[00088] У деяких варіантах реалізації, фармацевтична композиція містить від 100 до 300 мг N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)хіназолін-4,6-діаміна.

60 [00089] Фармацевтичні композиції, описані у цьому документі, можуть бути введені будь-

яким стандартним способом, що відповідає стану, що підлягає лікуванню. Прийнятні способи включають пероральний, парентеральний (включаючи підшкірний, внутрішньом'язовий, внутрішньовенний, внутрішньоартеріальний, внутрішньошкірний, інтратекальний і епідуральний), трансдермальний, ректальний, назальний, локальний (включаючи букальний і сублінгвальний), окулярний, вагінальний, внутрішньочеревинний, внутрішньолегеневий і інтраназальний. При необхідності парентерального введення, композиції є стерильними і знаходяться у формі розчину або суспензії, придатної для ін'єкції або інфузії.

[00090] Сполуки можуть бути введені у будь-якій стандартній формі введення, наприклад, у пігулках, порошках, капсулах, дисперсіях, суспензіях, сиропах, спреях, супозиторіях, гелях, емульсіях, пластирах і так далі.

[00091] Фармацевтичні композиції, описані у цьому документі, як правило, вводять перорально. Фармацевтичні композиції, описані у цьому документі, як правило, вводять у формі пігулки, капсулоподібної пігулки, твердої або м'якої желатинової капсули, пілюлі, гранул або суспензії.

#### СПОСОБИ ЛІКУВАННЯ ЗА ДОПОМОГОЮ СПОЛУК ЗА ЦИМ ВИНАХОДОМ

[00092] Представлені також способи лікування або попередження захворювання або стану шляхом введення фармацевтичної композиції, описаної у цьому документі. В одному варіанті реалізації, пацієнта, який є людиною, лікують фармацевтичною композицією, описаною у цьому документі, у визначеній кількості для інгібування активності ErbB2. В одному варіанті реалізації, пацієнта, який є людиною, лікують фармацевтичною композицією, описаною у цьому документі, у визначеній кількості для помітного інгібування активності ErbB2.

[00093] В іншому варіанті реалізації представлений спосіб лікування гіперпроліферативного захворювання у ссавця, що включає введення вказаному ссавцеві фармацевтичної композиції, описаної у цьому документі.

[00094] У деяких варіантах реалізації, гіперпроліферативне захворювання є раком.

[00095] В іншому варіанті реалізації представлений спосіб лікування або попередження раку у ссавця, який потребує такого лікування, при цьому вказаний спосіб включає введення вказаному ссавцеві фармацевтичної композиції, описаної у цьому документі. Рак вибирають з раку молочної залози, яєчників, шийки матки, простати, яєчок, сечостатевої системи, стравоходу, гортані, гліобластоми, нейробластоми, раку шлунку, шкіри, кератоакантоми, раку легенів, епідермоїдної карциноми, крупноклітинної карциноми, недрібноклітинного раку легенів, дрібноклітинної карциноми, аденокарциноми легенів, раку кісток, ободової кишки, аденоми, раку підшлункової залози, аденокарциноми, раку щитовидної залози, фолікулярної карциноми, недиференційованої карциноми, папілярної карциноми, семіноми, меланоми, саркоми, карциноми сечового міхура, карциноми печінки і жовчних протоків, карциноми нирок, мієлоїдних розладів, лімфоїдних розладів, раку волоскових клітин, ротової порожнини і зіву (рота), губ, язика, рота, глотки, тонкого кишковика, ободової і прямої кишки, товстого кишковика, прямої кишки, головного мозку і центральної нервової системи, хвороби Ходжкіна і лейкозу. В іншому варіанті реалізації представлено застосування фармацевтичної композиції, описаної у цьому документі, у виробництві лікарського засобу для лікування раку.

[00096] В іншому варіанті реалізації, рак є ErbB2-позитивним.

[00097] В іншому варіанті реалізації, рак вибирають з раку молочної залози, шлунку, біліарного раку, раку ободової і прямої кишки, легенів, недрібноклітинного раку легенів, раку підшлункової залози, голови і шиї, яєчників, матки і раку головного мозку.

[00098] В іншому варіанті реалізації, рак вибирають з раку молочної залози, шлунку, біліарного раку, раку ободової і прямої кишки, легенів, недрібноклітинного раку легенів, раку підшлункової залози, голови і шиї, яєчників і раку матки.

[00099] У іншому варіанті реалізації, рак вибирають з раку молочної залози, шлунку, ободової і прямої кишки, легенів і раку яєчників.

[000100] В іншому варіанті реалізації, рак вибирають з раку молочної залози, яєчників, шлунку, і раку матки.

[000101] У іншому варіанті реалізації, рак вибирають з раку молочної залози, шлунку, ободової і прямої кишки, недрібноклітинного раку легенів і раку яєчників.

[000102] У іншому варіанті реалізації, рак вибирають з раку молочної залози, легенів, підшлункової залози, ободової і прямої кишки і раку голови і шиї.

[000103] У іншому варіанті реалізації, рак є раком молочної залози.

[000104] У іншому варіанті реалізації, рак є раком шлунку.

[000105] У іншому варіанті реалізації, рак є біліарним раком.

[000106] У іншому варіанті реалізації, рак є раком ободової і прямої кишки.

[000107] У іншому варіанті реалізації, рак є раком легенів.

[000108] У іншому варіанті реалізації, рак є недрібноклітинним раком легенів.

[000109] У іншому варіанті реалізації, рак є раком підшлункової залози.

[000110] У іншому варіанті реалізації, рак є раком голови і шиї.

[000111] У іншому варіанті реалізації, рак є раком яєчників.

5 [000112] У іншому варіанті реалізації, рак є раком матки.

[000113] У іншому варіанті реалізації, рак є раком головного мозку.

[000114] У іншому варіанті реалізації представлений спосіб лікування або попередження захворювання або розладу, модульованого ErbB2, що включає введення ссавцеві, який потребує такого лікування, ефективної кількості фармацевтичної композиції, описаної у цьому документі. Приклади таких захворювань і розладів включають, але не обмежуючись цим, рак.

10 [000115] У іншому варіанті реалізації представлено застосування фармацевтичної композиції, описаної у цьому документі, у виробництві лікарського засобу для лікування раку.

[000116] У іншому варіанті реалізації представлені тверді дисперсії, описані у цьому документі, для лікування захворювання. У наступному варіанті реалізації, захворювання є гіперпроліферативним захворюванням. У наступному варіанті реалізації, гіперпроліферативне захворювання є раком.

[000117] У іншому варіанті реалізації представлені фармацевтичні композиції, описані у цьому документі, для лікування захворювання. У наступному варіанті реалізації, захворювання є гіперпроліферативним захворюванням. У наступному варіанті реалізації, гіперпроліферативне захворювання є раком.

#### ПРИКЛАДИ

[000118] В ілюстративних цілях включені наступні Приклади. Проте слід розуміти, що ці Приклади не обмежують цей винахід і мають на увазі лише спосіб практичного здійснення цього винаходу. Спеціалістам у даній області зрозуміло, що описані хімічні реакції можуть бути легко адаптовані для отримання сполук, описаних у цьому документі, а альтернативні способи отримання цих сполук мають на увазі такими, що входять у рамки цього винаходу. Наприклад, синтез сполук, описаних у цьому документі, може бути успішно здійснений з використанням модифікацій, зрозумілих спеціалістам у даній області, наприклад, відповідного захисту інтерферуючих груп, з використанням інших прийнятних реагентів, відомих у даній області, але відмінних від описаних реагентів, та/або виконанням стандартних модифікацій умов реакції. Альтернативно, інші реакції, описані у цьому документі, або відомі у даній області, можуть знайти застосування для отримання сполук, описаних у цьому документі. Спеціалістам у даній області зрозуміло також, що описані тверді дисперсії і композиції можуть бути легко адаптовані для отримання інших дисперсій і композицій, і альтернативні способи для отримання цих дисперсій і композицій, а також альтернативні композиції мають на увазі такими, що входять у рамки цього винаходу.

#### Приклад 1

30 % Тверда дисперсія з використанням ПВП-ВА

[000119] Приготували тверду дисперсію, що містить 30 масових відсотків N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)хіназолін-4,6-діаміна і ПВП-ВА, використовуючи розпилювальну міні-сушарку Buchi B-290. Тверду дисперсію висушували розпилюванням з системи розчинників MeOH:ТГФ (1:3), з концентрацією розпилюваного розчину 5 %, з температурою на вході 100 °C і із швидкістю 22 мл/хв., із швидкістю потоку висушуючого газу 35 м<sup>3</sup>/год., тиском сопла 80 psig, швидкістю потоку газу у соплі 0,66 м<sup>3</sup>/год. і використовуючи сопло типу 1,5 мм. Вторинне висушування дисперсії виконували при 40 °C під вакуумом протягом близько 16 годин. У результаті розпилювального висушування отримали 19,6 г (вихід 87,7 %). Результати фізико-хімічного аналізу представлені у Таблиці 1. Діаграма РПД представлена на Фігурі 1. Аналіз залишкового розчинника показав, що у дисперсії міститься менше 0,5 % ТГФ і відсутні кількості MeOH, що можна виявити.

[000120] Перевірку розчинності виконували при рН 6,5 у фосфатному буфері. Тверду дисперсію суспендували в Н<sub>2</sub>О і додавали безпосередньо у буферний розчин при 37 °C. Профіль розчинення зчитували протягом періоду близько 240 хвилин. Результати представлені на Фігурі 2. Стах і площа під кривою (AUC) для всіх часток ліків (колоїдних + вільних) склали 63,46 мкг/мл і 245,05 мкг/мл\*год., відповідно. Стах і AUC для вільних часток ліків склали 52,50 мкг/мл і 204,12 мкг/мл\*год., відповідно.

#### Приклад 2

30 % Тверда дисперсія з використанням Eudragit

[000121] Приготували тверду дисперсію, що містить 30 масових відсотків N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)хіназолін-4,6-діаміна і Eudragit L100, використовуючи розпилювальну міні-сушарку Buchi B-

290. Тверду дисперсію висушували розпилюванням з системи розчинників MeOH:ТГФ (1:3), з концентрацією розпилюваного розчину 5 %, з температурою на вході 100 °C і із швидкістю 22 мл/хв., із швидкістю потоку висушуючого газу 35 м<sup>3</sup>/год., тиском сопла 80 psig, швидкістю потоку газу у соплі 0,66 м<sup>3</sup>/год. і використовуючи сопло типа 1,5 мм. Вторинне висушування дисперсії виконували при 40 °C під вакуумом протягом близько 16 годин. У результаті розпилювального висушування отримали 18,6 г (вихід 82,7 %). Результати фізико-хімічного аналізу представлені у Таблиці 1. Діаграма РПД представлена на Фігурі 1. Аналіз залишкового розчинника показав, що у дисперсії міститься близько 4,5 % ТГФ і відсутні кількості MeOH, що можна виявити.

[000122] Перевірку розчинності виконували при pH 6,5 у фосфатному буфері. Тверду дисперсію суспендували в H<sub>2</sub>O і додавали безпосередньо у буферний розчин при 37 °C. Профіль розчинення зчитували протягом періоду близько 240 хвилин. Результати представлені на Фігурі 3. Стах і площа під кривою (AUC) для всіх часток ліків (колоїдних + вільних) склали 22,70 мкг/мл і 71,06 мкг/мл\*год., відповідно. Стах і AUC для вільних часток ліків склали 9,26 мкг/мл і 35,49 мкг/мл\*год., відповідно.

#### Приклад 3

30 % Тверда дисперсія з використанням ГПМЦФ

[000123] Приготували тверду дисперсію, що містить 30 масових відсотків N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)хіназолін-4,6-діаміна і ГПМЦФ H-55, використовуючи розпилювальну міні-сушарку Buchi B-290. Тверду дисперсію висушували розпилюванням з системи розчинників MeOH:ТГФ (1:3), з концентрацією розпилюваного розчину 5 %, з температурою на вході 100 °C і із швидкістю 22 мл/хв., із швидкістю потоку висушуючого газу 35 м<sup>3</sup>/год., тиском сопла 80 psig, швидкістю потоку газу у соплі 0,66 м<sup>3</sup>/год. і використовуючи сопло типа 1,5 мм. Вторинне висушування дисперсії виконували при 40 °C під вакуумом протягом близько 16 годин. У результаті розпилювального висушування отримали 20,3 г (вихід 90,3 %). Результати фізико-хімічного аналізу представлені у Таблиці 1. Діаграма РПД представлена на Фігурі 1. Аналіз залишкового розчинника показав, що у дисперсії міститься менше 0,5 % ТГФ і відсутні кількості MeOH, що можна виявити.

[000124] Перевірку розчинності виконували при pH 6,5 у фосфатному буфері. Тверду дисперсію суспендували в H<sub>2</sub>O і додавали безпосередньо у буферний розчин при 37 °C. Профіль розчинення зчитували протягом періоду близько 240 хвилин. Результати представлені на Фігурі 4. Стах і площа під кривою (AUC) для всіх часток ліків (колоїдних + вільних) склали 25,00 мкг/мл і 96,66 мкг/мл\*год., відповідно. Стах і AUC для вільних часток ліків склали 16,15 мкг/мл і 56,81 мкг/мл\*год., відповідно.

#### Приклад 4

30 % Тверда дисперсія з використанням ЦАФ

[000125] Приготували тверду дисперсію, що містить 30 масових відсотків N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)хіназолін-4,6-діаміна і ЦАФ, використовуючи розпилювальну міні-сушарку Buchi B-290. Тверду дисперсію висушували розпилюванням з системи розчинників MeOH:ТГФ (1:3), з концентрацією розпилюваного розчину 5 %, з температурою на вході 100 °C і із швидкістю 22 мл/хв., із швидкістю потоку висушуючого газу 35 м<sup>3</sup>/год., тиском сопла 80 psig, швидкістю потоку газу у соплі 0,66 м<sup>3</sup>/год. і використовуючи сопло типа 1,5 мм. Вторинне висушування дисперсії виконували при 40 °C під вакуумом протягом близько 16 годин. У результаті розпилювального висушування отримали 20,0 г (вихід 90,4 %). Результати фізико-хімічного аналізу представлені у Таблиці 1. Діаграма РПД представлена на Фігурі 1. Аналіз залишкового розчинника показав, що у дисперсії міститься менше 0,5 % ТГФ і відсутні кількості MeOH, що можна виявити.

[000126] Перевірку розчинності виконували при pH 6,5 у фосфатному буфері. Тверду дисперсію суспендували в H<sub>2</sub>O і додавали безпосередньо у буферний розчин при 37 °C. Профіль розчинення зчитували протягом періоду близько 240 хвилин. Результати представлені на Фігурі 5. Стах і площа під кривою (AUC) для всіх часток ліків (колоїдних + вільних) склали 11,62 мкг/мл і 36,69 мкг/мл\*год., відповідно. Стах і AUC для вільних часток ліків склали 5,64 мкг/мл і 20,58 мкг/мл\*год., відповідно.

#### Приклад 5

30 % Тверда дисперсія з використанням ГПМЦАС

[000127] Приготували тверду дисперсію, що містить 30 масових відсотків N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)хіназолін-4,6-діаміна і ГПМЦАС марки М, використовуючи розпилювальну міні-сушарку Buchi B-290. Тверду дисперсію висушували розпилюванням з системи розчинників MeOH:ТГФ (1:3), з концентрацією розпилюваного розчину 5 %, з температурою на вході 80 °C і із швидкістю 35 мл/хв., із швидкістю потоку висушуючого газу 40 м<sup>3</sup>/год., тиском сопла 80 psig, швидкістю потоку

газу у соплі 0,66 м<sup>3</sup>/год. і використовуючи сопло типа 1,5 мм. Вторинне висушування дисперсії виконували при 40 °С під вакуумом протягом близько 16 годин. У результаті розпилювального висушування отримали 163,19 г (вихід 48,3 %). Результати фізико-хімічного аналізу представлені у Таблиці 1. Діаграма РПД представлена на Фігурі 1. Аналіз залишкового розчинника показав, що у дисперсії міститься менше 0,5 % ТГФ і відсутні кількості MeOH, що можна виявити.

[000128] Перевірку розчинності виконували при pH 6,5 у фосфатному буфері. Тверду дисперсію суспендували в H<sub>2</sub>O і додавали безпосередньо у буферний розчин при 37 °С. Профіль розчинення зчитували протягом періоду близько 240 хвилин. Результати представлені на Фігурі 6. Стах і площа під кривою (AUC) для всіх часток ліків (колоїдних + вільних) склали 19,04 мкг/мл і 68,09 мкг/мл\*год., відповідно. Стах і AUC для вільних часток ліків склали 13,50 мкг/мл і 51,74 мкг/мл\*год., відповідно.

Таблиця 1

Приклад	Полімер	АФІ: Полімер	ВЕРХ (% площі)	Тст (°С)	ТГА мас. втрати (%)	% ТГФ (мас./мас.)	Гігроскопічність (мас. % зміна при відн.вол. 80 %)
Контроль			99,39		4,9		<1 %
1	ПВП-ВА	3:7	99,45	117	2,3	0,5	14,4
2	Eudragit L100	3:7	98,63	116	5,9	4,5	7,5
3	ГПМЦФ Н-55	3:7	97,30	149	1,7	0,3	7,5
4	ЦАФ	3:7	95,45	179	1,9	0,5	7,8
5	ГПМЦФС	3:7		113	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.

#### Приклад 6

60 % Тверда дисперсія з використанням ПВП-ВА

[000129] Приготували тверду дисперсію, що містить 60 масових відсотків N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)хіназолін-4,6-діаміна і ПВП-ВА, використовуючи розпилювальну міні-сушарку Buchi B-290. Тверду дисперсію висушували розпилюванням з системи розчинників MeOH:ТГФ (1:3), з концентрацією розпилюваного розчину 5 %, з температурою на вході 80 °С і із швидкістю 35 мл/хв., із швидкістю потоку висушуючого газу 40 м<sup>3</sup>/год., тиском сопла 80 psig, швидкістю потоку газу у соплі 0,66 м<sup>3</sup>/год. і використовуючи сопло типа 1,5 мм. Вторинне висушування дисперсії виконували при 40 °С під вакуумом протягом близько 16 годин. У результаті розпилювального висушування отримали 135,0 мг (вихід 88,2 %). Діаграма РПД представлена на Фігурі 7.

[000130] Перевірку розчинності виконували при pH 6,5 у фосфатному буфері. Тверду дисперсію суспендували в H<sub>2</sub>O і додавали безпосередньо у буферний розчин при 37 °С. Профіль розчинення зчитували протягом періоду близько 240 хвилин. Результати представлені на Фігурі 8. Стах і площа під кривою (AUC) для всіх часток ліків (колоїдних + вільних) склали 34,80 мкг/мл і 133,76 мкг/мл\*год., відповідно. Стах і AUC для вільних часток ліків склали 21,88 мкг/мл і 84,43 мкг/мл\*год., відповідно.

#### Приклад 7

60 % Тверда дисперсія з використанням Eudragit

[000131] Приготували тверду дисперсію, що містить 60 масових відсотків N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)хіназолін-4,6-діаміна і Eudragit L100, використовуючи розпилювальну міні-сушарку Buchi B-290. Тверду дисперсію висушували розпилюванням з системи розчинників MeOH:ТГФ (1:3), з концентрацією розпилюваного розчину 5 %, з температурою на вході 80 °С і із швидкістю 35 мл/хв., із швидкістю потоку висушуючого газу 40 м<sup>3</sup>/год., тиском сопла 80 psig, швидкістю потоку газу у соплі 0,66 м<sup>3</sup>/год. і використовуючи сопло типа 1,5 мм. Вторинне висушування дисперсії виконували при 40 °С під вакуумом протягом близько 16 годин. У результаті розпилювального висушування отримали 88,1 мг (вихід 52,4 %). Діаграма РПД представлена на Фігурі 7.

[000132] Перевірку розчинності виконували при pH 6,5 у фосфатному буфері. Тверду дисперсію суспендували в H<sub>2</sub>O і додавали безпосередньо у буферний розчин при 37 °С. Профіль розчинення зчитували протягом періоду близько 240 хвилин. Результати представлені на Фігурі 9. Стах і площа під кривою (AUC) для всіх часток ліків (колоїдних + вільних) склали 26,82 мкг/мл і 84,49 мкг/мл\*год., відповідно. Стах і AUC для вільних часток ліків склали 9,85 мкг/мл і 34,89 мкг/мл\*год., відповідно.

#### Приклад 8



60 % Тверда дисперсія з використанням ГПМЦФ

[000133] Приготували тверду дисперсію, що містить 60 масових відсотків N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)хіназолін-4,6-діаміна і ГПМЦФ Н-55, використовуючи розпилювальну міні-сушарку Buchi B-290. Тверду дисперсію висушували розпилюванням з системи розчинників MeOH:ТГФ (1:3), з концентрацією розпилюваного розчину 5 %, з температурою на вході 80 °C і із швидкістю 35 мл/хв., із швидкістю потоку висушуючого газу 40 м<sup>3</sup>/год., тиском сопла 80 psig, швидкістю потоку газу у соплі 0,66 м<sup>3</sup>/год. і використовуючи сопло типа 1,5 мм. Вторинне висушування дисперсії виконували при 40 °C під вакуумом протягом близько 16 годин. У результаті розпилювального висушування отримали 98,0 мг (вихід 58,0 %). Діаграма РПД представлена на Фігурі 7.

[000134] Перевірку розчинності виконували при pH 6,5 у фосфатному буфері. Тверду дисперсію суспендували в H<sub>2</sub>O і додавали безпосередньо у буферний розчин при 37 °C. Профіль розчинення зчитували протягом періоду близько 240 хвилин. Результати представлені на Фігурі 10. Стах і AUC для всіх часток ліків (колоїдних + вільних) склали 32,21 мкг/мл і 38,28 мкг/мл\*год., відповідно. Стах і AUC для вільних часток ліків склали 9,96 мкг/мл і 38,28 мкг/мл\*год., відповідно.

Приклад 9

60 % Тверда дисперсія з використанням ЦАФ

[000135] Приготували тверду дисперсію, що містить 60 масових відсотків N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)хіназолін-4,6-діаміна і ЦАФ, використовуючи розпилювальну міні-сушарку Buchi B-290. Тверду дисперсію висушували розпилюванням з системи розчинників MeOH:ТГФ (1:3), з концентрацією розпилюваного розчину 5 %, з температурою на вході 80 °C і із швидкістю 35 мл/хв., із швидкістю потоку висушуючого газу 40 м<sup>3</sup>/год., тиском сопла 80 psig, швидкістю потоку газу у соплі 0,66 м<sup>3</sup>/год. і використовуючи сопло типа 1,5 мм. Вторинне висушування дисперсії виконували при 40 °C під вакуумом протягом близько 16 годин. У результаті розпилювального висушування отримали 74,9 г (вихід 44,6 %). Діаграма РПД представлена на Фігурі 7.

[000136] Перевірку розчинності виконували при pH 6,5 у фосфатному буфері. Тверду дисперсію суспендували в H<sub>2</sub>O і додавали безпосередньо у буферний розчин при 37 °C. Профіль розчинення зчитували протягом періоду близько 240 хвилин. Результати представлені на Фігурі 11. Стах і площа під кривою (AUC) для всіх часток ліків (колоїдних + вільних) склали 51,98 мкг/мл і 144,91 мкг/мл\*год., відповідно. Стах і AUC для вільних часток ліків склали 15,07 мкг/мл і 59,69 мкг/мл\*год., відповідно.

Приклад 10

60 % Тверда дисперсія з використанням ГПМЦАС

[000137] Приготували тверду дисперсію, що містить 60 масових відсотків N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)хіназолін-4,6-діаміна і ГПМЦАС марки М, використовуючи розпилювальну міні-сушарку Buchi B-290. Тверду дисперсію висушували розпилюванням з системи розчинників MeOH:ТГФ (1:3), з концентрацією розпилюваного розчину 5 %, з температурою на вході 80 °C і із швидкістю 35 мл/хв., із швидкістю потоку висушуючого газу 40 м<sup>3</sup>/год., тиском сопла 80 psig, швидкістю потоку газу у соплі 0,66 м<sup>3</sup>/год. і використовуючи сопло типа 1,5 мм. Вторинне висушування дисперсії виконували при 40 °C під вакуумом протягом близько 16 годин. У результаті розпилювального висушування отримали 113,3 мг (вихід 67,2 %). Діаграма РПД представлена на Фігурі 7.

[000138] Перевірку розчинності виконували при pH 6,5 у фосфатному буфері. Тверду дисперсію суспендували в H<sub>2</sub>O і додавали безпосередньо у буферний розчин при 37 °C. Профіль розчинення зчитували протягом періоду близько 240 хвилин. Результати представлені на Фігурі 12. Стах і площа під кривою (AUC) для всіх часток ліків (колоїдних + вільних) склали 26,45 мкг/мл і 96,21 мкг/мл\*год., відповідно. Стах і AUC для вільних часток ліків склали 10,96 мкг/мл і 42,83 мкг/мл\*год., відповідно.

Приклад 11

50 % Тверда дисперсія з використанням ПВП-ПА

[000139] Приготували тверду дисперсію, що містить 50 масових відсотків N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)хіназолін-4,6-діаміна і ПВП-ВА, використовуючи розпилювальну міні-сушарку Buchi B-290. Тверду дисперсію висушували розпилюванням з системи розчинників MeOH:ТГФ (1:3), з концентрацією розпилюваного розчину 3,9 %, з температурою на вході 100 °C і із швидкістю 30 мл/хв., із швидкістю потоку висушуючого газу 40 м<sup>3</sup>/год., тиском сопла 80 psig, швидкістю потоку газу у соплі 0,66 м<sup>3</sup>/год. і використовуючи сопло типа 1,5 мм. Вторинне висушування дисперсії виконували при 50 °C під вакуумом протягом близько 72 годин. У результаті розпилювального

висушування отримали 28,7 г (вихід 72,7 %).

#### Приклад 12

Гемі-етанолат вільної основи N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)хіназолін-4,6-діаміна

5 [000140] Стадія 1: (E)-N'-(2-ціано-4-(3-(1-гідрокси-2-метилпропан-2-іл)тіоуреїдо)феніл)-N,N-диметилформімідамід зв'язували з 4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-ілокси)-3-метиланіліном у суміші ізопропілацетата:оцтової кислоти (65:35 об./об.) при 45 °C із отриманням 1-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)аміно)хіназолін-6-іл)-3-(1-гідрокси-2-метилпропан-2-іл)тіосечовини (91 %).

10 [000141] Стадія 2: 1-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)аміно)хіназолін-6-іл)-3-(1-гідрокси-2-метилпропан-2-іл)тіосечовину струшували у тетрагідрофурані у лужних умовах (2,5 н. NaOH), потім додавали п-толуолсульфонілхлорид. Завантажували воду із отриманням N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)хіназолін-4,6-діаміна (96 %) у вигляді суміші поліморфів (в основному, суміші, що містить одну або більше з Форми С, Форми G гемі-ТГФ, Форми G моно-ТГФ, Форми М або Форми Р).

15 [000142] Стадія 3: N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)хіназолін-4,6-діамін із Стадії 2 розтирали в етанолі при температурі більше 65 °C із отриманням N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)хіназолін-4,6-діаміна, етанольної Форми В (89 %).

[000143] Діаграми РГД кристалічних гемі-етанолата (етанольної Форми В) представлені на Фігурах 1 і 7.

25 [000144] Перевірку розчинності виконували при рН 6,5 у фосфатному буфері. Кристали (частки) суспендували в H<sub>2</sub>O і додавали безпосередньо у буферний розчин при 37 °C. Профіль розчинення зчитували протягом періоду близько 240 хвилин. Стах і AUC для вільних часток ліків склали 0,44 мкг/мл і 5,49 мкг/мл\*год., відповідно.

#### Приклад 13

##### Фармацевтична композиція 1

30 [000145] Пігулки, що містять тверді дисперсії за будь-яким з Прикладів 1-11, можуть бути приготовані стандартним способом, що включає:

Функція	Інгредієнт	% суміші
АФІ	Тверда дисперсія, приготована у Прикладі 11	50
Засіб для покращення розпадаємості пігулок	Кросповідон - Polyplasdone®	6
Осмоген	NaCl	5
Осмоген	KCl	5
Глідант	Колоїдний діоксид кремнію	0,5
Змащуюча речовина	Стеарат магнію	0,25
Екстрагранулярні		
Зв'язуюча речовина / розчинник	Мікрокристалічна целюлоза - Avicel®	19,25
Осмоген	NaCl	4,625
Осмоген	KCl	4,625
Засіб для покращення розпадаємості пігулок	Polyplasdone	4
Глідант	Колоїдний діоксид кремнію	0,5
Змащуюча речовина	Стеарат магнію	0,25

35 [000146] В одному з приготувань пігулки отримали з використанням 3 % по масі OPADRY II 85F92727 як покриття для пігулки. Пігулки містили 150 мг АФІ.

#### Приклад 14

##### Фармацевтична композиція 2

[000147] Пігулки, що містять тверді дисперсії за будь-яким з Прикладів 1-11, можуть бути приготовані стандартним способом, що включає:

40

Функція	Інгредієнт	% суміші
АФІ	Тверда дисперсія, приготована в Прикладі 11	50
Засіб для покращення розпадаємості пігулок	Кросповідон - Polyplasdone®	6
Засіб для покращення розпадаємості пігулок	NaHCO <sub>3</sub>	3
Осмоген	NaCl	5
Осмоген	KCl	5
Глідант	Колоїдний діоксид кремнію	0,5
Змащуюча речовина	Стеарат магнію	0,25
Екстрагранулярні		
Зв'язуюча речовина / розчинник	Microcrystalline cellulose - Avicel®	16,25
Осмоген	NaCl	4,625
Осмоген	KCl	4,625
Засіб для покращення розпадаємості пігулок	Polyplasdone	4
Глідант	Колоїдний діоксид кремнію	0,5
Змащуюча речовина	Стеарат магнію	0,25

[000148] В одному з приготувань пігулки отримали з використанням 3 % по масі OPADRY II 85F92727 як покриття для пігулки. Пігулки містили 150 мг АФІ.

5 Приклад 15

Фармацевтична композиція 3

[000149] Пігулки, що містять тверді дисперсії за будь-яким з Прикладів 1-11, можуть бути приготовані стандартним способом, що включає:

Функція	Інгредієнт	% суміші
АФІ	Тверда дисперсія, приготована у Прикладі 11	50
Засіб для покращення розпадаємості пігулок	Кросповідон - Polyplasdone®	6
Осмоген	NaCl	10,625
Осмоген	KCl	10,625
Наповнювач	Лактоза	21,25
Глідант	Колоїдний діоксид кремнію	0,5
Змащуюча речовина	Стеарат магнію	0,25
Екстрагранулярні		
Глідант	Колоїдний діоксид кремнію	0,5
Змащуюча речовина	Стеарат магнію	0,25

10

[000150] В одному з приготувань пігулки отримали з використанням 3 % по масі OPADRY II 85F92727 як покриття для пігулки. Пігулки містили 150 мг АФІ.

Приклад 16

Довідкова фармацевтична композиція - порошок у капсулі

15

[000151] Приготували композицію ПВК, що містить 25 мг або 100 мг N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)хіназолін-4,6-діаміна, отриманого у Прикладі 12. Композицію ПВК приготували у вигляді білих, непрозорих твердих желатинових капсул розміру 00.

20

[000152] Виконали порівняльну перевірку розчинності, порівнюючи кристалічну гемі-етанолатну ПВК композицію Прикладу 16 і пігулку з 50 % твердою дисперсією ПВП-ВА (Приклад 11) Прикладу 13 у 900 мл 10 мМ цитратного буфера при 37 °C і pH 4,5, використовуючи прилад USP II при 75 об./хв. Результати представлені на Фігурі 13.

Приклад 17

Перевірка стабільності

25

[000153] Перевірку стабільності висушених розпилюванням дисперсій виконували при 40 °C, відносній вологості 75 % у відкритих умовах, у скляних пробірках, протягом 8 днів. Результати представлені у Таблиці 2.

Таблиця 2

Час	ВЕРХ, % площі			
	Приклад 1	Приклад 2	Приклад 3	Приклад 4
Стандарт	99,39	99,39	99,39	99,39
Після отримання	99,45	98,63	97,30	95,45
4 дня	99,21	96,10	93,03	90,89
8 днів	99,35	93,16	86,63	87,15

[000154] Основним спостережуваним продуктом розкладання була карбаматна домішка, ймовірно, через кислотну природу деяких з цих полімерів. Аналіз РПД у ході дослідження показав відсутність кристалізації яких-небудь твердих дисперсій за Прикладами 1-4.

#### Приклад 18

#### In vivo фармакокінетика у біглей

[000155] Тверду дисперсію за Прикладом 1 випробували порівняно з кристалічною композицією мікронізованої суспензії ( $d(v, 0,9) = 3,0$  мкм) Прикладу 12 у стандартних умовах натщесерце, а також із попереднім лікуванням з використанням пентагастріна або фамотидина. Тверду дисперсію за Прикладом 1 приготували у вигляді суспензії у воді і вводили перорально. Мікронізовану суспензію за Прикладом 12 приготували у вигляді суспензії з SyrSpend® SF, відновленим з сухого порошку у воді, і вводили перорально. Для зменшення варіабельності, біглей чергували з пентагастріна на фамотидин через 5 днів відмивочного періоду. Пентагастрин є рН модифікатором для зміни шлункового рН приблизно на 2-3, а фамотидин є рН модифікатором для зміни шлункового рН приблизно на 5-7,5 (Zhou, Rong, et al. "pH-Dependent Dissolution in Vitro and Absorption in Vivo of Weakly Basic Drugs: Development of a Canine Model". Pharm. Res. Том. 22, № 2 (лютий, 2005 р.): сс. 188-192). У кожній групі було чотири біглі. Група А отримувала попереднє лікування пентагастріном, мікронізованою суспензією за Прикладом 12, з подальшими 5 днями відмивочного періоду, потім попереднє лікування фамотидином і, нарешті, мікронізованою суспензією за Прикладом 12. Група В отримувала попереднє лікування пентагастріном, твердою дисперсією за Прикладом 1, з подальшими 5 днями відмивочного періоду, потім попереднє лікування фамотидином і, нарешті, твердою дисперсією за Прикладом 1. Група С отримувала мікронізовану суспензію за Прикладом 12, з подальшими 5 днями відмивочного періоду і, нарешті, тверду дисперсію за Прикладом 1. Результати представлені у Таблиці 3.

Таблиця 3

Попереднє лікування	Композиція дози	AUC <sub>inf</sub> (мкг*год./мл)	C <sub>max</sub> (мкг/мл)
Немає	Мікронізована суспензія за Прикладом 12	7,43±1,77	1,88±0,35
	Тверда дисперсія за Прикладом 1	10,0±2,7	2,29±0,54
6 мкг/кг пентагастріна	Мікронізована суспензія за Прикладом 12	17,2±2,7	3,29±0,13
	Тверда дисперсія за Прикладом 1	13,0±3,6	3,12±0,62
40 мг/кг фамотидина	Мікронізована суспензія за Прикладом 12	1,74±0,39	0,514±0,092
	Тверда дисперсія за Прикладом 1	6,32±2,88	1,45±0,54

[000156] Слід розуміти, що обмежена кількість варіантів реалізації не призначена для обмеження цього винаходу до цих варіантів реалізації. Навпаки, у цьому винаході зроблена спроба охопити всі варіанти, модифікації і еквіваленти, які можуть бути включені у рамки цього винаходу, описані у формулі винаходу. Отже, викладений вище опис вважається лише ілюстративним для принципів цього винаходу.

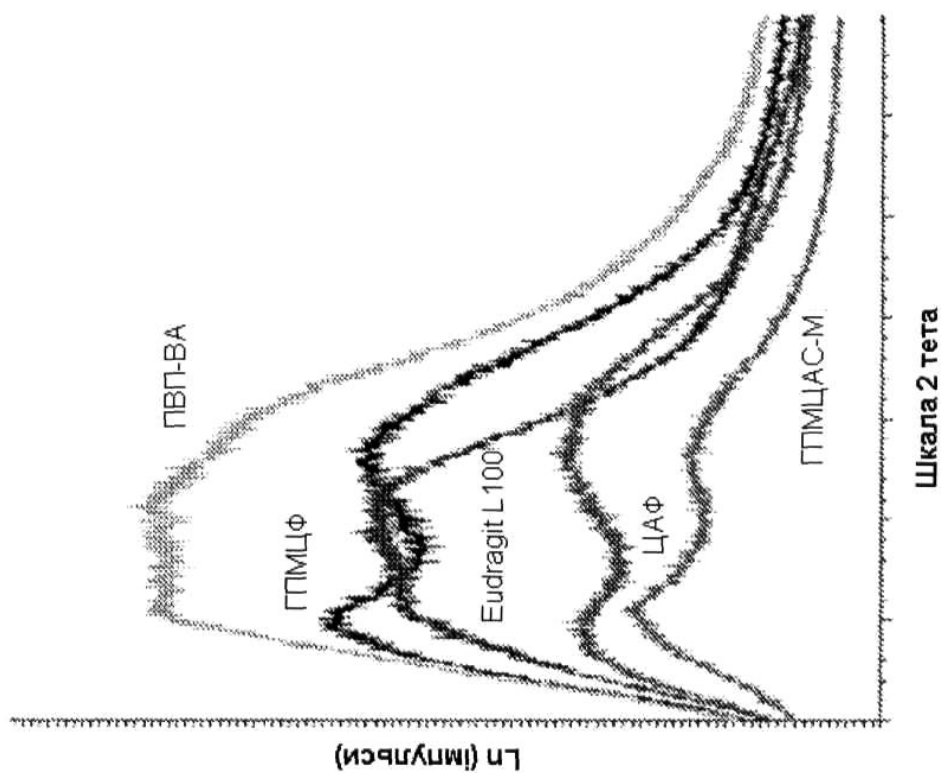
[000157] Слова "містить", "що містить", "включають", "включаючи" і "включає", при використанні у цьому описі і в наступній формулі винаходу, призначені для вказівки наявності вказаних властивостей, цілих чисел, компонентів або стадій, але вони не виключають наявності або додавання одного або декількох інших властивостей, цілих чисел, компонентів, стадій або груп.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

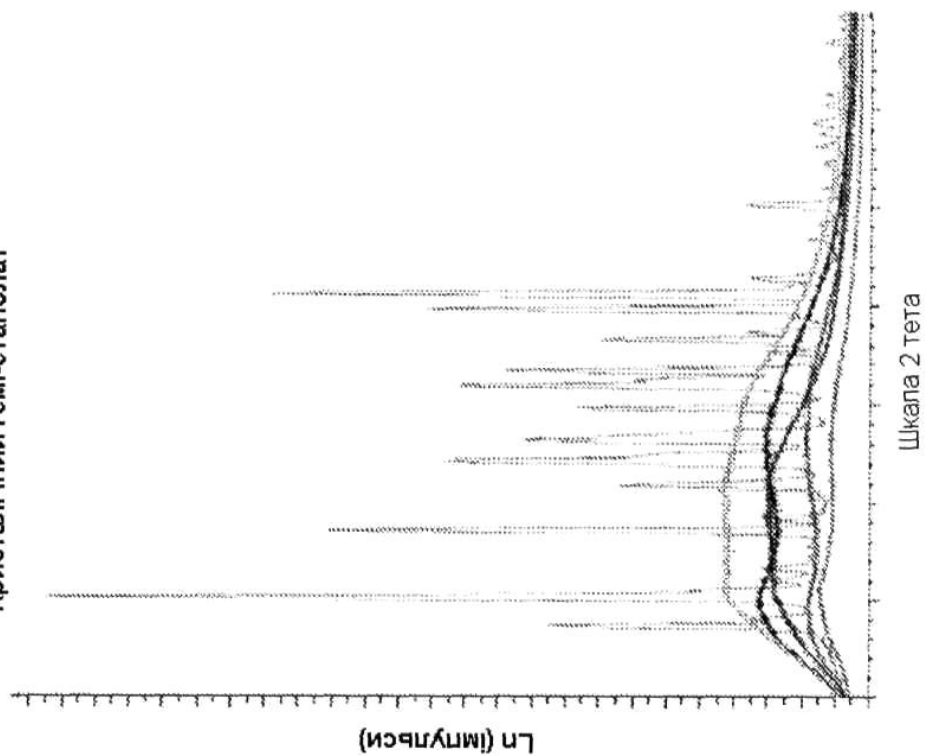
1. Тверда дисперсія, що містить N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)хіназолін-4,6-діамін і дисперсійний полімер.
- 5 2. Тверда дисперсія за п. 1, яка **відрізняється** тим, що містить аморфний N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)хіназолін-4,6-діамін.
3. Тверда дисперсія за п. 1 або 2, яка **відрізняється** тим, що вказаний дисперсійний полімер вибирають з вінілових полімерів і співполімерів, ПВП-ВА, полівінілових спиртів, співполімерів
- 10 полівінілового спирту і полівінілацетату, ПВП, акрилатних і метакрилатних співполімерів, співполімеру метилакрилової кислоти і метилметакрилату, співполімерів поліетилену і полівінілового спирту, блок-співполімерів поліоксіетилену-поліоксипропілену, прищепленого співполімеру, що складається з поліетиленгліколю, полівінілкапролактаму і полівінілацетату, целюлозних полімерів, ГПМЦА, ГПМЦ, ГПЦ, метилцелюлози, гідроксіетилметилцелюлози,
- 15 гідроксіетилцелюлози, гідроксіетилцелюлози ацетату і гідроксіетилетилцелюлози, ГПМЦАС, гідроксипропілметилцелюлози фталату, карбоксиметилетилцелюлози, целюлози ацетату фталату, целюлози ацетату сукцинату, гідроксипропілметилцелюлози ацетату фталату, целюлози ацетату тримелітату, гідроксипропілметилцелюлози ацетату тримелітату ГПМЦАТ і карбоксиметилцелюлози ацетату бутирату.
- 20 4. Тверда дисперсія за будь-яким з пп. 1-3, яка **відрізняється** тим, що дисперсійний полімер є співполімером метилакрилової кислоти/метилметакрилату.
5. Тверда дисперсія за будь-яким з пп. 1-3, яка **відрізняється** тим, що дисперсійний полімер є гідроксипропілметилцелюлози фталатом.
6. Тверда дисперсія за будь-яким з пп. 1-3, яка **відрізняється** тим, що дисперсійний полімер є
- 25 целюлози ацетат фталатом.
7. Тверда дисперсія за будь-яким з пп. 1-3, яка **відрізняється** тим, що дисперсійний полімер вибирають із співполімеру вінілпіролідину/вінілацетату і гідроксипропілметилцелюлози або їх сумішей.
8. Тверда дисперсія за будь-яким з пп. 1-3, яка **відрізняється** тим, що дисперсійний полімер є
- 30 співполімером вінілпіролідину/вінілацетату.
9. Тверда дисперсія за будь-яким з пп. 1-3, яка **відрізняється** тим, що дисперсійний полімер є гідроксипропілметилцелюлозою.
10. Тверда дисперсія за будь-яким з пп. 1-9, яка **відрізняється** тим, що N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-
- 35 іл)хіназолін-4,6-діамін міститься у кількості від близько 0,1 % до близько 50 % по масі відносно дисперсійного полімеру.
11. Тверда дисперсія за будь-яким з пп. 1-10, яка **відрізняється** тим, що щонайменше 80 % N4-(4([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)хіназолін-4,6-діаміну знаходиться в аморфній формі.
- 40 12. Тверда дисперсія за п. 11, яка **відрізняється** тим, що щонайменше 95 % N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)хіназолін-4,6-діаміну знаходиться в аморфній формі.
13. Фармацевтична композиція, що містить тверду дисперсію за будь-яким з пп. 1-12 і одну або більше фармацевтично прийнятних допоміжних речовин.
- 45 14. Фармацевтична композиція за п. 13, яка **відрізняється** тим, що вказана композиція є пігулкою.
15. Фармацевтична композиція, що містить:  
(а) від близько 1 до близько 70 мас. % твердої дисперсії за будь-яким з пп. 1-12;  
(б) від близько 0,1 до 20 мас. % засобу для покращення розпаду пігулок;
- 50 (с) від близько 0,1 до 25 мас. % осмогену;  
(д) від близько 0,1 до 10 мас. % гліданту;  
(е) від близько 0,1 до 10 мас. % змащуючої речовини; і  
(ф) від близько 0,1 до 25 мас. % зв'язуючої речовини.
16. Фармацевтична композиція, що містить:  
(а) тверду дисперсію за будь-яким з пп. 1-12; і
- 55 (б) бікарбонат натрію.
17. Фармацевтична композиція, що містить:  
(а) від близько 1 до близько 70 мас. % твердої дисперсії за будь-яким з пп. 1-12; і  
(б) від близько 0,1 до близько 30 мас. % бікарбонату натрію.

18. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 15-17, яка **відрізняється** тим, що вміст твердої дисперсії складає від близько 25 до близько 60 мас. %.
19. Застосування фармацевтичної композиції за будь-яким з пп. 13-18 у виробництві лікарського засобу для лікування раку.
- 5 20. Застосування за п. 19, яке **відрізняється** тим, що рак вибирають з раку молочної залози, шлунка, біліарного раку, раку ободової і прямої кишки, легенів, недрібноклітинного раку легенів, раку підшлункової залози, голови і шиї, яєчників, матки і раку головного мозку.
21. Застосування за п. 19 або 20, яке **відрізняється** тим, що рак є ErbB2-позитивним.
22. Спосіб отримання твердої дисперсії за будь-яким з пп. 1-12, що включає стадії:
- 10 (a) розчинення N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)хіназолін-4,6-діаміну і дисперсійного полімеру у прийнятному розчиннику; і
- (b) випарювання розчинника з утворенням твердої дисперсії.
23. Спосіб за п. 22, який **відрізняється** тим, що випарювання розчинника на стадії (b) виконують розпилювальним висушуванням, екструзією розплаву, ліофільним сушінням, ротаційним випарюванням, сушінням у барабанній сушарці або іншими способами видалення розчинника.
- 15

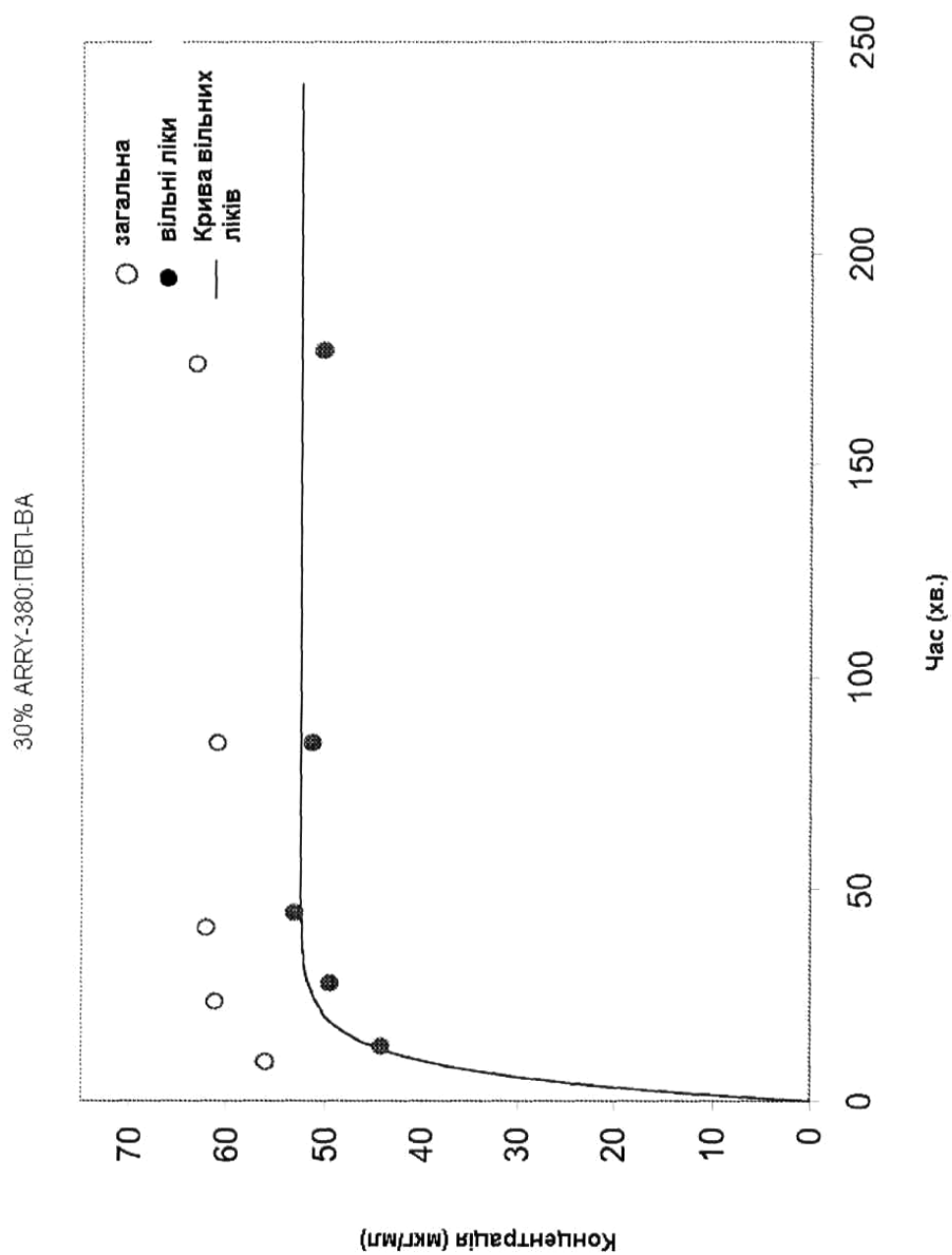
ФИГУРА 1



Кристаллический гемі-этанолат

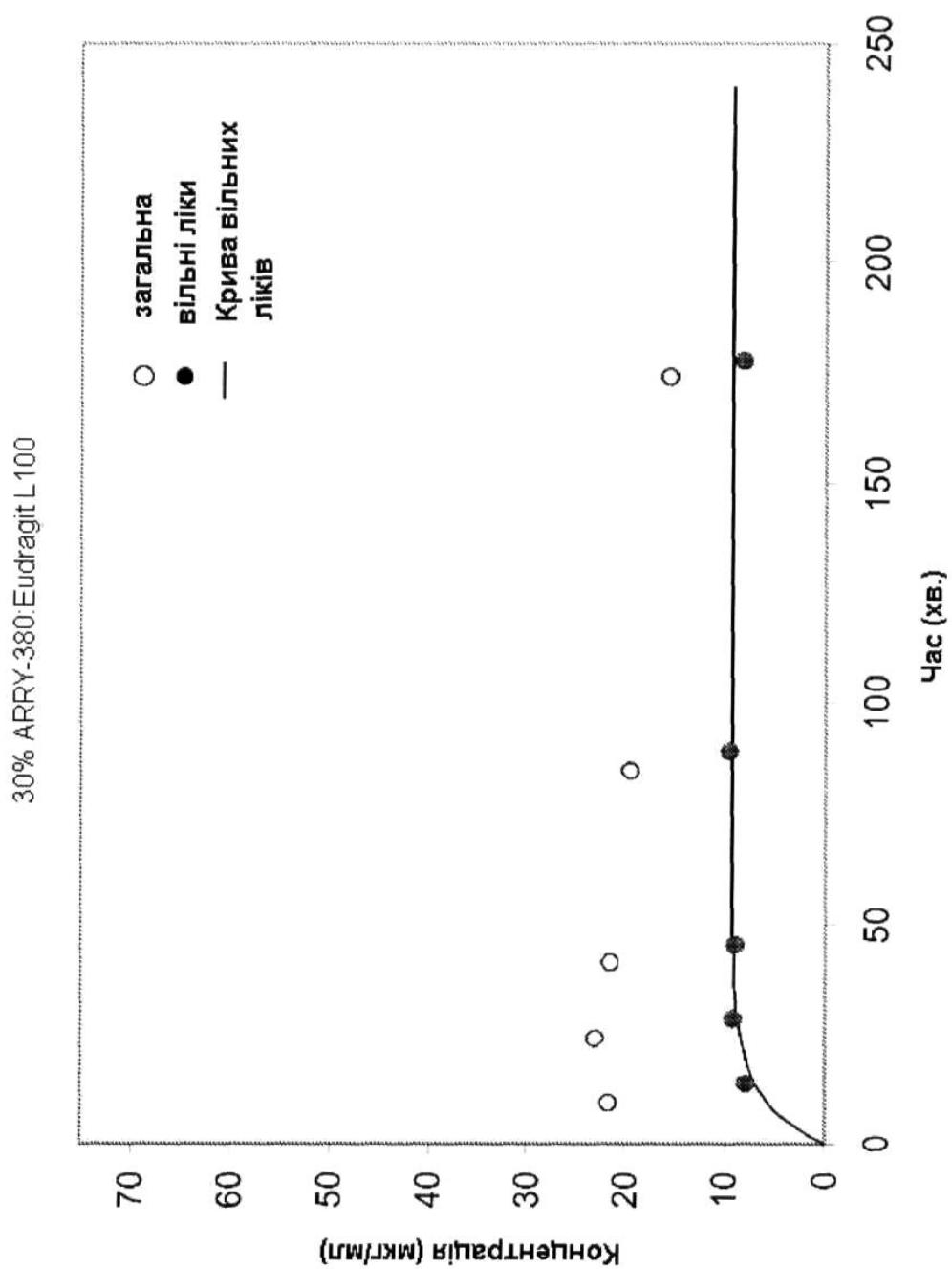


ФІГУРА 2

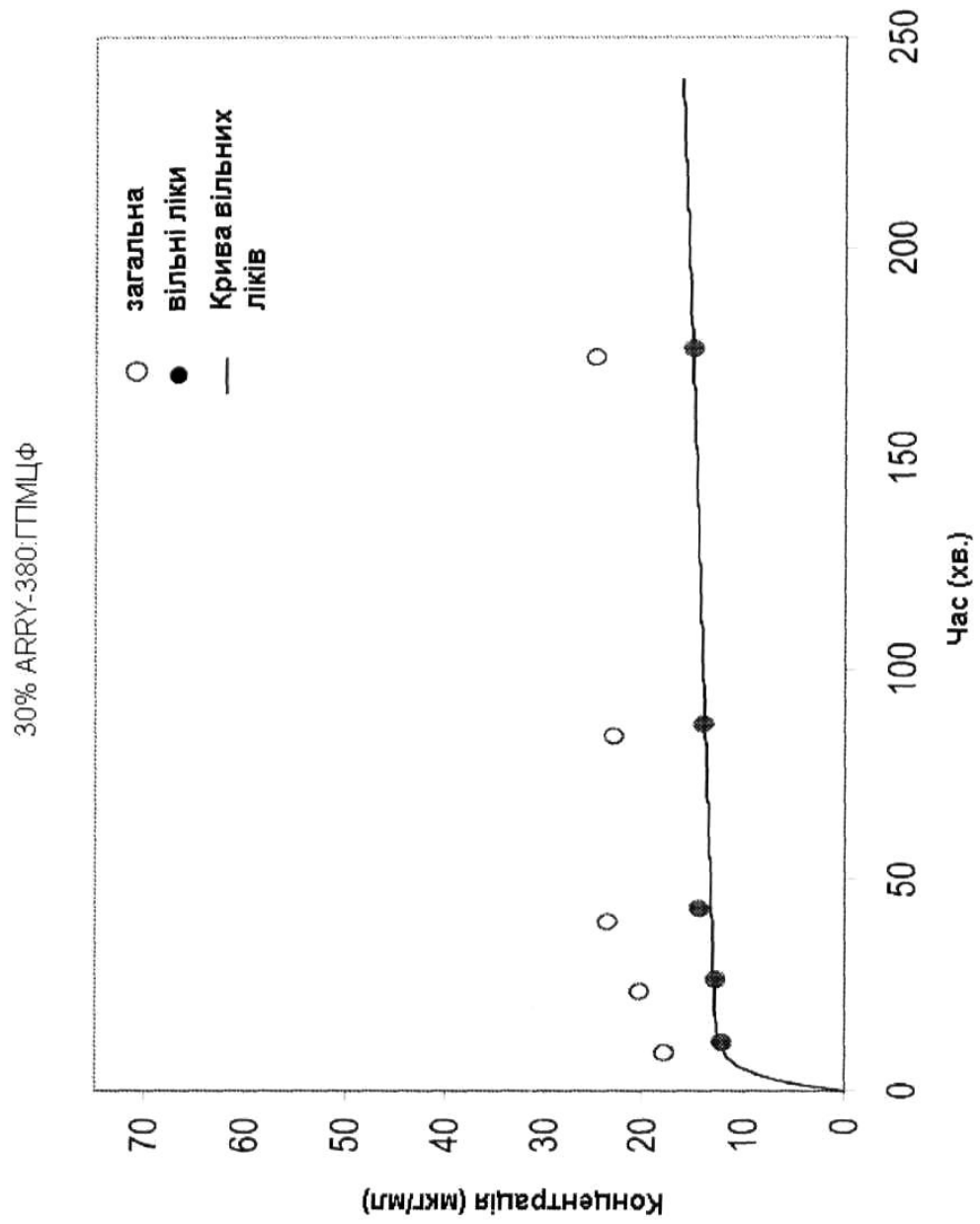




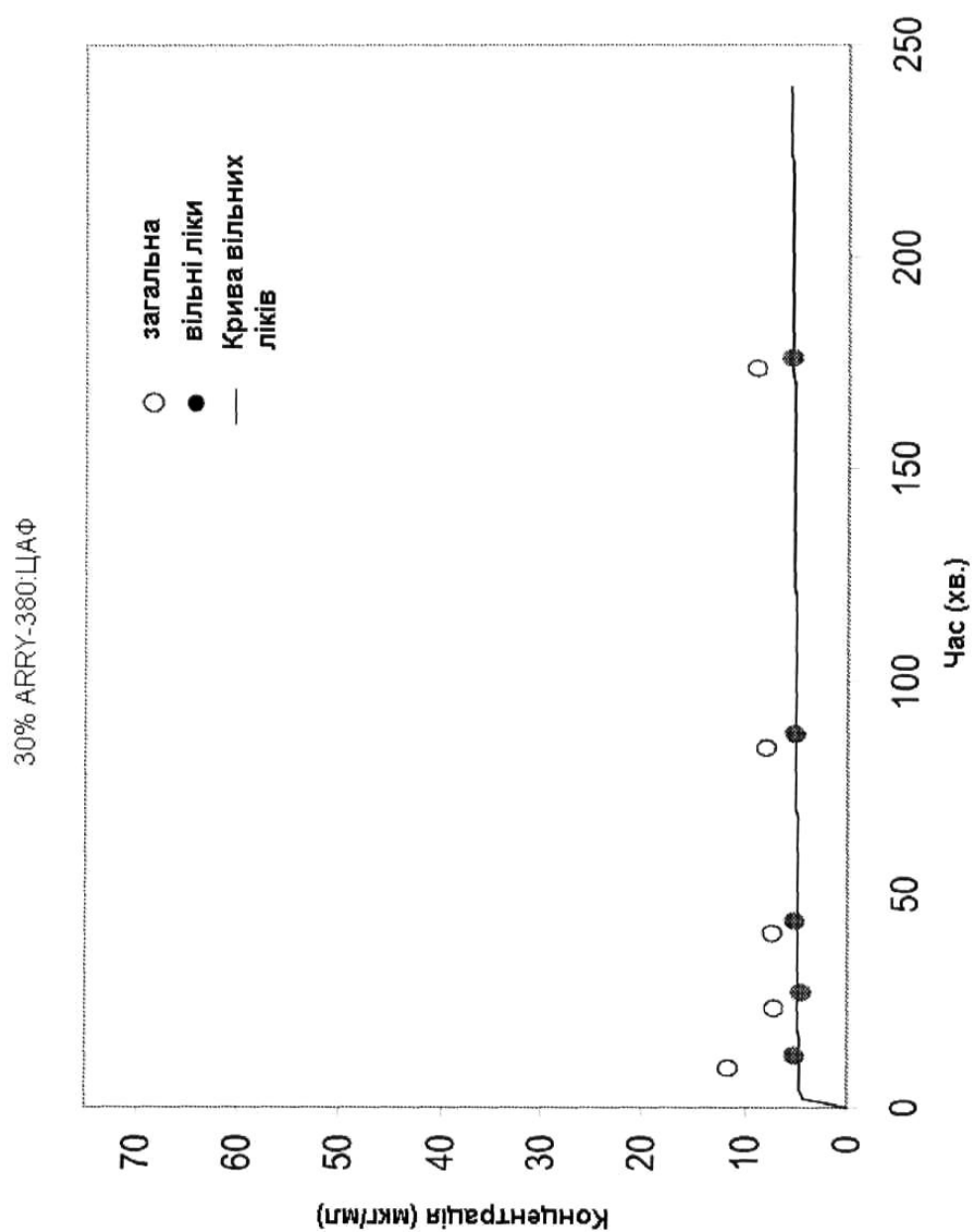
ФІГУРА 3



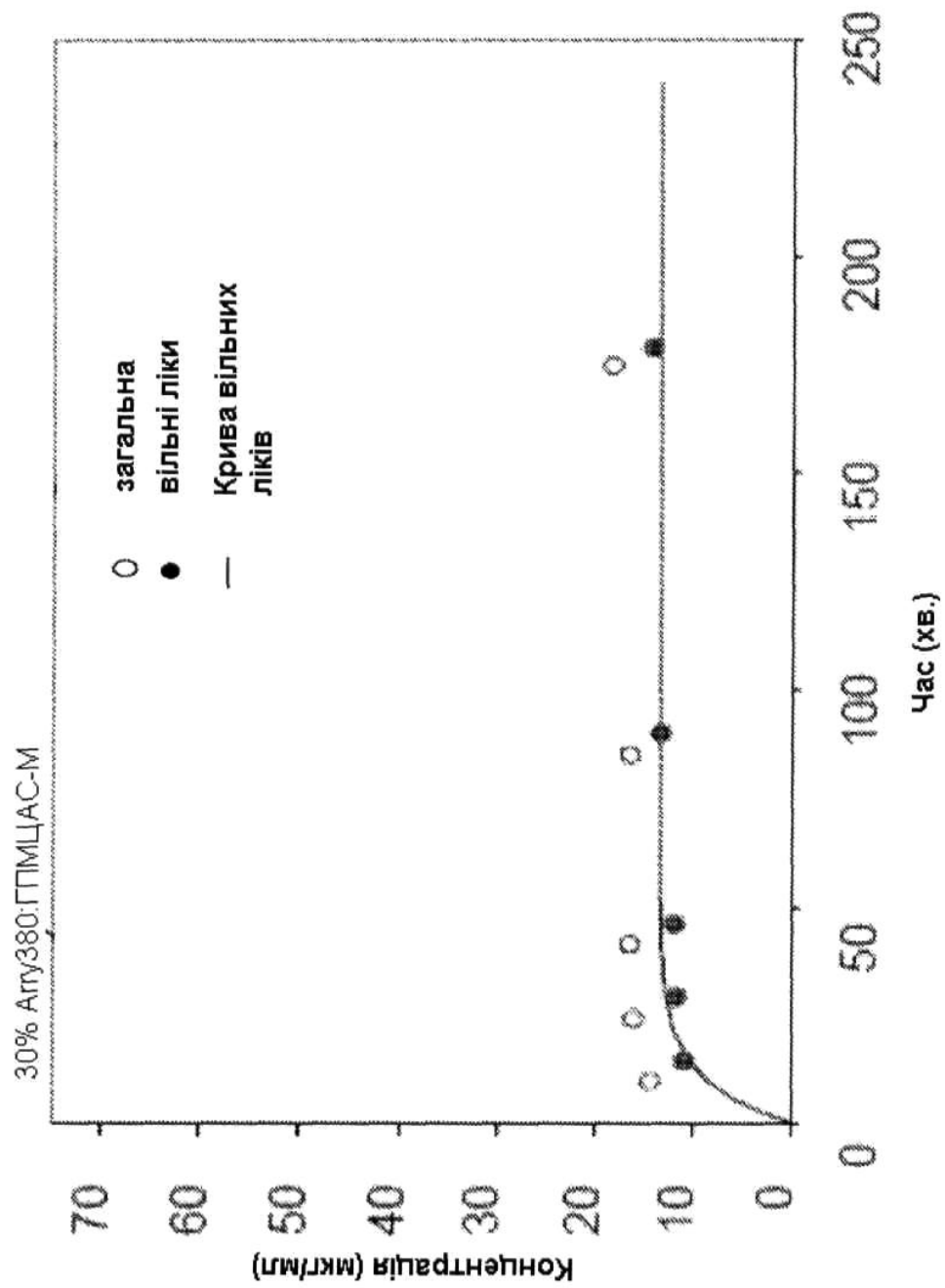
ФІГУРА 4



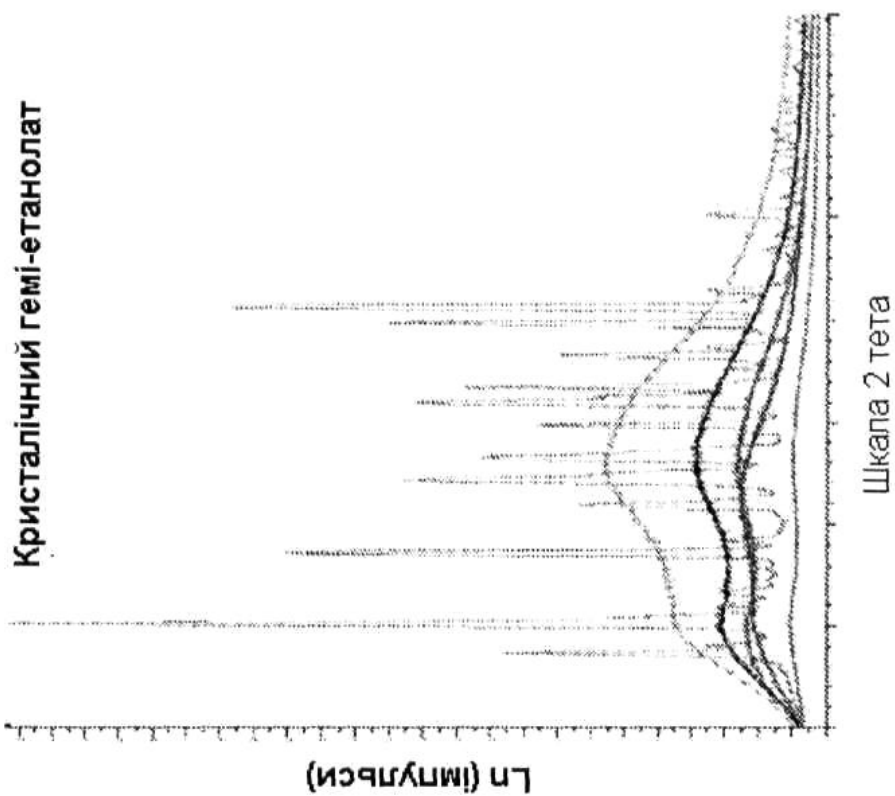
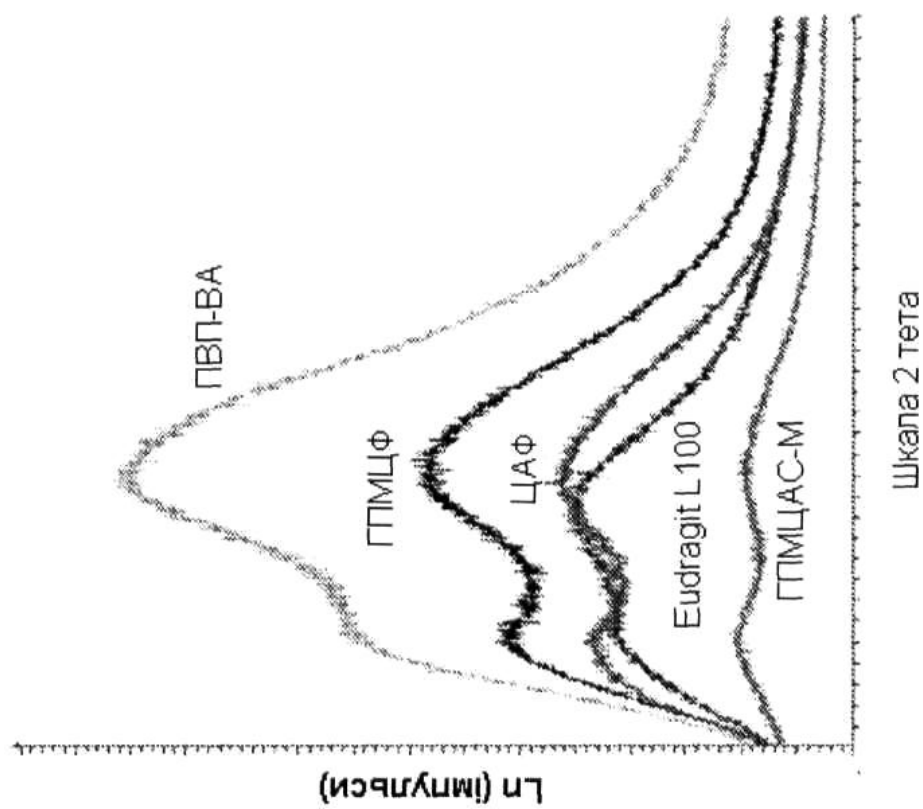
ФІГУРА 5



ФІГУРА 6

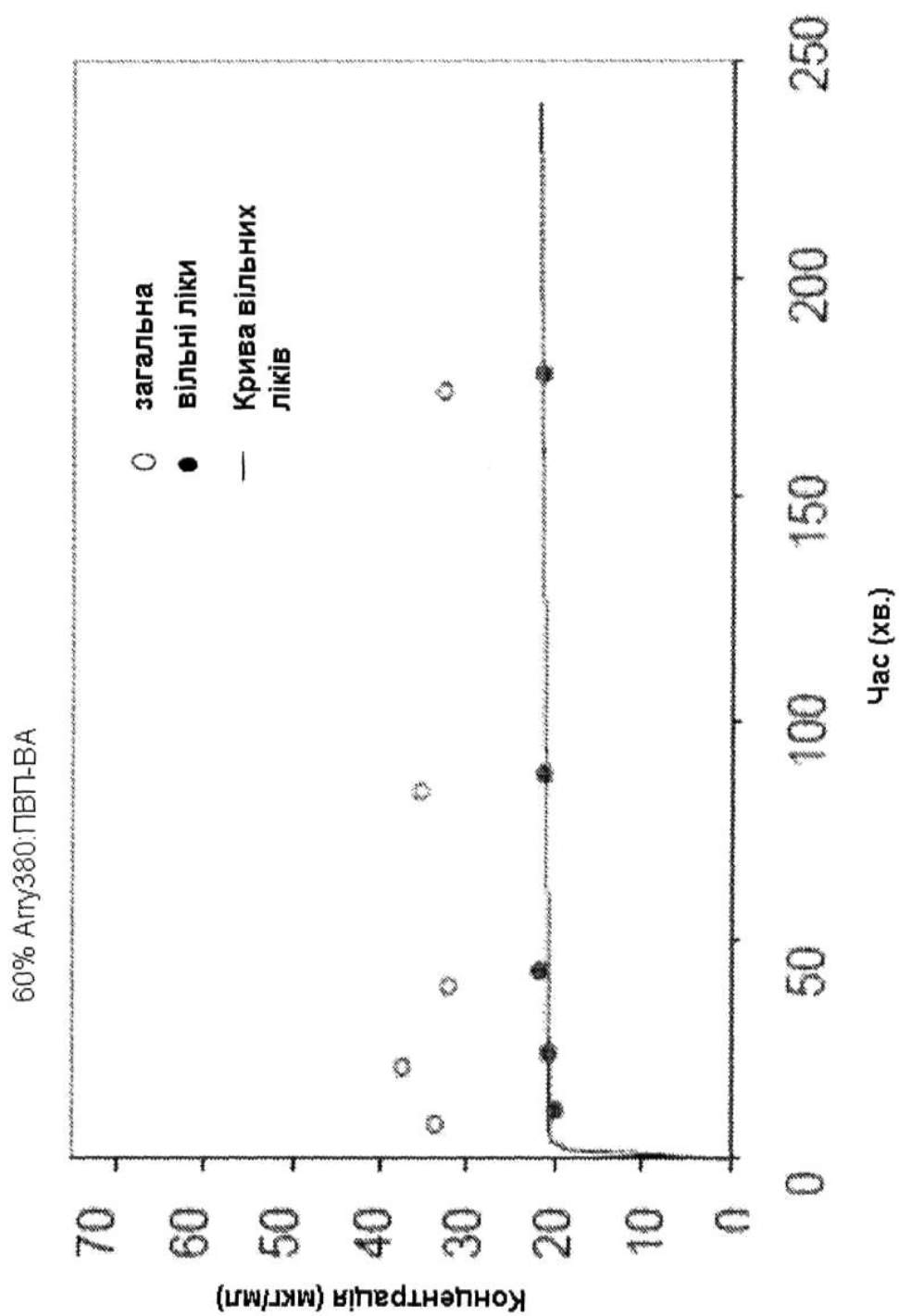


ФІГУРА 7

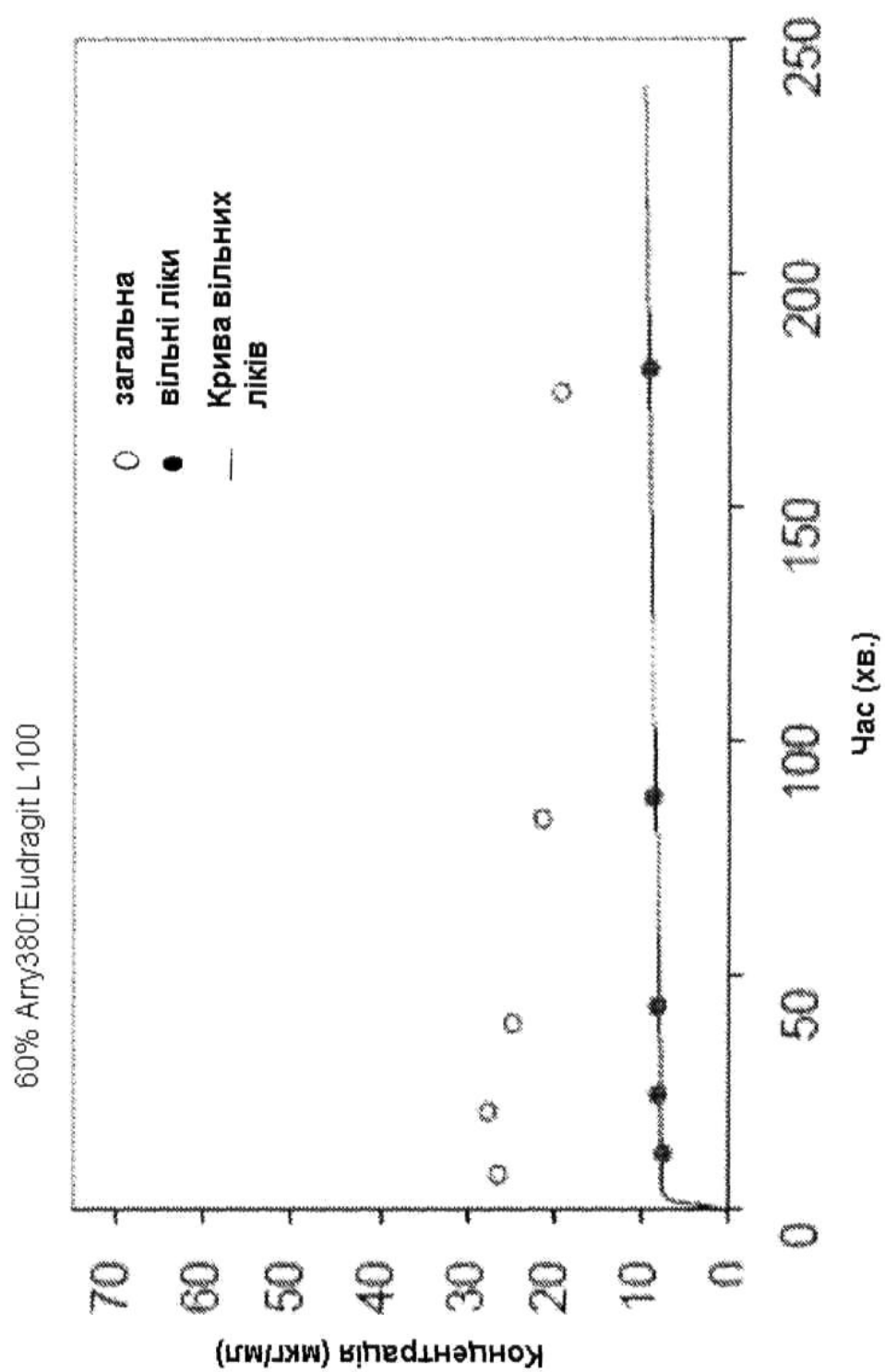


Кристалічний гемі-етанолат

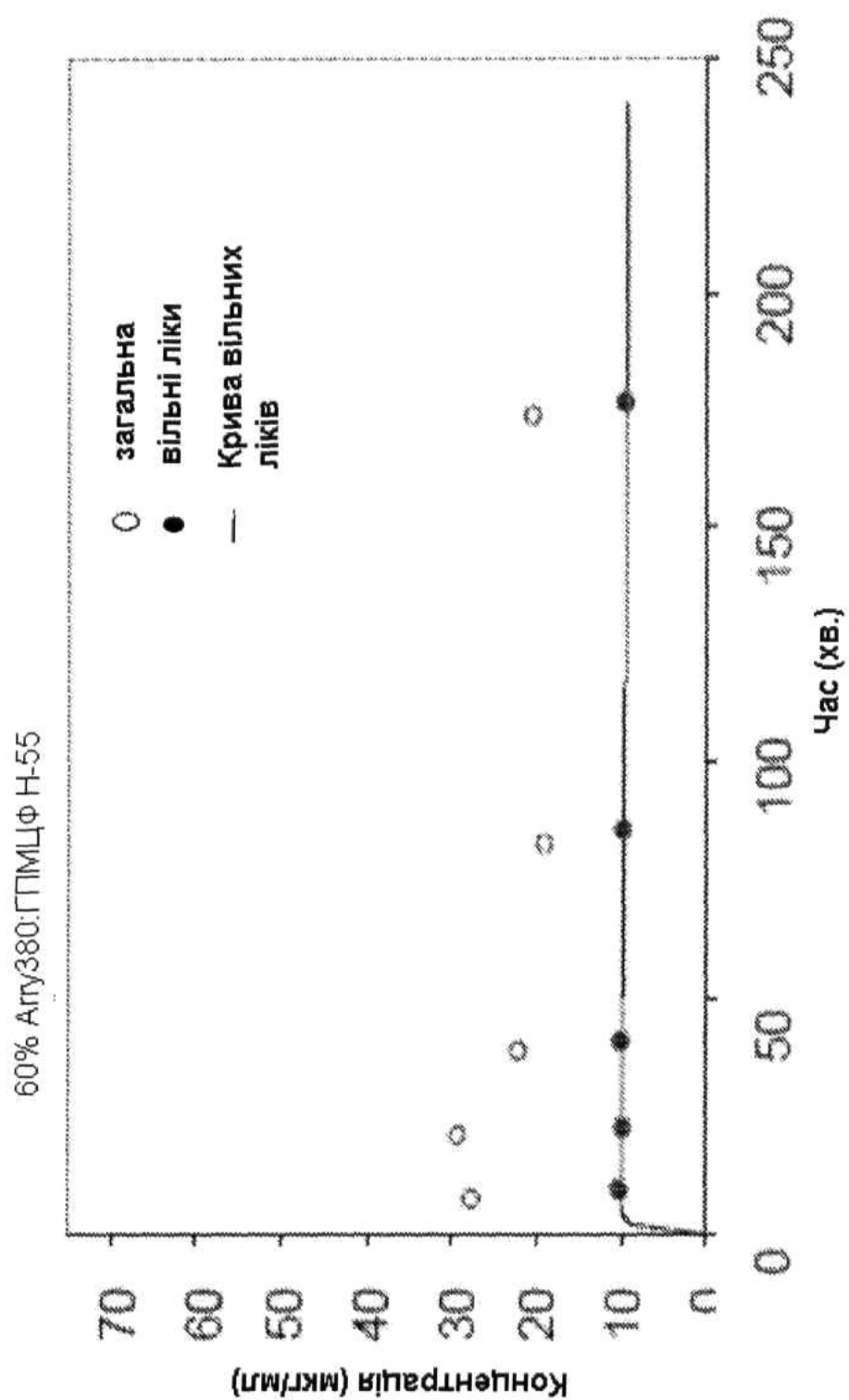
ФІГУРА 8



ФІГУРА 9

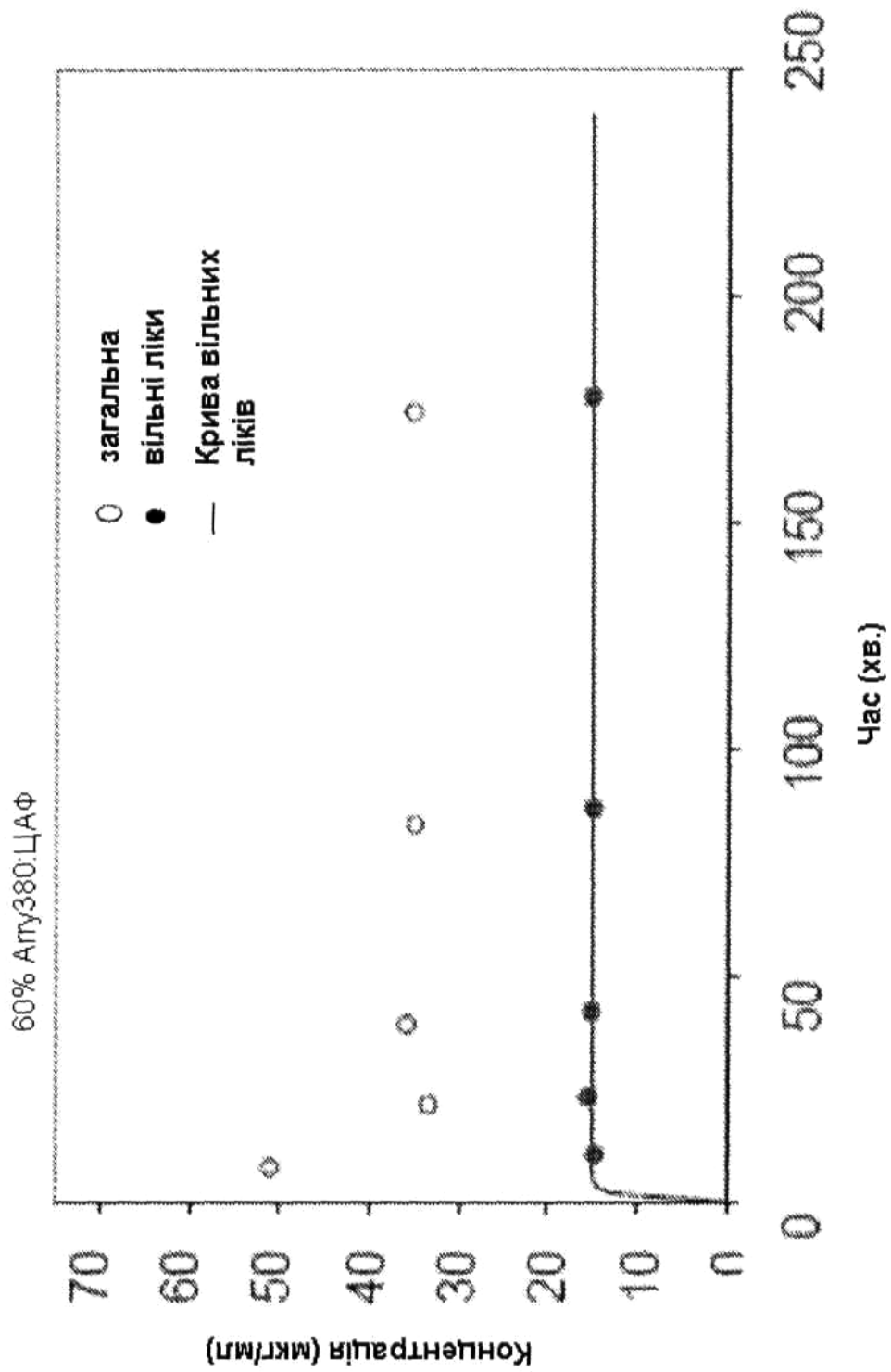


ФІГУРА 10

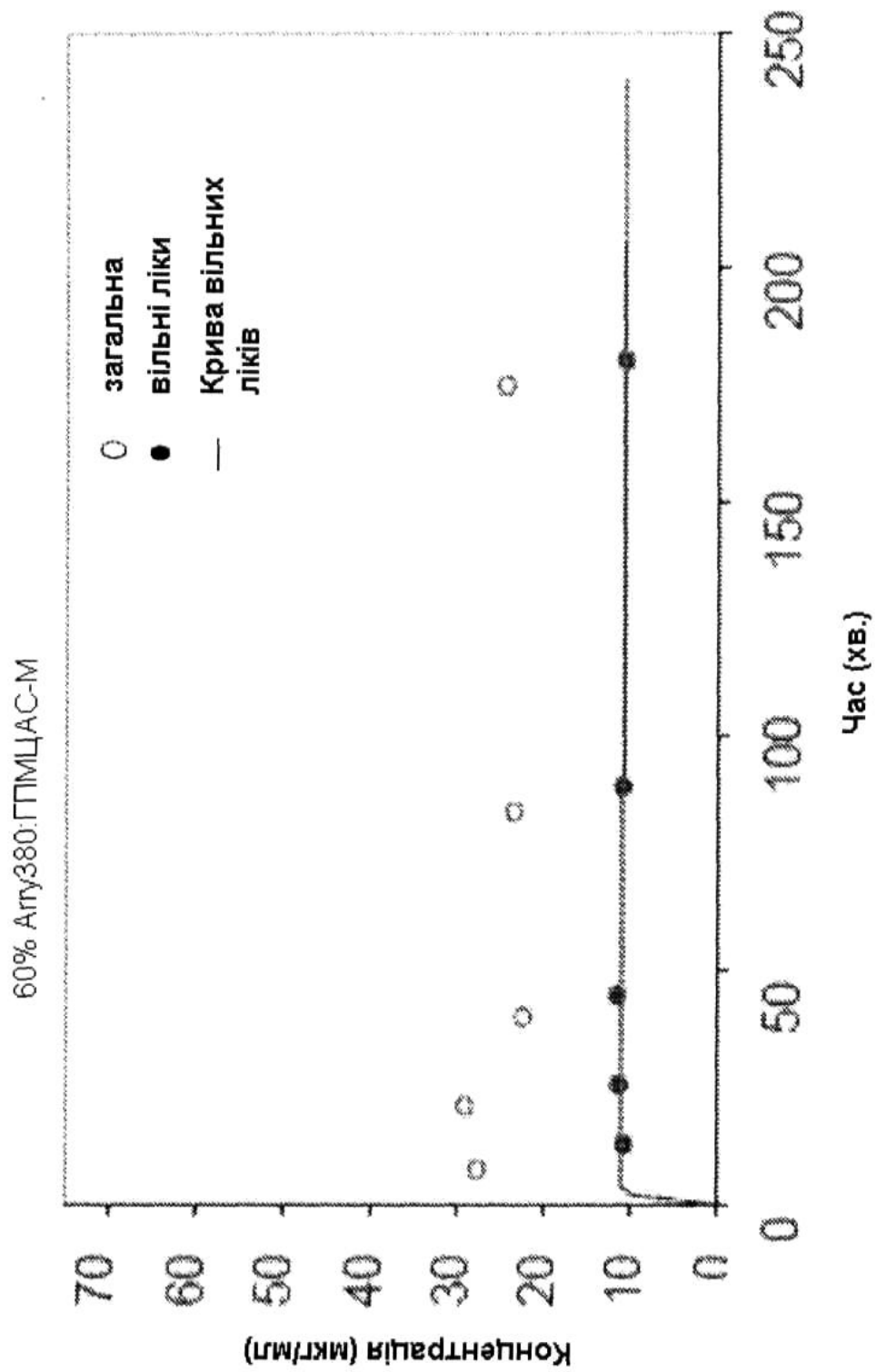




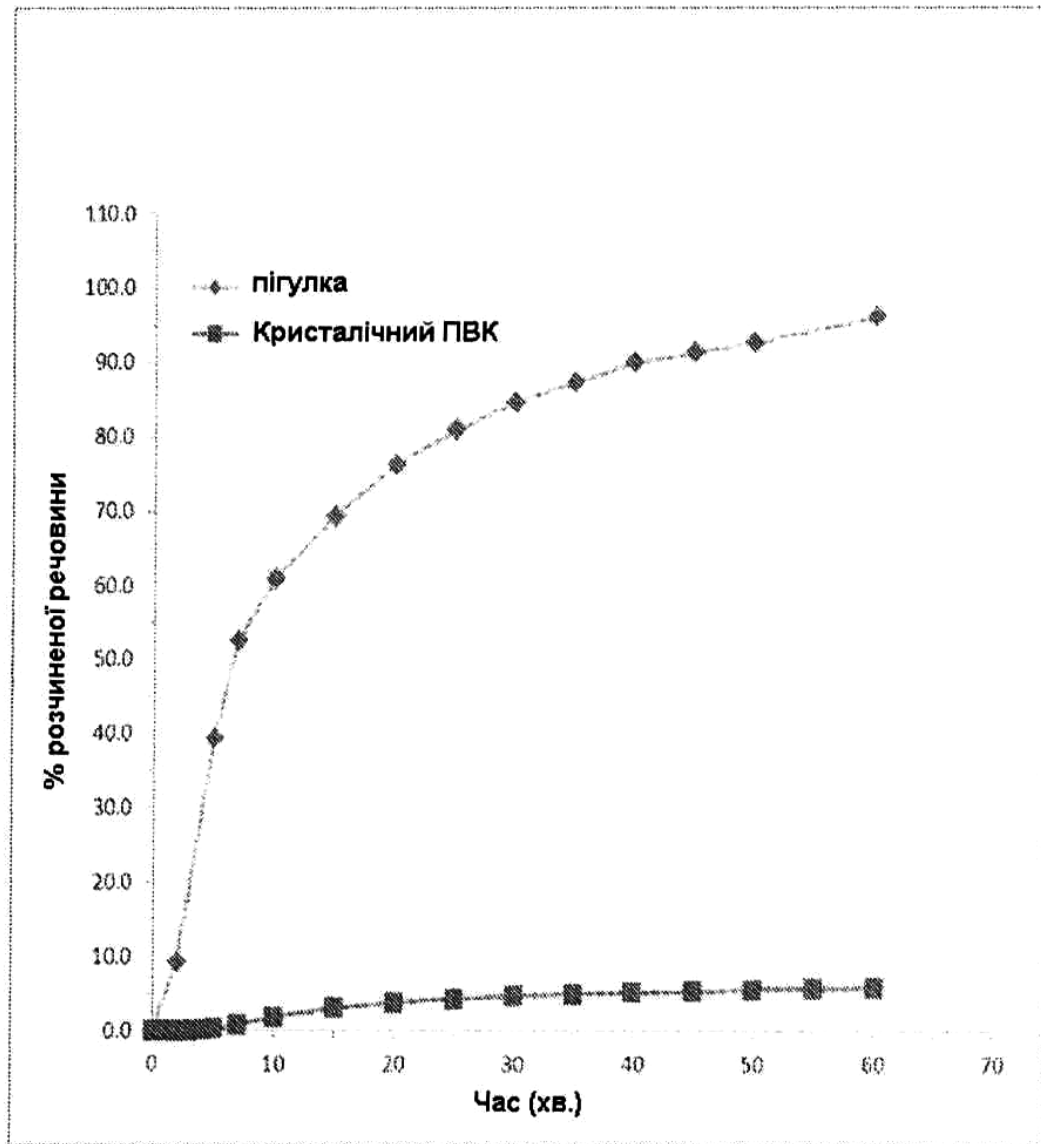
ФІГУРА 11



ФІГУРА 12



ФІГУРА 13



Комп'ютерна верстка Л. Литвиненко

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

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