



УКРАЇНА

(19) UA (11) 81732 (13) C2

(51) МПК (2006)
A61K 31/517
A61K 47/38
A61K 47/02
A61P 35/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, ЩО МІСТИТЬ ZD6474

1

2

(21) а200613289

(22) 18.05.2005

(24) 25.01.2008

(86) РСТ/GB2005/001931, 18.05.2005

(31) 0411378.3

(32) 21.05.2004

(33) GB

(72) СКОТТ ПОЛ ВІЛЛ'ЯМ, GB/GB

(73) АСТРАЗЕНЕКА АБ

(56) WO 98/13354 A, 02.04.1998

(57) 1. Фармацевтична композиція, що містить ZD6474 або його фармацевтично прийнятну сіль, крижкий розріджувач і другий розріджувач, що є практично нерозчинним у воді та має пластичність при стисненні, де крижкий розріджувач вибирають із: гідрофосфату кальцію, фосфату кальцію, безводного фосфату кальцію, карбонату кальцію, сульфату кальцію або оксиду магнію, і де другий розріджувач вибирають із: мікрокристалічної целюлози, крохмалю, етилцелюлози та карбоксиметилцелюлози.

2. Фармацевтична композиція за п. 1, у якій крижкий розріджувач являє собою гідрофосфат кальцію.

3. Фармацевтична композиція за п. 1 або п. 2, у якій другий розріджувач, що є практично нерозчинним у воді та має пластичність при стисненні, являє собою мікрокристалічну целюлозу.

4. Фармацевтична композиція за п. 1, що містить:

(а) від 1 до 70 (зокрема від 5 до 50) частин ZD6474 або його фармацевтично прийнятної солі;

(b) від 1 до 96 (зокрема від 10 до 70) частин крижкого розріджувача; і

(с) від 0,1 до 20 (зокрема від 1 до 15) частин другого розріджувача, що є практично нерозчинним у воді та має пластичність при стисненні;

де всі частини зазначені за масою, а сума частин (а) + (b) + (с) = 100.

5. Фармацевтична композиція за п. 4, у якій крижкий розріджувач являє собою гідрофосфат кальцію, а другий розріджувач, що є практично нерозчинним у воді та має пластичність при стисненні, являє собою мікрокристалічну целюлозу.

Даний винахід стосується фармацевтичних композицій, особливо фармацевтичних композицій, що містять ZD6474 або його фармацевтично прийнятну сіль, способів одержання зазначених фармацевтичних композицій, зазначених фармацевтичних композицій для застосування з метою одержання антиангіогенного ефекту та/або ефекту зниження судинної проникності у теплокровної тварини, такої як людина, застосування зазначених фармацевтичних композицій у виробництві лікарських засобів для застосування з метою одержання антиангіогенного ефекту та/або ефекту зниження судинної проникності у теплокровної

тварини, такої як людина, і способу одержання антиангіогенного ефекту та/або ефекту зниження судинної проникності у теплокровної тварини, такої як людина, що включає введення зазначеної фармацевтичної композиції.

Нормальний ангіогенез відіграє важливу роль у різних процесах, включаючи ембріональний розвиток, загоєння рани та кілька компонентів жіночої репродуктивної функції. Небажаний або патологічний ангіогенез асоціюється із хворобливими станами, у тому числі з діабетичною ретинопатією, псоріазом, раком, ревматоїдним артритом, атерою, саркомою Капоши та гемангіомою [Fan та інші, 1995, Trends

(13) C2

(11) 81732

(19) UA

Pharmacol. Sci. 16: 57-66; Folkman, 1995, Nature Medicine 1: 27-31]. Вважають, що зміна проникності судин відіграє роль як у нормальних, так і у патологічних фізіологічних процесах [Cullinan-Bove та інші, 1993, Endocrinology 133: 829-837; Senger et al., 1993, Cancer and Metastasis Reviews, 12: 303-324]. Було виявлено кілька поліпептидів, включаючи, кислотні і основні фактори росту фібробластів (aFGF та bFGF) і судинно-ендотеліальний фактор росту (VEGF), з рістпротуючою дією *in vitro* на ендотеліальні клітини. Через обмежену експресію його рецепторів, активність фактору росту VEGF, на відміну від FGF, є відносно специфічною до ендотеліальних клітин. Нещодавно отримані докази свідчать, що VEGF є важливим стимулятором як нормального, так і патологічного ангиогенезу [Jakeman та інші, 1993, Endocrinology, 133: 848-859; Kolch та інші, 1995, Breast Cancer Research and Treatment, 36: 139-155] і судинної проникності [Connolly та інші, 1989, J. Biol. Chem. 264: 20017-20024]. Антагонізм дії VEGF у результаті секвестрації VEGF з антитілом може привести до інгібування росту пухлини [Кіт та інші, 1993, Nature 362: 841-844]. Рецепторні тирозинкінази (RTK) відіграють важливу роль у передачі біохімічних сигналів через плазматичну мембрану клітин. Ці трансмембранні молекули як правило складаються з позаклітинного ліганд-зв'язуючого домену, приєднаного через сегмент у плазматичній мембрані до внутрішньоклітинного домену тирозинкінази. Зв'язування ліганду з рецептором обумовлює стимулювання пов'язаної з рецептором активності тирозинкінази, що приводить до фосфорилування залишків тирозину на рецепторі та інших внутрішньоклітинних молекулах. Ці зміни у фосфорилуванні тирозину ініціюють сигнальний каскад, що приводить до різних клітинних реакцій. Дотепер було ідентифіковано принаймні дев'ятнадцять різних підродин RTK, які характеризуються за гомологією амінокислотних послідовностей. Одну із цих підродин на сьогоднішній день утворюють *fin*s-подібний тирозинкіназний рецептор, Flt-1 (також згадується як VEGFR-1), рецептор, що містить домен з кіназою вставкою, KDR (що називають також як VEGFR-2 або Flk-1) та інший *fin*s-подібний тирозинкіназний рецептор, Flt-4. Дві із цих родинних RTK (Fit та KDR), як було встановлено, зв'язують VEGF з високою афінністю [De Vries та інші, 1992, Science 255: 989-991; Teman та інші, 1992, Biochem. Biophys. Res. Comm. 192, 187: 1579-1586]. Зв'язування VEGF із зазначеними рецепторами, експресованими в гетерологічних клітинах, асоціювалося зі змінами в стані фосфорилування тирозину в клітинних білках і потоках кальцію.

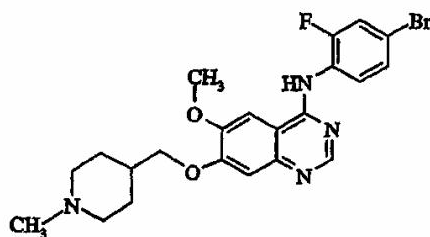
VEGF - ключовий стимул для васкулогенезу і ангиогенезу. Цей цитокін індукує фенотип судинного росту шляхом стимулювання проліферації ендотеліальних клітин, експресії та міграції протеази і переміщення, та наступної організації клітин для утворення капілярних трубок [Kech, P.J., Hauser, S.D., Krivi, G., Sanzo, K., Warren, T., Feder, J., та Connolly, D.T., Science

(Washington DC), 246: 1309-1312, 1989; Lamoreaux, W.J., Fitzgerald, M.E., Reiner, A., Hasty, K.A., i Charles, S.T., Microvasc. Res., 55: 29-42, 1998; Pepper, M.S., Montesano, R., Mandroita, S.J., Orci, L. i Vassalli, J.D., Enzyme Protein, 49: 138-162, 1996]. Крім того, VEGF індукує суттєве підвищення проникності судин [Dvorak, H.F., Detmar, M., Claffey, K. P., Nagy, J.A., van de Water, L., та Senger, D.R., (Int. Arch. Allergy Immunol., 107: 233-235, 1995; Bates, D.O., Heald, R.I., Curry, F.E. i Williams, B. J. Physiol. (Lond.), 533: 263-272, 2001], сприяючи утворенню гіперпроникної, незрілої судинної сітки, характерної для патологічного ангиогенезу.

Показано, що достатньо активації тільки KDR для того, щоб промотувати всі основні фенотипічні реакції на VEGF, включаючи проліферацію ендотеліальних клітин, міграцію і виживаність, а також індукцію проникності судин [Meyer, M., Clauss, M., Lepple-Wienhues, A., Waltenberger, J., Augustin, H.G., Ziche, M., Lanz, C., Bittner, M., Rziha, H.-J., i Dehio, C, EMBO J., 18: 363-374, 1999; Zeng, H., Sanyal, S. та Mukhopadhyay, D., J. Biol. Chem., 276: 32714-32719, 2001; Gille, H., Kowalski, J., Li, B., LeCouter, J., Moffat, B., Zionscheck, T.F., Pelletier, N. та Ferrara, N., J. Biol. Chem., 276: 3222-3230, 2001].

Похідні хіназоліну, які є інгібіторами тирозинкінази рецептору VEGF, описані в [публікаціях міжнародних патентних заявок WO 98/13354 i WO 01/32651. У WO 98/13354 та WO 01/32651] описані сполуки, які мають активність проти тирозинкінази рецептору VEGF (VEGF RTK), одночасно маючи деяку активність проти рецепторної тирозинкінази епідермального фактору росту (EGF) (EGF RTK).

ZD6474 являє собою 4-(4-бром-2-фторанілін)-6-метокси-7-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)хіназолін:



ZD6474

ZD6474 підпадає під широкий загальний опис [WO 98/13354] і проілюстрований прикладами в [WO 01/32651] (Приклад 2). ZD6474 є потужним інгібітором VEGF RTK, а також має деяку активність по відношенню до EGF RTK. Показано, що ZD6474 проявляє широкий спектр протипухлинної активності на ряді моделей після перорального прийому один раз на добу [Wedge S.R., Ogilvie D. J., Dukes M. та інші, Proc. Am. Assoc. Cane. Res. 2001; 42: abstract 3126].

В [WO 98/13354], Приклад 77 описує деякі лікарські форми сполуки формули I. У Прикладі 11 з [WO 01/32651] описані подібні лікарські форми сполуки формули I. В [WO 01/32651] також описується підготування лікарської форми сполук,

яку застосовували для введення шурам в 14-денному дослідженні токсичності: "Сполуки були спочатку підготовлені шляхом суспендування в 1% (об./об.) розчині поліоксидетилен (20) сорбітан-моноолеату в деіонізованій воді, перетиранням на кульовому млині при 4°C протягом ночі (не менше 15 годин). Сполуки повторно суспендували шляхом збовтування безпосередньо перед введенням."

У цілому, фармацевтичні композиції сполук формули I в [WO 01/32651] можна приготувати стандартним способом, використовуючи звичайні допоміжні речовини. Розшукувалися пероральні лікарські форми (наприклад, таблетки, капсули, гранули, пелети, льодяники і т.д.) ZD6474 для клінічних випробувань і комерційного застосування.

При розробці пероральної лікарської форми, особливо таблетки, необхідно враховувати механічні властивості активного фармацевтичного компоненту і будь-яких запропонованих допоміжних речовин.

Механічні властивості матеріалів, таких як порошки, можна описати за допомогою наступних характеристик:

(а) Твердість або опір деформації, що може бути виміряний шляхом визначення твердості вдавненням;

(b) Тиск текучості (позначають P_y і також відомий як границя текучості), що являє собою точку, у якій відбувається пластична деформація, яку можна виміряти за допомогою досліджень пресування;

(с) Чутливість до швидкості деформації (ЧШД), що являє собою процентне зростання тиску текучості, починаючи від повільної до швидкої швидкості удару, яку можна виміряти за допомогою досліджень пресування; та

(d) Модуль пружності, що є відношенням напруги до розтягання (натягом), який можна виміряти за допомогою численних методів, які добре відомі фахівцям, кваліфікованому в галузі приготування лікарських форм.

Матеріали можна, у цілому, класифікувати шляхом, яким вони деформуються під стискальним зусиллям: або крижким руйнуванням, або пластичною деформацією. Ступінь деформації для крижкого матеріалу не залежить від швидкості та тривалості процесу стиснення (тобто застосування стиснення), у результаті чого значення чутливості до швидкості деформації для таких матеріалів дорівнює 0% (нульовий%). Деформація пластичного матеріалу залежить від швидкості та тривалості процесу стиснення, і це описується чутливістю до швидкості деформації.

При розробці пероральної лікарської форми, особливо таблетки, звичайно використовують суміш порошків: деяких крижкої природи, щоб мінімізувати чутливість до швидкості деформації, а деяких помірної пластичної природи, щоб збільшити поверхні, доступні для утворення зв'язків при стисканні.

Таблеткові преси, використовувані в комерційному виробництві, як правило, працюють із набагато більш високими швидкостями, ніж

преси, використовувані в дослідженнях та розробці. Оскільки швидкість преса зростає, тривалість процесу стиснення (тобто періоду, протягом якого застосовується стиснення; також відомий як час перебування), зменшується. Це не впливає на стиснення крижкого матеріалу зі ЧШД, що дорівнює 0%, але у випадку пластичного матеріалу, для якого деформація залежить від швидкості та тривалості стиснення, більш швидкий прес, як правило, робив би більш м'які таблетки. Тому, надлишок пластичного матеріалу в лікарській формі може привести до труднощів при переході до виробництва більших кількостей на більш швидких компресійних машинах, використовуваних у повномасштабному виробництві.

ZD6474 є надзвичайно пластичним матеріалом з тиском текучості, що становить 22МПа, і з дуже високою чутливістю до швидкості деформації, що дорівнює 197%. Ці властивості роблять приготування твердої пероральної лікарської форми ZD6474 важким завданням. Наприклад, при виготовленні таблетки ці властивості можуть привести до проблем одержання досить твердих таблеток, особливо при переході від відносно повільних машин для таблетування (відповідно, із тривалими процесами стиснення), які використовуються в дослідженнях і розробці для маленької кількості таблеток, до більш швидких компресійних машин (з короткими періодами стиснення), які і використовуються в повномасштабному комерційному виробництві.

Для того щоб протидіяти пластичності діючої речовини, такої як ZD6474, фахівець, кваліфікований у даній галузі, як правило, зробив би спробу розріджувати матеріал більшими кількостями додаткової допоміжної речовини, такої як крижка допоміжна речовина. Однак, це може обмежити навантаження діючої речовини, що може бути досягнуте при приготуванні лікарської форми, тобто відсоток активного компонента в ній, і може привести до одержання дуже великих таблеток, які важко проковтнути.

Стандартна крижка допоміжна речовина, важкий карбонат магнію, використовувався в початковій випробуванні композиції лікарської форми ZD6474, щоб протидіяти пластичності та високій чутливості до швидкості деформації ZD6474. Випробувана композиція лікарської форми включала:

Композиція ядра таблетки по 100мг ZD6474 (композиція з карбонатом магнію)	
Компонент	мг/таблетку
ZD6474	100,0
Важкий карбонат магнію	262,8
Гідроксипропілцелюлоза (ГПМЦ 606)	16,0
Кроскармеллоза натрію (Ac-di-sol)	16,0
Лаурилсульфат натрію (НЛС)	1,2
Стеарат магнію	4,0
Загальна маса таблетування	400,0 мг

Нажаль, композиція лікарської форми з карбонатом магнію не мала необхідних властивостей розпадаємості та розчинення для приготування таблеток, тому що, при зберіганні

цієї лікарської форми в умовах високої вологості (75% відносна вологість) та високої температури (40°C), було виявлено, що у таблеток дуже тривалий період розпаду (більше 30 хвилин) і негативний результат у тесті «Розчинення».

ZD6474 погано розчинний у воді (0,033мг/мл при 25°C) і по системі класифікації Британської Фармакопеї 2001-2002 (див. Таблицю 1 нижче), його можна охарактеризувати як 'практично нерозчинну' або 'нерозчинну' сполуку. Як правило, при приготуванні лікарської форми практично нерозчинної діючої речовини, з метою підвищення швидкості розчинення включають розчинні розріджувачі. Щоб поліпшити розчинення ZD6474, приготували ще одну композицію лікарської форми з вільно розчинним розріджувачем моногідратом лактози. Моногідрат лактози був обраний, тому що він являє собою вільно розчинний наповнювач, але також і тому, що у нього відносно низька чутливість до швидкості деформації, рівна 19,4%, і із цієї причини він також являє собою відносно крихкий наповнювач. Ця випробувана композиція лікарської форми включала:

Композиція ядра таблетки по 200мг ZD6474 (композиція)	
Компонент	мг/табл
ZD6474	200,0
Лактози моногідрат (450 меш)	356,2
Кроскармелоза натрію (Ac-di-sol)	24,0
Повідон	12,0
Лаурилсульфат натрію	1,8
Стеарат магнію	6,0
Загальна маса	600,0

При виробництві та випробуванні стабільності композиції з моногідратом лактози було відзначено, що доти, поки могли бути досягнуті відповідні розпадаємість і розчинення, таблетки були м'якими, мали поганий зовнішній вигляд та руйнувалися при наступній обробці та маніпуляціях з ними. Ці проблеми виявилися при застосуванні відносно повільних машин для таблетування при розробці; вони б підсилюлися при переході до більших масштабів виробництва з більш швидкими компресійними машинами. Крім цього, максимальне навантаження діючої речовини, якого можна було б досягти із цією композицією та зробити таблетку, що не розшаровується, становило 33%. Необхідно, щоб навантаження діючої речовини було як можна більш високим з метою мінімізації розміру індивідуальної таблетки.

Щоб спробувати вирішити проблеми пластичності та розчинення в окремо взятій лікарській формі, була створена ще одна композиція лікарської форми, що включає крихкий наповнювач для поліпшення властивостей стиснення та вільно розчинний наповнювач для поліпшення розпадаємість та розчинення.

Для цієї композиції лікарської форми як крихкий наповнювач використовувався гідрофосфат кальцію, а як вільно розчинний наповнювач - моногідрат лактози. Ця випробувана композиція лікарської форми включала:

Композиція ядер таблетки по 400мг ZD6474 (композиція з фосфатом кальцію)	
Компонент	мг/таблетку
ZD6474	400,0
Гідрофосфат кальцію	317
Моногідрат лактози	200
Крохмальний гліколят натрію	50
Повідон	20
Лаурилсульфат натрію	3
Стеарат магнію	10
Загальна маса	1000,0 мг

Однак, при зберіганні в умовах високої вологості (75% відносна вологість) і високої температури (70°C) ця композиція лікарської форми також демонструвала тривалі періоди розпадань та розчинення (див. фіг.1).

Ціль даного винаходу полягає в тому, щоб забезпечити фармацевтичні композиції ZD6474, що мають необхідні гарні властивості стиснення, необхідну твердість, опір зламу, а також мають необхідну гарну розпадаємість та розчинність, що дозволяють забезпечити високе навантаження діючої речовини, при цьому без розшаровування при приготуванні таблеток.

Переважно, фармацевтичні композиції ZD6474 є твердими пероральними лікарськими формами ZD6474, особливо таблетками з ZD6474.

Несподівано, нами було виявлено, що композиція ZD6474 з крихким наповнювачем як основною допоміжною речовиною та другим наповнювачем, що є практично нерозчинним і має пластичність при стисненні, має особливі переваги. Можна було б очікувати, що практично нерозчинний наповнювач забезпечить більш тривалий період розпадаємість та розчинення в порівнянні з вільно розчинним наповнювачем (наприклад, моногідратом лактози), і можна було б очікувати, що додавання ще одного пластичного матеріалу до композиції ZD6474 буде згубним для властивостей стиснення. Однак, несподівано та на диво, нами було виявлено, що додавання другого пластичного наповнювача з відносно високою ЧШД до композиції ZD6474, що включає крихкий наповнювач, забезпечує поліпшені властивостей стиснення з погляду твердості та опори до розшаровування.

На Фіг.1 показане порівняння профілів розчинення таблеток ZD6474 прикладу даного винаходу (що містять гідрофосфат кальцію та мікрокристалічну целюлозу (мкц)) та композицій з фосфатом кальцію / моногідратом лактози, описаних вище, перед і після зберігання при 70°C/75% відносної вологості (ВВ) протягом 7 днів (показані приклади - для варіантів по 100мг).

Дані вказують, що композиція лікарської форми, що містить практично нерозчинну мікрокристалічну целюлозу забезпечує більш швидке розчинення та більшу стабільність після зберігання при високій температурі та вологості.

Згідно із даним винаходом надається фармацевтична композиція, що включає ZD6474 або його фармацевтично прийнятну сіль, крихкий розріджувач і другий розріджувач, що є практично нерозчинним та має пластичність при стисненні.

Крижкий розріджувач або наповнювач переважно є такою неорганічною сполукою, що містить кальцій або магній, такою як гідрофосфат кальцію, фосфат кальцію, безводний фосфат кальцію, карбонат кальцію, сульфат кальцію або оксид магнію.

В одному аспекті даного винаходу крижкий розріджувач являє собою гідрофосфат кальцію.

В іншому аспекті даного винаходу крижкий розріджувач являє собою фосфат кальцію.

Практично нерозчинні розріджувачі або наповнювачі із пластичністю при стисненні включають мікрокристалічну целюлозу (мкц), крохмаль, етилцелюлозу та карбоксиметилцелюлозу.

В одному аспекті даного винаходу практично нерозчинний розріджувач із пластичністю при стисненні являє собою мікрокристалічну целюлозу.

Відповідно, співвідношення маси ZD6474 або його фармацевтично прийнятної солі, до крижкого наповнювача становить від 1:0,5 до 1:7, наприклад, від 1:1 до 1:6, зокрема від 1:1 до 1:4, і найбільше переважно від 1:1 до 1:2.

Відповідно, співвідношення маси практично нерозчинного наповнювача із пластичністю при стисненні до крижкого наповнювача становить від 1:3 до 1:12, наприклад, від 1:3,5 до 1:10, зокрема від 1:4 до 1:4,5.

Відповідно, фармацевтична композиція містить наприклад, від 20 до 80%, зокрема від 30 до 55%, головним чином від 40 до 50%, особливо від 40 до 45% за масою, у перерахунок на загальну масу композиції, крижкого розріджувача.

Відповідно, фармацевтична композиція містить наприклад, від 0,1 до 330%, переважно від 2 до 15%, зокрема від 3 до 12%, головним чином від 4 до 11%, особливо від 5 до 10% за масою, у перерахунок на загальну масу композиції, практично нерозчинного розріджувача із пластичністю при стисненні.

Фармацевтичні композиції даного винаходу переважно представлені в дозованій лікарській формі. ZD6474 буде, як правило, вводиться тепловій тварині в дозі в межах діапазону, 5 - 5000 мг на квадратний метр площі тіла тварини, тобто приблизно 0,1-100 мг/кг. Передбачено дозу в діапазоні, наприклад, 1-100 мг/кг, переважно 1-50 мг/кг, і ця кількість звичайно забезпечує терапевтично ефективну дозу. Дозована лікарська форма, така як таблетки або капсули, буде звичайно містити, наприклад 1 - 500 мг активного компонента, переважно 40 - 400 мг.

Таким чином, композиція може містити від 1мг до 500 мг ZD6474 або його фармацевтично прийнятної солі. Прийнятні кількості ZD6474 або його фармацевтично прийнятної солі, становлять, наприклад, 1, 10, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 або 500мг, залежно від необхідної дози та конкретної форми фармацевтичної композиції. В одному аспекті даного винаходу фармацевтична композиція містить 50, 100, 150, 200, 300 або 400 мг ZD6474 або його фармацевтично прийнятної солі.

Як правило, ZD6474 або його фармацевтично прийнятна сіль, будуть присутні в кількості, що знаходиться в межах діапазону від 1 до 99%, і відповідно від 1 до 70%, наприклад, від 5 до 65% та особливо від 10 до 60% за масою фармацевтичної композиції.

Відповідно до іншого аспекту даного винаходу пропонується фармацевтична композиція, що містить ZD6474 або його фармацевтично прийнятну сіль, крижкий розріджувач, другий розріджувач, що є практично нерозчинним та має пластичність при стисненні, та дезінтегрант.

До прийнятних дезінтегрантів відносяться речовини, відомі в галузі приготування лікарських форм, такі як перераховані в Посібнику з Фармацевтичних допоміжних речовин [The Handbook of Pharmaceutical Excipients, 4-те видання, ред.. Rowe, R. C. та інші, Pharmaceutical Press, 2003]. Кращі дезінтегранти включають крохмальний гліколят натрію, кросповідон, кроскармелозу натрію та крохмаль.

Прийнятне співвідношення маси ZD6474 або його фармацевтично прийнятної солі до дезінтегранту становить від 2:1 до 20:1, зокрема від 3:1 до 15:1, більш конкретно від 4:1 до 10:1 і найбільше конкретно від 6:1 до 9:1.

Відповідно, фармацевтична композиція буде містити від 0,01 до 10%, наприклад, від 1 до 8%, зокрема від 2 до 7% і більш конкретно від 3 до 6% за масою дезінтегранту.

У фармацевтичну композицію згідно із даним винаходом можуть бути необов'язково включені інші додаткові допоміжні речовини. До додаткових допоміжних речовин відносяться, наприклад, зв'язуючі речовини, змочувальні речовини та лібриканти.

Відповідно до іншого аспекту даного винаходу пропонується фармацевтична композиція, що містить ZD6474 або його фармацевтично прийнятну сіль, крижкий розріджувач, другий розріджувач, що є практично нерозчинним та має пластичність при стисненні, дезінтегрант та одну або більше змочувальних речовин, зв'язуючих речовин і лібриканти.

Відповідно до іншого аспекту даного винаходу пропонується тверда фармацевтична композиція для перорального застосування, що містить ZD6474 або його фармацевтично прийнятну сіль, крижкий розріджувач, другий розріджувач, що є практично нерозчинним та має пластичність при стисненні, дезінтегрант та одну або більше змочувальних речовин, зв'язуючих речовин та лібриканти.

Відповідно одна або більше зв'язуючих речовин будуть присутні в кількості від 0,5 до 50% за масою, наприклад, від 1 до 10% за масою.

Відповідно одна або більше змочувальних речовин будуть присутні в кількості від 0,01 до 10%, наприклад, від 0,01 до 1% за масою.

Відповідно один або більше лібриканти будуть присутні в кількості від 0,1 до 10% за масою, наприклад, від 0,5 до 1,5% за масою.

До ще однієї групи додаткових допоміжних речовин, які можуть бути додані, відносяться консерванти, стабілізатори, антиоксиданти,

покращувачі текучості кремнезему, антиадгезиви або гліданти.

Певна фармацевтична композиція даного винаходу включає:

(a) від 1 до 70 (зокрема від 5 до 50) частин ZD6474 або його фармацевтично прийнятної солі;

(b) від 1 до 96 (зокрема від 10 до 70) частин крижого розріджувача; та

(c) від 0,1 до 20 (зокрема від 1 до 15) частин другого розріджувача, що є практично нерозчинним та має пластичність при стисненні;

де всі частини зазначені за масою, а сума частин (a) + (b) + (c) = 100.

Інша конкретна фармацевтична композиція даного винаходу включає:

(a) від 1 до 70 (зокрема від 5 до 50) частин ZD6474 або його фармацевтично прийнятної солі;

(b) від 1 до 96 (зокрема від 10 до 70) частин крижого розріджувача;

(c) від 0,1 до 20 (зокрема від 1 до 15) частин другого розріджувача, що є практично нерозчинним та має пластичність при стисненні;

(d) від 0,1 до 12 (зокрема від 1 до 10) частин дезінтегранту;

(e) від 0 до 5 (зокрема від 0 до 2) частин змочувальної речовини;

(f) від 0,01 до 8 (зокрема від 0,05 до 5) частин зв'язуючої речовини; та

(g) від 0,01 до 8 (зокрема від 0,05 до 5) частин лубриканту; де всі частини зазначені за масою, а сума частин

(a) + (b) + (c) + (d) + (e) + (f) + (g) = 100.

Якщо фармацевтична композиція відповідно до винаходу є твердою дозованою формою, такою як таблетки, пелети або гранули, тверда композиція необов'язково може додатково включати прийнятну оболонку, наприклад, плівкову оболонку. Оболонка може використовуватися для забезпечення захисту, наприклад, від дії вологості або розкладання при світлі, для фарбування лікарської форми або, щоб модифікувати або контролювати вивільнення ZD6474 з лікарської форми.

Відповідно до одного аспекту даного винаходу пропонується фармацевтична композиція, що включає ядро, яке містить ZD6474 або його фармацевтично прийнятну сіль, крижкий розріджувач, другий розріджувач, що є практично нерозчинним та має пластичність при стисненні, і оболонку.

Термін «гарні властивості стиснення» стосується механічних властивостей матеріалу або суміші порошкоподібних компонентів. Матеріал з гарними

властивостями стиснення буде затвердівати під стискальним зусиллям з утворенням "спресованої форми", що має необхідну твердість, не має схильності до руйнування при механічному перемішуванні, не схильна до розшаровування, і може бути сформована на більш високих швидкостях обробки, де швидкості натягу вище, а період часу, відведений для стиснення, коротше.

Термін «необхідна твердість» означає достатню механічну силу, що буде охороняти спресовану форму від руйнування при наступній

обробці або транспортуванні. Цей показник пов'язаний з розміром таблетки, і при вимірюванні в кілопондах (кр), як правило, становить не менше 0,8 x діаметр таблетки (мм), переважно не менше 1 x діаметр таблетки, більш переважно не менш 1,1 x діаметр таблетки, зокрема не менше 1,2 x діаметр таблетки, особливо не менш 1,3 x діаметр таблетки. Чим більше твердість, тим більш міцна таблетка, але при дуже високому рівні твердості період розпадаємості може бути неприпустимо великим.

Термін «розшаровування» означає повне або часткове відділення блюдеподібного диску від верхньої або нижньої поверхні таблетки при стисненні матеріалу для утворення таблетки або протягом наступних процесів та/або обробки. Відшарування описане в [Carstensen, J. T., Solid pharmaceuticals: mechanical properties and rate phenomena., Academic press, New York (1980) та у Sheth та інші., Pharmaceutical dosage forms: Tablets, том 1. Ред.. Lieberman та Lachmann, Pub. Marcel Dekker, New York (1980)].

Термін «старанність» означає явище, при якому поверхні таблетки руйнуються та/або демонструють ознаки розтріскування або розламу внаслідок механічного перемішування (наприклад, при обробці, маніпуляціях з ними або транспортуванні).

Термін «розпадаємість» означає процес, внаслідок якого таблетка розпадається на складові частини при контакт з рідиною.

Термін «відповідний час розпадаємості» означає, наприклад, час розпадаємості менше 12 хвилин, бажано менше 10 хвилин, зручно менше 9 хвилин, переважно менше 8 хвилин, більш переважно менше 7 хвилин, зокрема менше 6 хвилин, більш конкретно менше 5 хвилин та особливо менше 4 хвилин.

Термін «розчинення» означає процес, при якому розчиняються частки діючої речовини. Для всмоктування діючої речовини, воно повинне спочатку розчинитися в рідині в місці всмоктування.

Термін «високе навантаження діючої речовини» означає, що таблетки з високою дозою, наприклад, більше 300мг, можуть бути зроблені такого розміру, що їх можуть проковтнути пацієнти. Наприклад, навантаження діючої речовини 40% ZD6474 дозволяє одержати таблетку по 200мг із масою стиснення, тобто загальною вагою таблетки, 500мг, що у діаметрі мають 11мм.

Термін «крижкий», як «крижкий розріджувач», означає, що матеріал має тиск текучості (Py), що дорівнює більше ніж 300МПа та/або чутливість до швидкості деформації від 0 до 10%.

Термін «пластичний» як «пластичність при стисненні» означає, що матеріал має тиск текучості менше 150 МПа, переважно менше ніж 120МПа, особливо менше ніж 100МПа та/або має чутливість до швидкості деформації від 10 до 150%, переважно від 10 до 100%, особливо від 30 до 80%.

Термін «вільно розчинний» та «практично нерозчинний» описані в Британській Фармакопеї 2001-2002 р. та використовуються для опису

кількості речовини (матеріалу), що може бути розчинена у воді при температурі 15 - 25°C. Повний набір визначень представлений у Таблиці 1.

Описовий термін	Приблизний об'єм, мілілітрах
Дуже добре розчинний	Менше ніж 1
Вільно розчинний	Від 1 до 10
Розчинний	Від 10 до 30
Помірно розчинний	Від 30 до 100
Незначно розчинний	Від 100 до 1000
Дуже незначно розчинний	Від 1000 до 10000
Практично нерозчинний або нерозчинний	Більше ніж 10000

Даний винахід стосується фармацевтичних композицій, що містять ZD6474 або його фармацевтично прийнятну сіль.

Солі ZD6474 для застосування у фармацевтичних композиціях будуть фармацевтично прийнятними солями, але у виробництві ZD6474 і його фармацевтично прийнятних солей можуть використовуватися й інші солі. Такі солі можуть бути утворені за допомогою неорганічної або органічної основи, що містить фармацевтично прийнятний катіон. До таких солей з неорганічними або органічними основами відносяться, наприклад, солі лужних металів, такі як солі натрію або калію, солі лужноземельних металів, такі як солі кальцію або магнію, солі амонію або, наприклад, солі з метиламіном, диметиламіном, триметиламіном, піперидином, морфоліном або трис-(2-гідроксietил)аміном.

ZD6474 може бути синтезований відповідно до кожного з відомих способів одержання ZD6474. Наприклад, ZD6474 може бути отриманий відповідно до кожного зі способів, описаних у [WO 01/32651]; наприклад, описаних у Прикладах 2 (а), 2 (b) і 2 (c) [WO 01/32651].

Переважно, для приготування фармацевтичних композицій даного винаходу застосовується безводна вільна основа ZD6474.

Фармацевтичні композиції даного винаходу можуть бути приготовлені шляхом стандартної грануляції з розчину або сухого змішування, пресування та потім, необов'язково, якщо бажано покриття, за допомогою процесу покриття плівковою оболонкою.

Згідно із даним винаходом пропонується спосіб виготовлення фармацевтичної композиції, що містить ZD6474 або його фармацевтично прийнятну сіль, що включає:

(а) змішування ZD6474, крижого розріджувача, другого розріджувача, що є практично нерозчинним та має пластичність при

стисненні, і, необов'язково, інших допоміжних речовин для одержання гомогенної суміші;

(b) додавання прийнятної рідини до порошків при змішуванні до одержання прийнятної вологої маси;

(c) висушування суміші.

Згідно із даним винаходом пропонується спосіб виготовлення фармацевтичної композиції, що містить ZD6474 або його фармацевтично прийнятну сіль, що включає:

(а) змішування ZD6474, крижого розріджувача, такого як гідрофосфат кальцію, другого розріджувача, що є практично нерозчинним та має пластичність при стисненні, такого як мікрокристалічна целюлоза, необов'язково, з іншими розріджувачами, такими як кросповідон і повідон, разом у прийнятній ємкості, такий як гранулятор з великим зусиллям зсуву, для одержання гомогенної суміші;

(b) додавання прийнятної рідини до порошків при змішуванні до одержання прийнятної вологої маси;

(c) пропускання вологих гранул через прийнятне сито для видалення великих часток;

(d) висушування суміші;

(e) пропускання висушених гранул, що утворилися таким чином, через додаткове сито та змішування суміші з прийнятим лубрикантом, таким як стеарат магнію.

Отриманий порошок може бути стиснений у ядра таблетки, які можна, при бажанні, покрити за допомогою чашкового пристрою для нанесення покриття. Плівкова оболонка може бути нанесена шляхом розпилення водної суспензії компонентів покриття на ядра таблетки.

Пропонується ще один спосіб виготовлення фармацевтичної композиції, що містить ZD6474 або його фармацевтично прийнятну сіль, що включає: змішування ZD6474, крижого розріджувача, такого як гідрофосфат кальцію, другого розріджувача, що є практично нерозчинним та має пластичність при стисненні, такого як мікрокристалічна целюлоза, необов'язково, з іншими розріджувачами, такими як кросповідон і повідон, разом у прийнятній ємкості, для одержання гомогенної суміші.

Сухий порошок, що утворився таким чином, може бути спресований у ядра таблеток.

Альтернативно, порошок може бути сформований у гранули шляхом сухої грануляції, наприклад, ущільненням за допомогою ролика, а отримані гранули стиснені в ядра таблеток.

Приготовлені фармацевтичні композиції можуть бути перетворені в таблетки або гранули або капсули та можуть піддаватися випробуванням із застосуванням описаних нижче методів. Тест «Розчинення»

Розчинення таблеток ZD6474 перевірялося за допомогою методу, описаного в Таблиці 2. Застосовувався попередній критерій оцінки Q = 75% через 45 хвилин, де Q - процентна частка ZD6474, розчиненого в заданий час.

Прилад	: Устаткування по USP - покриті тефлоном лопаті, прозорі скляні судини розчинення, як мінімум шість положень. Метод II з Фармакопеї Сполучених Штатів (лопатевої мішалки)
Об'єм середовища	: 1000 мл
Середовище розчинення	: 0,5% розчин лаурилсульфату натрію (НЛС)
Швидкість перемішування	: 100 обертів на хвилину
Температура	: 37,0°C ± 0,5°C
Об'єм проби	: 10 мл
Час відбору проб	: 15, 30, 45, 60 хвилин*

* додаткові періоди часу 5,0 та 90 хвилин використовувалися для таблеток, які мали зміну в композиції або способі.

Підготовка середовища розчинення

Було приготовлено два літри середовища 5% НЛС, наприклад, шляхом розчинення 100г лаурилсульфату натрію (також відомий як додецилсульфат натрію) в 2 літрах води при безперервному розмішуванні протягом приблизно 30 хвилин. Потім приготували прийнятну кількість середовища 0,5% НЛС шляхом розведення середовища 5% НЛС в 10 разів, наприклад, 2 літри 5% НЛС розчинили в 20 літрах води для одержання 20 літрів середовища 0,5% НЛС.

Тест «Розпадаємість»

Час розпадаємість 6 індивідуальних таблеток було визначено, як описано в Тесті А, у [Європейській Фармакопеї (Ph. Eur. 2002)], з використанням води як рідини для занурення, і без застосування дисків. Був зареєстрований час (хвилини), через який всі 6 таблеток розпалися.

Зразки вважаються такими, що розпалися, коли:

- (i) на сітці немає залишку, або
- (ii) якщо є залишок, що складається з м'якої маси, що не має відчутно твердого ядра, що не змочується, або
- (iii) є тільки фрагменти покриття.

Таблетки пройшли тест, якщо всі шість розпалися протягом 30 хвилин.

Якщо яка-небудь із таблеток не розпалася протягом 30 хвилин, тест повторюють із додатковими шістьма таблетками, використовуючи 0,1M розчин HCl як середовище розпадаємість.

Тест «Тиск текучості»

Тиск текучості матеріалу може бути визначений шляхом його стиснення в пристрої, що імітує стиснення, шляхом використання простого одноосового піллоподібного зсув/тимчасового профілю та вимірювання відповідних сил. Пристрій, що імітує стиснення, оснащено 10-мм пресами із плоскою поверхнею, і матеріал стискають до нульової пористості при певній швидкості удару. Отримані дані сили/зсуву обробляють для одержання графіку Хекеля (Heskel), і тиск текучості еквівалентний зворотній

величині прямої ділянки графіку Хекеля. Цей тест може бути виконаний при різних швидкостях удару, щоб визначити вплив переходу до масштабного виробництва на деформаційні характеристики матеріалу.

Рівняння Хекеля

$$\ln\left(\frac{1}{1-D}\right) = KP + A$$

де K та A - константи, отримані виходячи з нахилу та точки перетинання графіку

D - відносна щільність при тиску P.

[Посилання: Roberts, R. J. і Rowe, R.C., The effect of punch velocity on the compaction of a variety of materials. J. Pharm. Pharmacol., 37 (1985) 377-384]]

Чутливість до швидкості деформації (ЧШД)

Чутливість до швидкості деформації матеріалу може бути визначена за допомогою середнього тиску текучості (P_y), обчисленого для матеріалу при швидкій (300 мм с⁻¹) і повільній (0,033 мм с⁻¹) швидкості удару.

$$SRS = \frac{P_{Y300} - P_{Y0.033}}{P_{Y0.033}} \times 100$$

[Посилання: Rowe, R. C, Roberts, R.J., Chapter 1, стор. 34 у Advances in Pharmaceutical Sciences. Eds Ganderton, Jones, McGinity, том 7, 1995].

Тест «Твердість» (таблетки по 300мг)

Твердість 15 індивідуальних таблеток, вибірково відібраних з партії, визначалася за допомогою моделі для випробування на твердість Schleuniger 6D (Schleuniger Hardness Tester Model 6D) або еквівалентної. Твердість кожної таблетки була виміряна за її діаметром. Середня «твердість» зазначається в кілопондах (кР).

Тест «Стиранність»

Двадцять таблеток були точно зважені та поміщені в барабан (Copley TA-10 або еквівалентний), що обертається. Барабан обернули 100 разів, а потім таблетки вийняли. З таблеток видалили пил та їх повторно зважили. Стиранність виражається як втрата маси, і обчислюється як відсоток від початкової маси.

Фармацевтичні композиції даного винаходу переважно готують у вигляді таблеток, але можуть бути приготовлені у вигляді іншої лікарської форми, що підходить для перорального застосування (наприклад, пелети, гранули, льодяники, тверді або м'які капсули, порошки або гранули); або для вагінального або ректального введення (наприклад, у вигляді песарію або супозиторії).

Як було зазначено вище, величину дози ZD6474, необхідної для терапевтичного або профілактичного лікування конкретного захворювання, обов'язково потрібно змінювати залежно від суб'єкта лікування, способу введення та ступеня важкості хвороби, що необхідно лікувати. Переважно використовують добову дозу в інтервалі 1-50мг/кг. Однак добову дозу обов'язково потрібно змінювати залежно від суб'єкта лікування, способу введення та ступеня важкості хвороби, що необхідно лікувати. Тому оптимальна доза може бути визначена

практикуючим лікарем, що лікує конкретного пацієнта.

Згідно ще одному аспекту даного винаходу пропонується фармацевтична композиція, що містить ZD6474 або фармацевтично прийнятну сіль цієї сполуки відповідно до даного винаходу, як описано вище, для застосування в терапевтичному способі лікування організму людини або тварини.

Фармацевтичні композиції даного винаходу інгібують тирозинкіназну активність VEGF-рецепторів і тому цікаві їх антиангіогенними ефектами та/або здатністю викликати зниження судинної проникності.

Ще одна особливість даного винаходу являє собою визначену вище фармацевтичну композицію, що включає ZD6474 або фармацевтично прийнятну сіль цієї сполуки відповідно до даного винаходу, для застосування як лікарський засіб, звичайно зазначена вище фармацевтична композиція, що включає ZD6474 або фармацевтично прийнятну сіль цієї сполуки відповідно до даного винаходу, застосовується як лікарський засіб, що забезпечує одержання антиангіогенного ефекту та/або ефекту зниження судинної проникності у теплокровної тварини, такої як людина.

Таким чином, згідно ще одного аспекту даного винаходу пропонується застосування визначеної вище фармацевтичної композиції, що містить ZD6474 або його фармацевтично прийнятну сіль відповідно до даного винаходу, для виготовлення лікарського засобу, що забезпечує одержання антиангіогенного ефекту та/або ефекту зниження судинної проникності у теплокровної тварини, такої як людина.

Відповідно до ще одного аспекту даного винаходу пропонується спосіб одержання антиангіогенного ефекту та/або ефекту зниження судинної проникності у теплокровної тварини, такої як людина, що потребує такого лікування, що (спосіб) включає введення зазначеній тварині ефективної кількості визначеної вище фармацевтичної композиції, що містить ZD6474 або його фармацевтично прийнятну сіль відповідно до даного винаходу.

Як було зазначено вище, сполуки за даним винаходом цікаві їх антиангіогенними ефектами та/або ефектами зниження судинної проникності. Ангіогенез та/або збільшення судинної проникності властиві широкому спектру хвороб, включаючи рак (у тому числі лейкемію, мієломну хворобу та лімфому), діабет, псоріаз, ревматоїдний артрит, саркому Калози, гемангіому, гостру та хронічну нефропатію, атерому, артеріальний рестеноз, аутоімунні захворювання, гостре запалення, лімфатичний набряк, ендометріоз, дисфункціональну маткову кровотечу та очні хвороби із проліферацією сітківкових судин, включаючи вікову дегенерацію жовтої плями. Очікується, що такі фармацевтичні композиції будуть особливо корисні для профілактики та лікування таких захворювань, як рак і саркома Капоши. Зокрема, очікується, що фармацевтичні композиції за даним винаходом будуть

пригнічувати ріст первинних і рецидивних солідних пухлин, наприклад, кишкового міхура, підшлункової залози, сечового міхура, молочної залози, передміхурової залози, легенів і шкіри. Більш конкретно, можна чекати, що фармацевтичні композиції за даним винаходом будуть пригнічувати ріст пухлин при раку ободової та прямої кишки та легенів, наприклад, мезотеліоми та недрібноклітинного раку легенів (НДКРЛ). Більш специфічно, можна чекати, що фармацевтичні композиції за даним винаходом будуть інгібувати яку-небудь форму раку, асоційовану з VEGF, у тому числі лейкемію, мієломну хворобу та лімфому, а також, наприклад, пригнічувати ріст первинних і рецидивних солідних пухлин, асоційованих з VEGF, особливо тих пухлин, ріст і поширення яких у значній мірі залежать від VEGF, включаючи, наприклад, деякі пухлини кишкового міхура, сечового міхура, молочної залози, передміхурової залози, легенів, зовнішніх жіночих полових органів, шкіри та, особливо, НДКРЛ.

В іншому аспекті даного винаходу зазначені вище фармацевтичні композиції за даним винаходом, як очікується, будуть пригнічувати ріст тих

первинних і рецидивних солідних пухлин, які асоційовані з VEGF, особливо тих пухлин, ріст і поширення яких у значній мірі залежать від VEGF.

В іншому аспекті даного винаходу визначені вище фармацевтичні композиції за даним винаходом, як очікується, будуть пригнічувати ріст тих первинних і рецидивних солідних пухлин, які асоційовані з VEGF та EGF, особливо тих пухлин, ріст і поширення яких у значній мірі залежать від VEGF та EGF.

Описані в даному винаході фармацевтичні композиції можуть застосовуватися у вигляді монотерапії або можуть включати застосування, крім композиції за даним винаходом, одну або декілька інших речовин і способів лікування. Таке комплексне лікування може бути забезпечене шляхом одночасного, послідовного або роздільного застосування індивідуальних компонентів лікування. В області медичної онкології звичайною практикою є комбінування різних видів лікування, щоб вилікувати кожного хворого раком. У медичній онкології іншим(и) компонентом(ами) такого комплексного лікування, крім описаного вище лікування, що знижує ангіогенез та/або судинну проникність, може(уть) бути хірургічна операція, променева терапія або хіміотерапія.

Хірургічне втручання може включати стадію часткового або повного видалення пухлини, до, протягом або після застосування описаної фармацевтичної композиції.

Інші хіміотерапевтичні агенти для додаткового застосування з описаною вище фармацевтичною композицією за даним винаходом включають засоби, описані в WO 01/32651, що включений у даний винахід шляхом посилання. Така хіміотерапія може охоплювати п'ять основних категорій лікарських засобів:

(i) інші антиангіогенні засоби, включаючи націлені на судини засоби;
 (ii) цитостатичні агенти;
 (iii) модифікатори біологічної реакції (наприклад, інтерферон);
 (iv) антитіла (наприклад, едреколомаб); і
 (v) антипроліферативні / протипухлинні препарати і їх комбінації, використовувани в медичній онкології; серед інших категорій лікарських засобів:

(vi) антисенсбілізуюча терапія; (vii) генотерапевтичні підходи; та (ix) імунотерапія.

Винахід нижче ілюструється, але не обмежується, наступними прикладами:

Приклад 1

Композиція таблеток, покритих оболонкою, по 300мг

Компонент	мг/табл
Ядро таблетки	
ZD6474	300,0
Гідрофосфат кальцію ¹	315
Мікрокристалічна целюлоза ²	75
Кросповідон ³	37,5
Повідон ⁴	15
Стеарат магнію ⁵	7,5
Загальна маса	750,0 м
Оболонка таблетки	
Гідроксипропілметилцелюлоза ⁶	14,7 мг
Поліетиленгліколь 300 ⁷	3,0 мг
Титану діоксид ⁸	4,8 мг

Виноски: У Прикладі 1 використовувалися наступні допоміжні речовини:

[1] Гідрофосфат кальцію Calipham® (Rhodia Inc, Etoile Part-Dieu, Франція)

[2] Мікрокристалічна целюлоза Avicel® (ex. FMC International, Філадельфія, Пенсільванія, США).

[3] Кросповідон Polyplasdone® (International Speciality Products, Wayne, Нью-Джерсі, США).

[4] Повідон K29-K32 Plasdane® (International Speciality Products, Wayne, Нью-Джерсі, США).

[5] Стеарат магнію ex. Mallinckrodt, Сан-Луїс, Міссурі, США.

[6] ГПМЦ 606 Класу 2910, динамічна в'язкість 6 сР (вимірювана при 2% мас/об. у воді при 20°C) ex Shin Etsu). I

[7] Поліетиленгліколь 300, Reagent Chemical Services Ltd (Runcorn Великобританія).

[8] Діоксид титану та частина ГПМЦ 606 надані в White Speedpaste 30001, Ansteads [адреса] або Opaspray White M-I-28813, Colorcon Ltd, Dartford, Kent, Великобританія.

Композиція, описана як Приклад 1, була приготовлена за допомогою стандартних способів грануляції з розчину, пресування та покриття плівковою оболонкою. ZD6474, гідрофосфат кальцію, мікрокристалічну целюлозу, кросповідон і повідон змішували разом у грануляторі з великим зусиллям зсуву протягом 5 хвилин до одержання гомогенної суміші. Потім до порошоків додали 34% мас/мас, води очисної (при цьому час перемішування в цілому складав 6 хвилин) для одержання прийнятної вологої маси. Вологі гранули пропустили через відповідне сито, щоб

видалити великі частки, а потім висушили. Після цього висушені гранули пропустили через додаткове сито та змішували з 1% мас/мас, попередньо перемеленим стеаратом магнію протягом 2,5 хвилин. Отримані гранули були спресовані в ядра таблеток, які після цього покрили оболонкою за допомогою стандартного чашкового пристрою для нанесення покриття. Плівкова оболонка була нанесена шляхом розпилення водної суспензії гідроксипропілметилцелюлози, поліетиленгліколю 300 і діоксиду титану на ядра таблеток.

Таблетки композиції, зазначеної в Прикладі 1, були спресовані за допомогою високошвидкісного ротаційного преса та протестували, використовуючи вищеописані методи.

Отримано наступні результати.

Середня твердість спресованих таблеток склала 37,2кР, а середня старанність 20 таблеток становила 0,13%. При виготовленні цих таблеток не спостерігалось ніяких дефектів (у тому числі розшаровування).

Середній час розпадаємості таблеток дорівнював 6 хвилин. Профілі розчинності білих таблеток, покритих оболонкою, по 300мг ZD6474 в 0,5% розчині натрію лаурилсульфату при 37°C перед і після зберігання (у флаконах із HDPE) при підвищеній температурі та вологості показані на фіг.2.

Не спостерігалось яких-небудь істотних змін у профілях розчинності таблеток після зберігання у флаконах із HDPE протягом 6 місяців при 40°C / 75% відносної вологості (ВВ).

Приклад 2

Композиція ядер таблетки по 400мг ZD6474 (гідро фосфат кальцію/мм еліптичної форми)

Компонент	мг/таблетку	
ZD6474	400,0	Дію
Гідрофосфат кальцію	417	Роз
Мікрокристалічна целюлоза	100	Роз
Крохмальний гліколят натрію	50	Дез
Повідон	20	Зв'я
Натрію лаурилсульфат	3	Змс
Стеарат магнію	10	Люб
Загальна маса	1000,0 мг	

Композиція, описана як Приклад 2, була приготовлена за допомогою стандартних способів грануляції з розчину, пресування та покриття плівковою оболонкою, які подібні описаним вище способам. Твердість таблеток, спресованих при 148 МПа, становила 29,9 кР. Час розпадаємості цих таблеток дорівнював 5,4 хвилини. При виготовленні цих таблеток не спостерігалось ніяких дефектів (у тому числі розшаровування).

Приклад 3

Композиція ядер таблетки по 400 мг ZD6474 (фосфат кальцію / мікрокристалічна целюлоза) (19 мм x 10 мм еліптичної форми)

Компонент	мг/таблетку	
ZD6474	400,0	Дію
Фосфат кальцію	417	Роз
Мікрокристалічна целюлоза	100	Роз
Крохмальний гліколят натрію	50	Дез

Повідон	20
Натрію лаурилсульфат	3
Стеарат магнію	10
Загальна маса	1000,0

виготовленні цих таблеток під тиском пресування, рівним 150МПа, не спостерігалось ніяких дефектів (у тому числі розшаровування). Деякі ознаки розшаровування спостерігалися при високих тисках пресування (більше 200МПа).

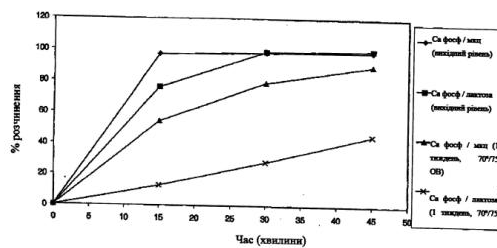
Композиція, описана як Приклад 3, була приготовлена за допомогою стандартних способів грануляції з розчину, пресування та покриття плівковою оболонкою. Таблетки були спресовані за допомогою високошвидкісного ротаційного преса, що дозволяє робити 100 000 таблеток у годину, а потім протестовані із застосуванням описаних вище методів.

Середня твердість таблеток, спресованих при тиску пресування, що становить 133МПа, дорівнювала 27,3кР. При виготовленні цих таблеток не спостерігалось ніяких дефектів (у тому числі розшаровування). Середній час розпадаємості таблеток, спресованих при 133МПа, дорівнював 4,4 хвилини.

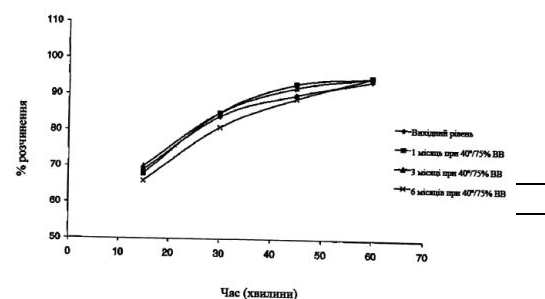
Приклад 4

Композиція ядра таблетки по 400 мг ZD6474 (гідрофосфат кальцію) (19 мм x 10 мм еліптична)

Компонент	мг/таблетку
ZD6474	400,0
Гідрофосфат кальцію	417
Преджелатинізований крохмаль	100
Крохмальний натрію гліколят	50
Повідон	20
Лаурилсульфат натрію	3
Стеарат магнію	10
Загальна маса	1000,0 мг



ФІГ. 1



ФІГ. 2

Змочувальна речовина
Любрикант

Композиція, описана як Приклад 4, була приготовлена за допомогою стандартних способів грануляції з розчину, пресування та покриття плівковою оболонкою, які подібні описаним вище способам. Твердість таблеток, спресованих при 142МПа, становила 24,5кР. Час розпадаємості цих таблеток дорівнював 4,9 хвилини. При виготовленні цих таблеток не спостерігалось ніяких дефектів (у тому числі розшаровування).

Приклад 5

Композиція ядер таблетки по 200 мг ZD6474 (гідрофосфат кальцію/ мікрокристалічна целюлоза) (11 мм круглої форми)

Компонент	мг/таблетку	Функція
ZD6474	200,0	Діюча речовина
Гідрофосфат кальцію	233,5	Розріджувач
Мікрокристалічна целюлоза	25	Розріджувач
Крохмальний натрію гліколят	25	Дезінтегрант
Повідон	10	Зв'язуюча речовина
Лаурилсульфат натрію	1,5	Змочувальна речовина
Стеарат магнію	5	Любрикант
Загальна маса	500,0 мг	

Композиція, описана як Приклад 5, була приготовлена за допомогою стандартних способів грануляції з розчину, пресування та покриття плівковою оболонкою, які подібні описаним вище способам. Твердість таблеток, спресованих при 150МПа, становила 17,4кР. Час розпадаємості цих таблеток дорівнював 4,0 хвилини. При