



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **93673** (13) **C2**

(51) МПК (2011.01)
A61K 9/20 (2011.01)
A61K 9/22 (2011.01)
A61K 9/36 (2011.01)
A61K 31/4412 (2011.01)
A61P 35/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

**(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, ЯКА МІСТИТЬ ОМЕГА-КАРБОКСІАРИЛЗАМІЩЕНУ ДИФЕНІЛСЕ-
ЧОВИНУ, ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РАКУ**

1

2

(21) а200711110

(22) 22.02.2006

(24) 10.03.2011

(86) РСТ/ЕР2006/001574, 22.02.2006

(31) 60/658,827

(32) 07.03.2005

(33) US

(46) 10.03.2011, Бюл.№ 5, 2011 р.

(72) ШЮККЛЕР ФРІТЦ, DE, ВОЛЛЕНШЛЕГЕР АК-
СЕЛЬ, DE

(73) БАЕР ШЕРІНГ ФАРМА АКЦІЕНГЕЗЕЛЬШАФТ,
DE

(56) US 2003/125359 A1

US 2003/207872 A1

WO 2005/009367 A2

AHMAD T ET AL: "Kinase inhibition with BAY 43-9006 in renal cell carcinoma" CLINICAL CANCER RESEARCH, THE AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH, US, vol. 10, no. 18 Pt 2, 19 March 2004 (2004-03-19), pages 6388S-6392S

Boris W Kramer, Rudolf Gotz, and Ulf R Rapp Use of mitogenic cascade blockers for treatment of C-Raf induced lung adenoma in vivo: CI-1040 strongly reduces growth and improves lung structure BMC Cancer. 2004; 4: 24.

WILHELM SCOTT M ET AL: "BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis" CANCER RESEARCH, vol. 64, no. 19, 1 October 2004 (2004-10-01), pages 7099-7109

(57) 1. Фармацевтична композиція у вигляді таблетки, яка містить сіль *п*-толуолсульфонової кислоти з метиламідом 4-{4-[3-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)уреїдо]фенокси}піридин-2-карбонової кислоти, як активний агент, у кількості щонайменше 55 мас. % композиції і щонайменше один фармацевтично прийнятний ексципієнт.

2. Фармацевтична композиція за п. 1, яка містить активний агент у кількості щонайменше 75 мас. % композиції.

3. Фармацевтична композиція за п. 1 або 2, яка містить наповнювач у кількості від 3 до 20 мас. %, дезінтегруючий агент у кількості від 5 до 12 мас. %, в'язучий агент у кількості від 0,5 до 8 мас. %, лубрикант у кількості від 0,2 до 0,8 мас. % і поверхнево-активну речовину в кількості від 0,1 до 2 мас. % композиції.

4. Фармацевтична композиція за п. 3, яка містить мікрокристалічну целюлозу як наповнювач, натрій кроскармелозу як дезінтегруючий агент, гіпромелозу як в'язучий агент, магнію стеарат як лубрикант і лаурилсульфат натрію як поверхнево-активну речовину.

5. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-4 у вигляді таблетки швидкого вивільнення.

6. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-5, в якій активний агент мікронізований.

7. Фармацевтична композиція за п. 6, в якій середній діаметр частинок мікронізованого активного агента становить від 0,5 до 10 мкм.

8. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-7, що містить воду у кількості, яка менша або дорівнює 6 мас. % композиції.

9. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-8, в якій твердість таблетки є більшою, ніж 80 Н.

10. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-9, яка є овальною таблеткою, найдовший розмір якої є меншим або дорівнює 25 мм.

11. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-9, яка є круглою таблеткою, діаметр якої є меншим або дорівнює 13 мм.

12. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-11, яка містить активний агент у кількості від 54 мг до 1096 мг.

C2
(13)

93673
(11)

UA
(19)

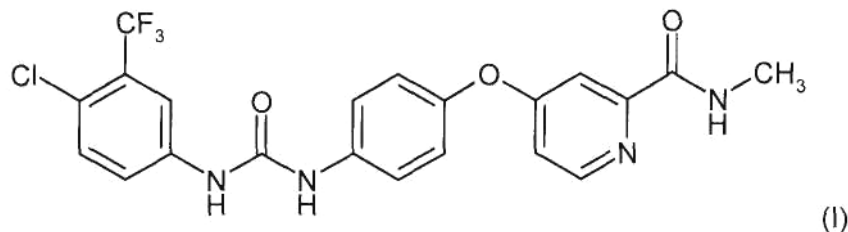
Галузь винаходу

Цей винахід стосується нових фармацевтичних композицій і їх застосування для лікування гіперпроліферативних захворювань, таких як рак, або в якості індивідуального агента, або в комбінованій терапії з іншими протираковими засобами, а також способу їх одержання.

Рівень техніки

Діарилсечовини представляють собою клас інгібіторів серин-треонінкінази, а також інгібіторів

тірозинкінази, які відомі з рівня техніки (Smith та ін., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2001, 11, 2775-2778, Lowinger та ін., Clin. Cancer Res. 2000, 6(suppl.), 335, Lyons та ін., Endocr.-Relat. Cancer 2001, 8, 219-225, Lowinger та ін., Curr. Pharm. Design 2002, 8, 99-110). Омега-карбоксихарилдифенілсечовини описані в заявках WO00/42012 і WO00/41698. Зокрема, було виявлено, що дифенілсечовина формули (I),



яка також називається "BAY 43-9006" або 4-{4-[[[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]аміно]-карбоніл]аміно]фенокси}-N-метилпіридин-2-карбоксамід, і її фармацевтично прийнятні солі є сильнодіючими інгібіторами raf, VEGFR-2, p38 і PDGFR кіназ. Всі ці ферменти є молекулярними мішенями, які представляють інтерес в лікуванні гіперпроліферативних захворювань, включно з раковими захворюваннями. Тому сполука формули (I) застосовується в якості лікарського засобу для лікування вищезгаданих захворювань.

Незважаючи на описаний в рівні техніки прогрес, пов'язаний з використанням інгібіторів кінази, все ще існує потреба в більш ефективних лікарських засобах для лікування раку. Зокрема, залишається потреба в більш ефективних пероральних фармацевтичних композиціях, які легко приймати, а отже вони більш зручні для пацієнта. Пероральна фармацевтична композиція має забезпечувати рівень лікарського засобу в плазмі крові, яка є достатньою для забезпечення ефективного лікування. Така ефективність залежить від розчинності і способу вивільнення активного агента. У випадку з твердою фармацевтичною композицією такі її властивості, як розчинність і хімічна стабільність є суттєвими. Для забезпечення високого ступеня сумісності таку пероральну фармацевтичну композицію не слід приймати більше, ніж тричі на день. Чим менше потрібно приймати лікарський засіб, тим краще. У випадку з таблеткою чим меншими є її розміри, тим легше її ковтати. Розміри таблетки залежать від кількості активної речовини, яка необхідна для забезпечення ефективного лікування, а також від кількості ексципієнтів. Для вивільнення, біодоступності сполуки для ссавців, стабільності і промислової придатності способу виробництва такої фармацевтичної композиції мають значення вид і кількість ексципієнтів разом із способом одержання.

В основу винаходу поставлена задача одержання фармацевтичної композиції, яка містить сполуку формули (I), яка має застосовуватись не

більше, ніж тричі на день для досягнення ефективного рівня сполуки формули (I) у плазмі крові. Таблетка або капсула як пероральна фармацевтична форма композиції не повинна бути надто великою, щоб її легко було ковтати, при цьому потрібно, аби вона приймалась у кількості не більше двох таблеток за один раз.

Опис винаходу

Винахід стосується фармацевтичної композиції, яка містить сполуку формули (I) у високій концентрації і щонайменше один фармацевтично прийнятний ексципієнт, застосування композиції для лікування гіперпроліферативних захворювань, таких як рак, або в якості окремого агента, або у складі комбінованої терапії, і способу одержання такої композиції.

Несподівано було виявлено, що фармацевтична композиція згідно з винаходом має хорошу біодоступність сполуки формули (I), і досягається ефективний рівень сполуки в плазмі крові. Крім того, фармацевтична композиція згідно з винаходом демонструє хороші показники стійкості сполуки формули (I).

Незважаючи на те, що таблетки згідно з винаходом мають високу концентрацію сполуки формули (I), вони мають хороші показники вивільнення, біодоступності, високу стабільність і достатню твердість. Завдяки тому, що фармацевтична композиція згідно з винаходом містить сполуку формули (I) у високій концентрації, можливе отримання композиції, яку легко ковтати. Відповідно, таку фармацевтичну композицію легко приймати і вона забезпечує високий рівень відповідності вимогам.

Термін "сполука формули (I)", "активний агент" або "сполука згідно з винаходом" означає не тільки метиламід 4{4-[3-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)уреїдо]фенокси}піридин-2-карбонової кислоти, описаний формулою I, але також охоплює його поліморфи, сольвати, гідрати, фармацевтично прийнятні солі або їх поєднання.

Придатні фармацевтично прийнятні солі відомі фахівцям у цій галузі техніки і включають солі не-

органічних і органічних кислот, таких як хлороводнева кислота, бромводнева кислота, сірчана кислота, фосфорна кислота, метансульфонова кислота, трифторметансульфонова кислота, бензолсульфонова кислота, п-толуолсульфонова кислота (тозилатна сіль), 1-нафталінсульфонова кислота, 2-нафталінсульфонова кислота, оцтова кислота, трифтороцтова кислота, яблучна кислота, винна кислота, лимонна кислота, молочна кислота, щавлева кислота, бурштинова кислота, фумарова кислота, малеїнова кислота, бензойна кислота, саліцилова кислота, фенілоцтова кислота і мигдальна кислота. Крім того, фармацевтично прийнятні солі включають солі неорганічних основ, таких як солі, які містять катіони лужних металів (наприклад, Li^+ , Na^+ або K^+), катіони лужноземельних металів (наприклад, Mg^{+2} , Ca^{+2} або Ba^{+2}), катіон амонію, а також кислі солі органічних основ, включно з аліфатичним і ароматичним солями заміщеного амонію, також четвертинні катіони амонію, такі як катіони, що виникають в результаті протонування або пералкілювання триетиламіну, N,N-діетиламіну, N,N-дициклогексиламіну, лізину, піридину, N,N-диметиламінопіридину (DMAP), 1,4-діазабіцикло [2.2.2]октану (DABCO), 1,5-діазабіцикло[4.3.0]нон-5-ену (DBN) і 1,8-діазабіцикло [5.4.0]ундец-7-ину (DBU).

Сольватами в контексті цього винаходу є ті форми сполук, в яких молекули розчинника у твердому стані утворюють комплекс і, наприклад, включають, але не обмежуються цим переліком, етанол і метанол. Гідрати є особливою формою сольватів, де молекулою розчинника є молекула води.

У фармацевтичній композиції згідно з винаходом переважно використовується сіль п-толуолсульфонової кислоти з метиламідом 4{4-[3-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)уреїдо]-фенокси}піридин-2-карбонової кислоти (тозилатна сіль сполуки (I)). Більш переважно сіль п-толуолсульфонової кислоти з метиламідом 4{4-[3-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)уреїдо]-фенокси}піридин-2-карбонової кислоти існує щонайменше у 80% випадків у формі стійкого поліморфа I. Найбільш переважно сіль п-толуолсульфонової кислоти з метиламідом 4{4-[3-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)уреїдо]-фенокси}піридин-2-карбонової кислоти існує щонайменше у 80% випадків у формі стійкого поліморфа I і в мікронізованій формі.

Мікронізація може здійснюватись шляхом стандартного розмелювання, переважно з допомогою методики розмелювання крупнозернистого матеріалу з використанням повітряного сепаратора, яка відома фахівцю у цій галузі техніки. Мікронізована форма може мати середнє значення розміру частинки від 0,5 до 10 мкм, переважно від 1 до 6 мкм, більш переважно від 1 до 3 мкм. Зазначений розмір частинок відповідає середньому показнику розподілу розміру частинок, який визначається методом лазерної дифракції, відомим фахівцям у цій галузі (вимірювальний пристрій: HELOS, Sympatec).

Спосіб одержання солі п-толуолсульфонової кислоти з метиламідом 4{4-[3-(4-хлор-3-

трифторметилфеніл)уреїдо]-фенокси}піридин-2-карбонової кислоти і її стійкого поліморфа I описаний у патентних заявках EP 04023131.8 і EP 04023130.0.

Фармацевтична композиція згідно з винаходом містить сполуку формули (I) у кількості щонайменше 40 мас.%, переважно щонайменше 45 мас.%, більш переважно щонайменше 50, найбільш переважно щонайменше 55 мас.% композиції.

Переважною є фармацевтична композиція, яка містить сіль п-толуолсульфонової кислоти з метиламідом 4{4-[3-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)уреїдо]-фенокси}піридин-2-карбонової кислоти у кількості щонайменше 55 мас.%, переважно щонайменше 62 мас.%, більш переважно щонайменше 69 мас.%, найбільш переважно щонайменше 75 мас.% композиції.

Загальна кількість активного інгредієнта (сполука формули I), який призначається переважно перорально у формі фармацевтичної композиції згідно з винаходом загалом становить приблизно від 0,1 мг/кг до приблизно 50 мг/кг маси тіла на день. На основі відомих стандартних лабораторних методик оцінки сполук, що використовуються для лікування гіперпроліферативних захворювань, з допомогою тестів на токсичність і стандартних фармакологічних аналізів ефективності лікування вищевказаних станів у ссавців, і шляхом порівняння цих результатів з результатами щодо відомих лікарських засобів, що використовуються для лікування таких станів, фахівцями у цій галузі техніки може бути визначена ефективна доза фармацевтичних композицій згідно з винаходом. Кількість активного інгредієнта, що призначається, може коливатися у широкому діапазоні з урахуванням таких чинників, як конкретна застосовувана сполука і лікарська форма, спосіб та час призначення, період лікування, вік пацієнта, його стать та загальний стан, природа і тяжкість стану, що підлягає лікуванню, швидкість метаболізму та виведення лікарської речовини, можливі комбінації і взаємодія з іншими лікарськими засобами та подібне.

Переважною є кількість сполуки формули (I) у фармацевтичній композиції від 20 до 2000 мг, переважно від 40 до 800 мг, більш переважно від 50 до 600 мг.

Особливо переважною є кількість солі п-толуолсульфонової кислоти з метиламідом 4{4-[3-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)уреїдо]-фенокси}піридин-2-карбонової кислоти у фармацевтичній композиції від 27 до 2740 мг, переважно від 54 до 1096, більш переважно від 68 до 822 мг.

Фармацевтичну композицію згідно з винаходом призначають один раз або більше, переважно до трьох, більш переважно до двох раз на день. Переважним є пероральне призначення. При кожному призначенні кількість таблеток або капсул, які приймаються внутрішньо, за один раз не повинна перевищувати дві.

Тим не менше, у деяких випадках доцільним може бути відхилення від зазначених кількостей залежно від маси тіла, індивідуальної реакції на активний інгредієнт, виду лікарського засобу і часу або інтервалу, з яким здійснюють призначення. Наприклад, в деяких випадках можуть бути більш

ефективними кількості активного інгредієнта, менші ніж зазначені вище, тоді як визначена верхня межа в деяких випадках має перевищуватись. У випадку призначення відносно високих доз може бути доцільним розділити такі дози на декілька окремих доз, що призначаються упродовж дня.

Така фармацевтична композиція використовується для досягнення бажаного фармакологічного ефекту при переважно пероральному призначенні пацієнту і має переважні показники щодо вивільнення лікарської речовини, біодоступності і/або сумісності з ссавцями. В контексті цього винаходу під пацієнтом мають на увазі ссавця, включно з людиною, який потребує лікування відповідного захворювання або стану.

Така фармацевтична композиція включає придатні для призначення форми, які швидко доставляють сполуку згідно з винаходом, наприклад таблетки (таблетки з вкриті оболонкою або без оболонки), таблетки, які швидко розпадаються у ротовій порожнині, або капсули, необов'язково наповнені гранулами (наприклад тверді або м'які желатинові капсули), таблетки з цукровою оболонкою, порошки, саше, гранули, крупинки, драже, жувальні таблетки, дисперговані таблетки, пастилки і льодяники.

Переважаючими є таблетки, гранули, капсули, необов'язково наповнені гранулами, крупинки, драже, жувальні таблетки, дисперговані таблетки, пастилки і льодяники. Більш переважними є таблетки, гранули і капсули, необов'язково наповнені гранулами. Найбільш переважною формою є таблетка.

Таблетка згідно з винаходом, наприклад, має твердість більше 80 N, переважно більше або рівну 100 N.

Фармацевтична композиція згідно з винаходом, переважно у формі таблетки або капсули має розміри, які забезпечують зручне ковтання. Ковтання також залежить від вибраної форми. Наприклад, найбільша довжина овальної таблетки або капсули менша або дорівнює 25 мм. Наприклад, кругла таблетка повинна мати діаметр, який менший або дорівнює 13 мм.

Фармацевтична композиція згідно з винаходом має хороші показники вивільнення. Крім того, переважними є такі форми, в яких сполука згідно з винаходом доставляється за короткий проміжок часу. Такі форми відомі як форми "швидкого вивільнення". Відповідно до цього винаходу використовуються форми швидкого вивільнення із показником Q (30 хвилин) 75%, що визначається з допомогою методики вивільнення згідно з Фармакопеею США з допомогою пристрою 2 (лопатки, 75 об./хв., в 0.1M HCl + 1% додецилсульфату натрію).

Фармацевтична композиція згідно з винаходом зберігає стійкість протягом 18 місяців.

Фармацевтично прийнятним ексципієнтом є будь-який ексципієнт, який є відносно нетоксичним і безпечним для пацієнта при концентраціях, які відповідають ефективній дії активного інгредієнта, внаслідок чого будь-які побічні ефекти, які властиві такому ексципієнту, не послаблюють корисну дію активного інгредієнта.

Фармацевтично прийнятними ексципієнтами згідно з винаходом є, наприклад, дезінтегруючі агенти, зв'язуючі речовини, змашувачі, наповнювачі, пластифікатори, поверхнево-активні речовини і зволожуючі агенти, плівкоутворюючі агенти і покриваючі матеріали, а також барвники, наприклад, пігменти.

Дезінтегруючі агенти включають, але не обмежуються цим переліком, натрій кроскармелозу, кросповідон, альгінову кислоту, кальцій карбоксиметилцелюлозу, натрій карбоксиметилцелюлозу, мікрокристалічну целюлозу, гідроксипропілцелюлозу, низько заміщену гідроксипропілцелюлозу, калій полакрилін, поперечно зшитий полівінілпіролідон, альгінат натрію, натрій крохмаль гліколят, частково гідролізований крохмаль, натрій карбоксиметил крохмаль і крохмаль. Переважним дезінтегруючим агентом є натрій кроскармелоза і/або поперечно зшитий полівінілпіролідон, більш переважним є натрій кроскармелоза.

Кількість дезінтегруючого агента, що міститься у фармацевтичній композиції може бути від 0 до 15 мас.%, переважно від 5 до 12 мас.% від загальної маси композиції.

Зв'язувальні агенти включають, але не обмежуються цим переліком, гідроксипропілцелюлозу, гіпромелозу (гідроксипропілметилцелюлозу, НРМС), мікрокристалічну целюлозу, гуміарабік, альгінову кислоту, карбоксиметилцелюлозу, етилцелюлозу, метилцелюлозу, гідроксиетилцелюлозу, етилгідроксиетилцелюлозу, полівініловий спирт, поліакрилати, кальцій карбоксиметилцелюлозу, натрій карбоксиметилцелюлозу, пресований цукор, етилцелюлозу, желатин, рідку глюкозу, метилцелюлозу, полівінілпіролідон і попередньо желатинізований крохмаль. Переважними є гідрофільні зв'язуючі агенти, які розчиняються у грануляційній рідині, більш переважно є гіпромелоза (гідроксипропілметилцелюлоза, НРМС) і/або полівінілпіролідон, найбільш переважно є гіпромелоза.

Кількість зв'язуючої речовини, яка міститься у фармацевтичній композиції може становити від 0 до 15 мас.%, переважно від 0,5 до 8 мас.% від загальної маси композиції.

Змашувачі включають, але не обмежуються цим переліком, стеарат кальцію, стеарат магнію, мінеральне масло, стеаринову кислоту, фумарову кислоту, натрій стеарилфумарат, стеарат цинку і поліетиленгліколь. Переважним є стеарат магнію.

Кількість змашувача, яка міститься у фармацевтичній композиції може становити від 0 до 2 мас.%, переважно від 0,2 до 0,8 мас.% від загальної маси композиції.

Наповнювачі включають, але не обмежуються цим переліком, диосновний кальцій фосфат, каолін, лактозу, маннітол, мікрокристалічну целюлозу, силікатну мікрокристалічну целюлозу, дикальцій фосфат, трикальцій фосфат, трисилікат магнію, маннітол, мальтитол, сорбіт, ксиліт, лактозу, наприклад її безводну форму або гідратовану форму, таку як моногідрат, декстрозу, мальтозу, цукрозу, глюкозу, фруктозу або мальтодекстрин, порошок целюлози, осаджений карбонат кальцію, карбонат натрію, фосфат натрію і крохмаль. Переважною є мікрокристалічна целюлоза, маннітол,

лактоза і/або дикальцій фосфат, більш переважною є мікрокристалічна целюлоза.

Кількість наповнювача, яка міститься у фармацевтичній композиції, може становити від 0 до 60 мас.%, переважно від 3 до 20 мас.% від загальної маси композиції.

Поверхнево-активні речовини та Змочувальні агенти включають, але не обмежуються цим переліком, гептадекаетилен оксиетанол, лецитини, моноолеат сорбіту, поліоксиетилен моноолеат сорбіту, поліоксиетилен стеарат, поліоксиетилен сорбітан монолаурат, хлорид бензалконію, ноноксисол 10, октоксисол 9, полісорбати, наприклад 20, 40, 60 або 80, сорбітан моно-палмітат, натрієві солі жирних спиртів, сульфати, такі як лаурилсульфат натрію, додецилсульфат натрію, натрієві солі сульфосукцинатів, таких як діоктилсульфосукцинат натрію, часткові естери жирних кислот зі спиртами, такими як моностеарат гліцерину, часткові естери жирних кислот із сорбітанами, такими як сорбітан монолаурат, часткові естери жирних кислот з полігідроксиетилен сорбітанами, такими як поліетиленгліколь сорбітан монолаурат, моностеарат або моноолеат, прості ефіри жирних спиртів з полігідроксиетиленом, часткові естери жирних кислот з полігідроксиетиленом, співполімери етиленоксиду і пропіленоксиду (Pluronic®) і етоксильовані тригліцериди. Переважним є лаурилсульфат натрію.

Кількість поверхнево-активної речовини, яка міститься у фармацевтичній композиції, може становити від 0 до 5 мас.%, переважно від 0,1 до 2 мас.% від загальної маси композиції.

Плівкоутворюючі агенти і покривні матеріали включають, але не обмежуються цим переліком, рідку глюкозу, гідроксиетилцелюлозу, гідроксипропілцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу (гіпромелоза, HPMS), метилцелюлозу, етилцелюлозу, ацетат фталат целюлоза, шелак, полівінілпіролідон, співполімери вінілпіролідону і вінілацетату, такі як Kollidon® VA64 BASF, співполімери естерів акрилової і/або метакрилової кислоти з триметиламонійметилакрилат, співполімери диметиламинометакрилової кислоти і нейтральні естери метакрилової кислоти або естери метакрилової кислоти, співполімери етилестерів акрилових кислот і метиловий естер метакрилової кислоти, а також співполімери акрилової кислоти і метилестер акрилової кислоти. Переважною є гідроксипропілметилцелюлоза (гіпромелоза, HPMS) в якості плівкоутворюючого агента.

Пластифікатори включають, але не обмежуються цим переліком, поліетиленгліколь, діетилфталат і гліцерин. Переважним є поліетиленгліколь.

Барвники включають, але не обмежуються цим переліком пігменти, неорганічні пігменти, FD&C Червоний No. 3, FD&C Червоний No. 20, FD&C Жовтий No. 6, FD&C Синій No. 2, D&C Зелений No. 5, D&C Оранжевий No. 5, D&C Червоний No. 8, карамель, оксид заліза червоний, оксид заліза жовтий і діоксид титану. Переважним є оксид заліза червоний, оксид заліза жовтий і діоксид титану.

Також традиційно використовувані фармацевтичні ексципієнти, які використовуються для одер-

жання композиції, що призначається у відповідний спосіб, включають, але не обмежуються цим переліком: підкислюючі агенти, наприклад оцтова кислота, лимонна кислота, мурашина кислота, хлороводнева кислота і азотна кислота; підлугувуючі агенти, наприклад, амонієвий розчин, карбонат амонію, діетаноліамін, моноетаноліамін, гідроксид калію, борат натрію, карбонат натрію, гідроксид натрію, триетаноліамін і троламін; адсорбенти, наприклад, порошок целюлози і активоване вугілля; стабілізатори і антиоксиданти, наприклад, аскорбінова кислота, аскорбілпальмітат, бутильований гідроксианізол, бутильований гідрокситолуол, гіпофосфорна кислота, моноіогліцерин, пропілгалат, аскорбат натрію, бісульфіт натрію, натрій формальдегід сульфоксилат і натрій метабісульфіт; інші зв'язуючі матеріали, наприклад, блок-полімери, натуральний або синтетичний каучук, поліакрилати, поліуретани, силікони, полісілоксани і стирол-бутадієнові співполімери; буферні агенти, наприклад, метафосфат калію, дикалійфосфат, ацетат натрію, де гідратований цитрат натрію і гідратовані цитрати натрію; енкапсулюючі агенти, наприклад, желатин, крохмаль і похідні целюлози; смакові добавки, маскуючі агенти і віддушки, наприклад, анісова олія, коричнова олія, какао, ментол, апельсинова олія, м'ятна олія і ванілін; гумектанти, наприклад, гліцерин, пропіленгліколь і сорбіт; підсолджувачі, наприклад, аспартам, декстроза, гліцерин, маннітол, пропіленгліколь, натрій сахарин, сорбіт і цукроза; антиадгезивні агенти, наприклад стеарат магнію і тальк; ексципієнти для прямого пресування, наприклад диосновний кальцій фосфат, лактоза і мікрокристалічна целюлоза; полірувальні агенти для таблеток, наприклад карнаузький віск і білий віск.

Переважною є фармацевтична композиція, яка містить сполуку формули (I) у кількості щонайменше 40 мас.%, наповнювач у кількості від 0 до 60 мас.%, дезінтеруючий агент у кількості від 0 до 15 мас.%, зв'язуючий агент у кількості від 0 до 15 мас.%, змачувач у кількості від 0 до 2 мас.% і поверхнево-активну речовину у кількості від 0 до 5 мас.% композиції.

Також переважною є фармацевтична композиція, яка містить сіль п-толуолсульфонової кислоти з метиламідом 4{4-[3-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)уреїдо]фенокси}піридин-2-карбонаної кислоти у кількості щонайменше 55 мас.%, мікрокристалічну целюлозу в якості наповнювача у кількості від 0 до 60 мас.%, натрій кроскармелозу в якості дезінтегруючого агента у кількості від 0 до 15 мас.%, гіпромелозу як зв'язуючий агент у кількості від 0 до 15 мас.%, магнію стеарат як змашувач у кількості від 0 до 2 мас.% і лаурилсульфат натрію в якості поверхнево-активної речовини у кількості від 0 до 5 мас.% композиції.

Особливо переважною є фармацевтична композиція, яка містить сполуку формули (I) у кількості щонайменше 55 мас.%, наповнювач у кількості від 3 до 20 мас.%, дезінтегруючий агент у кількості від 5 до 12 мас.%, зв'язуючий агент у кількості від 0,5 до 8 мас.%, зм'якшувач у кількості від 0,2 до

0,8 мас.% і поверхнево-активну речовину у кількості від 0,1 до 2 мас.% композиції.

Також особливо переважно є фармацевтична композиція, яка містить сіль п-толуолсульфонової кислоти з метиламідом 4{4-[3-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)уреїдо]-фенокси}піридин-2-карбонової кислоти у кількості щонайменше 75 мас.%, мікрокристалічну целюлозу в якості наповнювача у кількості від 3 до 20 мас.%, натрій кроскармелозу в якості дезінтегруючого агента у кількості від 5 до 12 мас.%, гіпромелозу як зв'язуючий агент у кількості від 0,5 до 8 мас.%, магнію стеарат як змащувач у кількості від 0,2 до 8 мас.% і лаурилсульфат натрію в якості поверхнево-активної речовини у кількості від 0,1 до 2 мас.% композиції.

Фармацевтична композиція згідно з винаходом містить воду у кількості, яка менша або дорівнює 6 мас.%, переважно менша або дорівнює 3 мас.%, більш переважно менша або дорівнює 1,5 мас.% композиції. Вміст води у композиції визначається з допомогою методу Карла-Фішера, який відомий фахівцям у цій галузі.

Спосіб одержання

Цей винахід також стосується спосіб одержання твердої пероральної фармацевтичної композиції згідно з винаходом, в якому сполуку формули (I) змішують з щонайменше одним фармацевтично прийнятним ексципієнтом.

Переважним є спосіб одержання твердої пероральної фармацевтичної композиції згідно з винаходом, в якому

a) сполуку формули (I) і щонайменше один фармацевтично прийнятний ексципієнт гранулюють у вологому стані,

b) гранулят змішують із змащувачем і необов'язково з одним або більше додатковим фармацевтично прийнятним ексципієнтом,

c) після перемішування гранулят розподіляють на індивідуальні дозовані одиниці,

d) і продукт із стадії c) необов'язково покривають одним або більше фармацевтично прийнятними ексципієнтами.

Стадія a: Вологе гранулювання

Сполуку формули (I), наповнювач, переважно мікрокристалічну целюлозу, зв'язуючу речовину, переважно гіпромелозу, зволожуючий агент, переважно лаурилсульфат натрію і необов'язково дезінтегруючий агент, переважно натрій кроскармелозу гранулюють у грануляційній рідині, що передбачає вологе гранулювання. Процес гранулювання закінчується, коли досягається консистенція "сніжки". Вологий гранулят необов'язково вимірюють і після цього сушать у придатному пристрої, наприклад, у сушарці із псевдо зрідженним шаром при температурі повітря на вході в діапазоні від 50 до 120°C, переважно від 80 до 100°C, доки не досягається рівень залишкової вологості, що становить 3% або менше, переважно 1,5% або менше (втрати при висушуванні). Сухі гранули необов'язково просівають, наприклад, з допомогою сита з розміром отворів від 1 до 2 мм.

Процес вологого гранулювання може здійснюватися у міксері з високим ступенем зсуву або у грануляторі із псевдо зрідженим шаром, переваж-

но у міксері для вологого гранулювання з високим ступенем зсуву. Сполуку формули (I) спочатку може подаватися у приймач у вигляді твердого продукту або може розчинятися і/або суспендуватися у грануляційній рідині.

Переважним є процес вологого гранулювання, в якому зволожуючий агент спочатку розчиняють у грануляційній рідині, і після цього додають суміш, яка містить сполуку формули (I), наповнювач, зв'язуючу речовину і частину дезінтегруючого агента. Суміш перемішують перед гранулюванням протягом від 1 до 10 хвилин, переважно від 1 до 5 хвилин.

Альтернативно зволожуючий агент може додаватися до сухої суміші, і/або зв'язуюча речовина може розчинятися і/або суспендуватися у грануляційній рідині.

У процесі вологого гранулювання кількість грануляційної рідини переважно становить від 40 до 70 мас.%, більш переважно від 50 до 60 мас.% від маси сухої порошкової суміші.

Переважно сполуку формули (I) використовують у кристалічній формі, більш переважно у мікронізованій формі. Мікронізована форма може мати середній розмір частинок від 0,5 до 10 мкм, переважно від 1 до 6 мкм, більш переважно від 1 до 3 мкм.

Вологу грануляційну масу переважно калібрують з допомогою распатора від 2 до 8 мм, переважно від 4 до 6 мм.

Розчинники, такі як грануляційні рідини і плівкоутворюючі рідини включають, але не обмежуються цим переліком, етанол, ацетон, гліцерин, ізопропанол, очищену воду і їх суміші. Переважно грануляційні рідини очищаються водою, етанолом, ацетоном або їх сумішами, більш переважно очищеною водою.

Переважним є спосіб одержання твердої пероральної фармацевтичної композиції згідно з винаходом, в якому дезінтегруючий агент використовують в процесі гранулювання, описаному в пункті a), і процесі перемішування, описаному в пункті b). Більш переважно на стадії a) використовують дезінтегруючий агент у кількості від 3 до 6 мас.% від загальної маси композиції, а решту використовують на стадії b).

Стадія b: Змішування

Гранулят змішують із змащувачем, переважно стеаратом магнію і з рештою дезінтегруючого агента, переважно натрій кроскармелозою, з використанням придатного пристрою, наприклад барабанного змішувача, протягом від 5 до 10 хвилин.

Стадія c: Поділ/Пресування таблеток

Суміш розподіляють на індивідуальні дозовані одиниці і додатково обробляють до отримання бажаної готової форми, відомої фахівцям у цій галузі, наприклад наповнюють нею саше або капсули. Необов'язково додають один або більше додатковий фармацевтично прийнятний ексципієнт. Переважно суміш розподіляють на індивідуальні дозовані одиниці і пресують у таблетки з використанням, наприклад, стандартного роторного таблетувального пресу при типовій швидкості таблетування 25,000 - 250,000 таблетки / година.

Стадія d: Покриття оболонкою

Продукт, одержаний на стадії с) покривають одним або більше фармацевтично прийнятним ексципієнтом.

Переважає є спосіб одержання твердої пероральної фармацевтичної композиції згідно з винаходом, в якому один або більше фармацевтично прийнятний ексципієнт вибирають з групи, яка включає пластифікатор, плівкоутворюючі агенти і барвники. Пластифікатор, переважно поліетиленгліколь, плівкоутворюючий агент, переважно гіпромелоза і барвники, переважно оксид заліза червоного і/або жовтого, поєднують з плівкоутворюючими рідинами, переважно очищеною водою з одержанням гомогенної суспензії для покриття, яку наносять, переважно розпиленням, на продукт, отриманий на стадії с), переважно на таблетки з допомогою придатного пристрою для нанесення покриття, наприклад перфорованого барабанного пристрою для нанесення покриття. Для зміни забарвлення покриття можуть використовуватись інші пігменти або водорозчинні барвники або їх комбінації.

Альтернативними способами одержання фармацевтичної композиції згідно з винаходом є такі:

Сполуку формули (I) і щонайменше один фармацевтично прийнятний ексципієнт змішують без гранулювання і безпосередньо спресовують у таблетки або засипають у капсули або саше. Для одержання композиції можуть використовуватись додаткові наповнювачі. Продукт може бути необов'язково покритий одним або кількома фармацевтично прийнятними наповнювачем.

Сполуку формули (I) саму по собі або сполуку формули (I) і щонайменше один фармацевтично прийнятний ексципієнт обробляють методом гранулювання і після цього спресовують у таблетки або засипають у капсули або саше. Для одержання композиції можуть використовуватись додаткові ексципієнти. Продукт може бути необов'язково покритий одним або кількома фармацевтично прийнятними ексципієнтами.

Спосіб лікування гіперпроліферативних захворювань

Цей винахід також стосується способу застосування фармацевтичної композиції згідно з винаходом для лікування гіперпроліферативних захворювань у ссавців, включно з раковими захворюваннями. Цей спосіб полягає у призначенні фармацевтичної композиції переважно пероральним шляхом ссавцеві, який потребує такого лікування, включно з людиною, терапевтично ефективною кількістю композиції для лікування такого розладу. Термін "гіперпроліферативні розлади" і/або "рак" означає не тільки солідні пухлини, такі як рак молочних залоз, дихальних шляхів, мозку, органів репродуктивної системи, травної системи, сечовивідних шляхів, ока, печінки, шкіри, голови і шиї, щитовидної залози, пара щитовидної залози і їх віддалені метастази, але також включає лімфому, саркому і лейкомію.

Приклади раку молочної залози включають, але не обмежуються цим переліком, інвазивна дуктальна карцинома, інвазивна лобулярна карцинома, дуктальна карцинома *in situ*, та лобулярна карцинома *in situ*.

Приклади ракових захворювань дихальної системи включають, але не обмежуються цим переліком, дрібноклітинну і недрібноклітинну карциному легень, а також бронхіальну аденому і плевролегеневу бластому.

Приклади ракових захворювань мозку включають, але не обмежуються цим переліком, гліому стовбура мозку і гіпоталамічну гліому, мозочкові і церебральну астроцитому, медулобластому, епендимому, а також нейроектодермальні і пінеальні пухлини.

Пухлини чоловічої репродуктивної системи включають, але не обмежуються цим переліком, рак простати і тестикулярний рак. Пухлини жіночої репродуктивної системи включають, але не обмежуються цим переліком, рак ендометрію, рак шийки матки, рак яєчників, вагінальний рак, рак зовнішніх статевих органів, а також саркома матки.

Пухлини травної системи включають, але не обмежуються цим переліком анальний рак, рак товстої кишки, коло ректальний рак, рак стравоходу, рак жовчного міхура, рак шлунку, рак підшлункової залози, рак прямої кишки, рак тонкої кишки, а також рак слинної залози.

Пухлини сечовивідних шляхів включають, але не обмежуються цим переліком рак сечового міхура, рак пеніса, рак нирок, рак ниркової лоханки, рак сечоводу і уретри.

Ракові захворювання очей включають, але не обмежуються цим переліком інтраокулярну меланому і ретинобластому.

Приклади раку печінки включають, але не обмежуються цим переліком гепатоклітинну карциному (карциноми клітин печінки з або без фіброламельярного варіанта), холангіокарциному (внутрішньо печінкова карцинома жовчних протоків), а також змішану гепатоклітинну холангіокарциному.

Ракові захворювання шкіри включають, але не обмежуються цим переліком плоско клітинну карциному, саркому Капоші, злоякісну меланому, рак з клітин Меркеля, а також немеланомний рак шкіри.

Ракові захворювання голови і шиї включають, але не обмежуються цим переліком рак гортані / гіпофарингеальний рак / назофарингеальний рак / орофарингеальний рак, а також рак губи і ротової порожнини.

Лімфоми включають, але не обмежуються цим переліком лімфома, пов'язана зі СНІД, неходжкінська лімфома, шкірна Т-клітинна лімфома, хвороба Ходжкіна, а також лімфома центральної нервової системи.

Саркоми включають, але не обмежуються цим переліком саркому м'яких тканин, фібросаркому, остеосаркому, злоякісну фіброзну гістіоцитому, лімфосаркому, а також рабдіоміосаркому.

Лейкемії включають, але не обмежуються цим переліком гостру мієлоїдну лейкомію, гострий лімфобластний лейкоз, хронічний лімфолейкоз, хронічний мієлолейкоз, а також лейкоз ворсистих клітин.

Ці захворювання були добре вивчені у людей, але вони також з подібною етіологією існують у інших ссавців і можуть лікуватись шляхом призна-

чення фармацевтичних композицій згідно з винаходом. Пацієнтом в контексті цього винаходу є самець, включно з людиною, який потребує лікування відповідного стану або захворювання.

Комбінована терапія

Фармацевтичні композиції згідно з винаходом можуть призначатися у вигляді індивідуального агента або у складі однієї або більше комбінованої терапії, в якій така комбінація не спричиняє негативних побічних ефектів. Наприклад, вони можуть поєднуватися з цитотоксичними агентами, інгібіторами сигнальної трансдукції або з іншими протираковими агентами або терапіями, а також у складі добавок або їх комбінацій.

Відповідно до одного варіанту фармацевтична композиція згідно з винаходом може бути поєднана з цитотоксичними протираковими агентами. Приклади таких агентів наведені в 11-му Виданні Індекса Мерка (1996). Такі агенти включають наступні агенти, але не обмежуються цим переліком: аспарагіназа, блеоміцин, карбоплатин, кармустин, хлорамбуцил, цисплатин, коласпаза, циклофосфамід, цитарабін, дакарбазин, дактиноміцин, даунорубіцин, доксорубіцин (адриаміцин), епірубіцин, етопозид, 5-фторурацил, гексаметилмеламін, гідроксисечовина, іфосфамід, іринотекан, лейковорин, ломустин, мехлоретамін, 6-меркаптопурин, месна, метотрексат, мітоміцин С, мітоксантрон, преднізолон, преднізон, прокарбазин, ралоксифен, стрептозоцин, тамоксифен, тіогуанін, топотекан, вінбластин, вінкрестин і віндезин.

Інші цитотоксичні лікарські засоби, придатні для застосування з фармацевтичними композиціями згідно з винаходом включають, але не обмежуються цим переліком, сполуки, щодо яких підтверджене використання в лікуванні неопластичних захворювань у публікації Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (Ninth Edition, 1996, McGraw-Hill). Такі агенти включають, але не обмежуються цим переліком аміноглютеїмід, L-аспарагіназу, азатиоприн, 5-азацитидин кладрибін, бусульфамід, діетилstilбестрол, 2',2'-дифтордеоксицитидин, доцетаксел, еритрогідроксисиноніладенін, етинілестрадіол, 5-фтордеоксиуридин, 5-фтордеоксиуридин монофосфат, флударабін фосфат, флуоксиместрон, флутамід, гідроксипрогестерон капроат, ідарубіцин, інтерферон, медорксіпрогестерон ацетат, мегестрол ацетат, мелфалан, мітотан, паклітаксел, пентостатин, N-фосфоноацетил-L-аспартат (PALA), плікамін, семустин, теніпозид, тестостерон пропіонат, тіотепа, триметилмеламін, уридин і вінорелбін.

Інші цитотоксичні протиракові агенти, придатні для застосування у комбінації з композиціями згідно з винаходом, також включають нещодавно відкриті цитотоксичні сполуки, такі як оксаліплатин, гемцитабін, капецитабін, епотилон і його природні чи синтезовані похідні, темозоломід (Quinn та ін., J. Clin. Oncology 2003, 21(4), 646-651), тозитумомаб (Веххар), трабектектин (Vidal та ін., Proceedings of the American Society for Clinical Oncology 2004, 23, реферат 3181), а також інгібітори протеїну кінезину Eg5 (Wood та ін., Curr. Opin. Pharmacol. 2001, 1, 370-377).

Відповідно до ще одного варіанту фармацевтична композиція згідно з винаходом може поєднуватися з іншими інгібіторами сигнальної трансдукції. Особливий інтерес представляють інгібітори сигнальної трансдукції, мішенями для яких виступають сімейство EGFR, таке як EGFR, HER-2 і HER-4 (Raymond та ін., Drugs 2000, 60 (Suppl.1), 15-23; Harari та ін., Oncogene 2000, 19 (53), 6102-6114), і їх відповідні ліганди. Приклади таких агентів включають, але не обмежуються цим переліком, лікування антитілами, такими як Херцептин (трастузумаб), Ербітукс (цетуксимаб) і пертузумаб. Приклади таких засобів також включають, але не обмежуються цим переліком інгібітори дрібномолекулярної кінази, такі як ZD-1839 / Iressa (Baselga та ін., Drugs 2000, 60 (Suppl. 1), 33-40), OSI-774 / Tarceva (Pollack та ін. J. Pharm. Exp. Ther. 1999, 291(2), 739-748), CI-1033 (Bridges, Curr. Med. Chem. 1999, 6, 825-843), GW-2016 (Lackey та ін., 92nd AACR Meeting, New Orleans, March 24-28, 2001, реферат 4582), CP-724,714 (Jani та ін., Proceedings of the American Society for Clinical Oncology 2004, 23, реферат 3122), HKI-272 (Rabindran та ін., Cancer Res. 2004, 64, 3958-3965), і EKB-569 (Greenberger та ін., 11th NCI-EORTC-AACR Symposium on New Drugs in Cancer Therapy, Amsterdam, November 7-10, 2000, реферат 388).

Відповідно до ще одного варіанту фармацевтичні композиції згідно з винаходом можуть поєднуватися з іншими інгібіторами сигнальної трансдукції, для яких мішенями служать рецептор кіназ сімейств домену розщеплених кіназ (VEGFR, FGFR, PDGFR, flt-3, c-kit, c-fms і подібні), і їх відповідними лігандами. Такі агенти включають, але не обмежуються цим переліком антитіла, такі як Авастин (бевацизумаб). Такі агенти також включають, але не обмежуються цим переліком, синтетичні інгібітори, такі як STI-571 / Gleevec (Zvelebil, Curr. Opin. Oncol., Endocr. Metab. Invest. Drugs 2000, 2(1), 74-82), PTK-787 (Wood та ін., Cancer Res. 2000, 60(8), 2178-2189), SU-11248 (Demetri та ін., Proceedings of the American Society for Clinical Oncology 2004, 23, реферат 3001), ZD-6474 (Hennequin та ін., 92nd AACR Meeting, New Orleans, March 24-28, 2001, реферат 3152), AG-13736 (Herbst та ін., Clin. Cancer Res. 2003, 9, 16 (suppl 1), реферат C253), KRN-951 (Taguchi та ін., 95th AACR Meeting, Orlando, FL, 2004, реферат 2575), CP-547,632 (Beebe та ін., Cancer Res. 2003, 63, 7301-7309), CP-673,451 (Roberts та ін., Proceedings of the American Association of Cancer Research 2004, 45, реферат 3989), CHIR-258 (Lee та ін., Proceedings of the American Association of Cancer Research 2004, 45, реферат 2130), MLN-518 (Shen та ін., Blood 2003, 102, 11, реферат 476), and AZD-2171 (Hennequin та ін., Proceedings of the American Association of Cancer Research 2004, 45, реферат 4539).

Відповідно до ще одного варіанта фармацевтичні композиції згідно з винаходом можуть поєднуватися з інгібіторами Raf/MEK/ERK каскаду реакцій трансдукції (Avruch та ін., Recent Prog. Horm. Res. 2001, 56, 127-155), або каскаду реакцій PKB (akt) (Lawlor та ін., J. Cell Sci. 2001, 114, 2903-2910). Такі інгібітори включають, але не обмежу-

ються цим переліком, PD-325901 (Sebolt-Leopold та ін., Proceedings of the American Association of Cancer Research 2004, 45, реферат 4003) і ARRY-142886 (Wallace та ін., Proceedings of the American Association of Cancer Research 2004, 45, реферат 3891).

Відповідно до ще одного варіанту фармацевтичні композиції згідно з винаходом можуть поєднуватися з інгібіторами пістон деацитази. Приклади таких агентів включають, але не обмежуються цим переліком субероїланлід гідроксамова кислота (SAHA), LAQ-824 (Ottmann та ін., Proceedings of the American Society for Clinical Oncology 2004, 23, реферат 3024), LBH-589 (Beck та ін., Proceedings of the American Society for Clinical Oncology 2004, 23, реферат 3025), MS-275 (Ryan та ін., Proceedings of the American Association of Cancer Research 2004, 45, реферат 2452), і FR-901228 (Piekarz та ін., Proceedings of the American Society for Clinical Oncology 2004, 23, реферат 3028).

Відповідно до ще одного варіанту фармацевтичні композиції згідно з винаходом можуть поєднуватися з іншими протираксовими агентами, такими як інгібітори протеасом і m-TOR інгібіторами. Такі інгібітори включають, але не обмежуються цим переліком бортезоміб (Mackay та ін., Proceedings of the American Society for Clinical Oncology 2004, 23, Реферат 3109) і CCI-779 (Wu та ін., Proceedings of the American Association of Cancer Research 2004, 45, реферат 3849).

Загалом використання цитотоксичних і/або цитостатичних протираксових агентів у комбінації з фармацевтичними композиціями згідно з винаходом забезпечує:

(1) вищу ефективність у сповільненні росту пухлини або навіть у зникненні пухлини порівняно з призначенням будь-якого з цих

агентів окремо,

(2) застосування нижчих доз агентів, що признаються,

(3) протокол хіміотерапії, який краще переноситься пацієнтом і викликає менше фармакологічних ускладнень, ніж спостерігається у випадку хіміотерапії з використанням одного агента та у випадку застосування деяких інших комбінованих терапій,

(4) лікування більш широкого спектру різних різновидів раку у ссавців, зокрема у людей,

(5) більш швидку реакцію на лікування серед пацієнтів,

(6) більш тривале життя пацієнтів, які проходять таке лікування, порівняно зі стандартними схемами хіміотерапії,

(7) уповільнення росту пухлини і/або

(8) результати ефективності і стерпності щонайменше такі самі, як і у випадку окремого використання агентів, порівняно з відомими випадками, коли інші комбінації протираксових агентів викликають антагоністичні ефекти. Вважається, що фахівець у цій галузі, використовуючи надану інформацію, а також інформацію, відому з рівня техніки, може реалізувати цей винахід в усій повноті.

Середньому фахівцеві у галузі техніки очевидно, що у винахід можуть вноситися зміни без виходу за рамки правової охорони цього винаходу.

Всі вищевказані і нижчевказані публікації, заявки і патенти також включені у цей опис як посилання.

Дані щодо маси, окрім випадків, коли вказано інше, наведені у масових відсотках, а частини наведені у масових частинах.

Приклади:

Приклад 1: Таблетка швидкого вивільнення, яка містить тозилатну сіль сполуки формули (I) і необов'язково вкрита оболонкою

Таблиця

1.1 Композиція таблеток, які містять сіль п-толуолсульфонової кислоти з метиламідом 4{4-[3-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)-уреїдо]-фенокси}-піридин-2-карбонової кислоти (тозилатна сіль сполуки (I))				
Композиція [мг/таблетка]	Таблетка А 50 мг стадія а), б)	Таблетка В 200 мг стадія а), б), с) ii	Таблетка С 200 мг стадія а), б), с) i	Таблетка D 400 мг стадія а), б), с) i
Ядро таблетки:				
Тозилатна сіль сполуки (I) мікронізована	68.5 мг	274.0 мг	274.0 мг	548.0 мг
Мікрокристалічна целюлоза	4.0 мг	16.0 мг	16.0 мг	32.0 мг
Натрій кроскармелоза	9.1 мг	36.4 мг	36.4 мг	72.8 мг
Гіпромелоза (5 cP)	2.55 мг	10.2 мг	10.2 мг	20.4 мг
Магнію стеарат	0.425 мг	1.7 мг	2.55 мг ^{#1}	5.10 мг
Лаурилсульфат натрію	0.425 мг	1.7 мг	(1.70-2.55 мг)	3.4 мг
Маса	85.0 мг	340.0 мг	340.85 мг (340.0-340.85 мг)	681.70 мг
Покриття плівковою оболонкою:				
Опадру Червоний YS2-15531 ^{#3}	-----	10.0 мг	--#2--	--#2--
Гіпромелоза (15 cP)	-----	-----	6.00 мг (4.8-7.2 мг)	9.0 мг (7.2-10.8 мг)

Продовження таблиці

1.1 Композиція таблеток, які містять сіль п-толуолсульфонової кислоти з метиламідом 4{4-[3-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)-уреїдо]-фенокси}-піридин-2-карбонової кислоти (тозилатна сіль сполуки (I))				
Композиція [мг/таблетка]	Таблетка А 50 мг	Таблетка В 200 мг	Таблетка С 200 мг	Таблетка D 400 мг
Macrogol 3350 (поліетиленгліколь)	-----	-----	2.00 мг (1.6-2.4 мг)	3.0 мг (2.4-3.6 мг)
Діоксид титану	-----	-----	1.73 мг (1.384-2.076 мг)	1.6 мг (1.28-1.92 мг)
Оксид заліза (червоний)	-----	-----	0.27 мг (0.216-0.324 мг)	-----
Оксид заліза (жовтий)	-----	-----	-----	1.4 мг (1.12-1.68 мг)
Маса плівкової оболонки	-----	10.0 мг	10.0 мг (8.0-12.0 мг)	15.0 мг (12.0-18.0 мг)
Загальна маса таблетки	85.0 мг	350.0 мг	350.85 мг (348-352.85 мг)	696.7 мг (348.0-352.85 мг)
Форма таблетки	кругла	кругла	кругла	овальна
Розміри таблетки	діаметр: 6 мм	діаметр: 10 мм висота: 4.5 (±0.3) мм	діаметр: 10 мм, висота: 4.5 (±0.3) мм	довжина: 18 мм ширина: 8 мм

^{#1} Діапазон вмісту стеарату магнію може визначатися відповідно до умов виробництва

^{#2} Діапазон маси плівкової оболонки може визначатися відповідно до умов виробництва.

Фіксоване співвідношення покривних компонентів 60 % (гіпромелоза) - 20% (поліетиленгліколь) - 17.3% (діоксид титану) - 2.7% оксид заліза

^{#3} Opadry Червоний YS-15531 готова комерційно доступна система для покриття

1.2 Спосіб виробництва

Стадія а) Гранулювання

Метиламід 4{4-[3-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)уреїдо]фенокси}піридин-2-карбонової кислоти (тозилатна сіль сполуки (I), мікронізована), мікрокристалічну целюлозу, натрій кроскармелозу і гіпромелозу змішують протягом 2 хвилин у міксері із високим ступенем зсуву з метою одержання суміші. Лаурилсульфат натрію розчиняють у воді. Порошкову суміш гранулюють із розчином у процесі вологого гранулювання з використанням міксера із високим ступенем зсуву. Процес гранулювання завершується, коли гранулят набуває консистенції "сніжки". Вологу гранульовану масу калібрують з використанням 4 мм распатора і після цього сушать у сушарці із псевдо зрідженим шаром при температурі повітря на вході 80-100°C, доки не буде досягнуто показника залишкової вологості на рівні від 0,3 до 0,7 мас. % (втрата при висушуванні). Сухі гранули просівають через сито з отворами 2 мм.

Стадія б) Пресування таблетки

Гранулят перемішують із стеаратом магнію і натрій кроскармелозою із використанням барабанного змішувача протягом від 5 до 10 хвилин. Суміш розподіляють на індивідуальні дозовані одиниці і пресують у таблетки з використанням стандартного роторного таблетувального пресу при типовій швидкості таблетування від 25,000 до 250,000 таблетки / година.

Стадія с) Оболонкове покриття

Альтернатива i:

Гіпромелоза, поліетиленгліколь (Macrogol), діоксид титану і оксид заліза червоний додають до очищеної води з отриманням гомогенної суспензії для покриття, яку розпилюють на таблетки у перфорованому барабанному пристрої для нанесення покриття.

Альтернатива ii:

Комерційно доступний Opadry Червоний YS-15531 поєднують з очищеною водою з отриманням гомогенної суспензії для покриття, яку розпилюють на таблетки у перфорованому барабанному пристрої для нанесення покриття.

Властивості таблетки

Таблиця

Аналіз вивільнення сполуки формули (I) з таблетки В і С
Вивільнення сполуки формули (I) в мас. % від загальної маси композиції

	15 хв	30 хв	45 хв	60 хв
Таблетка В	94	97	97	97
Таблетка С	96	99	99	99

Кожна величина відповідає середньому арифметичному значенню, що узагальнює 6 окремих результатів. Пристрій 2 згідно з Фармакопеею США, 900 мл 0.1N HCl + 1% Лаурилсульфат натрію, 100 об/хв.

Таблетки зберігають стабільність протягом більше, ніж 18 місяців (дані щодо стабільності в реальному часі) і твердість більше 100 N.

Вміст води у таблетці менший, ніж 1.5 мас.% композиції (визначення: метод Карла-Фішера).