



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **113158** (13) **C2**

(51) МПК (2016.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 35/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2013 09128	(72) Винахідник(и):	ДеМаріні Дуглас Дж. (US), Ле Нгокдіп Т. (US), Хенрікез Франциско (US), Ванг Ліхонг (US)
(22) Дата подання заявки:	20.12.2011	(73) Власник(и):	НОВАРТИС АГ, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland (CH)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	26.12.2016	(74) Представник:	Ошарова Ірина Олександрівна, реєстр. №9
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	61/424,967	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	US 2010/0240613 A1, 23.09.2010 US 2008/0254131 A1, 16.10.2008
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	20.12.2010		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US		
(41) Публікація відомостей про заявку:	25.10.2013, Бюл.№ 20		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	26.12.2016, Бюл.№ 24		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	РСТ/US2011/066021, 20.12.2011		

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА ТАБЛЕТКА

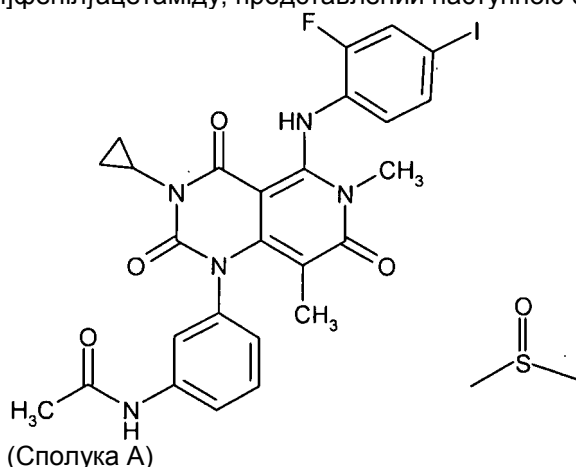
(57) Реферат:

Винахід стосується фармацевтичної таблетки, що містить сольват диметилсульфоксиду N-{3-[3-циклопропіл-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-6,8-диметил-2,4,7-триоксо-3,4,6,7-тетрагідро-2H-піrido[4,3-d]піримідин-1-іл]феніл}ацетаміду, способу її застосування в терапії та способу її одержання.

UA 113158 C2

Галузь техніки

Даний винахід відноситься до твердих пероральних фармацевтичних дозованих форм, а саме: таблеток, капсул, що містять сольват диметилсульфоксиду N-{3-[3-циклопропіл-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-6,8-диметил-2,4,7-триоксо-3,4,6,7-тетрагідро-2H-піrido[4,3-d]піримідин-1-іл]феніл}ацетаміду, представлений наступною формулою (I), далі позначений як сполука A:



Попередній рівень техніки

N-{3-[3-циклопропіл-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-6,8-диметил-2,4,7-триоксо-3,4,6,7-тетрагідро-2H-піrido[4,3-d]піримідин-1-іл]феніл}ацетамід у вигляді несольватованої сполуки (далі позначено як сполука В) є сполукою, яка описана й заявлена, разом з фармацевтично прийнятними солями та сольватами, як застосована як інгібітор активності МЕК, особливо при лікуванні раку, в міжнародній заявці № РСТ/JP2005/011082, що має дату міжнародного подання 10 червня 2005; міжнародній публікації № WO 2005/121142 та датою міжнародної публікації 22 грудня 2005, повний вміст якої включений в даний опис за допомогою посилання. Сполука В є сполукою прикладу 4-1. Сполука В може бути отримана, як описано в міжнародній заявці № РСТ/JP2005/011082. Сполука В може бути отримана, як описано в публікації патенту США № 2006/0014768, опублікованій 19 січня 2006, повний вміст якої включений в даний опис за допомогою посилання. Сполука В є сполукою прикладу 4-1.

Відповідно, сполука В має форму сольвату диметилсульфоксиду або сполуки А, як описано в даному описі. Відповідно, сполука В має форму сольвату, вибраного з: гідрату, оцтової кислоти, етанолу, нітрометану, хлорбензолу, 1-пентанолу, ізопропілового спирту, етилгліколю й 3-метил-1-бутанолу. Сольвати і солі можуть бути отримані фахівцем в даній галузі техніки, наприклад, за допомогою опису, приведенного в міжнародній заявці № РСТ/JP2005/011082 або публікації патенту США № US 2006/0014768. Сполуку А отримують в прикладі 4-149 з публікації патенту США № US 2006/0014768.

Тверді пероральні фармацевтичні дозовані форми є популярними й широко застосовними формами лікарських засобів для відпускання фармацевтично активних сполук. Безліч таких форм відомо, включаючи таблетки, капсули, гранули, пастили та порошки.

Проте складання прийнятної твердої пероральної фармацевтичної дозованої форми в комерційному масштабі не є простим. При введенні *in vivo* кожна фармацевтична сполука діє єдиним чином відносно терапевтичних рівнів лікарського засобу. Крім того, фармацевтично активні сполуки, особливо, протинеопластичні сполуки, часто пов'язані з небажаними побічними ефектами, як-от токсичність (наприклад, генотоксичність, тератогенність) і небажані фізичні або психологічні прояви. Окрім урівноваження унікальних хімічних властивостей лікарських засобів з властивостями ексципієнтів, лікарський засіб повинен вводитися в певній кількості, якої достатньо для забезпечення бажаного терапевтичного рівня лікарського засобу, але менше кількості, яка викликає небажаний профіль побічних ефектів, або в межах терапевтичного діапазону для цього конкретного лікарського засобу. Більш того, композиція та спосіб отримання мають бути такими, щоб зберігати цілісність твердої дозованої форми до застосування. Тверда дозована форма також повинна мати прийнятні властивості розчинення і дезинтеграції для того, щоб забезпечувати бажаний профіль при застосування. Фармацевтично активні сполуки з низькою розчинністю та/або в сольватованій формі можуть створювати певні проблеми при отриманні високоякісних твердих дозованих форм. Ці проблеми включають недостатню і нестійку дію при *in vivo* введенні і десольватуванні, яке приводить до виділення несольватованої сполуки, що може надавати погані фармакодинамічні властивості.

Було б бажано отримати сполуку А в твердій пероральній фармацевтичній дозованій формі в комерційному масштабі з бажаним фармакодинамічним профілем.

Суть винаходу

Даний винахід відноситься до твердих пероральних фармацевтичних дозованих форм, а саме, таблеток, відповідно, капсул, що містять терапевтично ефективну кількість сполуки А. Даний винахід також відноситься до способу отримання твердих пероральних фармацевтичних дозованих форм, а саме, таблеток, а саме, капсул, що містять сполуку А.

Інший аспект даного винаходу відноситься до твердих пероральних фармацевтичних дозованих форм, а саме, таблеток, відповідно, капсул, що містять сполуку А, які складені з використанням ексципієнтів, а саме, розчинників, які по суті не містять воду, які в даному описі й у формулі винаходу включають безводні варіанти не безводних ексципієнтів. Такі тверді пероральні фармацевтичні дозовані форми демонструють поліпшені властивості. Такі поліпшені властивості допомагають забезпечувати безпечне й ефективне лікування.

Інший аспект даного винаходу відноситься до фармацевтичної таблетки, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки А, де таблетку отримують пресуванням сухої суміші, а саме прямим пресуванням або сухим гранулюванням. Такі фармацевтичні таблетки демонструють поліпшені властивості. Такі поліпшені властивості допомагають забезпечувати безпечне й ефективне лікування. Винахід також відноситься до способу прямого пресування і сухого гранулювання фармацевтичних таблеток, що містять сполуку А.

Інший аспект даного винаходу відноситься до пероральних фармацевтичних таблеток з плівковою оболонкою, що містять сполуку А, а саме, плівковою оболонкою, яка є водною плівковою оболонкою, що містить плівкотвірний полімер і воду як носія, а також такої, що містить пігмент або фарбник, відповідно, пігмент або фарбник, що містить оксид заліза. Такі таблетки демонструють поліпшені властивості. Такі поліпшені властивості допомагають забезпечувати безпечне і ефективне лікування.

Інший аспект даного винаходу відноситься до твердих пероральних фармацевтичних дозованих форм, а саме, таблеток, відповідно, капсул, що містять сполуку А в кількості, вибраній з 0,5, 1 і 2 мг, до маси сполуки В. Такі тверді пероральні фармацевтичні дозовані форми демонструють поліпшені властивості. Такі поліпшені властивості допомагають забезпечувати безпечне і ефективне лікування.

Інший аспект даного винаходу відноситься до твердих пероральних фармацевтичних дозованих форм, а саме, таблеток, відповідно, капсул, що містять сполуку А, де сполука А знаходиться в мікронізованій формі. Такі тверді пероральні фармацевтичні дозовані форми демонструють поліпшені властивості. Такі поліпшені властивості допомагають забезпечувати безпечне і ефективне лікування.

Інший аспект даного винаходу відноситься до твердих пероральних фармацевтичних дозованих форм, а саме, таблеток, відповідно, капсул, що містять сполуку А, в яких, щонайменше, 50% часток сполуки А мають розмір часток 30 мікрон або менш, відповідно, щонайменше, 50% часток сполуки А мають розмір часток 10 мікрон або менш, відповідно, щонайменше, 50% часток сполуки А мають розмір часток 5 мікрон або менш. Такі тверді пероральні фармацевтичні дозовані форми демонструють поліпшені властивості. Такі поліпшені властивості допомагають забезпечувати безпечне й ефективне лікування.

Інший аспект даного винаходу відноситься до твердих пероральних фармацевтичних дозованих форм, а саме, таблеток, відповідно, капсул, що містять сполуку А, в яких кількість несольватованої сполуки (або сполуки В, як описано в даному описі) не перевищує близько 20%, відповідно, кількість несольватованої сполуки не перевищує близько 15%, відповідно, кількість несольватованої сполуки не перевищує близько 10%, відповідно, кількість несольватованої сполуки не перевищує близько 5%, відповідно, кількість несольватованої сполуки не перевищує близько 2%. Такі тверді пероральні фармацевтичні дозовані форми демонструють поліпшені властивості. Такі поліпшені властивості допомагають забезпечувати безпечне й ефективне лікування.

Інший аспект даного винаходу відноситься до способу лікування раку у ссавців, включаючи людину, де спосіб включає введення пацієнтові, що потребує цього, твердої пероральної фармацевтичної дозованої форми, а саме, таблетки, відповідно, капсули за даним винаходом, яка містить кількість сполуки А, вибрану з 0,5, 1 і 2 мг, до маси сполуки В.

Інший аспект даного винаходу відноситься до способу інгібування МЕК у людини, що включає введення пацієнтові, що потребує цього, твердої пероральної фармацевтичної дозованої форми, а саме, таблетки, відповідно, капсули за даним винаходом, яка містить кількість сполуки А, вибрану з 0,5, 1 і 2 мг, до маси сполуки В.

Також в даний винахід включені способи спільного введення твердої пероральної фармацевтичної дозованої форми за даним винаходом з іншими активними інгредієнтами, а саме, іншими активними інгредієнтами, які є протинеопластичними агентами.

Короткий опис фігур

5 Фігура 1. На фіг.1 зображені дані дії (AUC) для сполуки А в доклінічних дослідженнях на шурячій моделі.

Фігура 2. На фіг.2 зображені дані стабільності для 1 мг таблеток, що містять сполуку А, поміщених в чотири різних типа умов зберігання.

Детальний опис винаходу

10 Сполука А представляє укладачеві фармацевтичних композицій унікальність при спробах скласти це сполуку у відповідну тверду пероральну фармацевтичну дозовану форму, а саме, таблетку, відповідно, капсулу, у межах терапевтичного діапазону для сполуки А, зокрема, в комерційному масштабі. Така унікальність включає, але не обмежується ними, тенденцію сполуки до повернення до нерозчинної десольватованої форми під дією вологи під час процесу складання, повільне розчинення сполуки з твердих дозованих форм, і те, що сполука А може зазнавати фото-нестабільність.

Значна реалізація цих проблем надаватиме несприятливу дію на in vivo введення сполуки А.

20 Бажано отримати сполуку А у формі таблеток в комерційному масштабі, оскільки таблетки забезпечують велику точність дозування, зручність введення, підвищену міцність та стабільність під час зберігання, короткий час виробництва і економічне і ефективне зберігання, упаковку і транспортування. На жаль, фото-нестабільність сполуки А є потенційною проблемою для таблетованих форм.

25 В одному варіанті здійснення даний винахід відноситься до твердих пероральних фармацевтичних дозованих форм, які містять сполуку А, а саме, твердої дозованої форми, яка являє собою таблетку, відповідно, твердій дозованій формі, яка являє собою капсулу, де вказані тверді дозовані форми отримують в комерційному масштабі.

Було виявлено, що сполука А може випробовувати фото-нестабільність. Потенційно неприйнятні рівні фото-розкладання є дуже важливими, оскільки продукти фото-каталізованого розкладання можуть бути потенційно токсичними.

30 Було виявлено, що таблетки сполуки А, які покриті водною забарвленою плівковою оболонкою, а саме, забарвленою плівковою оболонкою, що містить оксид заліза, наприклад, Opadry® жовтою або рожевою, демонструє поліпшену фотостабільність. Така поліпшена стабільність дозволяє понизити рівні продуктів фото-каталізованого розкладання, що утворюються під дією світла. Така поліпшена стабільність дозволяє забезпечувати безпечне й ефективне лікування.

35 В одному варіанті здійснення даний винахід відноситься до таблеток, що містять сполуку А, які покриті водною забарвленою плівковою оболонкою. Відповідно, такі таблетовані форми отримують в комерційному масштабі. Такі таблетки допомагають забезпечувати безпечне й ефективне лікування.

40 Було виявлено, що сполука А може викликати токсичну дію при введенні у високих дозах. Було виявлено, що сполука А при введенні в кількості, вибраній з близько 0,5 мг, 1 мг і 2 мг по відношенню до кількості сполуки В, досить для отримання бажаного терапевтичного рівня лікарського засобу, але менше, ніж кількість, яка викликає неприйнятні побічні ефекти, або знаходиться у межах терапевтичного діапазону для сполуки А.

45 У одному варіанті здійснення даний винахід відноситься до таблеток, що містять сполуку А в кількості, вибраній з: близько 0,5 мг, 1 мг і 2 мг по відношенню до кількості сполуки В. Такий склад таблеток допомагає забезпечувати безпечне й ефективне лікування.

50 Було виявлено, що сполука А зазнає десольватування під час обробки і складання, що приводить до утворення несольватованої сполуки В. Сполука В набагато менш розчинна, ніж сполука А, що негативно впливає на її фармакодинаміку при вивільненні з фармацевтичної композиції. Було виявлено, що фармацевтичні композиції, а саме, таблетки, відповідно, капсули, в яких кількість десольватованої сполуки В не перевищує 20%, відповідно, не перевищує 15%, відповідно, не перевищує 10%, відповідно, не перевищує 5%, відповідно, не перевищує 2%, в порівнянні із сполукою А, мають прийнятний профіль виділення/фармакодинаміки.

55 В одному варіанті здійснення даний винахід відноситься до таблеток, що містять сполуку В в кількості, яка не перевищує близько 20%, відповідно, близько 15%, відповідно, близько 10%, відповідно, близько 5%, відповідно, близько 2% від кількості сполуки А. Такі таблетки допомагають забезпечувати безпечне й ефективне лікування.

Було виявлено, що сполука А може демонструвати погану дію й абсорбцію при *in vivo* введенні. Було виявлено, що фармацевтичні композиції, а саме, таблетки, відповідно, капсули, в яких сполука А мікронізована, а саме, де, щонайменше, 50% часток сполуки А мають розмір 30 мікрон або менш, відповідно, щонайменше, 50% часток сполуки А мають розмір 10 мікрон або менш, відповідно, щонайменше, 50% часток сполуки А мають розмір 5 мікрон або менш, дають прийнятний профіль дії/абсорбції.

В одному варіанті здійснення даний винахід відноситься до таблеток, що містять сполуку А в мікронізованій формі, а саме, щонайменше, 50% часток сполуки А мають розмір 30 мікрон або менш, відповідно, щонайменше, 50% часток сполуки А мають розмір 10 мікрон або менш, відповідно, щонайменше, 50% часток сполуки А мають розмір 5 мікрон або менш. Такі таблетки допомагають забезпечувати безпечне й ефективне лікування.

У даному описі термін "поліпшені властивості" та його похідні охоплюють декілька переваг фармакокінетичного профілю *in vivo* виділення сполуки А з композиції, а саме, твердої пероральної фармацевтичної дозованої форми, відповідно, капсули, а саме, таблетки, в якій застосовується даний аспект даного винаходу, при порівнянні з композицією, в якій не використаний даний аспект даного винаходу, а саме, де композицію виробляють в промисловому масштабі. Приклади поліпшених властивостей включають: підвищену пероральну біодоступність, поліпшену фізичну і хімічну стабільність, поліпшену фотостабільність, відповідний фармакокінетичний профіль, поліпшений фармакокінетичний профіль і відповідну швидкість розчинення.

У даному описі термін "лікарський засіб" або "активний інгредієнт" та його похідні, якщо не вказане інше, означають сполуку А, або диметилсульфоксид N-{3-[3-циклопропіл-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-6,8-диметил-2,4,7-триоксо-3,4,6,7-тетрагідро-2H-піридо[4,3-d]піримідин-1-іл]феніл}ацетаміду.

У даному описі термін "сполука В" та її похідні означають N-{3-[3-циклопропіл-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-6,8-диметил-2,4,7-триоксо-3,4,6,7-тетрагідро-2H-піридо[4,3-d]піримідин-1-іл]феніл}ацетамід, у вигляді вільної або несольової й несольватованої сполуки. Сполука В також відноситься до кількості вільної або несольової й несольватованої сполуки в кількості сполуки А.

Термін "комерційний масштаб" та його похідні в даному описі означають отримання партії більше близько 20 кг прямим пресуванням суміші, відповідно, більше 50 кг, відповідно, більше 75 кг або партії об'ємом, відповідним для отримання, щонайменше, близько 50000 твердих пероральних фармацевтичних дозованих форм, а саме, таблеток, відповідно, капсул, а саме, щонайменше, 75000 твердих пероральних фармацевтичних дозованих форм, а саме, таблеток, відповідно, капсул, а саме, щонайменше, 100000 твердих пероральних фармацевтичних дозованих форм, а саме, таблеток, відповідно, капсул.

Термін "ефективна кількість" та його похідні означає кількість лікарського засобу або активного інгредієнта, яке викликає біологічну або медичну реакцію тканини, системи, тварини або людини, яка очікується, наприклад, дослідником або клініцистом. Більш того, термін "терапевтично ефективна кількість" означає будь-яку кількість, яка, в порівнянні з відповідним пацієнтом, який не отримав таку кількість, дає поліпшене лікування, загоєння, профілактику або полегшення захворювання, розладу або побічного ефекту, або зниження швидкості розвитку захворювання або розладу. Термін також включає кількості, ефективні для поліпшення нормальної фізіологічної функції.

У даному описі термін "композиція" та його похідні, якщо не вказане інше, відноситься до твердих пероральних фармацевтичних дозованих форм, а саме, таблеток, відповідно, капсул за даним винаходом, що містить сполуку А.

Термін "спільне введення" у даному описі означає або одночасне введення, або будь-який тип роздільного послідовного введення твердої пероральної фармацевтичної дозованої форми, що містить сполуку А, і іншого активного агента або агентів, відомих для застосування в лікуванні раку, включаючи хіміотерапію та радіаційну терапію. Термін "інший активний агент або агенти" у даному описі включає будь-яку сполуку або терапевтичний засіб, відомий або демонструючий переважні властивості при введенні пацієнтові, що потребує лікування раку. У даному описі "інший активний агент або агенти" застосовують взаємозамінно з "іншим протинеопластичним засобом або засобами". Переважно, якщо введення не є одночасним, сполуки вводять з незначним тимчасовим інтервалом один від одного. Більш того, не має значення, чи вводять сполуки в однаковій дозованій формі, наприклад, одна сполука може вводитися ін'єкцією та інша сполука може вводитися перорально. Відповідно, "спільне введення" включає по суті тверду пероральну фармацевтичну дозовану форму, що містить сполуку А, і другу фармацевтичну дозовану форму, що містить інший активний агент.

Відповідно, "спільне введення" включає по суті тверду пероральну фармацевтичну дозовану форму, що містить сполуку А, другу фармацевтичну дозовану форму, що містить інший активний агент, і третю фармацевтичну дозовану форму, що містить інший активний агент.

Зазвичай, будь-який протинеопластичний засіб, який володіє активністю проти сприйнятливої пухлини, що піддається лікуванню, може вводитися спільно при лікуванні раку за даним винаходом. Приклади таких агентів можна знайти в *Cancer Principles and Practice of Oncology* by V.T. Devita and S. Hellman (editors), 6th edition (February 15, 2001, Lippincott Williams & Wilkins Publishers. Фахівцям в даній галузі техніки буде зрозуміле, яке поєднання агентів буде корисним на підставі конкретних характеристик лікарських засобів і раку, що лікується. Конкретні протинеопластичні агенти, застосовувані за даним винаходом, включають, але не обмежуються ними, антимікротрубові засоби, як-от дитерпеноїди та алкалоїди барвінка; платинові координаційні комплекси; алкілувальні засоби, як-от азотисті іприти, оксазафосфори, алкілсульфонати, нітрозосечовини і триазени; антибіотики, як-от антрацикліни, актиноміцини і блеомицини; інгібітори топоізомерази II, як-от епідофілотоксини; антиметаболіти, як-от аналоги пурину і піримідину й антифолатні сполуки; інгібітори топоізомерази I, як-от камптотецини; гормони й аналоги гормонів; інгібітори шляху трансдукції сигналу; інгібітори нерецепторного ангіогенезу тирозинкінази; імунотерапевтичні засоби; проапоптозні засоби; інгібітори подачі сигналу клітинного циклу; інгібітори протеасоми; та інгібітори метаболізму раку.

Приклади додаткового активного засобу або засобів (протинеопластичного засобу) для застосування в поєднанні або для спільного введення з винайденою фармацевтичною дозованою формою, включають хімотерапевтичні засоби.

Антимікротрубові або антимітотичні агенти являють собою фазоспецифічні засоби, активні проти мікротрубочок ракових клітин під час фази М або мітозу клітинного циклу. Приклади антимікротрубових агентів включають, але не обмежуються ними, дитерпеноїди та алкалоїди барвінка.

Дитерпеноїди, які отримують з природних джерел, являють собою фазоспецифічні протиракові засоби, які працюють в G₂/М фазах клітинного циклу. Вважають, що дитерпеноїди стабілізують β-тубулінову субодиночку мікротрубочок через зв'язування з цим білком. Виявляється, що розкладання білка інгібується зупиненням мітозом з подальшою смертю клітин. Приклади дитерпеноїдів включають, але не обмежуються ними, паклітаксел та його аналог доцетаксел.

Паклітаксел, 4,10-діацетат 2-бензоат 13-епір 5β,20-епокси-1,2α,4,7β,10β,13α-гексагідротакс-11-ен-9-ону з (2R,3S)-N-бензоїл-3-фенілізосерином; являють собою природний продукт дитерпену, виділений з тиса тихого *Taxus brevifolia* і комерційно доступний у вигляді розчину для ін'єкцій TAXOL®. Він є членом сімейства таксанов терпенів. Він був вперше виділений в 1971 Wani et al. *J. Am. Chem. Soc.*, 93:2325. 1971), який охарактеризував його структуру хімічним і рентгенівським кристалографічним методами. Один з механізмів його активності відноситься до здатності паклітаксела зв'язувати тубулін, тим самим інгібуючи зростання ракових клітин. Schiff et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 77:1561-1565 (1980); Schiff et al., *Nature*, 277:665-667 (1979); Kumar, *J. Biol. Chem.*, 256: 10435-10441 (1981). Огляд синтезу й протиракової активності деяких похідних паклітаксела представлений в: D. G. I. Kingston et al., *Studies in Organic Chemistry* vol. 26, стаття озглавлена "New trends in Natural Products Chemistry 1986", Attaur-Rahman, P.W. Le Quesne, Eds. (Elsevier, Amsterdam, 1986) pp. 219-235.

Паклітаксел схвалений для клінічного застосування в лікуванні раку яєчників в Сполучених Штатах Америки, що не піддається лікуванню (Markman et al., *Yale Journal of Biology and Medicine*, 64:583, 1991; McGuire et al., *Ann. Intern. Med.*, 111:273, 1989) і для лікування раку молочної залози (Holmes et al., *J. Nat. Cancer Inst.*, 83:1797, 1991). Він є потенційним кандидатом для лікування неоплазмів в шкірі (Einzig et al., *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 20:46) і карцином голови та шиї (Forastire et al., *Semin. Oncol.*, 20:56, 1990). Дана сполука також є потенційною для лікування полікістозного захворювання нирок (Woo et al., *Nature*, 368:750. 1994), раку легень і малярії. Лікування пацієнтів паклітакселем викликає придушення діяльності кісткового мозку (безліч послідовностей клітинних поколінь, Ignoff, R.J. et al., *Cancer Chemotherapy Pocket Guide*. 1998), пов'язане з тривалістю дозування вище граничної концентрації (50 nM) (Kearns, CM. et al., *Seminars in Oncology*, 3(6) p.16-23, 1995).

Доцетаксел, N-трет-бутиловий епір (2R,3S)-N-карбокси-3-фенілізосерину, 13-епір з тригідратом 4-ацетат-2-бензоату 5β-20-епокси-1,2α,4,7β,10β,13α-гексагідротакс-11-ен-9-она; комерційно доступний у вигляді розчину для ін'єкцій TAXOTERE®. Доцетаксел показаний для лікування раку молочної залози. Доцетаксел є напівсинтетичним похідним паклітаксела,

отриманим з використанням природного попередника, 10-деацетилбакатину III, екстрагованого з голок тиса європейського. Токсичністю, що обмежує дозу, є нейтропенія.

Алкалоїди барвінку являють собою фазоспецифічні протинеопластичні засоби, отримані з рослини барвінок. Алкалоїди барвінка діють на М фазі (мітоз) клітинного циклу через зв'язування специфічно з тубуліном. Отже, зв'язана молекула тубуліну не здатна полімеризуватися в мікротрубочки. Вважають, що мітоз зупиняється в метафазі з подальшою смертю клітин. Приклади алкалоїдів барвінку включають, але не обмежуються ними, вінбластин, вінкрисдин та вінорелбін.

Вінбластин, сульфат вінкалейкобластину, комерційно доступний як VELBAN® у вигляді розчину для ін'єкцій. Хоча він має можливе показання як терапії другої лінії різних твердих пухлин, в першу чергу він показаний при лікуванні раку яєчок і різних лімфом, включаючи хворобу Ходжкіна; і лімфоцитарних і гістіоцитарних лімфом. Мієлодепресія є побічним ефектом вінбластину, що обмежує дозу.

Вінкрисдин, сульфат 22-оксовінкалейкобластину, комерційно доступний як ONCOVIN® у вигляді розчину для ін'єкцій. Вінкрисдин показаний для лікування гострої лейкемії, а також знаходить застосування в лікуванні ходжкінських й не ходжкінських злоякісних лімфом. Облісіння та неврологічна дія є найбільш частими побічними ефектами вінкрисдину, у меншій мірі виникає мієлодепресія і шлунково-кишковий мукозит.

Вінорелбін, [R-(R*,R*)-2,3-дигідроксибутандіоат (1:2)(сіль)] 3',4'-дидегідро-4'-деокси-C'-норвінкалейкобластину, комерційно доступний у вигляді розчину для ін'єкцій тартрату вінорелбіну (NAVELBINE®), являє собою напівсинтетичний алкалоїд барвінка. Вінорелбін показаний як єдиний агент або у поєднанні з іншими хіміотерапевтичними засобами, як-от цисплатин, при лікуванні різних твердих пухлин, особливо недрібноклітинного раку легенів, поширеного раку молочної залози та гормонорезистентного раку передміхурової залози. Мієлодепресія є найбільш частим побічним ефектом вінорелбіну, що обмежує дозу.

Координаційні комплекси платини являють собою нефазоспецифічні протиракові засоби, які інтерактивні з ДНК. Комплекси платини проникають в пухлинні клітини, зазнають гідратацію й утворюють всередині- і міжланцюжкові поперечні зв'язки з ДНК, викликаючи побічні біологічні ефекти в пухлині. Приклади координаційних комплексів платини включають, але не обмежуються ними, цисплатин і карбоплатин.

Цисплатин, цис-діаміндихлорплатина, комерційно доступний як PLATINOL® у вигляді розчину для ін'єкцій. Цисплатин в першу чергу показаний при лікуванні метастатичного раку яєчок і яєчників і поширеного раку сечового міхура. Основним побічним ефектом цисплатину, що обмежує дозу, є нефротоксичність, яка може контролюватися гідратацією і діурезом, та ототоксичність.

Карбоплатин, платина діамін[1,1-циклобутандикарбоксилат(2-)-O,O'], комерційно доступний як PARAPLATIN® у вигляді розчину для ін'єкцій. Карбоплатин в першу чергу показаний при першій і другій лініях лікування поширеної карциноми яєчників. Придушення діяльності кісткового мозку є токсичністю карбоплатину, що обмежує дозу.

Алкілувальні агенти являють собою нефазоспецифічні протиракові засоби і є сильними електрофілами. Зазвичай алкілувальні агенти утворюють ковалентні зв'язки, через алкілювання, з ДНК через нуклеофільні групи ДНК молекули, як-от фосфатні, аміно, сульфгідрильні, гідроксильні й імідазольні групи. Таке алкілювання руйнує функцію нуклеїнової кислоти, що приводить до загибелі клітини. Приклади алкілувальних агентів включають, але не обмежуються ними, азотисті іприти, як-от циклофосфамід, мелфалан і хлорамбуцил; алкілсульфонати, як-от бусульфан; нітрозосечовини, як-от кармустин; та триазени, як-от дакарбазин.

Циклофосфамід, моногідрат 2-оксиду 2-[біс(2-хлоретил)аміно]тетрагідро-2H-1,3,2-оксазафосфорину, комерційно доступний у вигляді розчину для ін'єкцій або таблеток як CYTOXAN®. Циклофосфамід показаний як єдиний агент або у поєднанні з іншими хіміотерапевтичними засобами, при лікуванні злоякісних лімфом, множинної мієломи та лейкемії. Облісіння, нудота, блювота й лейкопенія є найбільш частими побічними ефектами циклофосфаміду, що обмежують дозу.

Мелфалан, 4-[біс(2-хлоретил)аміно]-L-фенілаланін, комерційно доступний у вигляді розчину для ін'єкцій або таблеток як ALKERAN®. Мелфалан показаний для паліативного лікування множинної мієломи і неоперабельної епітеліальної карциноми яєчників. Придушення діяльності кісткового мозку є найбільш частим побічним ефектом мелфалану, що обмежує дозу.

Хлорамбуцил, 4-[біс(2-хлоретил)аміно]бензолбутанова кислота, комерційно доступний у формі таблетки як LEUKERAN®. Хлорамбуцил показаний для паліативного лікування хронічної лімфатичної лейкемії та злоякісних лімфом, як-от лімфосаркома, гігантофолікулярна лімфома і

хвороба Ходжкіна. Придушення діяльності кісткового мозку є найбільш частим побічним ефектом хлорамбуцилу, що обмежує дозу.

Бусульфан, диметансульфонат 1,4-бутандіолу, комерційно доступний у формі таблетки як MYLERAN®. Бусульфан показаний для паліативного лікування хронічної мієлогенної лейкемії.

5 Придушення діяльності кісткового мозку є найбільш частим побічним ефектом бусульфану, що обмежує дозу.

Кармустин, 1,3-біс(2-хлоретил)-1-нітрозосечовина, комерційно доступний у вигляді окремих флаконів ліофілізованого матеріалу як BiCNU®. Кармустин показаний для паліативного лікування у вигляді окремого агента або у поєднанні з іншими засобами проти пухлин мозку, множинної мієломи, хвороби Ходжкіна і неходжкінської лімфоми. Відкладена мієлодепресія є найбільш частим побічним ефектом кармустину, що обмежує дозу.

10

Дакарбазин, 5-(3,3-диметил-1-триазено)імідазол-4-карбоксамід, комерційно доступний у вигляді окремих флаконів матеріалу як DTIC-Dome®. Дакарбазин показаний для лікування метастатичної злоякісної меланоми і у поєднанні з іншими засобами для другої лінії лікування хвороби Ходжкіна. Нудота, блювота й анорексія є найбільш частими побічними ефектами дакарбазину, що обмежують дозу.

15

Протинеопластичні антибіотики є нефазоспецифічними засобами, які зв'язують або інтеркалюють з ДНК. Звичайно така дія дає стабільні комплекси ДНК або розрив ниток, що порушує звичайну функцію нуклеїнової кислоти, приводячи до загибелі клітини. Приклади протинеопластичних антибіотиків включають, але не обмежуються ними, актиномицини, як-от дактиномицин, антроцикліни, як-от даунорубіцин і доксорубіцин; та блеоміцини.

20

Дактиномицин, також відомий як актиномицин D, комерційно доступний у формі ін'єкцій як COSMEGEN®. Дактиномицин показаний для лікування пухлини Уїлма й рабдоміосаркоми. Нудота, блювота і анорексія є найбільш частими побічними ефектами дактиномицину, що обмежують дозу.

25

Даунорубіцин, гідрохлорид (8S-цис)-8-ацетил-10-[(3-аміно-2,3,6-тридеокси- α -L-лікогексопіранозил)окси]-7,8,9,10-тетрагідро-6,8,11-тригідрокси-1-метокси-5,12-нафтацендіону, комерційно доступний в ліпосомній формі для ін'єкцій як DAUNOXOME® або у формі ін'єкцій як CERUBIDINE®. Даунорубіцин показаний для ремісії в лікуванні гострої нелімфоцитної лейкемії і поширеної, зв'язаної з ВІЛ, саркоми Капоши. Мієлодепресія є найбільш частим побічним ефектом даунорубіцину, що обмежує дозу.

30

Доксорубіцин, гідрохлорид 7,8,9,10-тетрагідро-6,8,11-тригідрокси-1-метокси-5,12-нафтацендіону (8S,10S)-10-[(3-аміно-2,3,6-тридеокси- α -L-лікогексопіранозил)окси]-8-гліколоїлу, комерційно доступний у формі ін'єкцій як RUBEX® або ADRIAMYCIN RDF®. Доксорубіцин в першу чергу показаний для лікування гострої лімфобластної лейкемії і гострої мієлобластної лейкемії, але також є корисним компонентом при лікуванні деяких твердих пухлин та лімфом. Мієлодепресія є найбільш частим побічним ефектом доксорубіцину, що обмежує дозу.

35

Блеоміцин, суміш цитотоксичних глікопептидних антибіотиків, виділених із штаму *Streptomyces verticillus*, комерційно доступний як BLENOXANE®. Блеоміцин показаний для паліативного лікування, у вигляді окремого засобу або у поєднанні з іншими засобами, плоскоклітинної карциноми, лімфом та карцином яєчок. Легенева й шкірна токсичність є найбільш частими побічними ефектами блеомицину, що обмежують дозу.

40

Інгібітори топоізомерази II включають, але не обмежуються ними, епіподофілотоксини.

Епіподофілотоксини являють собою фазоспецифічні протинеопластичні засоби, отримані з рослини мандрагора. Епіподофілотоксини зазвичай уражають клітини в S і G₂ фазах клітинного циклу утворенням третинного комплексу з топоізомеразою II і ДНК, викликаючи розрив ланцюжків ДНК. Розриви ланцюжків акумулюються і настає смерть клітин. Приклади епіподофілотоксинів включають, але не обмежуються ними, етопозид та теніпозид.

45

Етопозид, 4'-деметилепіподофілотоксин 9-[4,6-O-(R)-етиліден- β -D-глікопіранозид], комерційно доступний у формі розчину для ін'єкцій або капсул як VePESID® і широко відомий як VP-16. Етопозид показаний як єдиний засіб або у поєднанні з іншими хіміотерапевтичними засобами при лікуванні раку яєчок і недрібноклітинного раку легенів. Мієлодепресія є найбільш частим побічним ефектом етопозиду. Випадки лейкопенії є більш важкими, ніж тромбоцитопенії.

50

Теніпозид, 4'-деметилепіподофілотоксин 9-[4,6-O-(R)-теніліден- β -D-глікопіранозид], комерційно доступний у формі розчину для ін'єкцій як VUMON® і широко відомий як VM-26. Теніпозид показаний як єдиний засіб або у поєднанні з іншими хіміотерапевтичними засобами при лікуванні гострої лейкемії у дітей. Мієлодепресія є найбільш частим побічним ефектом теніпозиду, що обмежує дозу. Теніпозид може викликати лейкопенію й тромбоцитопенію.

55

Антиметаболічні неопластичні агенти являють собою фазоспецифічні протинеопластичні засоби, які діють на S фазі (синтез ДНК) клітинного циклу через інгібування синтезу ДНК або

60

інгібування основного синтезу пурину або піримідину, тим самим обмежуючи синтез ДНК. Отже, S фаза не проходить і настає смерть клітин. Приклади антиметаболічних протинеопластичних засобів включають, але не обмежуються ними, фторурацил, метотрексат, цитарабін, меркаптопурин, тіогуанін та гемцитабін.

5-фторурацил, 5-фтор-2,4-(1H,3H)піримідиндіон, комерційно доступний як фторурацил. Введення 5-фторурацилу приводить до інгібування синтезу тимідилату, а також включається в РНК та ДНК. Результатом зазвичай є смерть клітин. 5-фторурацил показаний як єдиний засіб або у поєднанні з іншими хіміотерапевтичними засобами при лікуванні карцином молочної залози, товстої кишки, прямої кишки, шлунку й підшлункової залози. Мієлодепресія і мукозит є побічними ефектами 5-фторурацилу, що обмежують дозу. Інші аналоги фторпіримідину включають 5-фтордеоксйридин (флоксурин) і монофосфат 5-фтордеоксйридину.

Цитарабін, 4-аміно-1-β-D-арабінофуранозил-2(1H)-піримідинон, комерційно доступний як CYTOSAR-U® та широко відомий як Ara-C. Вважають, що цитарабін демонструє специфічність до фаз клітин на S фазі через інгібування ланцюга ДНК подовженням ланцюга через кінцеве включення цитарабіну в зростаючий ланцюг ДНК. Цитарабін показаний як єдиний засіб або у поєднанні з іншими хіміотерапевтичними засобами при лікуванні гострої лейкемії. Інші аналоги цитидину включають 5-азацитидин і 2',2'-дифтордеоксцитидин (гемцитабін). Цитарабін викликає лейкопенію, тромбоцитопенію та мукозит.

Меркаптопурин, моногідрат 1,7-дигідро-6H-пурин-6-тіону, комерційно доступний як PURINETHOL®. Меркаптопурин демонструє специфічність відносно фаз клітин на S-фазі через інгібування синтезу ДНК ще не певним механізмом. Меркаптопурин показаний як єдиний засіб або у поєднанні з іншими хіміотерапевтичними засобами при лікуванні гострої лейкемії. Мієлодепресія та шлунково-кишковий мукозит є очікуваними побічними ефектами меркаптопурину при високих дозах. Корисним аналогом меркаптопурину є азатіприн.

Тіогуанін, 2-аміно-1,7-дигідро-6H-пурин-6-тіон, комерційно доступний як TABLOID®. Тіогуанін демонструє специфічність відносно фаз клітин на S-фазі через інгібування синтезу ДНК ще не певним механізмом. Тіогуанін показаний як єдиний засіб або у поєднанні з іншими хіміотерапевтичними засобами при лікуванні гострої лейкемії. Мієлодепресія, включаючи лейкопенію, тромбоцитопенію й анемію, є найбільш частим побічним ефектом, що обмежує дозу, при введенні тіогуаніну. Проте можуть виникати шлунково-кишкові побічні ефекти, які обмежують дозу. Інші аналоги пурину включають пентостатин, еритрогідроксинафенін, фосфат флударабіну та кладрибін.

Гемцитабін, моногідрохлорид 2'-деокси-2',2'-дифторцитидину (β-ізомер), комерційно доступний як GEMZAR®. Гемцитабін демонструє специфічність відносно фаз клітин на S-фазі і блокує розвиток клітин через G1/S зв'язки. Гемцитабін показаний у поєднанні з цисплатиною при лікуванні місцево поширеного недрібноклітинного раку легенів, і окремо при лікуванні місцево поширеного раку підшлункової залози. Мієлодепресія, включаючи лейкопенію, тромбоцитопенію й анемію, є найбільш частим побічним ефектом, що обмежує дозу, при введенні гемцитабіну.

Метотрексат, N-[4[(2,4-діаміно-6-птеридиніл)метил]метиламіно]бензоїл]-L-глутамінова кислота, комерційно доступний у вигляді метотрексату натрію. Метотрексат демонструє специфічність відносно фаз клітин на S-фазі через інгібування синтезу ДНК, відновлення та/або реплікацію через інгібування редуктази дегідрофолієвої кислоти, яка потрібна для синтезу нуклеотидів пурину і тимідилату. Метотрексат показаний як єдиний засіб або у поєднанні з іншими хіміотерапевтичними засобами при лікуванні хлоркарциноми, менінгеального лейкози, неходжкінської лімфоми і карцином молочної залози, голови, шиї, яєчників та сечового міхура. Мієлодепресія (лейкопенія, тромбоцитопенія і анемія) та мукозит є очікуваними побічними ефектами при введенні метотрексату.

Камптотецини, включаючи, камптотecin й похідні камптотецину, доступні або розробляються як інгібітори топоізомерази I. Вважають, що цитотоксична дія камптотecinів пов'язана з його активністю по інгібуванню топоізомерази I. Приклади камптотecinів включають, але не обмежуються ними, іринотекан, топотекан, і різні оптичні форми 7-(4-метилпіперазинометил)-10,11-етилендіокси-20-камптотецину описані нижче.

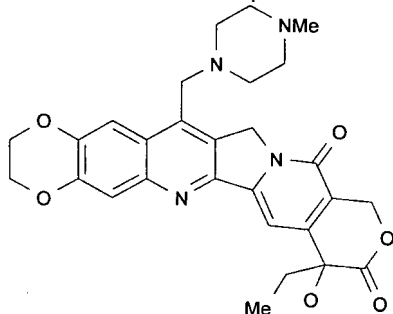
Іринотекан HCl, гідрохлорид (4S)-4,11-діетил-4-гідрокси-9-[(4-піперидинопіперидино)карбонілокси]-1H-пірано[3',4',6,7]інодолізино[1,2-b]хінолін-3,14(4H,12H)-діону, комерційно доступний у вигляді розчину для ін'єкцій CAMPTOSAR®.

Іринотекан є похідним камптотецину, яке зв'язується, разом з його активним метаболітом SN-38, з комплексом топоізомерази I - ДНК. Вважають, що цитотоксичність виникає в результаті невідновних розривів подвійних ниток, викликаних взаємодією третинного комплексу топоізомерази I:ДНК:іринотекан або SN-38 з реплікаційними ферментами. Іринотекан показаний

для лікування метастатичного раку товстої кишки або прямої кишки. Побічні ефекти іринотекану HCl, що обмежують дозу, включають мієлодепресію, включаючи нейтропенію, та РК ефекти, включаючи діарею.

Топотекан HCl, моногідрохлорид (S)-10-[(диметиламіно)метил]-4-етил-4,9-дигідрокси-1H-пірано[3',4',6,7]індолізино[1,2-b]хінолін-3,14(4H,12H)-діону, комерційно доступний у вигляді розчину для ін'єкцій HUSAMTIN®. Топотекан є похідним камптотецину, яке зв'язується з комплексом топоізомераза I - ДНК і запобігає повторному лігуванню розривів одинарних ниток, викликаних топоізомеразою I у відповідь на скручувальне зусилля молекули ДНК. Топотекан показаний для лікування другої лінії метастатичної карциноми яєчників та дрібноклітинного раку легенів. Побічні ефекти топотекану HCl, що обмежують дозу, включають мієлодепресію, первинну нейтропенію.

Також цікавим є похідне камптотецину формули A нижчі, включаючи рацемічну суміш (R,S), а також R і S енантіомери:



A

відоме під хімічною назвою "7-(4-метилпіперазинометил)-10,11-етилендіокси-20(R,S)-камптотекін (рацемічна суміш) або "7-(4-метилпіперазинометил)-10,11-етилендіокси-20(R)-камптотекін (R енантіомер) або "7-(4-метилпіперазинометил)-10,11-етилендіокси-20(S)-камптотекін (S енантіомер). Ця сполука та родинні сполуки описані, включаючи способи їх отримання, в патентах США 6063923; 5342947; 5559235; 5491237 і даній патентній заявці США № 08/977,217, поданій 24 листопада 1997.

Гормони й аналоги гормонів є корисними сполуками для лікування раку, в яких існує відношення між горном(ами) і зростанням та/або відсутністю зростання раку. Приклади гормонів й аналогів гормонів, застосованих при лікуванні раку, включають, але не обмежуються ними, адренкортикостероїди, як-от преднізон і преднізолон, які застосовуються при лікуванні злоякісної лімфоми і гострої лейкемії у дітей; аміноглютетимід та інші інгібітори ароматази, як-от анастрозол, летразол, воразол і екземестан, застосовані при лікуванні адренкортикальної карциноми та гормонозалежної карциноми молочної залози, що містить рецептори естрогену; прогестрини, як-от мегестрол ацетат, застосований при лікуванні гормонозалежного раку молочної залози і ендометріальної карциноми; естрогени, андрогени і антиандрогени, як-от флутамід, нілутамід, бікалутамід, ципротерон ацетат і 5 α -редуктази, як-от фінастерид і дутастерид, застосовувані при лікуванні карциноми простати і злоякісної гіпертрофії простати; антиестрогени, як-от тамоксифен, торемифен, ралоксифен, дролоксифен, йодоксифен, а також селективні модулятори рецептора естрогену (SERMS), як описано в патентах США 5681835, 5877219 і 6207716, застосовні при лікуванні гормонозалежної карциноми молочної залози та інших сприйнятливих видів раку; і гонадотропін-вивільнюючий гормон (GnRH) та його аналоги, які стимулюють виділення лейтинізуючого гормону (LH) та/або фолікулостимулюючий гормону (FSH) для лікування карциноми простати, наприклад, агоністи й антагоністи LHRH, як-от гoserеліна ацетат і лупролід.

Інгібітори шляху трансдукції сигналу включають такі інгібітори, які блокують або інгібують хімічний процес, який викликає міжклітинні зміни. У даному описі такою зміною є проліферація або диференціація клітин. Інгібітори трансдукції сигналу, застосовувані за даним винаходом, включають інгібітори тирозинкіназ рецептора, нерцепторних тирозинкіназ, блокторів домену SH2/SH3, серин/треонінкіназ, кіназ фосотидилінозиту-3, сигналів міо-інозиту та Ras онкогенів.

Деякі тирозинкінази білка каталізують фосфорилування специфічних тирозильних залишків у різних білках, залучених в регулювання зростання клітин. Такі тирозинкінази білка можуть бути широко класифіковані як рецепторні та нерцепторні кінази.

Рецепторні тирозинкінази включають трансмембранні білки, що мають позаклітинний домен зв'язування ліганда, трансмембранний домен і домен тирозинкінази. Рецепторні тирозинкінази включені в регулювання зростання клітин і зазвичай називаються рецепторами чинника зростання. Було показано, що неправильна або неконтрольована активація багатьох із цих кіназ, викривлена активність кінази рецептора чинника зростання, наприклад, надмірна

експресія або мутація, викликає неконтрольоване зростання клітин. Отже, викривлена активність таких кіназ пов'язана із зростанням злоякісної тканини. Отже, інгібітори таких кіназ можуть забезпечувати способи лікування раку. Рецептори чинника зростання включають, наприклад, рецептор чинника зростання епітелію (EGFr), рецептор чинника зростання тромбоцитів (PDGFr), erbB2, erbB4, рецептор чинника зростання судинного епітелію (VEGFr), тирозинкіназа з доменами гомології імуноглобуліноподібних й епідермальних чинників зростання (TIE-2), рецептор чинника зростання інсуліну-I (IGFI), колонієстимулюючий чинник макрофага (cfms), BTK, ckit, cmet, рецептори чинника зростання фібробласта (FGF), рецептори Trk (TrkA, TrkB і TrkC), рецептори ефрину (eph) і RET протоонкоген. Декілька інгібіторів рецепторів зростання знаходяться на стадії розробки і включають антагоністи ліганду, антитіла, інгібітори тирозинкінази й антисмислові нуклеотиди. Рецептори чинника зростання й агенти, який інгібують функцію рецептора чинника зростання описані, наприклад, в Kath, John C, Exp. Opin. Ther. Patents (2000) 10(6):803-818; Shawver et al DDT Vol 2, No. 2 February 1997; i Loftis, F. J. et al, "Growth factor receptors as targets", New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy, ed. Workman, Paul and Kerr, David, CRC press 1994, London.

Тирозинкінази, які не є кіназами рецептора чинника зростання, називають нерецепторними тирозинкіназами. Нерецепторні тирозинкінази для застосування за даним винаходом, які є мішенями або потенційними мішенями протиракових лікарських засобів, включають cSrc, Lck, Fyn, Yes, Jak, cAbl, FAK (кіназа фокальної адгезії), тирозинкіназа Брутона і Bcr-Abl. Такі нерецепторні кінази і агенти, які інгібують функцію нерецепторної тирозинкінази, описані в Sinh, S. and Corey, S.J., (1999) Journal of Hematotherapy and Stem Cell Research 8 (5): 465-80; and Bolen, J.B., Brugge, J.S., (1997) Annual review of Immunology. 15: 371-404.

Блокатори домену SH2/SH3 є агентами, які руйнують зв'язування SH2 або SH3 домену в різних ферментах або адаптерних білків включаючи, субодиницю PI3-K p85, кінази сімейства Src, адаптерні молекули (Shc, Crk, Nek, Grb2) і Ras-GAP. SH2/SH3 домени як мішені для протиракових лікарських засобів описані в Smithgall, T.E. (1995), Journal of Pharmacological and Toxicological Methods. 34(3) 125-32.

Інгібітори серин/треонінкіназ, включають блокатори каскаду MAP кінази, які включають блокатори Raf кіназ (rafk), мітоген- або позаклітинно регульованих кіназ (MEK) і позаклітинно регульованих кіназ (ERK); і блокатори сімейства протеїнкінази C включають блокатори PKC (альфа, бета, гамма, епсилон, мію, лямбда, йота, зета). Сімейство кіназ Ikb (IKKa, IKKb), сімейство кіназ PKB, члени сімейства кіназ akt, кінази PDK1 TGF бета рецептора. Такі серин/треонінкінази та їх інгібітори описані в Yamamoto, T., Taya, S., Kaibuchi, K., (1999), Journal of Biochemistry. 126 (5) 799-803; Brodt, P., Samani, A., and Navab, R. (2000), Biochemical Pharmacology, 60. 1101-1107; Massague, J., Weis-Garcia, F. (1996) Cancer Surveys. 27:41-64; Philip, P.A., and Harris, A.L. (1995), Cancer Treatment and Research. 78: 3-27, Lackey, K. et al Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, (10), 2000, 223-226; патенті США 6268391; Pearce, L. R et al. Nature Reviews Molecular Cell Biology (2010) 11, 9-22. i Martinez-lacaci, L, et al, Int. J. Cancer (2000), 88(1), 44-52.

Відповідно, фармацевтично активну сполуку за даним винаходом застосовують у поєднанні з інгібітором B-Raf. Відповідно, N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-фторфеніл}-2,6-дифторбензолсульфонамід або його фармацевтично прийнятна сіль, описані і заявлені в міжнародній заявці № PCT/US2009/042682, що має міжнародну дату подання 4 травня 2009, повний зміст якої включений в даний опис за допомогою посилання. N-{3-[5-(2-аміно-4-піримідиніл)-2-(1,1-диметилетил)-1,3-тіазол-4-іл]-2-фторфеніл}-2,6-дифторбензолсульфонамід може бути отриманий, як описано в міжнародній заявці № PCT/US2009/042682.

Відповідно, фармацевтично активну сполуку за даним винаходом застосовують у поєднанні з інгібітором Akt. Відповідно, N-((1S)-2-аміно-1-[(3,4-дифторфеніл)метил]етил)-5-хлор-4-(4-хлор-1-метил-1H-піразол-5-іл)-2-фуранкарбоксамід або його фармацевтично прийнятна сіль, описані і заявлені в міжнародній заявці № PCT/US2008/053269, що має міжнародну дату подання 7 лютого 2008; номер міжнародної публікації WO 2008/098104 і дату міжнародної публікації 14 серпня 2008, повний зміст якої включений в даний опис за допомогою посилання. N-((1S)-2-аміно-1-[(3,4-дифторфеніл)метил]етил)-5-хлор-4-(4-хлор-1-метил-1H-піразол-5-іл)-2-фуранкарбоксамід є сполукою прикладу 224 і може бути отриманий, як описано в міжнародній заявці № PCT/US2008/053269.

Відповідно, фармацевтично активну сполуку за даним винаходом застосовують у поєднанні з інгібітором Akt. Відповідно, N-((1S)-2-аміно-1-[(3-фторфеніл)метил]етил)-5-хлор-4-(4-хлор-1-метил-1H-піразол-5-іл)-2-тіофенкарбоксамід або його фармацевтично прийнятна сіль, описані й заявлені в міжнародній заявці № PCT/US2008/053269, що має міжнародну дату подання 7

лютого 2008; номер міжнародної публікації WO 2008/098104 і дату міжнародної публікації 14 серпня 2008, повний зміст якої включений в даний опис за допомогою посилання. N-((1S)-2-аміно-1-[(3-фторфеніл)метил]етил]-5-хлор-4-(4-хлор-1-метил-1H-піразол-5-іл)-2-тіофенкарбоксамід є сполукою прикладу 96 і може бути отриманий, як описано в міжнародній заявці № PCT/US2008/053269. Відповідно, N-((1S)-2-аміно-1-[(3-фторфеніл)метил]етил]-5-хлор-4-(4-хлор-1-метил-1H-піразол-5-іл)-2-тіофенкарбоксамід має форму гідрохлориду. Сіль може бути отримана фахівцем в даній галузі техніки з опису в міжнародній заявці № PCT/US2010/022323, що має міжнародну дату подання 28 січня 2010.

Інгібітори членів сімейства фосфотидилінозит-3 кінази, включаючи блокатори PI3-кінази, ATM, ДНК-ПК та Ku, також можуть застосовуватися за даним винаходом. Такі кінази описані в Abraham, R.T. (1996), *Current Opinion in Immunology*. 8 (3) 412-8; Canman, C.E., Lim, D.S. (1998), *Oncogene* 17 (25) 3301-3308; Jackson, S.P. (1997), *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. 29 (7):935-8; і Zhong, H. et al, *Cancer res*, (2000) 60(6), 1541-1545.

Також інтерес для даного винаходу представляють інгібітори подачі сигналу міо-інозиту, як от блокатори фосфоліпази C і аналоги міоінозиту. Такі інгібітори подачі сигналу описані в Powis, G., and Kozikowski A., (1994) *New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy ed.*, Paul Workman and David Kerr, CRC press 1994, London.

Іншою групою інгібіторів шляху трансдукції сигналу є інгібітори Ras онкогена. Такі інгібітори включають фарнезилтрансферазу, гераніл-гераніл трансферазу і CAAX протеази, а також антисмислові олігонуклеотиди, рибозими та імунотерапію. Було показано, що такі інгібітори блокують активацію *ras* в клітинах, що містять дикий мутант *ras*, тим самим діючи як антипроліферативні агенти. Інгібування Ras онкогена описане в Scharovsky, O.G., Rozados, V.R., Gervasoni, S.I. Matar, P. (2000), *Journal of Biomedical Science*. 7(4) 292-8; Ashby, M.N. (1998), *Current Opinion in Lipidology*. 9 (2) 99-102; і BioChim. Biophys. Acta, (1989) 1423(3): 19-30.

Як вказано вище, антагоністи антитіла до зв'язування ліганду кінази рецептора також можуть служити як інгібітори трансдукції сигналу. Ця група інгібіторів шляху трансдукції сигналу включає застосування гуманізованих антитіл до позаклітинного домену зв'язування ліганду тирозинкінази рецептора. Наприклад, Imclone C225 EGFR специфічне антитіло (див. Green, M.C. et al, *Monoclonal Antibody Therapy for Solid Tumors*, *Cancer Treat. Rev.*, (2000), 26(4), 269-286); Herceptin® *erbB2* антитіло (див. Tyrosine Kinase Signalling in Breast cancer:*erbB* Family Receptor Tyrosine Kinases, *Breast cancer Res.*, 2000, 2(3), 176-183); і 2CB VEGFR2 специфічне антитіло (див. Brekken, R.A. et al, *Selective Inhibition of VEGFR2 Activity by a monoclonal ANTI-VEGF antibody blocks tumor growth in mice*, *Cancer Res.* (2000) 60, 5117-5124).

Інгібітори ангиогенезу нерепеторної кінази також можуть застосовуватися за даним винаходом. Інгібітори ангиогенезу родинних VEGFR і TIE2 описані вище як інгібітори трансдукції сигналу (обидва рецептори є рецепторами тирозинкінази). Ангиогенез, як правило, пов'язаний з подачею сигналу *erbB2/EGFR*, оскільки було показано, що інгібітори *erbB2* і *EGFR* інгібують ангиогенез, в першу чергу, експресію VEGF. Отже, інгібітори нерепеторної тирозинкінази можуть застосовуватися у поєднанні із сполуками за даним винаходом. Наприклад, анти-VEGF антитіла, які не розпізнають VEGFR (рецептор тирозинкінази), але зв'язуються з лігандом; низькомолекулярні інгібітори інтегрину (альфа_v бета₃), які інгібуватимуть ангиогенез; ендостатин й ангиостатин (не-RTK) також можуть бути корисними у поєднанні з описаними сполуками. (Див. Bruns CJ et al (2000), *Cancer Res.*, 60: 2926-2935; Schreiber AB, Winkler ME, and Derynck R. (1986), *Science*, 232: 1250-1253; Yen L et al. (2000), *Oncogene* 19: 3460-3469).

Агенти, застосовувані в імунотерапевтичних режимах, також можуть застосовуватися у поєднанні із сполуками формули (I). Існує безліч імунологічних стратегій для створення імунної реакції. Ці стратегії в основному знаходяться в галузі протипухлинних вакцин. Ефективність імунологічних підходів може бути сильно покращена при об'єднаному інгібуванні сигнальних шляхів з використанням низькомолекулярного інгібітора. Обговорення методу імунологічної/протипухлинної вакцини проти *erbB2/EGFR* представлено в Reilly RT et al. (2000), *Cancer Res.* 60: 3569-3576; і Chen Y, Hu D, Eling DJ, Robbins J, and Kipps TJ. (1998), *Cancer Res.* 58: 1965-1971.

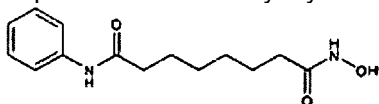
Агенти, застосовні в проапоптозних режимах (наприклад, *bcl-2* антисмислові олігонуклеотиди) також можуть застосовуватися у поєднанні за даним винаходом. Члени *Bcl-2* сімейства білків блокують апоптоз. Тому позитивна регуляція *bcl-2* зв'язана з хеморезистентністю. Дослідження показали, що епідермальний чинник зростання (EGF) стимулює антиапоптозні члени сімейства *bcl-2* (тобто, *mcl-1*). Тому стратегії, створені для негативної регуляції експресії *bcl-2* в пухлинах, продемонстрували клінічну користь і в даний час знаходяться у фазах II/III випробувань, а саме, Genta's G3139 *bcl-2* антисмисловий олігонуклеотид. Такі проапоптозні стратегії з використанням стратегії антисмислового

олігонуклеотида для bcl-2 описані в Water JS et al. (2000), J. Clin. Oncol. 18: 1812-1823; і Kitada S et al. (1994), Antisense Res. Dev. 4: 71-79.

Інгібітори сигналів клітинного циклу інгібують молекули, залучені в контроль клітинного циклу. Сімейство протеїнкіназ, назване циклін-залежними кіназами (CDK) та їх взаємодія з сімейством білків, названих циклінами, контролює розвиток через цикл еукаріотичної клітини. Активація координат і деактивація різних комплексів циклін/CDK необхідні для нормального розвитку через клітинний цикл. Декілька інгібіторів сигналів клітинного циклу знаходяться у стадії розробки. Наприклад, приклади циклін-залежних кіназ, включаючи CDK2, CDK4 і CDK6, та їх інгібітори описані в, наприклад, Rosania et al, Exp. Opin. Ther. Patents (2000) 10(2):215-230. Далі, p21 WAF1/CIP1 був описаний як сильний та універсальний інгібітор циклін-залежних кіназ (CDK) (Ball et al., Progress in Cell Cycle Res., 3: 125 (1997)). Сполуки, які відомі як такі, що викликають експресію p21 WAF1/CIP1, залучені в придушення проліферації клітин і володіють дією, що пригнічує пухлину (Richon et al., Proc. Nat Acad. Sci. U.S.A. 97(18): 10014-10019 (2000)), і включені як інгібітори сигналів клітинного циклу. Інгібітори гістондеацетилази (HDAC) залучені в транскрипційну активацію p21WAF1/CIP1 (Vigushin et al., Anticancer Drugs, 13(1): 1-13 (Jan 2002)), і є відповідними інгібіторами сигналів клітинного циклу для застосування за даним винаходом. Приклади таких інгібіторів HDAC включають:

1. Вориностат, включаючи його фармацевтично прийнятні солі. Marks et al., Nature Biotechnology 25, 84 to 90 (2007); Stenger, Community Oncology 4, 384-386 (2007).

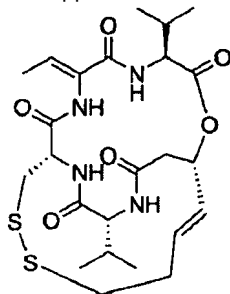
Вориностат має наступну хімічну структуру і назву:



N-гідрокси-N'-фенілоктандіамід

2. Ромідепсин, включаючи його фармацевтично прийнятні солі. Vinodhkumar et al., Biomedicine & Pharmacotherapy 62 (2008) 85-93.

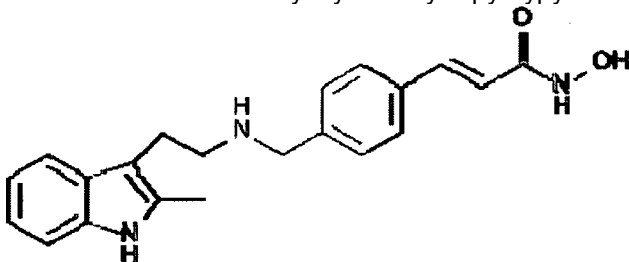
Ромідепсин має наступну хімічну структуру і назву:



(1S,4S,7Z,10S,16E,21R)-7-етиліден-4,21-ди(пропан-2-іл)-2-окса-12,13-дитіа-5,8,20,23-тетразабіцикло[8.7.6]трикоз-16-ен-3,6,9,19,22-пентон

3. Панобінонат, включаючи його фармацевтично прийнятні солі. Drugs of the Future 32(4): 315-322 (2007).

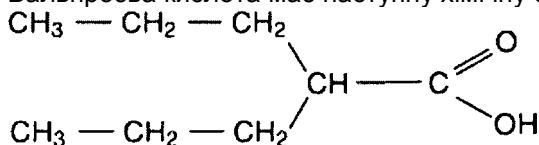
Панобінонат має наступну хімічну структуру і назву:



(2E)-N-гідрокси-3-[4-({[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно}метил) феніл]акриламід

4. Вальпроєва кислота, включаючи її фармацевтично прийнятні солі. Gottlicher, et al., EMBO J. 20(24): 6969-6978 (2001).

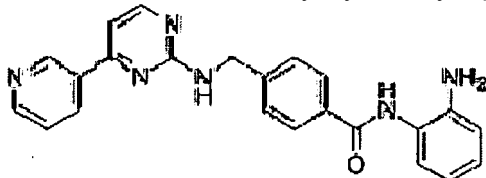
Вальпроєва кислота має наступну хімічну структуру і назву:



2-пропілпентанова кислота

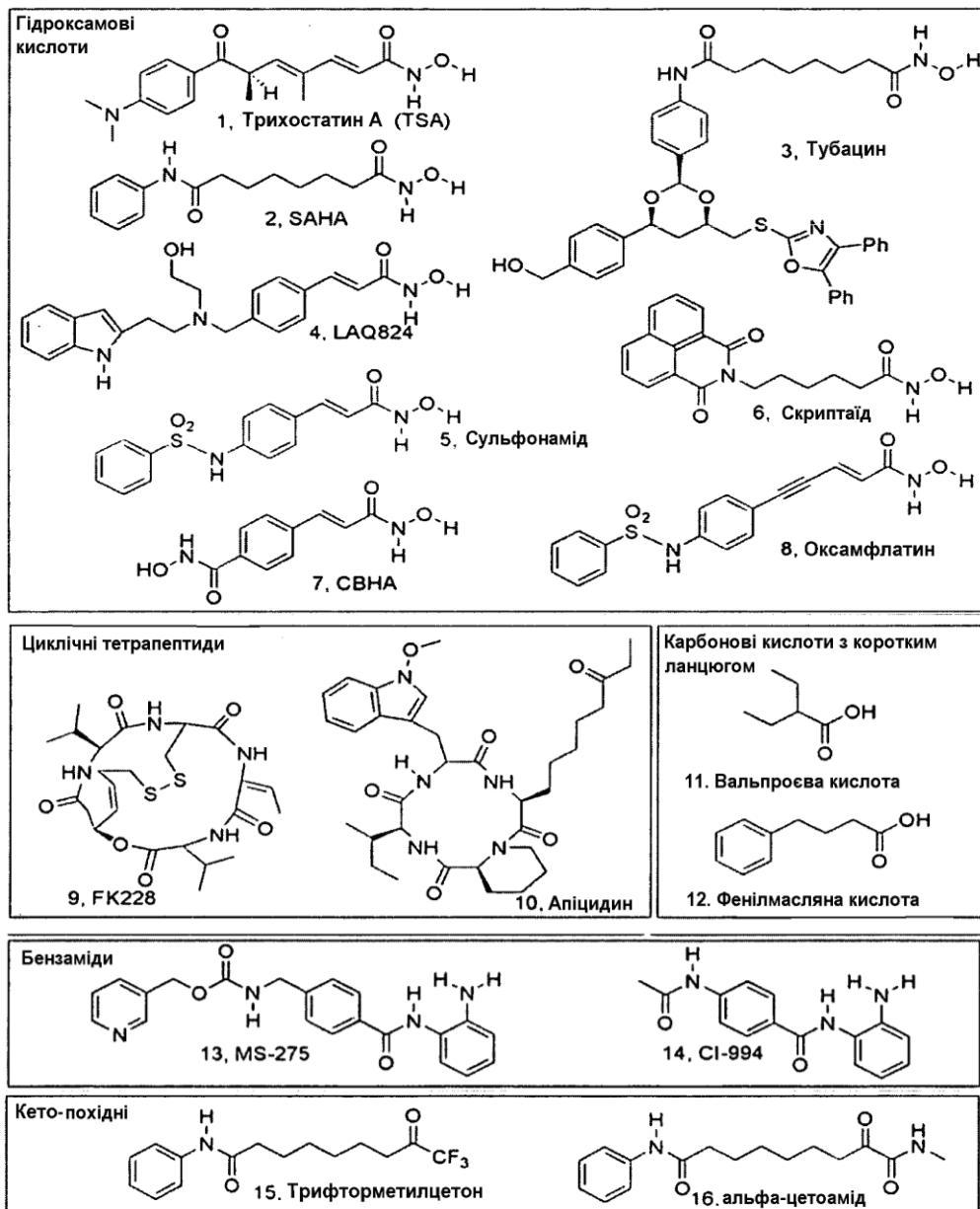
5. Моцетиностат (MGCD0103), включаючи його фармацевтично прийнятні солі. Balasubramanian et al., Cancer Letters 280: 211-221 (2009).

Моцетиностат має наступну хімічну структуру і назву:



5 N-(2-Амінофеніл)-4-[[4-піридин-3-ілпіримідин-2-іл)аміно]метил]бензамід

Інші приклади таких інгібіторів HDAC включені в Bertrand European Journal of Medicinal Chemistry 45, (2010) 2095-2116, особливо сполуки таблиці, представленої нижче.



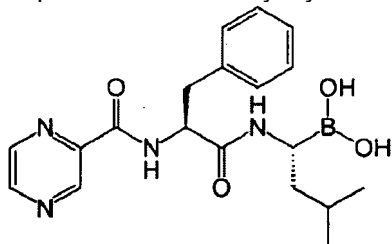
10

15

Інгібітори протеасоми є лікарськими засобами, які блокують дію протеасом, клітинних комплексів, які розривають білки, як-от білок p53. Декілька інгібіторів протеасоми продаються або досліджуються для застосування при лікуванні раку. Відповідні інгібітори протеасоми для застосування за даним винаходом включають:

1. Бортезоміб (Velcade®), включаючи його фармацевтично прийнятні солі. Adams J, Kauffman M (2004), Cancer Invest 22 (2): 304-11.

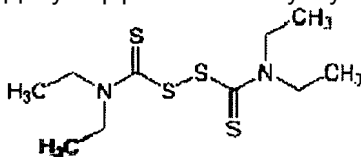
Бортезоміб має наступну хімічну структуру та назву:



[(1R)-3-метил-1-((2S)-3-феніл-2-[(піразин-2-ілкарбоніл)аміно]пропанойл)аміно]бутилборонова кислота

- 5 2. Дисульфірам, включаючи його фармацевтично прийнятні солі. Bouma et al. (1998). J. Antimicrob. Chemother. 42 (6): 817-20.

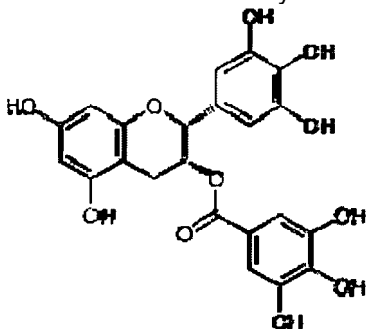
Дисульфірам має наступну хімічну структуру і назву.



1,1',1'',1'''-дисульфандіілбіс(карбонотіолнітрило)]тетраетан

- 10 3. Галат епігаллокатехіну (EGCG), включаючи його фармацевтично прийнятні солі. Williamson et al., (December 2006), The Journal of Allergy and Clinical Immunology 118 (6): 1369-74.

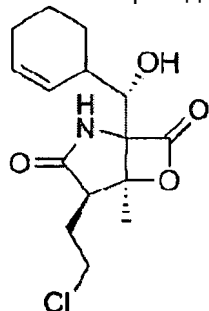
Галат епігаллокатехіну має наступну хімічну структуру і назву.



[(2R,3R)-5,7-дигідрокси-2-(3,4,5-тригідрофеніл)хроман-3-іл]3,4,5-тригідроксибензоат

- 15 4. Саліноспорамід А, включаючи його фармацевтично прийнятні солі. Feling et al., (2003), Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 42 (3): 355-7.

Саліноспорамід А має наступну хімічну структуру і назву.



(4R,5S)-4-(2-хлоретил)-1-((1S)-циклогекс-2-еніл(гідрокси)метил)-5-метил-6-окса-2-азабіцикло[3.2.0]гептан-3,7-діон

- 20 Інгібітори метаболізму раку - Багато пухлинних клітин показали метаболізм, що помітно відрізняється, від метаболізму нормальних тканин. Наприклад, швидкість гідролізу, метаболічного процесу, який перетворює глюкозу на піруват, підвищується, і утворений піруват відновлюється до лактату, швидше, ніж подальше окислення в мітохондрію через цикл трикарбонної кислоти (ТКА). Цей ефект часто видно навіть в аеробних умовах і відомий як ефект Варбурга.

- 25 Лактатдегідрогеназа А (LDH-A), ізоформа лактатдегідрогенази, експресується в м'язових клітинах, грає ключову роль в метаболізмі пухлинної клітини, здійснюючи відновлення пірувату до лактату, який потім може бути експортований з клітини. Було показано, що фермент позитивно регулюється в багатьох типах пухлин. Зміна метаболізму глюкози, описана в ефекті
- 30

Варбурга, є критичною для зростання і проліферації ракових клітин, і було показано, що руйнування LDH-A з використанням РНК-і призводить до зниження проліферації клітин та зростання пухлини в моделях ксенотрансплантату.

D. A. Tennant et. al., Nature Reviews, 2010, 267.

5 P. Leder, et. al., Cancer Cell, 2006, 9, 425.

Інгібітори метаболізму раку, включаючи інгібітори LDH-A, придатні для застосування у поєднанні із сполуками за даним винаходом.

Термін "суха суміш" та його похідні в даному описі відносяться до складених часток, які містять сполуку А та/або розчинники, та/або сполучні агенти, та/або лубриканти, та/або дезінтегранти так, що частки придатні для застосування в отриманні твердих пероральних фармацевтичних дозованих форм, а саме, таблеток, відповідно, капсул, і які отримують сухим змішуванням або сухим гранулюванням. Можливо вводити суху суміш безпосередньо пацієнтові, який потребує цього, у вигляді лікарського засобу. Проте вважають, що суха суміш найбільш придатна для отримання твердих пероральних фармацевтичних дозованих форм, а саме, таблеток, відповідно, капсул, як вказано вище.

Термін "тверда пероральна фармацевтична дозована форма" і "тверда дозована форма" і його похідні в даному описі, якщо не вказане інше, відносяться до кінцевого фармацевтичного препарату, який містить сполуку А, як-от: таблетки, капсули, гранули, пастили, саше й порошки (включаючи будь-які з вказаних препаратів в оболонці), а саме, таблеткам, відповідно, капсулам, які придатні для in vivo введення.

Якщо говориться, що ексципієнт для використання в даному винаході по суті не містить воду, то мається на увазі, що ексципієнт може містити незначні кількості води, наприклад: близько 5% мас. або менш, відповідно, близько 2,5% мас. або менш, відповідно, близько 1% мас. або менш. У цьому аспекті винаходу вважають, що дуже незначні кількості води можуть бути в компоненті ексципієнта, не надаючи несприятливої дії на ефективність твердої дозованої форми, а саме, таблетки, відповідно, капсули.

Відповідно, тверді пероральні фармацевтичні дозовані форми за даним винаходом містять сполуку А, розчинник (також відомий наповнювачем або об'ємотвірним агентом), а також сполучний агент та/або лубрикант, та/або дезінтегрант. Фахівцям в даній галузі техніки буде зрозуміло, що даний матеріал може забезпечувати одну або більш функції в композиції таблетки, хоча матеріал зазвичай включають для первинної функції. Доля розчинника, сполучного агента, лубриканта і дезінтегранта, вказана в даному описі і у формулі винаходу, дана до маси таблетки.

Розчинники забезпечують об'єм, наприклад, для отримання таблетки практичного розміру для обробки. Розчинники також можуть бути технологічною добавкою, наприклад, забезпечувати поліпшені фізичні властивості, як-от текучість, пресованість та твердість таблетки. Через відносно високу долю розчинника і кількості безпосереднього контакту між розчинником і активною сполукою в звичайній фармацевтичній композиції, взаємодія розчинника з активною сполукою є особливою турботою фахівця із складання композицій. Приклади розчинників відповідних для застосування за даним винаходом включають або представлені нижче, або їх безводну версію: розчинні у воді наповнювачі і не розчинні у воді наповнювачі, як-от фосфат кальцію (наприклад, ди- та триосновний, гідратований або безводний), сульфат кальцію, карбонат кальцію, карбонат магнію, каолін, лактоза, яка по суті не містить воду, відповідно висушена розпиленням або безводна лактоза (разом названа лактоза в даному описі), целюлоза (наприклад, мікрокристалічна целюлоза, порошкова целюлоза), заздалегідь желатинізований крохмаль, крохмаль, лактит, маніт, сорбіт, мальтодекстрин, порошковий цукор, пресований цукор, сахароза, декстроза та інозит. Розчинники, що по суті не містять воду, придатні для таблеток за даним винаходом. В одному варіанті здійснення даного винаходу розчинник складається з одного або обох маніту й мікрокристалічної целюлози.

50 Тверді пероральні фармацевтичні дозовані форми за даним винаходом зазвичай містять від близько 25% до близько 89% одного або більш розчинників.

Один аспект даного винаходу відноситься до твердих пероральних фармацевтичних дозованих форм, де тверді дозовані форми складають з використанням розчинника або розчинників, які по суті не містять воду.

55 Один аспект даного винаходу відноситься до фармацевтичних таблеток, де таблетки складають з використанням розчинника або розчинників, які по суті не містять воду.

Один аспект даного винаходу відноситься до фармацевтичних капсул, де капсули складають з використанням розчинника або розчинників, які по суті не містять воду.

60 Сполучні агенти надають когезивні властивості порошковому матеріалу. Приклади сполучних агентів, відповідних для застосування за даним винаходом, включають або

представлені нижче, або їх безводні варіанти: гідроксипропілметилцелюлозу (HPMC), гідроксипропілцелюлозу (HPC), гідроксіетилцелюлозу (HEC) та етилцелюлозу (EC), полівінілпіролідон. Сполучні агенти, які по суті не містять воду, придатні для таблеток за даним винаходом. В одному варіанті здійснення даного винаходу сполучним агентом є гідроксипропілметилцелюлоза (HPMC) або гіпомелоза.

Тверді пероральні фармацевтичні дозовані форми за даним винаходом зазвичай містять аж до близько 2-8% сполучного агента, наприклад, близько 2%, близько 3%, близько 4%, близько 5%, близько 6%, близько 7% і близько 8% мас./мас.

Один аспект даного винаходу відноситься до твердих пероральних фармацевтичних дозованих форм, де тверда дозована форма складена з використанням сполучного агента або сполучних агентів, які по суті не містять воду.

Один аспект даного винаходу відноситься до фармацевтичних таблеток, де таблетки складають з використанням сполучного агента або сполучних агентів, які по суті не містять воду.

Один аспект даного винаходу відноситься до фармацевтичних капсул, де капсули складають з використанням сполучного агента або сполучних агентів, які по суті не містять воду.

Лубриканти зазвичай застосовують для поліпшення обробки, наприклад, для запобігання прилипання матеріалу композиції до виробничого устаткування, зниження міжчасткового тертя, поліпшення швидкості текучості композиції та/або сприяння видаленню композицій з виробничого устаткування. Приклади лубрикантів, відповідних для застосування за даним винаходом, включають представлені нижче або їх безводні варіанти: тальк, стеарати (наприклад, стеарат магнію, стеарат кальцію, стеарат цинку, пальмітостеарат), стеаринову кислоту, гідровані рослинні олії, беганат гліцерилу, поліетиленгліколь, полімери оксиду етилену (наприклад, CARBOWAX), рідкий парафін, лаурилсульфат натрію, лаурилсульфат магнію, олеат натрію, стеарилфумарат натрію, DL-лейцин й похідні діоксиду кремнію (наприклад, колоїдний діоксид кремнію, пірогенетичний діоксид кремнію та силікоалюмінат натрію). Лубриканти, які по суті не містять води, придатні для таблеток за даним винаходом. В одному варіанті здійснення даного винаходу лубрикантом є стеарат магнію.

Тверді пероральні фармацевтичні дозовані форми за даним винаходом зазвичай містять аж до 2% лубриканта. Композиція відповідно містить аж до близько 1%, відповідно, аж до 0,75% лубриканта.

Один аспект даного винаходу відноситься до твердих пероральних фармацевтичних дозованих форм, де тверді дозовані форми складають з використанням лубриканта або лубрикантів, які по суті не містять воду.

Один аспект даного винаходу відноситься до фармацевтичних таблеток, де таблетки складають з використанням лубриканта або лубрикантів, які по суті не містять воду.

Один аспект даного винаходу відноситься до фармацевтичних капсул, де капсули складають з використанням лубриканта або лубрикантів, які по суті не містять воду.

Дезинтегранти застосовують для сприяння руйнуванню або розкладанню композиції після введення. Приклади дезинтегрантів, відповідних для застосування за даним винаходом, включають представлені нижче або їх безводні варіанти: крохмалі, целюлози, камеді, поперечно зшиті полімери і шипучі агенти, як-от кукурудзяний крохмаль, картопляний крохмаль, заздалегідь желатинізований крохмаль, модифікований кукурудзяний крохмаль, натрієвкроскармелозу, кросповідон, гліколят крохмалю натрію, Veegum HV, метилцелюлозу, мікрокристалічну целюлозу, целюлозу, колоїдний діоксид кремнію, модифіковану целюлозну камедь (наприклад, Ac-Di-Sol R), агар, бентоніт, монтмориллоніт, природну губку, катіонообмінні смоли, іонообмінні смоли (наприклад, поліакрин калій), альгінову кислоту й альгірати, гуарову камедь, цитрусову м'якоть, карбоксиметилцелюлозу та її солі, як-от лаурилсульфат натрію, алюмосилікат магнію, водний алюмосилікат, бікарбонат натрію в суміші з підкислювачем, як-от винна кислота або лимонна кислота. Дезинтегранти, які по суті не містять води, придатні для таблеток за даним винаходом. В одному варіанті здійснення даного винаходу дезинтегрант включає один або більш з: натрієвкроскармелози, лаурилсульфата натрію та колоїдного діоксиду кремнію.

Тверді пероральні фармацевтичні дозовані форми за даним винаходом зазвичай містять від 2% до близько 5% дезинтегранта, відповідно, близько 2%, близько 3%, близько 4% і близько 5% мас./мас. Композиції відповідно містять близько 3% дезинтегранта.

Один аспект даного винаходу відноситься до твердих пероральних фармацевтичних дозованих форм, де тверді дозовані форми складають з використанням дезинтегранта або дезинтегрантів, які по суті не містять воду.

Один аспект даного винаходу відноситься до фармацевтичних таблеток, де таблетки складають з використанням дезінтегранта або дезінтегрантів, які по суті не містять воду.

Один аспект даного винаходу відноситься до фармацевтичних капсул, де капсули складають з використанням дезінтегранта або дезінтегрантів, які по суті не містять воду.

5 При введенні *in vivo*, кожна фармацевтична сполука діє унікально відносно терапевтичних рівнів лікарського засобу. Більш того, фармацевтично активні сполуки часто пов'язують з небажаними побічними ефектами, як-от токсичність (наприклад, генотоксичність, тератогенність), і небажаними фізичними або психологічними проявами. Окрім урівноваження хімічних властивостей лікарського засобу й ексципієнтів, лікарський засіб необхідно вводити в певній кількості, якої достатньо для отримання бажаного терапевтичного рівня лікарського засобу, але менше кількості, яка викликає неприйнятний профіль побічних ефектів, або в межах терапевтичного діапазону для даного конкретного лікарського засобу. Один варіант даного винаходу відноситься до введення сполуки А в кількості, достатній для отримання бажаного терапевтичного ефекту й прийнятної профілю побічних ефектів.

15 Концентрація дозування

Безліч досліджень з використанням N-{3-[3-циклопропіл-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-6,8-диметил-2,4,7-триоксо-3,4,6,7-тетрагідро-2H-піrido[4,3-d]піримідин-1-іл]феніл}ацетаміду проводять на тваринних моделях в спробі встановити діапазон вибору доз для досліджень на людині. Тваринні моделі включають наступні.

20 Фармакокінетика та метаболізм у тварин

Фармакокінетику, абсорбцію, розподіл, метаболізм й виведення N-{3-[3-циклопропіл-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-6,8-диметил-2,4,7-триоксо-3,4,6,7-тетрагідро-2H-піrido[4,3-d]піримідин-1-іл]феніл}ацетаміду та його сольватів, включаючи сольват диметилсульфоксиду (разом позначені як "сполука" для застосування при описі тваринних моделей або клінічних досліджень на людині), досліджують у ряді *in vitro* випробувань та в *in vivo* пероральних (зонд) та ВВ випробуваннях на мишах Balb/c, щурах Sprague Dawley (якщо не вказане інше), собаках бігль й яванських макаках з використанням не міченої та [¹⁴C]-міченої сполуки. Перелік цих випробувань включений разом з отриманими пізніше результатами клінічних досліджень на людині, в таблицю 1 нижче. Для *in vivo* випробувань застосовують різні композиції. Для перорального дозування вводять розчини або суспензії. Крім того проводили деякі дослідження фармакокінетики та токсичності з використанням мікронізованої сполуки, включаючи 13-тижневі дослідження токсичності на щурах і собаках.

Таблиця 1

Перелік досліджень фармакокінетики та метаболізму продукту із "сполукою"

Тип дослідження	Шлях введення	Доза (мг/кг) [мг/м ²]	Форма	Вид	Число/ група
Однократна доза	ВВ або ПО ВВ або ПО ВВ або ПО ВВ або ПО	0,3-3 0,3-10 0,3 0,3	A/B/H ^{SOL} A/B/H ^{SOL} A/H ^{SOL} B	Миша Щур Собака Мавпа	3F 3M 3M 3M
Ескалація дози	ПО	3, 10, 30, 100 [24, 80, 240, 800]	H ^{SOL}	Щур	3M
Ескалація дози	ПО	0,013-3 [0,25- 60]	B	Собака	1M/1F
Токсикокінетика дози, що повторюється					
аж до 13 тижнів	ПО	[0,125 аж до 24]	B	Щур	Аж до 18M/F
аж до 13 тижнів	ПО	[0,1510]	B	Собака	Аж до 6M/6F
Розподіл					
Зв'язування білка плазми	In vitro	5 мкМ	A	Неклінічні види	НП
Асоціація клітин крові		0,5,5 нг/мл		Людина	
Pgp субстрат і пасивна проникність	In vitro	аж до 5 мкМ	B/[¹⁴ C]B	Людина	НП

Таблиця 1

Перелік досліджень фармакокінетики та метаболізму продукту із "сполукою"

Тип дослідження	Шлях введення	Доза (мг/кг) [мг/м ²]	Форма	Вид	Число/ група
Інгібування Pgp/OATP1B1/1B3	In vitro	аж до 50 мкМ	В	Людина	НП
BCRP субстрат; пасивна проникність і інгібування	In vitro	аж до 100 мкМ	[¹⁴ C]В/В	Людина	НП
Проникність в MDCKII- MDR1	In vitro	0,115-11,5 мкМ	В	Людина	НП
QWBA	ПО	1[8]	[¹⁴ C]В	Щур	7М
Концентрації в крові, плазмі й печінці	ПО	1[8]	[¹⁴ C]В	Щур	15М/15F
Концентрації в крові й плазмі	ПО	0,5 [10]	[¹⁴ C]В	Собака	3М/3F
Метаболізм					
Стабільність людської крові	In vitro	5 мг/мл	В	Людина	НП
Власний кліренс	In vitro	аж до 10 мкМ	А або В	Неклінічні види	НП
Метаболічна стабільність і профілювання				Людина	
Окислювальний метаболізм	In vitro	5 мкМ	[¹⁴ C]В	Людина	НП
Окислювальна біоактивація	In vitro	10 мкМ	[¹⁴ C]В	Людина	НП
Печінковий метаболізм	In vitro	12,5 мкМ	[¹⁴ C]В	Неклінічні види	НП
Печінковий метаболізм (IPRL)	In situ	30	[¹⁴ C]В	Щур	5
Інгібування CYP (проводять 3 дослідження)	In vitro	0,01-50 мкМ	А або В	Людина	НП
Активация PXR	In vitro	0,0002-10 мкМ	В	Щур та людина	НП
Індукція CYP	In vitro	0,01-10 мкМ	В	Людина	3
Індукція CYP	ПО	0,1, 0,3, 1 [0,8, 2,4, 8]	В	Щур	4М
Виведення					
Видалення з організму	ПО	1[8]	[¹⁴ C]В	Щур	3М/3F
Видалення з організму	ПО	0,5 [10]	[¹⁴ C]В	Собака	3М (BDC) 3М/3F

А = сполука (вихідна форма); В = Сполука (сольват диметилсульфоксид); Н = Сполука (сольват оцтової кислоти); [¹⁴C] = [¹⁴C]-мічена сполука (сольват ДМСО); BCRP = білок, резистентності раку молочної залози; BDC = канюльований жовчний тракт; CYP = цитохром Р450; НЕК = нирки ембріона людини; ВВ = внутрішньовенно; М = чоловіча стать; F = жіноча стать; НП = не придатно; MDCKII-MDR1 = нирки собак Мадін-Дарбі тип II - мультилікарська резистентність 1; OATP = поліпептид, що транспортує органічний аніон; Pgp = Р-глікопротеїн; PXR = рецептор Прегнан Х; QWBA = кількісна ауторадіографія всього тіла; SOL = композиція у вигляді розчину; ПО = перорально.

ПРИМІТКА: пероральні дози вводять через зонд (з використанням суспензій, якщо не вказане інше).

Фармакокінетика дози, що повторюється

Порівняльні дослідження системної дії Comparative systemic exposure (AUC_{0-t} і C_{max}) протягом 13 тижнів у щурів представлені в таблиці 2. Дослідження інтервалу доз у щурів в дозах аж до 1 мг/кг/доба протягом 14 днів, та в дозах аж до 0,5 мг/кг/доба (або 10 мг/кг/доба) протягом 10 днів проводили до досліджень.

Таблиця 2

Порівняльна оцінка середньої системної дії після перорального введення сполуки щурам, собакам та людині

Вид (тривалість)	Доза (мг/м ² /доба)	стать	C _{max} нг/мл)		AUC (нг.ч/мл)	
			Кінець дослідження	Відношення тварина/людина ^a	Кінець дослідження	Відношення тварина/людина ^a
Щур (3 тижні)	0,125	M	1,78	0,08	35,0	0,10
		F	3,33	0,14	60,2	0,17
	0,25	M	3,50	0,15	64,2	0,18
		F	6,28	0,27	126	0,35
	0,5 (MTD)	M	7,78	0,33	129	0,36
		F	13,0	0,56	211	0,59
	1 (MTD)	M	13,3	0,57	218	0,61
		F	29,4	1,26	460	1,28
Щур (13 тижнів)	0,125	F	5,30	0,23	102	0,28
	0,25 (MTD)	M	5,34	0,23	95,4	0,27
		F	8,03	0,34	158	0,44
	0,5	M	15,4 ^b	0,66	277 ^b	0,77
		F	HP	HP	HP	HP
	1,0	M	HP	HP	HP	HP
Собака (3 тижні)	0,3	F	7,19	0,31	120	0,33
	0,4 ^c	F	11,6	0,50	211	0,59
	0,5 (MTD)^c	F	12,3	0,53	205	0,57
		M	9,37	0,40	159	0,44
	0,75 ^c	M	19,0 ^d	0,82	282 ^d	0,78
	1,5 ^{c,e}	M	HP	HP	HP	HP
Собака (13 тижнів)	0,15	M	2,32	0,10	45,6	0,13
		F	2,71	0,12	51,8	0,14
	0,3	M	5,15	0,22	95,5	0,27
		F	7,24	0,31	107	0,30
	0,45 (NOAEL)^f	M	8,42	0,36	128	0,36
		F	9,78	0,42	150	0,42
Людина	2 мг	M i F	23,3	HP	360	HP

HP = не придатно; HP = не розраховано.

Примітка: Дані є середніми (n=3), якщо не вказане інше. Виділені жирним шрифтом значення є максимально переносимою дозою (MTD) або рівнем відсутності спостережуваних небажаних ефектів (NOAEL) як вказано.

а. Відношення дані до середньої дії у людини на 15 день при щоденному дозуванні у дозі 2 мг.

а. Дані, отримані у 2 щурів.

б. Дані, отримані у 5 собак.

с. Дані, отримані у 4 собак.

д. Для собак, яким дають 1,5 мг/м²/доба, останнім днем дозування був 7 день.

е. Собаки отримують 0,6 мг/м²/доба протягом перших 11-12 днів, приблизно 7 днів перерва і потім 0,45 мг/м²/доба протягом дослідження, що залишилося.

5 Дослідження in vivo токсикології проводять на щурах Sprague Dawley та собаках бігль через пероральний зонд (таблиця 3). Дослідження проводять з використанням сольвата ДМСО сполуки, складеної у вигляді суспензії в 1,5% гідроксипропілметилцелюлозі, 5% маніті і 0,2% лаурилсульфаті натрію. Для всіх досліджень токсикології дози вказані до площі поверхні тіла (мг/м²). Як правило, для перетворення доз мг/м² в мг/кг розділіть дозу на 8 для щурів та на 20 для собак.

Таблиця 3

Дослідження токсикології для сполуки

Тип дослідження	Шлях введення	Доза [мг/м ²]	Форма	Вид	Число/група
Однократна доза					
Ескалація дози	ПО	24, 80, 240, 800	Н	Щур	3М
Ескалація дози	ПО	3, 10, 60	В	Собака	1М/Ф
Доза, що повторюється					
3 доби	ПО	2,4, 24, 240	Н	Щур	5М
14 діб (проводять 4 дослідження)	ПО	0,8-24	Н	Щур	Аж до 4М/4Ф
3 тижні	ПО	0,125, 0,25, 0,5, 1	В	Щур	10-16 М/Ф
13 тижнів ^а	ПО	М: 0,25, 0,5, 1,0 F: 0,125, 0,25, 0,5	В	Щур	12-18 М/Ф
10 діб	ПО	2,5, 5, 10	В	Собака	1 М/Ф
3 тижні	ПО	М: 0,5, 0,75, 1,5 F: 0,3, 0,4, 0,5	В	Собака	3-5 М/Ф
13 тижнів ^а	ПО	0,15, 0,3, 0,6/0,45	В	Собака	4-6М/Ф
Генотоксичність					
Еймс	In vitro	1,5-2500 мг/планшет	В	НП	НП
Лімфома у миші	In vitro	5-150 мг/мл	В	НП	НП
Мікроядро	ПО	7,3, 14,4	В	Щур	7М

В = сполука (сольват диметилсульфоксиду); Н = сполука (сольват оцтової кислоти); М = чоловічий; Ф = жіночий; НП = не придатно.

^а. 13 тижневе дослідження дози, що повторюється, з подальшим 4-тижневим періодом відновлення.

На основі результатів, отриманих на тваринних моделях, проводять клінічні дослідження на людині інтервалу доз для однократної дози та багаторазової дози.

5 Фармакокінетика, метаболізм продукту та фармакодинаміка у людини

Попередні дані ФК отримують у пацієнтів з твердими пухлинами після однократного та повторюваного перорального введення таблеток сполуки. Частина першого дослідження у людини (FTIH), що відноситься до ескалації дози включає введення сполуки в одному з 3 основних режимах дозування:

10 QD дозування з позначеною дозою протягом 21 дня з подальшими 7 днями без лікарського засобу;

введення ударної дози (LD) на день 1 і день 2 або лише на день 1 з подальшим безперервним QD дозуванням позначеної дози; або введення безперервного дозування QD без ударної дози.

15 Фармакокінетика однократної дози

Фармакокінетика однократної дози (день 1) сполуки оцінюють після перорального введення таблеток сполуки в умовах голодування у здійснюваному дослідженні FTIH і попередні результати показані в таблиці 4. Концентрації сполуки в плазмі були не вимірні для всіх пацієнтів протягом 24-годинного періоду, особливо для пацієнтів, яким вводили низькі дози 0,125-0,50 мг. Як правило, значення AUC (0-24) і C_{max} були дозопропорційні аж до 6 мг, нижче дозопропорційних після 8 мг і більше дозопропорційних після 10 мг дози. У більшості пацієнтів зразки брали аж до 24 год після однократної дози, і період напіврозпаду і AUC(0-inf) не могли бути розраховані. Середнє значення T_{max} варіюється від 1,0 до 3,0 годин. Середня варіабельність (CV%) при дії варіюється від 13 до 68% для C_{max} і від 12 до 56% для AUC(0-24) для всіх режимів дозування.

Таблиця 4

Попередні параметри фармакокінетики після введення однократної дози сполуки (день 1)

Доза (мг)	N	AUC (0-24) (нг*год/мл)	C _{max} (нг/мл)	T _{max} (год)	C24 (нг/мл)
0,125	2 ^a	НП	0,62, 0	0,50, НП	0,0
0,25	1 ^a	НП	0,34	1,03	0
0,5	2	2,13, 9,69	0,85, 1,21	1,5, 1,5	0, 0,31
1,0	2	13,5, 12,2	1,71, 1,96	1,5,1,5	0,38, 0,27
2,0	3	56,2 (33%) (44,2-77,4)	6,83 (26%) (5,40-8,81)	1,5 (1,5-2,0)	1,49 (27%) (1,15-1,93)
2,5	9	71,1 (25%) (47,3-95,9)	9,68 (32%) (6,70-16,2)	1,5 (1,0-2,0)	1,81 (34%) (1,25-3,10)
3,0	12	81,4 (54%) (27,6-188)	11,5 (62%) (2,82-22,9)	1,25 (0,5-3,0)	3,35 (101%) (0,75-13,4)
4,0	3	223 (24%) (167-275)	27,1 (35%) (16,3-34,2)	1,0 (1,0-1,0)	8,77 (60%) (5,53-14,9)
6,0 ^b	10	197 (46%) (96,7-320)	23,2 (50%) (6,91-37,2)	1,5 (1,05-8,08)	6,58 (41%) (3,4-11,1)
8,0 ^b	7	161 (56%) (62,9-308)	14,9 (68%) (4,28-32,0)	3,0 (1,0-24,0)	5,81 (50%) (2,98-12,1)
10,0 ^b	4	884(12%) (773-979)	78,7 (13%) (65,1-87,8)	1,5 (1,0-2,0)	25,5 (15%) (21,0-29,0)

Абревіатури: BQL = нижче за межу кількісного визначення дослідження; НП = не придатно

Примітка: Параметри фармакокінетики перераховані як окремі, якщо кількість пацієнтів ≤2; перераховані як середні (CV%) і інтервал, якщо кількість пацієнтів >2; T_{max} вказане як середнє (інтервал); T_{1/2} не показане, оскільки кінцева фаза не може бути ідентифікована

г. пацієнти в групі з низькою дозою мали обмежені зразки (≤3 визначних зразків) і AUC не вказана; один пацієнт має BQL для всіх зразків

h. вводять в ударній дозі на день 1.

Фармакокінетика багатократної дози

- 5 Фармакокінетику дози (день 15) сполуки, що повторюється, оцінюють після перорального введення таблеток сполуки в умовах голодування в дослідженні FTIH, і попередні результати зображені в таблиці 5. Сполука акумулюється при повторюванні з середньою мірою акумуляції в рекомендованій дозі 2 мг QD 6,6. Середні значення AUC(0-tau) та C_{max} на день 15 зазвичай підвищують дозопропорційним чином (тобто 2-кратне підвищення дози, що дає 2-кратне збільшення дії). Через тривалу фазу оцінки ефективний період напіврозпаду (T_{1/2, eff}) приблизно 10 5 днів розраховують на основі міри акумуляції. Варіабельність між пацієнтами (CV%) при дії складає від 27 до 50% для C_{max} і від 20 до 41% для AUC (0-24) для всіх режимів дозування.

Таблиця 5

Попередні параметри фармакокінетики після введення багатократної дози сполуки (день 15)

Доза (мг)	N	AUC(0-24) (нг.г/мл)	C _{max} (нг/мл)	T _{max} (год)	C24 (нг/мл)	AR	T _{1/2, eff} (доба)
0,125	2	17,8, 14,6	1,21, 1,58	1,0, 1,5	0,66, 0,58	НП	НП
0,25	1	31,1	2,08	1,5	1,16	НП	НП
0,50	2	60,1, 98,9	3,91, 5,38	2,1, 1,0	2,21, 4,29	28,3, 10,2	19,2,6,7
1	2	243, 95,2	15,8, 7,96	0,75, 1,5	8,44, 19,1	18,1, 7,8	12,2,5,1
2 ^a	12	376 (20%) (255-500)	23,0 (27%) (14,1-32,9)	1,75 (1,0-3,0)	12,3 (19%) (8,26-16,9)	6,57 (36%) 4,0-11,5)	4,20 (39%) (2,43, 7,61)
2,5 ^a	15	448 (41%) (215-865)	26,7 (50%) (12,4-63,2)	2,0 (1,0-24)	17,0 (53%) (6,86-40,5)	8,14 (42%) (3,23-14,1)	5,29 (45%) (1,87-9,40)
3 ^a	14	575 (36%) (259-968)	35,8 (39%) (15,6-60,9)	2,10 (0,5-10,0)	19,5 (42%) (7,77-35,5)	7,17 (64%) (1,50-17,8)	4,60 (72%) (0,63-12,0)
4	2 ^b	549, 946	43,8, 62,8	1,5,1,0	42,8, 8,01	2,42, 3,45	1,30,2,02

Абревіатури: AR = міра акумуляції; НП = не придатно; T_{1/2, eff} = ефективний період напіврозпаду.

Примітка: Параметри фармакокінетики перераховані як окремі, якщо кількість пацієнтів ≤2; перераховані як середні (CV%) і (min-max), якщо кількість пацієнтів >2; T_{max} вказане як середнє (інтервал).

i. включає пацієнтів на ударному та безперервному режимах дозування.

j. Пацієнт 1210 виключений з аналізу через відмову від лікарського засобу.

Додаткові зразки крові беруть перед дозуванням на день 15 циклу 1 і день 1 інших циклів в частині 2 і частини 3 для оцінки стабільного стану через рівні сполуки. Середні залишкові концентрації після дозування, що повторюється, аж до 10 циклів в кількості від 10,0 до 18,9 нг/мл після 2,0 мг і від 7,8 до 17,3 нг/мл після 2,5 мг. Середня (CV%) залишкова концентрація на день 15 після дозування, що повторюється, 2,5 мг сполуки складала 16,8 нг/мл (54%) і варіюється від 0,68 до 49,0 нг/мл.

Після огляду всіх доступних даних дозу 2 мг, що вводиться один раз на добу, вибирають на основі переносимості, співвідношення дія-відповідь з фармакодинамічними маркерами в біопсії пухлини, і клінічній активності. 0,5 мг дозу також вибирають для отримання нижньої межі інтенсивності дозування, наприклад, при поєднанні з іншою протинеопластичною сполукою або у випадках, коли зниження дози необхідно через токсичність.

Фотостабільність продукту лікарського засобу

Під час розробки композиції сполуки А було виявлено, що рівень двох продуктів розкладання, отриманих при RRT=0,81 і RRT=0,87 (аналіз ВЕРХ) перевищує межу ІСН для некваліфікованих домішок 0,5% при дії безпосередньо умов освітлення ІСН Q1В.

Дія покриття на дію світла

Таблетки без покриття, 0,5, 1 і 2 мг піддають дії умов ІСН фотостабільності і тестують для отримання основної інформації про домішки для порівняння. Дані в таблиці 6 показують, що домішок при RRT=0,81 і RRT=0,87 більше, ніж 0,5% для серцевини таблетки перед нанесенням оболонки.

Композиція досліджуваної оболонки дана в таблиці 7. Серед п'яти досліджених композицій оболонки, Opadry® біла забезпечує найменший захист для кількості 1 мг, що показують рівні домішок, по суті такі ж, як для таблеток без оболонки. Тестують дві різні композиції Opadry® рожевої і Opadry® жовтої, і всі забезпечують достатній захист від світла.

Дані для 1 мг показали, що обидві композиції Opadry® рожевої і жовтої забезпечують достатній захист від світла. Такий захист не міняється, коли кількість фарбника знижують від 4 до 2% мас./мас. При захисті Opadry® рожевої або жовтої, всі таблетки з оболонкою демонструють хорошу фотостабільність навіть під дією прямого світла (таблетки в чашці Петрі).

Таблиця 6

Дія світла на серцевину (без оболонки) таблеток в чашці Петрі

Кількість (мг)	Домішки (% площі)		
	RRT=0,81	RRT=0,87	RRT=0,89
0,5	0,73	0,90	0,07
1	0,50	0,61	<0,05
2	0,80	0,58	0,07

Таблиця 7

Композиція оболонки

Компонент	Композиція Опадру (% мас./мас.)				
	Білий (OY-S- 28876)	Рожевий 1 (YS-1- 14762-A)	Рожевий 2 (03B140009)	Жовтий 1 (YS-1- 12525-A)	Жовтий 2 (03B120006)
Гіпромелоза 3сР	-	29,50	~	32,58	-
Гіпромелоза 6сР	63,00	29,50	63,00	32,58	63,00
Діоксид титану	30,00	31,04	29,00	21,79	28,00
Макроголь/ПЕГ400	7,00	8,00	7,00	8,00	7,00
Полісорбат 80	--	1,00	-	1,00	-
Оксид заліза червоний	-	0,96	1,00	-	-
Оксид заліза жовтий	-	-	-	4,05	2,00

Таблиця 8

Дія світла на таблетку в оболонці в чашці Петрі

Кількість (мг)	Оболонка	Домішки (% площі)		
		RRT=0,81	RRT=0,87	RRT=0,89
0,5	Білий	2,0	0,40	Н.В.
	Жовтий-2	0,94	0,08	Н.В.
	Рожевий-1	0,16	0,19	Н.В.
	Рожевий-2	0,14	0,16	<0,05
1	Білий	0,58	0,44	<0,05
	Жовтий-1	0,10	0,13	Н.В.
	Жовтий-2	0,10	0,13	Н.В.
	Рожевий-2	0,07	0,06	Н.В.
2	Рожевий-1	0,09	<0,05	Н.В.

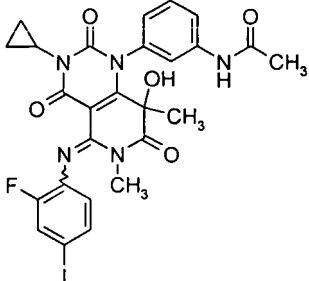
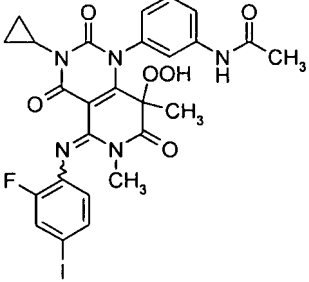
Н.В. = не визначено.

Характеристика домішок

- 5 Хоча три види домішок спостерігали під час досліджень фотостабільності, домішки при RRT=0,81 і RRT=0,87 присутні в значних кількостях, і рівень домішки RRT=0,89 нижчий за поріг ідентифікації ICH. Структури RRT=0,81 і RRT=0,87 визначені та представлені в таблиці 9. Вони позначені як домішка I й домішка II, відповідно.

Таблиця 9

Структури домішок

Кодова назва	Структурна формула
Домішка 1 (RRT 0,81)	
Домішка II (RRT 0,87)	
RRT 0,89	Структура не визначена

З урахуванням результатів, показаних в таблицях 6, 7 і 8, колір оболонки таблетки грає важливу роль в захисті сполуки А від розкладання світлом. Кольорові покриття можуть запобігати викликаному світлом утворенню домішок, або фізично блокуючи шкідливі хвилі, або забезпечуючи хімічний захист (захоплювальні окиснювальні радикали).

Рожева та жовта Opadry® містять оксид заліза, а біла Opadry® не містить; оболонки з кольорових плівок, що містять оксид заліза, запобігає викликаному світлом утворенню домішок в таблетках, що містять сполуку А.

Як альтернатива плівковим оболонкам, що містять фарбник (не білим), таблетки без оболонки, таблетки, покриті воском, таблетки в білій оболонці та подібні можуть бути поміщені в захисні світлостійкі блістерні упаковки або світлостійкі пляшки, що зберігають лікарський засіб від дії світла.

Розмір часток

Перевага мікронізації лікарської речовини і застосування певних дезінтегрантів для поліпшення дії підтверджується доклінічним дослідженням DMPK. Варіабельність доклінічних даних дії з використанням немікронізованої лікарської речовини, суспендованої в 0,5% метилцелюлозі ("немікронізована" в таблиці 10 нижче) вважають неприйнятними (усередині і між дослідженнями). Для тестування того, чи виникає варіабельність в дії через варіабельність однорідності дози, а також площі поверхні суспендованих твердих речовин, проводять експеримент для визначення фізичної стабільності суспензій, отриманих з немікронізованою та мікронізованою лікарською речовиною; і з і без певних дезінтегрантів. Результати цього експерименту дозволяють передбачити, що для забезпечення прийнятної відтворюваності дози суспензії необхідно застосовувати мікронізовану лікарську речовину. Відповідно, мікронізовану лікарську речовину застосовують з певним дезінтегрантом або певними дезінтегрантами. Суспензія, отримана з немікронізованої лікарської речовини та без певного дезінтегранта показала швидке утворення осаду і збільшення розміру часток.

Суспензію отримують з мікронізованої лікарської речовини, суспендованої в носіїві, що містить 5% маніт, 1,5% гіпромелозу і 0,2% лаурилсульфат натрію ("мікронізована" в таблиці 10 нижче). Отримують дві концентрації: 26,9 мкг/мл і 134,4 мкг/мл і дозують в один день. На третій день суспензію 134,4 мкг/мл знову дозують разом зі свіжоприготованою суспензією такої ж концентрації. У таблиці 10 підсумовувані дані дії (AUC), і на фіг.1 показані результати доклінічних досліджень.

Дія в доклінічному дослідженні на щурах

Склад		Площа під кривою (нг(г/мл) - середнє (с.о.) або [інтервал] дози (мг/м ²)					
		1	3	5	10	20	30
Немікронізована ¹					102 [69-140]		
Немікронізована ¹					311 [296-333]	1081 [576-1352]	505 [397-628]
Мікронізована C ²	День 1	140 (14)		1712 (158)			
	День 3			1646 (403)			
	День 3 NB			1888 (340)			

НП = нова партія суспензії.

1. немікронізована лікарська речовина суспендована в 0,5% метилцелюлози

2. мікронізована лікарська речовина суспендована в 1,5% гіпромелозі, 0,2% лаурилсульфата натрію, 5% маніту

Фігура 1 - Дані дії для сполуки А в доклінічних дослідженнях.

Дані в таблиці 10 і на фіг.1 показують, що середня дія та відтворюваність значно покращуються при застосуванні мікронізованої суспензії, отриманої з мікронізованої лікарської речовини. Відповідно, мікронізована лікарська речовина присутня в композиції з певним дезінтегрантом або певними дезінтегрантами, відповідно вибраними з одного або більш з: лаурилсульфата натрію, колоїдного діоксиду кремнію та натрієвокармелози.

Термін «мікронізована» в даному описі має значення, стандартне для даної галузі техніки, що означає обробку часток лікарського засобу, наприклад, подрібненням, кришінням та/або помелом, до значно меншого розміру часток в порівнянні з тим, який був отриманий природним чином при хімічному синтезі. Відповідно, в даному описі, щонайменше, 50% часток мають розмір 30 мікрон або менш, відповідно, щонайменше, 50% часток мають розмір 10 мікрон або менш, відповідно, щонайменше, 50% часток мають розмір 5 мікрон або менш.

Відповідний розподіл розмірів часток для часток лікарського засобу згідно із даним винаходом наступний:

X10: NLT 0,46 мкм

X50: 1,0-4,2 мкм

X90: NMT 10,6 мкм

В одному варіанті здійснення даного винаходу виявлено, що методи вологого гранулювання або таблетування з використанням значної концентрації води не придатні для отримання таблеток сполуки А, особливо в комерційному масштабі, оскільки при контакті з водою під час процесу складання композиції сполука А може перетворитися на сполуку В, яка значно менш розчинна. Були проведені експерименти для визначення прийнятного рівня десольватованої сполуки В у фармацевтичній дозованій формі і відповідних методів складання композицій.

Десольватування

Вміст ДМСО по ВЕРХ

Метод ВЕРХ з градієнтним елююванням застосовують для визначення вмісту ДМСО в таблетках, що містять сполуку А. Конкретніє умови хроматографії підсумовувані в таблиці 11.

Таблиця 11

Конкретний вміст ДМСО інструмент ВЕРХ/умови хроматографії

Подробиці аналітичної колонки (тип, розмір часток і габарити)	Atlantis T3, 250×4,6 мм, 5 мкм (або затверджена альтернатива)		
Температура колонки	40°C		
Рухома фаза А	100% вода		
Рухома фаза В	100% ацетонітрил		
Швидкість потоку	1,0 мл/хв		
Довжина хвилі детектора	UV при195 мкМ		
Аналіз вмісту та домішок			
Профіль градієнта	Час (хв)	%А	%В
	0,0	100	0
	6,0	100	0
	7,0	20	80
	10,0	20	80
	10,1	100	0
	30,0	100	0
Об'єм упорскування	5 мкл		
Час збирання даних/час звіту	10 хв		
Час прогону	30 хв		

Дані стабільності для 1 мг таблеток, що містять сполуку А, отриманих в основному за прикладом 2, поміщають в чотири різних типа умов зберігання (30 одиниць рахунку в HDPE пляшках з десикантом), які представлені в таблиці 12 і на фіг.2.

Таблиця 12

Умови зберігання	Час (місяці)	Тест			
		Вміст (% заявленого значення)	Вміст ДМСО (% сполуки А)	% десольватування (розрахований)*	Розчинення (% виділеного) середній (мін.-макс.)
Специфікація		90,0-110,0%	9,0-13,5	НМТ20%	Відповідність USP Q=75% протягом 30 хв
Початкова	0	99,1	11,3	0	95 (92-98)
25°C/60% ОВ	3	98,8	11,0	2,65	97 (93-101)
	6	100,6	10,8	4,42	92 (90-95)
30°C/75% ОВ	3	98,5	10,9	3,54	91 (85-98)
	6	99,9	10,6	6,19	95 (91-100)
40°C/75% ОВ	1	98,7	10,8	4,42	94 (91-98)
	3	99,3	10,2	9,73	94 (89-99)
	6	100,6	9,2	18,58	93 (90-96)
50°C (кімнатна)	1	99,3	10,3	8,85	94 (90- 7)
	3	99,8	9,5	15,93	96 (93-100)

% десольватування=(вихідний вміст ДМСО-поточний вміст ДМСО) ×100/вихідний вміст ДМСО

Фіг.2 - дані стабільності для 1 мг таблеток, що містять сполуку А

Екстрапольовані результати показують, що нижня межа вмісту ДМСО складає менш близько 2% десольватування, відповідно, менш близько 4% десольватування, відповідно, менш близько 8% десольватування. Відповідно, вміст ДМСО не менший, ніж еквівалент близько 5% десольватування під час терміну придатності таблетки, відповідно, близько 10% десольватування, відповідно, близько 15% десольватування, відповідно, близько 20% десольватування. Отже, було виявлено, що сухе безпосереднє пресування і сухе гранулювання є відповідними методами складання композицій.

Тверді пероральні фармацевтичні дозовані форми, а саме, таблетки, відповідно, капсули за даним винаходом зазвичай мають розмір аж до 1 грама, відповідно від близько 140 мг до близько 175 мг. Ці тверді дозовані форми містять сполуку А в кількості, вибраній з: 0,5 мг, 1 мг і 2 мг до маси сполуки В. Композиції таблеток за даним винаходом можуть мати безліч форм, включаючи: круглу, модифіковану круглу, ромбоподібну, модифіковану капсулу, модифікований овал, овал і шестигранну, і можуть необов'язково мати нахил.

Таблетки

Вибір конкретних типів і кількості ексципієнтів і застосовані методи таблетування залежать від інших властивостей сполуки А та ексципієнтів, наприклад, пресування, текучості, розміру часток, сумісності й щільності. Таблетки можуть бути отримані способами, відомими в даній галузі техніки, включаючи сухе пряме пресування і сухе гранулювання, і тип використовуваних ексципієнтів варіюється залежно від конкретного застосованого способу. Було виявлено, що сухе пряме пресування особливо придатне для отримання високоміцних, низьколамких таблеток, що містять низькі концентрації сполуки А (наприклад, менш близько 1,5%, відповідно, менш 1%), у масштабі, відповідному для комерційного виробництва. Відповідні таблетки, отримані сухим прямим пресуванням, включають суху суміш, що містить сполуку А і один або більш ексципієнтів, сполучних агентів та дезинтегрантів, змішаних з додатковим наповнювачем, сполучним агентом, дезинтегрантом та/або лубрикантом із отриманням пресованої суміші, яку пресують для отримання таблеток.

У даний винахід включені фармацевтичні композиції у формі таблеток, відповідно отримані в комерційному масштабі, які містять сполуку А, де таблетку отримують прямим пресуванням з використанням розчинника або розчинників, які по суті не містять води. Також в даний винахід включені такі фармацевтичні композиції, які містять плівкову оболонку, де плівкова оболонка містить забарвлений пігмент.

Також в даний винахід включені фармацевтичні композиції, які містять сполуку А, де таблетку отримують сухим прямим пресуванням, відповідно в комерційному масштабі, з використанням розчинника або розчинників, які по суті не містять води, і частки сполуки А мікронізовані.

Мікронізація сполуки А покращує біологічну дію через підвищення питомої площі поверхні часток, а також забезпечує прийнятну однорідність вмісту твердої дозованої форми з низькою дозою.

Крім того, застосування поверхнево-активної речовини, як описано в даному описі, додатково покращує біологічну дію через підвищення змочуваності мікронізованої сполуки А.

У одному варіанті здійснення даного винаходу таблетки за даним винаходом містять:

- (i) від близько 0,3% до 1,5% сполуки А;
- (ii) від близько 25% до близько 89% розчинника;
- (iii) аж до близько 8% сполучного агента, відповідно, аж до близько 5%;
- (iv) аж до близько 2% лубриканта, відповідно, аж до близько 0,75%;
- (v) від 2% до близько 8% дезинтегранта, відповідно, 3%;

У представлених вище варіантах здійснення розчинником відповідно є поєднання маніту і мікрокристалічної целюлози, сполучним агентом відповідно є НРМС, лубрикантом відповідно є стеарат магнію, і дезинтегрантом відповідно є поєднання лаурилсульфата натрію, колоїдного діоксиду кремнію та натрієвкроскармелози.

В одному варіанті здійснення даного винаходу таблетки покривають плівковою оболонкою, отриманою з водного плівкового покриття. Водне плівкове покриття, відповідне для застосування за даним винаходом, містить плівкотвірний полімер, воду як носія і, необов'язково, один або більш ад'ювантів, відомих в галузі отримання плівкових покриттів. Відповідно, плівкове покриття містить забарвлений пігмент.

Переважно, забарвлений пігмент містить оксид заліза.

Плівкотвірний полімер вибирають так, щоб отримати покриття з механічними властивостями (наприклад, механічною міцністю, гнучкістю), що відповідають вимогам ефективності, таким, як необхідно для довкілля передбачуваного застосування (наприклад, профіль розчинення в шлунково-кишкових рідинах), та/або застосування (наприклад, в'язкість розчину). Приклади відповідних плівкотвірних полімерів включають целюлозні полімери (наприклад, прості ефіри целюлози, як-от НРМС, НРС, МС, ЕС, НЕС, САР, сульфат натрійетилцелюлози, карбоксиметилцелюлоза та подібні); полівінілпіролідон; зеїн; й акрилові полімери (наприклад, сополімери метакрилової кислоти/складного ефіру метакрилової кислоти, як-от сополімери метакрилової кислоти/метилметакрилату, та подібні). Целюлозні полімери переважні за даним винаходом, особливо прості ефіри целюлози і, конкретніше, НРМС і НРС. Полімери зазвичай представлені у вигляді розчинів або водних дисперсій водного або органічного розчинника.

Проте полімери можуть бути представлені в сухій формі, окремо або в порошковій суміші з іншими компонентами (наприклад, пластифікатором та фарбником), які користувач перетворює на розчин або дисперсію змішуванням з водним носієм.

Композиція водного плівкового покриття також містить воду як носія для інших компонентів для полегшення їх доставки на поверхню таблетки. Носій може необов'язково містити один або більш розчинних у воді розчинників, наприклад, спиртів (наприклад, метанол, ізопропанол, пропанол) та кетонів (наприклад, ацетон). Фахівець в даній галузі техніки може вибрати відповідний носій для забезпечення хорошої взаємодії між плівкотвірним полімером і носієм для отримання хороших властивостей плівки. Як правило, взаємодію полімер-носій підбирають так, щоб отримати максимальне розширення полімерного ланцюга для отримання плівок, що мають найвищу когезивну міцність і, отже, механічні властивості. Компоненти також вибирають так, щоб отримати хороше розташування плівкотвірного полімеру на поверхні таблеток, і щоб отримати когерентну й адгерентну плівку.

Композиція водного плівкового покриття може необов'язково містити один або більш ад'ювантів, відомих в даній галузі техніки, як-от пластифікатори, фарбники, агенти для зменшення в'язкості, вторинні плівкотвірні полімери, агенти для підвищення текучості, поверхнево-активні речовини (наприклад, для полегшення розподілу), мальтодекстрин та полідекструзу.

Пластифікатори забезпечують гнучкість плівки, що дозволяє понизити розтріскування плівки та поліпшити адгезію до таблетки. Відповідні пластифікатори зазвичай мають високу міру сумісності з плівкотвірним полімером і таку достатню довговічність, щоб властивості покриття зазвичай були стабільними. Приклади відповідних пластифікаторів включають гліцерин, пропіленгліколь, поліетиленгліколі (наприклад, з молекулярною масою від 200 до 20000, включаючи ПЕГ від Union Carbide 400, 4000, 6000, 8000 і 20,000), триацетат гліцерину (він же триацетин), ацетильований моногліцерид, складні ефіри цитрату (наприклад, триетилцитрат, ацетилтриетилцитрат, трибутилцитрат, ацетилтрибутилцитрат), складні ефіри фталата (наприклад, діетилфталат), мінеральне масло і гідрований сироп глюкози. В одному варіанті здійснення даного винаходу пластифікатор вибирають з поліетиленгліколей, триацетину, пропіленгліколю, гліцерину та їх сумішей.

Було виявлено, що сполука А є чутливою до фоторозкладання. Плівкове покриття, відповідним чином забарвлене плівкове покриття є переважним для поліпшення стабільності.

Композиція водного плівкового покриття зазвичай містить від близько 5% до близько 25%, відповідно, від близько 5% до близько 20%, твердих речовин покриття в носіїв. У відповідних варіантах здійснення тверді речовини зазвичай включають від близько 25% до близько 70%, переважно, від близько 60% до близько 70% плівкотвірного полімеру, від близько 5% до близько 10%, більш відповідно, від близько 6% до близько 8% пластифікатора і від близько 20% до близько 35% пігменту і фарбника, по масі. У відповідних варіантах здійснення фарбник складає від близько 0,5 до 3% мас.

Безліч відповідних композицій водного плівкового покриття є комерційно доступною. Композиція водного плівкового покриття може бути у вигляді розчину або дисперсії. Альтернативно, композиція може бути в сухій формі, яка може бути об'єднана з компонентами носія відповідно до інструкції виробника до покриття таблетки. Відповідно, композиції водних плівкових покриттів комерційно доступні від Colorcon, Inc. з West Point, PA, під торговою назвою OPADRY і OPADRY II (необмежуючі приклади включають Opadry Pink YS-1-14762-A або 03B140009, Opadry Yellow YS-1-12525-A або 03B120006). Ці композиції доступні у вигляді сухих композицій покриттів, які можуть бути розведені у воді безпосередньо перед застосуванням.

Таблетки також відповідним чином покривають для отримання однорідного покриття без крапчастості. Таблетки зазвичай покривають так, щоб отримати збільшення маси сухої таблетки близько 2 до близько 5%, відповідно, від близько 2,5 до 4%.

Серцевини таблетки без покриття покривають композицією водного плівкового покриття способами, відомими в даній галузі техніки, з використанням комерційно доступного устаткування (наприклад, Thomas Accela-Cota, Vector Hi-Coater, Compu-Lab 36). Як правило, спосіб зазвичай включає обкатку або лакування в барабані таблеток у ванні або суспендування таблеток в повітряній подушці (псевдозріджений шар), і періодичне або безперервне (переважно, безперервне) розпилення туману розпорошених крапель композиції покриття на таблетки, змочування крапель, розподіл та приклеювання на поверхню таблеток із отриманням адгерентного та когерентного плівкового покриття. Таблетки зазвичай нагрівають від близько 40 до 50°C, відповідно, від близько 45 до 50°C, наприклад, повітрям, що має температуру аж до близько 85°C, відповідно, від близько 65 до 80°C.

Винайдені тверді пероральні фармацевтичні дозовані форми можуть вводитися в терапевтично ефективних кількостях для лікування або профілактики хворобливого стану, наприклад, як описано у вказаній вище міжнародній заявці № PCT/JP2005/011082, і публікації патенту США № US 2006/0014768.

5 Спосіб інгібування активності МЕК у людини за даним винаходом включає введення пацієнтові, що потребує цього, терапевтично ефективної кількості твердої пероральної фармацевтичної дозованої форми за даним винаходом.

У винаході також представлено застосування сполуки А для виробництва твердої пероральної фармацевтичної дозованої форми за даним винаходом.

10 У винаході також представлено застосування сполуки А для виробництва твердої пероральної фармацевтичної дозованої форми за даним винаходом, призначеної для лікування раку.

У винаході також представлено застосування сполуки А для виробництва твердої пероральної фармацевтичної дозованої форми за даним винаходом, призначеної для інгібування МЕК.

15 У винаході також представлена тверда пероральна фармацевтична дозована форма для застосування як інгібітора МЕК, яка містить сполуку А та фармацевтично прийнятний носій за даним винаходом.

20 У винаході також представлена тверда пероральна фармацевтична дозована форма для застосування при лікуванні раку, яка містить сполуку А і фармацевтично прийнятний носій за даним винаходом.

У винаході також представлена тверда пероральна фармацевтична дозована форма для застосування для інгібування МЕК, яка містить сполуку А і фармацевтично прийнятний носій за даним винаходом.

25 Без подальших досліджень вважають, що фахівець в даній галузі техніки, використовуючи представлений опис, зможе застосовувати даний винахід в його повному обсязі. Тому представлені нижче приклади є виключно ілюстративними і не обмежують обсяг даного винаходу.

30 Всі ексципієнти, використовувані в даному винаході, є стандартними фармацевтичними ексципієнтами, доступними від безлічі виробників, добре відомими в даній галузі техніки.

Приклади

Приклади 1-3 - Отримання таблеток

Сухим прямим пресуванням отримують таблетки, що містять сполуку А та інгредієнти, представлені в таблиці 13.

Таблиця 13

Компонент	Кількість (мг, на сполуку В)		
	0,5	1	2
Сполука А, мікронізована ¹	0,5635	1,127	2,254
Лаурилсульфат натрію	0,017	0,034	0,068
Колоїдний діоксид кремнію	0,010	0,020	0,040
Маніт	95,47	101,509	106,95
Мікрокристалічна целюлоза	36,25	38,75	41,25
Гіпромелоза	7,25	7,75	8,25
Натрійкроскармелоза	4,35	4,65	4,95
Стеарат магнію	1,09	1,16	1,24
Opadry Рожевий YS-1-14762-A	НП	НП	4,95
Opadry Жовтий YS-1-12525-A	4,35	НП	НП
Opadry Білий OY-S-28876	НП	4,65	НП
Очищена вода ²	-	-	-
Загальна маса таблеток	149,35	159,65	169,95

Примітка:

1. Кількість Сполуки А, потрібна для досягнення заявленого значення сполуки В (вільна або несольватована сполука) розраховують з використанням чинника молекулярної конверсії 0,8873 для відношення сполуки В (несольватованої) до сполуки А (ДМСО сольват), і вона заснована на значенні чистоти з сертифікату аналізу. Отже, коректують кількість маніту.

2. Воду видаляють під час обробки.

НП = не присутній в композиції.

Змішування

Мікронізована лікарська речовина, лаурилсульфат натрію, діоксид кремнію, натрійкроскармелозу, мікрокристалічну целюлозу і гіпромелозу просіюють, за необхідністю, переносять у відповідний бункерний змішувач та змішують. Стеарат магнію просіюють, за необхідністю, переносять в бункерний змішувач та змішують протягом додаткового часу.

Пресування

Змащену суміш пресують на роторному таблетковому пресі до цільової маси для кожного складу (145 мг, 155 мг і 165 мг, відповідних 0,5 мг, 1 мг і 2 мг, відповідно). Пресовані таблетки відбирають для моніторингу без зупинки процесу окремих змін маси, зовнішнього вигляду, твердості, товщини, крихкості й дезинтеграції.

Покриття

На серцевини таблеток розпиляли водну суспензію Opadry® рожевий YS-1-14762-A (для кількості 2 мг), Opadry® жовтий YS-1-12525-A (для кількості 0,5 мг) або Opadry® білий OY-S-28876 (для кількості 1 мг). Нанесення покриття продовжують до тих пір, поки не буде досягнутий цільовий приріст маси приблизно 3%. Потім таблетки сушать і зсипають в HDPE контейнери з пластиковими мішками і пакети з осушувачами, і зберігають до упаковки.

Хоча переважні варіанти здійснення даного винаходу проілюстровані вище, слід розуміти, що даний винахід не обмежений точними інструкціями, представленими в даному описі, й що права на всі модифікації, що виникають в обсязі формули винаходу, що додається, зарезервовані.

ФОРМУЛА ВІНАХОДУ

1. Фармацевтична таблетка, що містить:

a) кількість лікарського засобу, який являє собою сольват диметилсульфоксиду N-{3-[3-циклопропіл-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-6,8-диметил-2,4,7-триоксо-3,4,6,7-тетрагідро-2H-піrido[4,3-d]піримідин-1-іл]-феніл}ацетаміду, вибрану з: приблизно 0,5635 мг, приблизно 1,127 мг та приблизно 2,254 мг; де

b) таблетка містить від приблизно 25 % до приблизно 89 % мас. одного або більше ексципієнтів, де ексципієнти по суті не містять воду; та

c) кількість несольватованого лікарського засобу не перевищує приблизно 20 %.

2. Фармацевтична таблетка за п. 1, де кількість несольватованого лікарського засобу не перевищує приблизно 15 %.

3. Фармацевтична таблетка за п. 1, де кількість несольватованого лікарського засобу не перевищує приблизно 10 %.

4. Фармацевтична таблетка за п. 1, де кількість несольватованого лікарського засобу не перевищує приблизно 5 %.

5. Фармацевтична таблетка за п. 1, де кількість несольватованого лікарського засобу не перевищує приблизно 2 %.

6. Фармацевтична таблетка, що містить:

a) кількість лікарського засобу, який являє собою сольват диметилсульфоксиду N-{3-[3-циклопропіл-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-6,8-диметил-2,4,7-триоксо-3,4,6,7-тетрагідро-2H-піrido[4,3-d]піримідин-1-іл]-феніл}ацетаміду, вибрану з: приблизно 0,5635 мг, приблизно 1,127 мг та приблизно 2,254 мг; де

b) таблетка містить від приблизно 25 % до приблизно 89 % мас. одного або більше ексципієнтів, де ексципієнти по суті не містять воду; та

c) кількість несольватованого лікарського засобу не перевищує приблизно 20 %; та

d) частинки лікарського засобу мікронізовані.

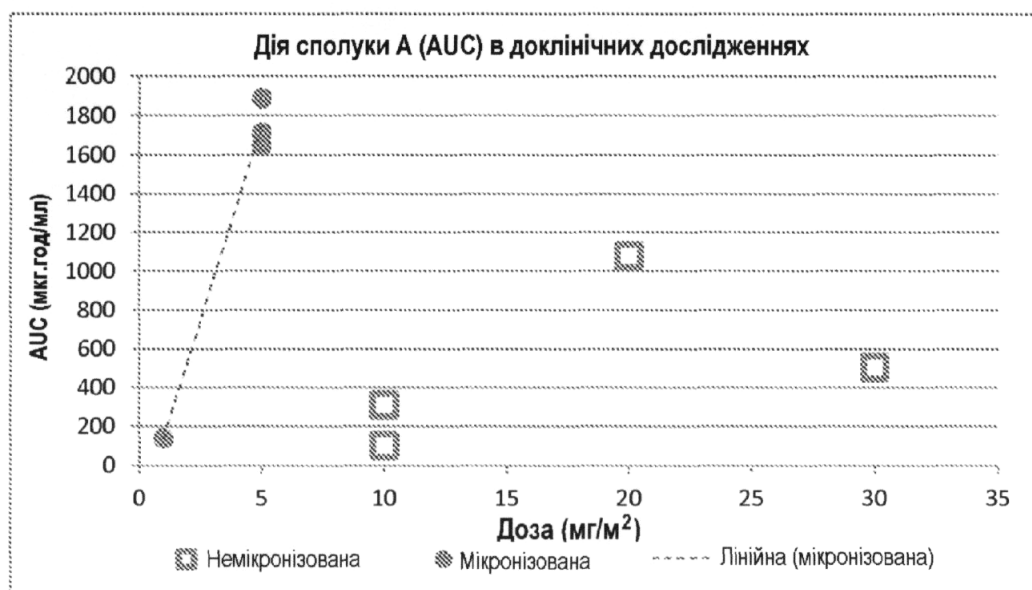
7. Фармацевтична таблетка за будь-яким з попередніх пунктів, де щонайменше 50 % частинок лікарського засобу мають розмір частинок 30 мікрон або менше.

8. Фармацевтична таблетка за будь-яким з попередніх пунктів, де щонайменше 50 % частинок лікарського засобу мають розмір частинок 5 мікрон або менше.

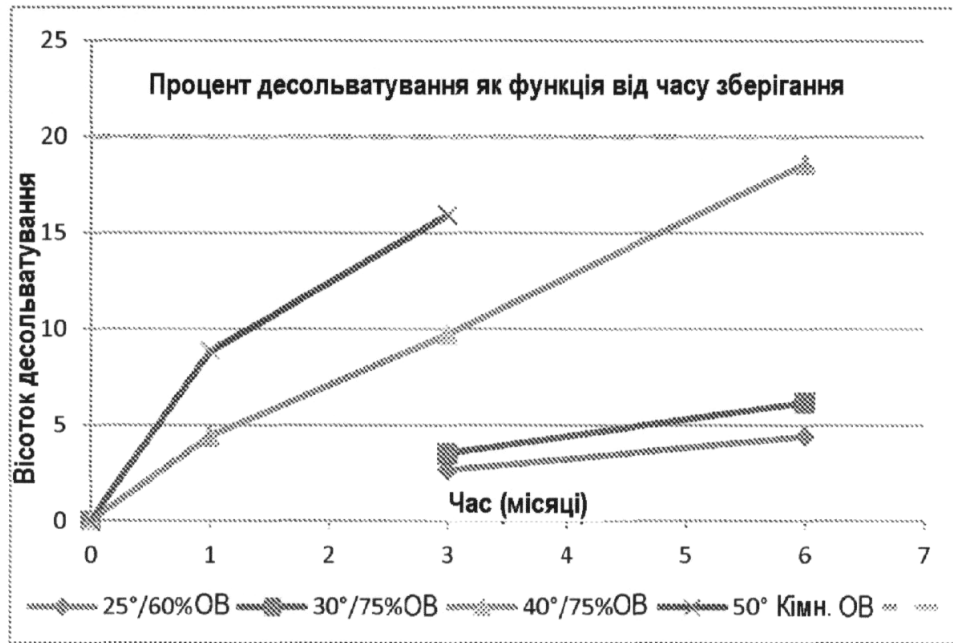
9. Фармацевтична таблетка за будь-яким з попередніх пунктів, де таблетка містить від приблизно 25 % до приблизно 89 % мас. одного або більше ексципієнтів, вибраних з: мікрокристалічної целюлози, порошкової целюлози, заздалегідь желатинізованого крохмалю, крохмалю, лактози, дикальційфосфату, лактиту, маніту, сорбіту та мальтодекстрину, де ексципієнти по суті не містять воду.

10. Фармацевтична таблетка за будь-яким з попередніх пунктів, де таблетку отримують у масштабі, відповідному для отримання щонайменше приблизно 50000 таблеток.

11. Фармацевтична таблетка за будь-яким з попередніх пунктів, де таблетка має плівкове покриття.
12. Фармацевтична таблетка за будь-яким з попередніх пунктів, де таблетка має плівкове покриття і де плівкове покриття містить фарбник.
- 5 13. Фармацевтична таблетка за будь-яким з попередніх пунктів, де таблетка має плівкове покриття і де плівкове покриття містить фарбник, який містить оксид заліза.
14. Спосіб лікування раку в людини, що потребує такого лікування, що включає введення такої людині терапевтично ефективної кількості фармацевтичної таблетки за будь-яким з попередніх пунктів.
- 10 15. Спосіб одержання фармацевтичних таблеток, що містять кількість лікарського засобу, який являє собою сольват диметилсульфоксиду N-{3-[3-циклопропіл-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-6,8-диметил-2,4,7-триоксо-3,4,6,7-тетрагідро-2H-піридо[4,3-d]піримідин-1-іл]феніл}ацетаміду, вибрану з: приблизно 0,5635 мг, приблизно 1,127 мг та приблизно 2,254 мг, що включає стадії: змішування:
- 15 сольвату диметилсульфоксиду N-{3-[3-циклопропіл-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-6,8-диметил-2,4,7-триоксо-3,4,6,7-тетрагідро-2H-піридо[4,3-d]піримідин-1-іл]феніл}ацетаміду, одного або більше ексципієнтів, де ексципієнти по суті не містять воду, та додаткових ексципієнтів, із отриманням суміші; та
- 20 пресування суміші в таблетки; за умови, що:
- кожна таблетка містить сольват диметилсульфоксиду N-{3-[3-циклопропіл-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-6,8-диметил-2,4,7-триоксо-3,4,6,7-тетрагідро-2H-піридо[4,3-d]піримідин-1-іл]феніл}ацетаміду в кількості, вибраній з: приблизно 0,5635 мг, приблизно 1,127 мг та
- 25 приблизно 2,254 мг; кожна таблетка містить від приблизно 25 % до приблизно 89 % мас. одного або більш ексципієнтів, де ексципієнти по суті не містять воду; та кількість несольватованого лікарського засобу не перевищує приблизно 20 %.



Фіг.1



Фіг.2

Комп'ютерна верстка А. Крулевський

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

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