

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201691242 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2016.12.30

(22) Дата подачи заявки
2015.01.02

(51) Int. Cl. *A61K 9/20* (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩИЕ AZD9291

(31) 1400034.3

(32) 2014.01.02

(33) GB

(86) PCT/GB2015/050001

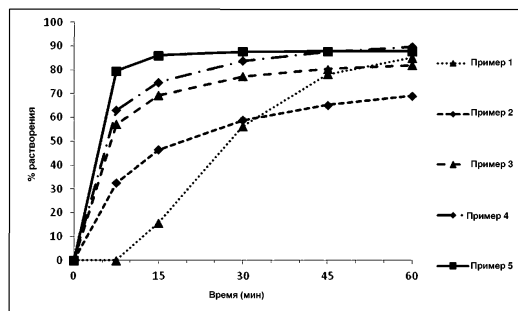
(87) WO 2015/101791 2015.07.09

(71) Заявитель:
АСТРАЗЕНЕКА АБ (SE)

(72) Изобретатель:
Уилсон Дэвид, Финни Синди, Роу
Стивен Энтони (GB)

(74) Представитель:
Поликарпов А.В. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, подходящим для перорального введения, и, более конкретно, к фармацевтическим композициям, включая композиции в виде фармацевтических таблеток, содержащим N-(2-{2-диметиламиноэтил-метиламино}-4-метокси-5-{[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}фенил)проп-2-енамид ("AZD9291") или его фармацевтически приемлемую соль, где указанные композиции содержат некоторое количество микрокристаллической целлюлозы и по меньшей мере один иной фармацевтический разбавитель.



Фиг. 1 – Профиль растворимости для Примеров 1-5 (pH 6,8)

A1

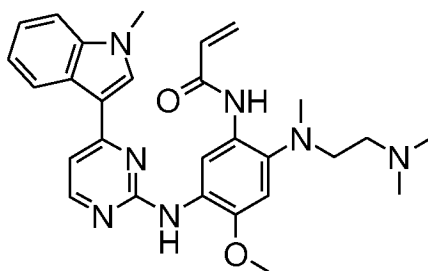
201691242

201691242

A1

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩИЕ AZD9291

Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, подходящим для перорального введения, и, более конкретно, к фармацевтическим композициям (и фармацевтическим таблеткам), содержащим соединение, известное как "**AZD9291**":



или его фармацевтически приемлемой соли.

AZD9291 также известно под химическим названием: «*N*-(2-{2-диметиламиноэтил-метиламино}-4-метокси-5-[[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}фенил)проп-2-енамид». AZD9291 или его фармацевтически приемлемая соль ниже называется «**Агентом**».

Агент раскрыт в международной заявке на патент № PCT/GB2012/051783 (номер публикации WO2013/014448), где представлены данные, показывающие, что Агент селективно и эффективно ингибирует некоторые мутантные формы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR). Было обнаружено, что Агент является эффективным ингибитором как чувствительных к EGFR_{m+}, так и T790M-устойчивых мутантных форм EGFR, хотя имеет намного более низкую эффективность против EGFR дикого типа. Агент эффективно *in vitro* ингибирует сигнальные пути EGFR и клеточный рост мутантных клеточных линий как EGFR_{m+}, так и T790M с намного меньшей активностью против линий EGFR дикого типа. *In vivo* ингибирование сигнальных путей EGFR посредством Агента вызывает полную и стабильную регрессию опухоли ксенотрансплантата мутантной опухоли EGFR_{m+} и T790M и трансгенных моделей, в дозах до 5 мг/кг/сутки. В Фазе 1 клинического испытания ряд пациентов с запущенной аденокарциномой легких EGFR_m T790M₊ показывал частичные ответы после лечения Агентом (в этом случае

Агент использовали в форме мезилатной соли). Применяемая фармацевтическая композиция изначально (в Фазе 1 клинического испытания) включала простую смесь мезилатной соли AZD9291 с микрокристаллической целлюлозой, которой затем заполняли капсулы из НРМС (гидроксипропилметилцеллюлозы). Дополнительные подробности этой композиции «смесь в капсуле» описаны ниже в виде «Сравнительного Примера 1».

Обычно лекарственное средство может абсорбироваться в различных участках вдоль желудочно-кишечного тракта после перорального введения, включая желудок, двенадцатиперстную кишку, тощую кишку, подвздошную кишку и толстую кишку. pH может быть различным в каждом участке абсорбции со значительным варьированием pH между желудком (pH 1-3,5) и тонкой кишкой (pH 4-8). На основании своих исследований авторы изобретения обнаружили, что AZD9291 проявляет значительную зависимость растворимости от pH и умеренную проницаемость. Например, было обнаружено, что AZD9291 (в форме свободного основания) имеет растворимость в искусственном желудочном соке (SGF, pH=1,3) более чем в 80 раз выше относительно растворимости в кишечной жидкости человека (HIF, pH=7,9). В таких случаях, когда растворимость лекарственного средства варьируется в зависимости от pH, и особенно когда растворимость является самой высокой при кислотном pH, существует проблема, что лекарственное средство может выпадать в осадок из раствора при прохождении через желудочно-кишечный тракт. Лекарственным средствам необходимо находиться в растворе, чтобы абсорбироваться, поэтому такое осаждение может приводить к вариабельности степени и/или скорости абсорбции лекарственного средства. Это приводит к тому, что количество лекарственного средства, достигающее системного кровотока пациента, может значительно варьироваться между одной дозой и следующей у данного пациента. Это также может привести к тому, что количество лекарственного средства, достигающее системного кровотока пациента, может значительно варьироваться от одного пациента к другому. Если в результате такой вариабельности абсорбции пациент фактически получает более низкую дозу, чем назначенная его врачом, это может означать, что лекарственное средство является менее эффективным для улучшения состояния пациента, чем оно могло бы быть. В принципе, доза, вводимая

пациенту, может быть увеличена для учета потенциально низкой абсорбции, но такой подход включает риск того, что в некоторых случаях слишком большое количество лекарственного средства может поступать в систему пациента, что может представлять собой угрозу безопасности и/или повышение риска/серьезности побочных эффектов.

Для мезилатной соли AZD9291 авторы изобретения обнаружили, что растворимость при pH кишечника значительно выше, чем растворимость AZD9291 в форме свободного основания. Раствор мезилата AZD9291, при образовании, проявлял стабильность без осаждения в течение периода по меньшей мере 24 часов. На основе этих и других исследований ожидалось, что простая композиция мезилата AZD9291 с микрокристаллической целлюлозой «смесь в капсуле» будет иметь благоприятные характеристики, включая быстрое и полное растворение во всем физиологическом диапазоне pH и, таким образом, надеялись, что применение мезилатной соли AZD9291 в простой композиции «смесь в капсуле» с микрокристаллической целлюлозой сможет предотвратить все вышеупомянутые проблемы. Однако неожиданно авторы изобретения обнаружили, что простая композиция мезилата AZD9291 с микрокристаллической целлюлозой (Сравнительный Пример 1) «смесь в капсуле» растворяется очень медленно после ожидаемого времени задержки, ассоциированного с разрушением оболочки капсулы, достигая только 56,4% высвобождения через 30 минут при pH 6,8. Таким образом, остается проблема предложения улучшенных способов дозирования Агента пациентам, который должен снижать/предотвращать риск и/или серьезность вышеупомянутых проблем вариабельности абсорбции среди пациентов и/или вариабельности абсорбции между дозами.

Настоящее изобретение предлагает решение одной или более из вышеупомянутых проблем и включает новую фармацевтическую композицию, содержащую Агент. Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может быть сформирована в таблетки, которые показывают улучшенные характеристики растворения при физиологически значимых условиях и/или более высокое полное высвобождение Агента в физиологически значимых временных рамках. Ожидается, что достижение более быстрой начальной скорости растворения и/или более высокого полного высвобождения Агента будет снижать риск вариабельности абсорбции между дозами и среди

пациентов для лекарственного средства, которое имеет зависящую от pH растворимость, как показано для AZD9291.

Таким образом, в первом аспекте изобретения предложена фармацевтическая композиция, которая обеспечивает значительно улучшенный уровень растворения Агента через 15 минут в растворе при pH 6,8. Измерения растворения выполняли, используя общую методику Фармакопеи США, с использованием Apparatus II при pH 6,8 или 1,3, как описано более подробно в экспериментальном разделе ниже. Каждая запись в таблице ниже основана на среднем значении трех измерений растворения при pH 6,8, где Сравнительный Пример 1 представляет собой композицию «смесь в капсуле», и где другие Примеры представляют собой Примеры в соответствии с первым аспектом настоящего изобретения:

Пример №	Процент растворения за t=15 минут
Сравнительный Пример 1	15,8
2	46,5
3	69,4
4	74,7
5	86,0
6A	88,3
6B	85,7
6C	92,5
6D	86,9
7A	89,9
7B	42,5
8A	85,0
8B	88,0
9	76,9

В то время как Сравнительный Пример 1 включал применение микрокристаллической целлюлозы в качестве единственного фармацевтического разбавителя, авторы изобретения обнаружили, что улучшенные фармацевтические композиции по настоящему изобретению (например Примеры 2-9) включают применение гораздо более низкого % масс. микрокристаллической целлюлозы и применение по меньшей мере одного другого фармацевтически приемлемого разбавителя в комбинации с микрокристаллической целлюлозой.

Таким образом, в первом аспекте изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая:

- а) от 2 до 70 частей Агента;
- б) от 5 до 96 частей двух или более фармацевтических разбавителей;
- в) от 0 до 15 частей одного или более фармацевтических разрыхлителей;
- г) от 0 до 1,5 частей одного или более фармацевтических солюбилизующих агентов; и
- д) от 0 до 3 частей одного или более фармацевтических смазывающих веществ;

где все части представляют собой массовые части, и сумма частей $(a)+(b)+(c)+(d)+(e)=100$;

и где один из двух или более фармацевтических разбавителей представляет собой микрокристаллическую целлюлозу, где микрокристаллическая целлюлоза составляет от 7 до 30% масс. от массы двух или более фармацевтических разбавителей (б).

В этом описании изобретения обозначение «% масс.» относится к «массовому проценту» и имеет свое обычное значение, которое является привычным в области техники. Таким образом, «% масс.» относится к части Компонента X в Композиции Y, в каждом случае вычисляемой, исходя из масс Компонента X и Композиции Y (в отличие от других физических параметров, таких как объем или число присутствующих молей). В качестве примера, если 2 грамма Компонента X находится в 20 граммах Композиции Y, то Компонент X составляет 10% масс. Композиции Y.

Как описано в данном описании изобретения, компоненты фармацевтической композиции описаны в терминах «части», где «все части представляют собой массовые части». Понятно, что такая формулировка легко определяет относительное соотношение компонентов, где соотношение определяется исходя из относительных масс (в отличие от других физических параметров, таких как объем или число присутствующих молей). В качестве примера, если в смеси находится 1 грамм Компонента X и 4 грамма Компонента Z, где сумму частей Компонента X и Компонента Z определяют как эквивалентную 100, то в этом примере в смеси находятся 20 частей Компонента X и 80 частей Компонента Z.

В одном воплощении микрокристаллическая целлюлоза составляет от 12 до 28% масс. от массы двух или более фармацевтических разбавителей (б).

В еще одном воплощении микрокристаллическая целлюлоза составляет от 15 до 25% масс. от массы двух или более фармацевтических разбавителей(б).

В еще одном воплощении микрокристаллическая целлюлоза составляет от 17 до 23% масс. от массы двух или более фармацевтических разбавителей (б).

Агент

Как определено выше в данном описании изобретения, «Агент» относится к «AZD9291 или его фармацевтически приемлемой соли».

Фармацевтически приемлемая соль AZD9291 может быть получена с использованием неорганической или органической кислоты. Фармацевтически приемлемая соль может быть получена, например, с использованием неорганической кислоты, например, выбранной из соляной кислоты, бромистоводородной кислоты, серной кислоты и фосфорной кислоты. Фармацевтически приемлемая соль также может быть получена с использованием органической кислоты, например, выбранной из трифторуксусной кислоты, лимонной кислоты, малеиновой кислоты, щавелевой кислоты, уксусной кислоты, муравьиной кислоты, бензойной кислоты, фумаровой кислоты, янтарной кислоты, винной кислоты, молочной кислоты, пировиноградной кислоты, метансульфоновой кислоты, бензолсульфоновой кислоты и пара-толуолсульфоновой кислоты.

Агент можно использовать в «форме свободного основания» или в виде фармацевтически приемлемой соли, или в виде любой их смеси. В одном воплощении Агент находится форме свободного основания. Понятно, что «форма свободного основания» относится к случаю, когда агент не находится в форме соли.

В любом пункте формулы изобретения, аспекте или воплощении изобретения, где Агент упоминается в широком смысле, следующие воплощения также можно использовать с целью предложения дополнительных пунктов формулы изобретения, аспектов или воплощений.

В одном воплощении Агент представляет собой AZD9291 (то есть AZD9291 в форме свободного основания).

В одном воплощении Агент представляет собой фармацевтически приемлемую соль AZD9291.

В одном воплощении Агент представляет собой фармацевтически приемлемую соль AZD9291, которая представляет собой мезилатную соль AZD9291.

В одном воплощении мезилатная соль AZD9291 содержит AZD9291 с метансульфоновой кислотой в молярном соотношении 1:1.

В одном воплощении Агент представляет собой фармацевтически приемлемую соль AZD9291, которая представляет собой кристаллическую мезилатную соль AZD9291.

В одном воплощении Агент представляет собой полиморфную Форму В мезилатной соли AZD9291 (где полиморфную Форму В мезилатной соли AZD9291 можно определить любым из способов, описанных в международной заявке на патент PCT/GB2012/051783 / номер публикации WO2013/014448).

Следовательно, в одном воплощении Агент представляет собой мезилатную соль AZD9291, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке по меньшей мере с одним характерным пиком при $2\text{-}\theta = 7,2^\circ$ плюс или минус $0,2^\circ$ $2\text{-}\theta$, измеренную с использованием излучения $\text{CuK}\alpha$.

В одном воплощении Агент представляет собой мезилатную соль AZD9291, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке по меньшей мере с одним характерным пиком при $2\text{-}\theta = 8,6^\circ$ плюс или минус $0,2^\circ$ $2\text{-}\theta$, измеренную с использованием излучения $\text{CuK}\alpha$.

В одном воплощении Агент представляет собой мезилатную соль AZD9291, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке по меньшей мере с двумя характерными пиками при $2\text{-}\theta = 7,2^\circ$ и $8,6^\circ$, где указанные значения могут равняться плюс или минус $0,2^\circ$ $2\text{-}\theta$, измеренную с использованием излучения $\text{CuK}\alpha$.

В одном воплощении Агент представляет собой мезилатную соль AZD9291, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с характерными пиками при $2\text{-}\theta = 7,2, 8,6, 15,3, 10,4, 25,7, 26,1, 16,4, 9,5, 22,1$ и $18,8^\circ$ $2\text{-}\theta$, где указанные значения могут равняться плюс или минус $0,2^\circ$ $2\text{-}\theta$, измеренные с использованием излучения $\text{CuK}\alpha$.

В других воплощениях изобретения фармацевтическая композиция (или фармацевтическая таблетка), как определено в данном описании изобретения, может иметь количество Агента (а), ограниченное любым из диапазонов, перечисленных ниже:

- от 3 до 70 массовых частей,
- от 4 до 65 массовых частей,
- от 5 до 50 массовых частей,
- от 5 до 40 массовых частей,
- от 6 до 35 массовых частей,
- от 7 до 30 массовых частей,
- от 7 до 25 массовых частей,
- от 3 до 30 массовых частей.

Фармацевтические разбавители

В этом описании изобретения термины “разбавитель” и “разбавители” предназначены для интерпретации в контексте области науки о фармацевтических композициях. Таким образом, в дополнение к микрокристаллической целлюлозе другие разбавители могут представлять собой, например: карбонат кальция, фосфат кальция, сульфат кальция, ацетатцеллюлозу, эритрит, этилцеллюлозу, фруктозу, инулин, изомальт, лактит, лактозу, карбонат магния, оксид магния, мальтит, мальтодекстрин, мальтозу, маннит, полидекстрозу, полиэтиленгликоль, пуллулан, симетикон, бикарбонат натрия, карбонат натрия, хлорид натрия, сорбит, крахмал, сахарозу, трегалозу и ксилит.

Таким образом, в одном воплощении изобретения в дополнение к микрокристаллической целлюлозе другой(ие) фармацевтический(е) разбавитель(и) из двух или более фармацевтических разбавителей выбирают из карбоната кальция, фосфата кальция, сульфата кальция, целлюлозы ацетат, эритрита, этилцеллюлозы, фруктозы, инулина, изомальта, лактита, лактозы, карбоната магния, оксида магния, мальтита, мальтодекстрина, мальтозы, маннита, полидекстрозы, полиэтиленгликоля, пуллулана, симетикона, бикарбоната натрия, карбоната натрия, хлорида натрия, сорбита, крахмала, сахарозы, трегалозы и ксилита.

Когда Агент присутствует в фармацевтической композиции (или фармацевтической таблетке) в форме фармацевтически приемлемой соли

AZD9291, некоторые основные соли являются менее предпочтительными для применения в качестве фармацевтического разбавителя. Такие основные соли включают карбонат кальция, карбонат магния, карбонат натрия и бикарбонат натрия.

Таким образом в одном воплощении изобретения (особенно когда Агент представляет собой фармацевтически приемлемую соль AZD9291) в дополнение к микрокристаллической целлюлозе другой(ие) фармацевтический(е) разбавитель(и) из двух или более фармацевтических разбавителей выбирают из фосфата кальция, сульфата кальция, ацетатцеллюлозы, эритрита, этилцеллюлозы, фруктозы, инулина, изомальта, лактита, лактозы, оксида магния, мальтиты, мальтодекстрина, мальтозы, маннита, полидекстрозы, полиэтиленгликоля, пуллулана, симетикона, хлорида натрия, сорбита, крахмала, сахарозы, трегалозы и ксилита.

В одном воплощении (особенно когда Агент представляет собой фармацевтически приемлемую соль AZD9291) в дополнение к микрокристаллической целлюлозе другой(ие) фармацевтический(е) разбавитель(и) из двух или более фармацевтических разбавителей выбирают из ацетатцеллюлозы, эритрита, этилцеллюлозы, фруктозы, инулина, изомальта, лактита, лактозы, мальтита, мальтодекстрина, мальтозы, маннита, полидекстрозы, полиэтиленгликоля, пуллулана, симетикона, хлорида натрия, сорбита, крахмала, сахарозы, трегалозы и ксилита.

В некоторых воплощениях изобретения фармацевтическая композиция (или фармацевтическая таблетка), как определено в данном описании изобретения, может иметь количество фармацевтического разбавителя (б), ограниченное любым из диапазонов, перечисленных ниже:

- от 10 до 95 массовых частей,
- от 15 до 90 массовых частей,
- от 20 до 90 массовых частей,
- от 25 до 90 массовых частей,
- от 30 до 90 массовых частей,
- от 40 до 90 массовых частей,
- от 50 до 90 массовых частей,
- от 60 до 90 массовых частей,
- от 40 до 80 массовых частей,

- от 50 до 80 массовых частей,
- от 55 до 85 массовых частей.

В одном воплощении в дополнение к микрокристаллической целлюлозе два или более фармацевтических разбавителей (б) содержат один или более фармацевтических разбавителей, выбранных из маннита, сорбита, изомальта, полидекстрозы, лактита и лактозы.

В одном воплощении в дополнение к микрокристаллической целлюлозе два или более фармацевтических разбавителей (б) содержат маннит, сорбит, изомальт, полидекстрозу, лактит или лактозу или любую их смесь, где маннит, сорбит, изомальт, полидекстроза, лактит или лактоза или любая их смесь составляют от 50 до 100% масс. части из двух или более фармацевтических разбавителей (б), уже без учета присутствия микрокристаллической целлюлозы, как определено в данном описании изобретения.

В одном воплощении упомянутый выше диапазон составляет от 60 до 100% масс.

В другом воплощении упомянутый выше диапазон составляет от 70 до 100% масс.

В другом воплощении упомянутый выше диапазон составляет от 80 до 100% масс.

В другом воплощении упомянутый выше диапазон составляет от 90 до 100% масс.

В другом воплощении в дополнение к микрокристаллической целлюлозе два или более фармацевтических разбавителей (б) содержат маннит, сорбит, изомальт, полидекстрозу, лактит или лактозу или любую их смесь, где маннит, сорбит, изомальт, полидекстроза, лактит или лактоза или любая их смесь составляют 100% масс. части из двух или более фармацевтических разбавителей (б), уже без учета присутствия микрокристаллической целлюлозы, как определено в данном описании изобретения.

В одном воплощении в дополнение к микрокристаллической целлюлозе, два или более фармацевтических разбавителей (б) содержат маннит, лактозу или их смесь.

В одном воплощении в дополнение к микрокристаллической целлюлозе два или более фармацевтических разбавителей (б) содержат маннит, лактозу или их смесь, где маннит или лактоза или их смесь составляют от 50 до 100%

масс. части из двух или более фармацевтических разбавителей (б), уже без учета присутствия микрокристаллической целлюлозы, как определено в данном описании изобретения.

В одном воплощении упомянутый выше диапазон составляет от 60 до 100% масс.

В другом воплощении упомянутый выше диапазон составляет от 70 до 100% масс.

В другом воплощении упомянутый выше диапазон составляет от 80 до 100% масс.

В другом воплощении упомянутый выше диапазон составляет от 90 до 100% масс.

В другом воплощении в дополнение к микрокристаллической целлюлозе, два или более фармацевтических разбавителей (б) содержат маннит или лактозу или их смесь, где маннит, лактоза или их смесь составляют 100% масс. части из двух или более фармацевтических разбавителей (б), уже без учета присутствия микрокристаллической целлюлозы, как определено в данном описании изобретения.

В одном воплощении в дополнение к микрокристаллической целлюлозе два или более фармацевтических разбавителей (б) содержат маннит.

В одном воплощении в дополнение к микрокристаллической целлюлозе два или более фармацевтических разбавителей (б) содержат маннит, где маннит составляет от 50 до 100% масс. части из двух или более фармацевтических разбавителей (б), уже без учета присутствия микрокристаллической целлюлозы, как определено в данном описании изобретения.

В одном воплощении упомянутый выше диапазон составляет от 60 до 100% масс.

В другом воплощении упомянутый выше диапазон составляет от 70 до 100% масс.

В другом воплощении упомянутый выше диапазон составляет от 80 до 100% масс.

В другом воплощении упомянутый выше диапазон составляет от 90 до 100% масс.

В другом воплощении в дополнение к микрокристаллической целлюлозе два или более фармацевтических разбавителей (б) содержат маннит, где маннит составляет 100% масс. части из двух или более фармацевтических разбавителей (б), уже без учета присутствия микрокристаллической целлюлозы, как определено в данном описании изобретения.

В воплощениях, описанных непосредственно выше, упоминается, что «маннит составляет 100% масс. части из двух или более фармацевтических разбавителей (б), уже без учета присутствия микрокристаллической целлюлозы». Таким образом, например, в ситуации, когда микрокристаллическая целлюлоза составляет 30% масс. «двух или более фармацевтических разбавителей (б)», маннит должен составлять 70% масс. «двух или более фармацевтических разбавителей (б)» для того, чтобы удовлетворять требованию, что «маннит составляет 100% масс. части из двух или более фармацевтических разбавителей (б), уже без учета присутствия микрокристаллической целлюлозы».

Фармацевтические разрыхлители

В этом описании изобретения термины “разрыхлитель” и “разрыхлители” предназначены для интерпретации в контексте области науки о фармацевтических композициях. Таким образом, разрыхлитель может представлять собой, например: альгиновую кислоту, альгинат кальция, карбоксиметилцеллюлозу кальция, хитозан, коллоидный диоксид кремния, кроскармеллозу натрия, кросповидон, глицин, гуаровую камедь, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения, алюмосиликат магния, метилцеллюлозу, повидон, альгинат натрия, натрия карбоксиметилцеллюлозу, натрия крахмал гликолят и крахмал.

Таким образом, в одном воплощении один или более фармацевтических разрыхлителей содержат один или более фармацевтических разрыхлителей, выбранных из альгиновой кислоты, альгината кальция, карбоксиметилцеллюлозы кальция, хитозана, коллоидного диоксида кремния, кроскармеллозы натрия, кросповидона, глицина, гуаровой камеди, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы с низкой степенью замещения, алюмосиликата магния, метилцеллюлозы, повидона, альгината натрия, натрия карбоксиметилцеллюлозы, натрия крахмал гликолята и крахмала.

Фармацевтическая композиция, описанная ниже в Примере 7В, не включала какого-либо разрыхлителя, но, тем не менее, неожиданно было достигнуто значительно улучшенное растворение по сравнению со Сравнительным Примером 1 (композиция «смесь в капсуле»). Композиция Примера 7В демонстрировала растворение 42,5% в течение 15 минут по сравнению с растворением только 15,8% из Сравнительного Примера 1 в один и тот же момент времени.

В еще одном аспекте изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая Агент, демонстрирующий дополнительно улучшенные характеристики растворения и полного высвобождения. Фармацевтическая композиция в соответствии с этим аспектом изобретения включает фармацевтический разрыхлитель. Фармацевтические композиции, описанные ниже в Примерах 7А и 7В, по существу являются одинаковыми, за исключением того, что разрыхлитель Примера 7А (гидроксипропилцеллюлоза) заменяют дополнительным разбавителем в Примере 7В. Как показано в таблице ниже, при pH = 6,8 композиция Примера 7А достигала гораздо лучшего растворения при t равно 15 минут и лучшего высвобождения через 60 минут по сравнению с Примером 7В и Сравнительным Примером 1:

Пример №	Растворение за 15 минут (%)	Высвобождение через 60 минут (%)
Сравнительный Пример 1	15,8	85
7В	42,5	75
7А	89,9	98

Согласно этому дополнительному аспекту изобретения, предложены дополнительные пункты формулы изобретения и воплощения изобретения, где фармацевтическая композиция (или фармацевтическая таблетка), как определено в данном описании изобретения, имеет количество фармацевтического разрыхлителя (в), ограниченное любым из диапазонов, перечисленных ниже:

- от 1 до 15 массовых частей,
- от 2 до 15 массовых частей,
- от 2 до 10 массовых частей,
- от 2 до 8 массовых частей.

Неожиданно обнаружили, что применение гидроксипропилцеллюлозы с низкой степенью замещения было особенно благоприятным для достижения улучшенного профиля растворимости для композиций фармацевтических таблеток, содержащих Агент. Некоторые из экспериментальных протестированных фармацевтических композиций использовали натрия крахмал гликолят в качестве разрыхлителя (например, Пример 3), но неожиданно обнаружили, что замена натрия крахмал гликолята на гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения (Пример 4) давала значительное улучшение профиля растворимости, как показано в таблице ниже:

Пример №	Растворение за 15 минут (%)	Высвобождение через 30 минут (%)
3	69,4	77,3
4	74,7	83,8

Согласно этому аспекту настоящего изобретения, в одном воплощении один или более фармацевтических разрыхлителей (в) содержат гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения, натрия крахмал гликолят или их смесь.

В одном воплощении один или более фармацевтических разрыхлителей (в) содержат гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения.

В одном воплощении один или более фармацевтических разрыхлителей (в) содержат натрия крахмал гликолят.

Гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения имеется в продаже от Shin Etsu Chemical Co. Ltd (Japan) и может называться "LH-31". В сравнении с гидроксипропилцеллюлозой, гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения имеет только небольшую часть трех свободных гидроксильных групп на субъединицу глюкозы, превращенную в гидроксипропиловый эфир. При сушке при 105°C в течение 1 часа гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения содержит не менее 5,0% и не более 16,0% гидроксипропокси-групп.

В одном воплощении гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения и/или натрия крахмал гликолят представляют собой один или два из одного или более фармацевтических разрыхлителей (в), где гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения и/или натрия крахмал

гликолят составляют от 40 до 100% масс. одного или более фармацевтических разрыхлителей (в).

В другом воплощении упомянутый выше диапазон составляет от 50 до 100% масс.

В другом воплощении упомянутый выше диапазон составляет от 60 до 100% масс.

В другом воплощении упомянутый выше диапазон составляет от 70 до 100% масс.

В другом воплощении упомянутый выше диапазон составляет от 80 до 100% масс.

В другом воплощении упомянутый выше диапазон составляет от 90 до 100% масс.

В одном воплощении один или более фармацевтических разрыхлителей (в) состоит из гидроксипропилцеллюлозы с низкой степенью замещения, натрия крахмал гликолята или их смеси.

В одном воплощении гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения представляет собой один из одного или более фармацевтических разрыхлителей (в), где гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения составляет от 40 до 100% масс. одного или более фармацевтических разрыхлителей (в).

В другом воплощении упомянутый выше диапазон составляет от 50 до 100% масс.

В другом воплощении упомянутый выше диапазон составляет от 60 до 100% масс.

В другом воплощении упомянутый выше диапазон составляет от 70 до 100% масс.

В другом воплощении упомянутый выше диапазон составляет от 80 до 100% масс.

В другом воплощении упомянутый выше диапазон составляет от 90 до 100% масс.

В одном воплощении один или более фармацевтических разрыхлителей (в) состоят из гидроксипропилцеллюлозы с низкой степенью замещения

В одном воплощении натрия крахмал гликолят представляет собой один из одного или более фармацевтических разрыхлителей (в), где натрия крахмал

гликолят составляет от 40 до 100% масс. одного или более фармацевтических разрыхлителей (в).

В другом воплощении упомянутый выше диапазон составляет от 50 до 100% масс.

В другом воплощении упомянутый выше диапазон составляет от 60 до 100% масс.

В другом воплощении упомянутый выше диапазон составляет от 70 до 100% масс.

В другом воплощении упомянутый выше диапазон составляет от 80 до 100% масс.

В другом воплощении упомянутый выше диапазон составляет от 90 до 100% масс.

В одном воплощении один или более фармацевтических разрыхлителей (в) состоят из натрия крахмал гликолята.

Фармацевтические солюбилизирующие агенты

В этом описании изобретения термины “солюбилизирующий агент” и “солюбилизирующие агенты” предназначены для интерпретации в контексте области науки о фармацевтических композициях. Таким образом, солюбилизирующий агент может представлять собой, например: бензалкония хлорид, бензилбензоат, сульфобутиловый эфир бетадекса натрия, цетилпиридиния хлорид, циклодекстрины, моноэтиловый эфир диэтиленгликоля, фумаровую кислоту, гидроксипропил бетадекс, гипромеллозу, ланолиновые спирты, лецитин, олеиловый спирт, фосфолипиды, полоксамер, полиоксиэтилен-алкиловые эфиры, производные полиоксиэтилен-касторового масла, сложные эфиры полиоксиэтилен сорбитана и жирной кислоты, полиоксил 15 гидроксистеарат, полиоксилглицериды, повидон, пирролидон, натрия лаурилсульфат, сложные эфиры сорбитана (сложные эфиры сорбитана и жирной кислоты), трикаприлин, триолеин и витамин Е полиэтиленгликоль сукцинат.

Таким образом, в одном воплощении один или более фармацевтических солюбилизирующих агентов (г) содержат один или более фармацевтических солюбилизирующих агентов, выбранных из бензалкония хлорида, бензилбензоата, сульфобутилового эфира бетадекса натрия, цетилпиридиния хлорида, циклодекстринов, моноэтилового эфира диэтиленгликоля, фумаровой

кислоты, гидроксипропил бетадекса, гипромеллозы, спиртов ланолина, лецитина, олеилового спирта, фосфолипидов, полоксамера, полиоксиэтилен-алкиловых эфиров, производных полиоксиэтилен касторового масла, сложных эфиров полиоксиэтилен сорбитана и жирной кислоты, полиоксил 15 гидроксистеарата, полиоксилглицеридов, повидона, пирролидона, натрия лаурил сульфата, сложных эфиров сорбитана (сложных эфиров сорбитана и жирной кислоты), трикаприлина, триолеина и витамина Е полиэтиленгликоль сукцината.

В одном воплощении солюбилизирующий агент представляет собой натрия лаурил сульфат.

Композиция фармацевтической таблетки, описанная ниже в виде Примере 2, включала солюбилизирующий агент (натрия лаурил сульфат), который, как можно было предположить, улучшает растворимость и возможно устраняет одну или более из вышеуказанных проблем. Несмотря на то, что, с одной стороны, начальная скорость растворения для Примера 2 улучшалась по сравнению со скоростью растворения Сравнительного Примера 1 (то есть простой «смеси в капсуле»), улучшение было небольшим, обеспечивающим растворение 46,5% через 15 минут. Также имела место существенная проблема, заключающаяся в том, что улучшенная композиция Примера 2 тем не менее показывала неполное высвобождение мезилата AZD9291 (только 69,1% через 60 минут в тесте на растворение при pH 6,8).

Неожиданно обнаружили, что решение вышеуказанных проблем заключается в сведении к минимуму использования солюбилизирующего агента. Как показано в экспериментальном разделе ниже, Примеры 2 и 3 являются по существу одинаковыми за исключением того, что в Примере 3 не использовали солюбилизирующий агент. Как показано в таблице ниже, композиция Примера 3 демонстрировала намного лучшее растворение за t равно 15 минут и улучшенное высвобождение через 60 минут по сравнению с Примером 2.

Пример №	Растворение за 15 минут (%)	Высвобождение через 60 минут (%)
2	46,5	69,1
3	69,4	82,1

Согласно этому аспекту изобретения, предложены дополнительные пункты формулы изобретения и воплощения изобретения, где фармацевтическая композиция (или фармацевтическая таблетка), как определено в данном описании изобретения, может иметь количество фармацевтического солюбилизирующего агента (г), ограниченного любым из диапазонов, перечисленных ниже:

- от 0 до 1 массовых частей,
- от 0 до 0,75 массовых частей,
- от 0 до 0,5 массовых частей,
- от 0 до 0,25 массовых частей,
- от 0 до 0,15 массовых частей,
- от 0 до 0,1 массовых частей,
- от 0 до 0,05 массовых частей.

В еще одних аспектах, пунктах формулы изобретения и воплощения фармацевтический солюбилизирующий агент (г) не присутствует в фармацевтической композиции (или фармацевтической таблетке).

Фармацевтические смазывающие вещества

В данном описании изобретения термины “смазывающее вещество” и “смазывающие вещества” предназначены для интерпретации в контексте области науки о фармацевтических композициях. Таким образом, смазывающее вещество может представлять собой, например, стеарат кальция, глицерил бегенат, глицерил дибегенат, глицерил моностеарат, глицерил пальмитостеарат, смесь сложных эфиров бегеновой кислоты и глицерина (например смесь глицерил дибегената, трибегенина и глицерил бегената), лейцин, стеарат магния, миристиновую кислоту, пальмитиновую кислоту, полоксамер, полиэтиленгликоль, бензоат калия, бензоат натрия, натрия лаурил сульфат, стеарат натрия, натрия стеарилфумарат, стеариновую кислоту, тальк, трибегенин и стеарат цинка.

Таким образом, в одном воплощении одно или более фармацевтических смазывающих веществ (д) содержит одно или более фармацевтических смазывающих веществ, выбранных из стеарата кальция, глицерил бегената, глицерил дибегената, глицерил моностеарата, глицерил пальмитостеарата, смеси сложных эфиров бегеновой кислоты и глицерина (например, смеси глицерил дибегената, трибегенина и глицерил бегената), лейцина, стеарата

магния, миристиновой кислоты, пальмитиновой кислоты, поллоксамера, полиэтиленгликоля, бензоата калия, бензоата натрия, натрия лаурил сульфата, стеарата натрия, натрия стеарилфумарата, стеариновой кислоты, талька, трибегенина и стеарата цинка.

Фармацевтическая композиция, описанная ниже в Примере 6, не включала какого-либо смазывающего вещества, демонстрируя, что смазывающее вещество может не представлять собой основной элемент в получении композиции агента в виде фармацевтической таблетки. Тем не менее, в контексте того, что такие композиции в виде таблеток могут быть предназначены для изготовления в крупном масштабе для потребления человеком, применение смазывающего вещества может быть предпочтительным с целью попытки снижения риска механического повреждения как фармацевтических таблеток, так и производственного оборудования (например, повреждения пуансонов для изготовления таблеток). Такое механическое повреждение имеет потенциальную возможность приводить к загрязнению продукта в виде фармацевтической таблетки небольшими количествами металла, поступающего из поврежденного оборудования. Обычно применяемое смазывающее вещество представляет собой стеарат магния, и авторы изобретения включали стеарат магния в ряд фармацевтических композиций, описанных ниже (например, в Примерах 2, 3 и 4).

В еще одном аспекте изобретения, авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что применение некоторых смазывающих веществ давало значительно улучшенные характеристики растворимости для фармацевтических композиций по изобретению. В этом аспекте изобретения особенно предпочтительное смазывающее вещество представляет собой натрия стеарилфумарат. Альтернативно, также обнаружили, что смесь сложных эфиров бегеновой кислоты и глицерина (содержащая глицерил дибегенат, трибегенин и глицерил бегенат) является особенно предпочтительной. Сравнительные данные, демонстрирующие улучшенные характеристики растворимости по сравнению с применением стеарата магния показаны в таблице ниже:

Пример №	Смазывающее вещество	Растворение за 7,5 минут (%)	Высвобождение через 15 минут (%)
4	Стеарат магния	63,0	74,7
5	Натрия стеарилфумарат	79,5	86,0
6В	Сложные эфиры бегеновой кислоты и глицерина	77,7	85,7

Как показано ниже в экспериментальном разделе, композиции Примеров 4 и 5 были одинаковыми, за исключением различия в идентичности смазывающего вещества. Аналогичным образом, композиции Примеров 4 и 6В, за исключением различия в идентичности смазывающего вещества, были в остальном по существу очень похожими.

Согласно этому еще одному аспекту изобретения, предложены дополнительные пункты формулы изобретения и воплощения, где фармацевтическая композиция (или фармацевтическая таблетка), как определено в данном описании изобретения, может иметь количество фармацевтического смазывающего вещества (д), ограниченное любым из диапазонов, перечисленных ниже:

- от 0,25 до 3 массовых частей,
- от 0,5 до 3 массовых частей,
- от 0,5 до 2,5 массовых частей,
- от 0,75 до 3 массовых частей,
- от 1 до 3 массовых частей,
- от 1,5 до 3 массовых частей,
- от 1 до 2,5 массовых частей,
- от 1,5 до 2,5 массовых частей.

Согласно этому аспекту изобретения, в одном воплощении одно или более фармацевтических смазывающих веществ (д) содержат натрия стеарилфумарат, глицерил дибегенат или их смесь.

В одном воплощении один или более фармацевтических разрыхлителей (д) содержат один или более фармацевтических разрыхлителей, выбранных из натрия стеарилфумарата, глицерил дибегената, глицерил бегената и трибегенина.

В одном воплощении натрия стеарилфумарат и/или глицерил дибегенат представляют собой одно или два из одного или более фармацевтических смазывающих веществ (д), где натрия стеарилфумарат и/или глицерил

дибегенат составляют от 30 до 100% масс. одного или более фармацевтических смазывающих веществ (д).

В другом воплощении упомянутый выше диапазон составляет от 40 до 100% масс.

В другом воплощении упомянутый выше диапазон составляет от 50 до 100% масс.

В другом воплощении упомянутый выше диапазон составляет от 60 до 100% масс.

В другом воплощении упомянутый выше диапазон составляет от 70 до 100% масс.

В другом воплощении упомянутый выше диапазон составляет от 80 до 100% масс.

В другом воплощении упомянутый выше диапазон составляет от 90 до 100% масс.

В другом воплощении одно или более фармацевтических смазывающих веществ (д) состоят из натрия стеарилфумарата, глицерил дибегената или их смеси.

В одном воплощении одно или более фармацевтических смазывающих веществ (д) содержат натрия стеарилфумарат и/или один или более сложных эфиров бегеновой кислоты и глицерина.

В одном воплощении натрия стеарилфумарат и/или один или более сложных эфиров бегеновой кислоты и глицерина представляют собой одно или более из одного или более фармацевтических смазывающих веществ (д), где натрия стеарилфумарат и/или один или более сложных эфиров бегеновой кислоты и глицерина составляют от 30 до 100% масс. одного или более фармацевтических смазывающих веществ (д).

В другом воплощении упомянутый выше диапазон составляет от 40 до 100% масс.

В другом воплощении упомянутый выше диапазон составляет от 50 до 100% масс.

В другом воплощении упомянутый выше диапазон составляет от 60 до 100% масс.

В другом воплощении упомянутый выше диапазон составляет от 70 до 100% масс.

В другом воплощении упомянутый выше диапазон составляет от 80 до 100% масс.

В другом воплощении упомянутый выше диапазон составляет от 90 до 100% масс.

В другом воплощении одно или более фармацевтических смазывающих веществ (д) состоят из натрия стеарилфумарата и/или одного или более сложных эфиров бегеновой кислоты и глицерина или их смеси.

В другом воплощении одно или более фармацевтических смазывающих веществ (д) состоят из натрия стеарилфумарата, глицерил дибегената, глицерил бегената, трибегенина или любой их смеси.

В одном воплощении одно или более фармацевтических смазывающих веществ (д) содержат натрия стеарилфумарат.

В одном воплощении натрия стеарилфумарат представляет собой одно из одного или более фармацевтических смазывающих веществ (д), где натрия стеарилфумарат составляет от 30 до 100% масс. от массы одного или более фармацевтических смазывающих веществ (д).

В другом воплощении упомянутый выше диапазон составляет от 40 до 100% масс.

В другом воплощении упомянутый выше диапазон составляет от 50 до 100% масс.

В другом воплощении упомянутый выше диапазон составляет от 60 до 100% масс.

В другом воплощении упомянутый выше диапазон составляет от 70 до 100% масс.

В другом воплощении упомянутый выше диапазон составляет от 80 до 100% масс.

В другом воплощении упомянутый выше диапазон составляет от 90 до 100% масс.

В другом воплощении одно или более фармацевтических смазывающих веществ (д) состоят из натрия стеарилфумарата.

В одном воплощении одно или более фармацевтических смазывающих веществ (д) содержат один или более сложных эфиров бегеновой кислоты и глицерина (то есть один или более из глицерил дибегената, трибегенина и глицерил бегената).

В одном воплощении один или более сложных эфиров бегеновой кислоты и глицерина представляют собой одно или более из одного или более фармацевтических смазывающих веществ (д), где один или более сложных эфиров бегеновой кислоты и глицерина составляют от 30 до 100% масс. одного или более фармацевтических смазывающих веществ (д).

В другом воплощении упомянутый выше диапазон составляет от 40 до 100% масс.

В другом воплощении упомянутый выше диапазон составляет от 50 до 100% масс.

В другом воплощении упомянутый выше диапазон составляет от 60 до 100% масс.

В другом воплощении упомянутый выше диапазон составляет от 70 до 100% масс.

В другом воплощении упомянутый выше диапазон составляет от 80 до 100% масс.

В другом воплощении упомянутый выше диапазон составляет от 90 до 100% масс.

В другом воплощении одно или более фармацевтических смазывающих веществ (д) состоит из одного или более сложных эфиров бегеновой кислоты и глицерина.

В одном воплощении одно или более фармацевтических смазывающих веществ (д) содержит глицерил дибегенат.

В одном воплощении одно или более фармацевтических смазывающих веществ (д) содержит один или более сложных эфиров бегеновой кислоты и глицерина.

В одном воплощении один или более сложных эфиров бегеновой кислоты и глицерина представляют собой одно или более из одного или более фармацевтических смазывающих веществ (д), где один или более сложных эфиров бегеновой кислоты и глицерина составляют от 30 до 100% масс. одного или более фармацевтических смазывающих веществ (д).

В другом воплощении упомянутый выше диапазон составляет от 40 до 100% масс.

В другом воплощении упомянутый выше диапазон составляет от 50 до 100% масс.

В другом воплощении упомянутый выше диапазон составляет от 60 до 100% масс.

В другом воплощении упомянутый выше диапазон составляет от 70 до 100% масс.

В другом воплощении упомянутый выше диапазон составляет от 80 до 100% масс.

В другом воплощении упомянутый выше диапазон составляет от 90 до 100% масс.

В другом воплощении одно или более фармацевтических смазывающих веществ (д) состоят из одного или более сложных эфиров бегеновой кислоты и глицерина.

Объяснение

В этом описании изобретения слово “содержащий” описывает компоненты, которые должны присутствовать, но допускает возможность того, что другие неуказанные компоненты также могут присутствовать в рамках значимого термина.

В этом описании изобретения слово “состоящий” описывает компоненты по изобретению, которые должны присутствовать, но не допускает возможность того, что другие неуказанные дополнительные компоненты также могут присутствовать в рамках значимого термина.

Таким образом, например, в первом аспекте изобретения, как определено выше в данном описании изобретения, где используется “содержащий”, тот факт, что $(a)+(b)+(v)+(g)+(d)=100$, не препятствует другим неуказанным фармацевтически значимым компонентам присутствовать в фармацевтической композиции. Такие дополнительные компоненты могут включать, например, фармацевтически приемлемый краситель или другие фармацевтически приемлемые вещества, которые могут быть включены в качестве части покрытия для таблетки.

Специалисту будет ясно, что некоторые фармацевтические эксципиенты можно использовать в форме ангидрида или в виде одной или более гидратированных форм. Например, лактозу можно использовать в виде безводной формы или в виде моногидрата. Аналогичным образом, двухосновный фосфат кальция можно использовать в виде ангидридной формы или в виде дигидратной формы. В этом описании изобретения, когда уровень

гидратации любых фармацевтических эксципиентов не оговаривается явно, следует интерпретировать, так, что посредством термина охватываются любой и все обычные уровни гидратации. Поэтому “лактоза” (без дополнительной характеристики) включает моногидрат лактозы, лактозу в ангидридной форме и их смеси. Подобным образом, специалисту будет ясно, что кальция фосфат можно использовать в двухосновной форме или в трехосновной форме. В этом описании изобретения “фосфат кальция” (без дополнительной характеристики) включает двухосновную форму, трехосновную форму и их смеси.

Фармацевтическая композиция и фармацевтическая таблетка

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению предназначена для формирования в фармацевтические таблетки, подходящие для перорального введения человеку. Это может быть достигнуто посредством процесса сухого смешивания/прямого прессования, как описано более подробно в экспериментальном разделе ниже.

Таким образом, в одном аспекте предложена фармацевтическая таблетка, содержащая фармацевтическую композицию, как определено в данном описании изобретения.

В одном воплощении предложена фармацевтическая таблетка, включающая ядро таблетки, содержащее фармацевтическую композицию, как определено в данном описании изобретения, и где ядро таблетки имеет покрытие. В одном воплощении покрытие представляет собой пленочное покрытие.

Когда таблетка имеет пленочное покрытие, оно может быть нанесено с использованием обычных способов. Покрытие можно использовать для получения защиты от, например, попадания влаги или деградации под действием света, для окрашивания композиции, или для модификации или контроля за высвобождением агента из композиции.

Подходящие покрытия, такие как пленочные покрытия, которые можно наносить на композицию согласно изобретению, содержат пленкообразующий агент, например сахар или, более конкретно, пленкообразующий полимер. Подходящие сахарные покрытия хорошо известны и содержат, например, сахарозу или лактозу. Подходящие пленкообразующие агенты включают, например, пленкообразующие полимеры, такие как эфиры целлюлозы, сложные эфиры и смешанные эфиры и сложные эфиры, включая сложные

эфиры водорастворимых эфиров целлюлозы, например гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксипропилэтилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, метилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозы ацетат-сукцинат или гидроксипропилметилцеллюлозы фталат; пленкообразующие акриловые полимеры, например сополимеры метакрилат-метилметакрилат; и пленкообразующие виниловые полимеры, например поливиниловые спирты или поливинилацетат фталат. Соответствующим образом пленкообразующий полимер представляет собой водорастворимый пленкообразующий полимер, особенно водорастворимый эфир целлюлозы, например гидроксипропилметилцеллюлозу (особенно гидроксипропилметилцеллюлозу с динамической вязкостью от 2 до 18 сП (измеренной в 2% масс./об. растворе при 20°C) и выбирается из, например сортов 1828, 2208, 2906 и особенно 2910, как определено в данном описании изобретения выше). Количество используемого пленкообразующего агента будет зависеть от желательных свойств пленочного покрытия. Как правило, пленкообразующий агент присутствует в количестве от 40 до 90% исходя из массы пленочного покрытия, например от 50 до 80% пленочного покрытия. Пленкообразующий агент обычно присутствует в количестве от 0,5 до 5%, соответствующим образом от 2,5 до 5%, исходя из массы композиции согласно изобретению.

Возможно пленочное покрытие содержит дополнительные компоненты, такие как пластификатор, красители, диспергирующие агенты и замутняющие агенты. Пластификаторы можно использовать для улучшения эластичности пленки и прочности и адгезивных свойств пленочного покрытия. Подходящие пластификаторы включают, например, глицерин, ацетилированные моноглицериды, сложные эфиры цитратов (например триэтилцитрат), пропиленгликоли, полиэтиленгликоли (например полиэтиленгликоли с молекулярной массой от 200 до 500, особенно 300), триацетин (глицерил триацетат), триглицериды (например касторовое масло) или сложные эфиры фталатов (например диэтилфталат). Как правило пластификатор, если используется, присутствует в количестве от 1 до 20%, например 5 до 15% масс. исходя из массы пленочного покрытия.

Подходящие замутняющие агенты и красители хорошо известны и включают, например, диоксид титана, оксиды железа (III) (например оксид железа).

Подходящие диспергирующие агенты включают, например, тальк.

В одном воплощении изобретения пленочное покрытие содержит

1) от 50 до 100 (соответствующим образом от 50 до 80 частей) водорастворимого эфира целлюлозы (подходящим образом гидроксипропилметилцеллюлозы, особенно гидроксипропилметилцеллюлозы с динамической вязкостью от 2 до 18 сП (измеренной в 2% масс./об. растворе при 20°C), например, сортов 2910, 1828, 2208 или 2906, как определено в данном описании изобретения выше, с динамической вязкостью от 5 до 7 сП);

2) от 0 до 25 (особенно от 5 до 20) частей пластификатора (подходящим образом полиэтиленгликоля, особенно полиэтиленгликоля с молекулярной массой от 200 до 500); и

3) от 0 до 50 (особенно от 0 до 30) частей в сумме замутняющих агентов (соответствующим образом диоксида титана), красителей (соответствующим образом оксида железа) и диспергирующих агентов;

где все части взяты по массе, и сумма частей (1)+(2)+(3) = 100.

Покрытие может содержать, например, от 0,5 до 10% масс. композиции, особенно от 1 до 6% и предпочтительно от 2,5 до 5%. Подходящие пленочные покрытия имеются в продаже в виде концентратов, которые могут быть разбавлены водой и возможно эфиром целлюлозы, таким как НРМС, и пластификатором, таким как полиэтиленгликоль, перед нанесением на композицию. Такие концентраты включают покрытия OpasprayTM от Colorcon, например OpasprayTM Brown M-1-25092 и OpasprayTM Yellow M-1-22842.

В одном воплощении пленочное покрытие содержит водорастворимый эфир целлюлозы и/или сложный водорастворимый эфир целлюлозы.

В одном воплощении пленочное покрытие содержит водорастворимый эфир целлюлозы.

В одном воплощении пленочное покрытие содержит гидроксипропилметилцеллюлозу.

В одном воплощении пленочное покрытие представляет собой покрытие на основе гидроксипропилметилцеллюлозы.

Один пример подходящего пленочного покрытия на основе гидроксипропилметилцеллюлозы имеется в продаже от Colorcon под товарным знаком "Opadry II", например "Opadry II бежевый".

В одном воплощении предложена фармацевтическая таблетка, состоящая из ядра таблетки, которое имеет пленочное покрытие; где ядро таблетки состоит из фармацевтической композиции, как определено здесь.

В любом пункте формулы изобретения, аспекте или воплощении изобретения, где упоминается «фармацевтическая композиция», также можно применять следующие воплощения, если в контексте не требуется иное, в целях получения дополнительных пунктов формулы изобретения, аспектов или воплощений:

В одном воплощении фармацевтическая композиция представляет собой композицию в виде фармацевтической таблетки (для перорального введения).

В одном воплощении фармацевтическая композиция по настоящему изобретению представляет собой композицию в виде фармацевтической таблетки, подходящей для перорального введения человеку.

В одном воплощении фармацевтическая композиция по настоящему изобретению представляет собой композицию в виде фармацевтической таблетки, подходящей для перорального введения человеку, страдающему раковым заболеванием [в частности, рак легкого, более конкретно немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), например EGFRM+ NSCLC].

В одном воплощении фармацевтическая композиция по настоящему изобретению представляет собой композицию в виде фармацевтической таблетки, подходящей для перорального введения человеку, у которого немелкоклеточный рак легкого EGFRM+ и T790M+.

В любом пункте формулы изобретения, аспекте или воплощении изобретения, где упоминается «фармацевтическая таблетка», также можно применять следующие воплощения с целью получения дополнительных пунктов формулы изобретения, аспектов или воплощений:

В одном воплощении фармацевтическая таблетка имеет массу в диапазоне от 25 до 1500 мг.

В одном воплощении фармацевтическая таблетка имеет массу в диапазоне от 30 до 1200 мг.

В одном воплощении фармацевтическая таблетка имеет массу в диапазоне от 40 до 1000 мг.

В одном воплощении фармацевтическая таблетка имеет массу в диапазоне от 75 до 750 мг.

В любом пункте формулы изобретения, аспекте или воплощении изобретения, где упоминается «фармацевтическая композиция» или «фармацевтическая таблетка», также можно применять следующие воплощения с целью получения дополнительных пунктов формулы изобретения, аспектов или воплощений:

В одном воплощении суммарная масса компонентов (а), (б), (в), (г) и (д), как определено в данном описании изобретения, больше или равна 75% всей массы фармацевтической композиции.

В одном воплощении суммарная масса компонентов (а), (б), (в), (г) и (д), как определено в данном описании изобретения, больше или равна 75% всей массы фармацевтической таблетки.

В одном воплощении суммарная масса компонентов (а), (б), (в), (г) и (д), как определено в данном описании изобретения, больше или равна 85% всей массы фармацевтической композиции.

В одном воплощении суммарная масса компонентов (а), (б), (в), (г) и (е), как определено в данном описании изобретения, больше или равна 85% всей массы фармацевтической таблетки.

В одном воплощении суммарная масса компонентов (а), (б), (в), (г) и (е), как определено в данном описании изобретения, больше или равна 90% всей массы фармацевтической композиции.

В одном воплощении суммарная масса компонентов (а), (б), (в), (г) и (е), как определено в данном описании изобретения, больше или равна 90% всей массы фармацевтической таблетки.

В одном воплощении суммарная масса компонентов (а), (б), (в), (г) и (е), как определено в данном описании изобретения, больше или равна 95% всей массы фармацевтической композиции.

В одном воплощении суммарная масса компонентов (а), (б), (в), (г) и (е), как определено в данном описании изобретения, больше или равна 95% всей массы фармацевтической таблетки.

В одном воплощении суммарная масса компонентов (а), (б), (в), (г) и (д), как определено в данном описании изобретения, больше или равна 97,5% всей массы фармацевтической композиции.

В одном воплощении суммарная масса компонентов (а), (б), (в), (г) и (е), как определено в данном описании изобретения, больше или равна 97,5% всей массы фармацевтической таблетки.

В еще одном аспекте изобретения предложено применение фармацевтической композиции, как определено в данном описании изобретения, для изготовления лекарственного средства.

В одном воплощении предложено применение фармацевтической композиции, как определено в данном описании изобретения, для изготовления лекарственного средства для лечения рака.

В одном аспекте изобретения предложена фармацевтическая композиция, как определено в данном описании изобретения, для применения в качестве лекарственного средства.

В одном воплощении предложена фармацевтическая таблетка, как определено в данном описании изобретения, для применения в качестве лекарственного средства.

В одном воплощении предложена фармацевтическая композиция, как определено в данном описании изобретения, для применения в лечении рака.

В одном воплощении предложена фармацевтическая таблетка, как определено в данном описании изобретения, для применения в лечении рака.

В одном аспекте изобретения предложен способ лечения рака у пациента, нуждающегося в этом, включающий пероральное введение эффективного количества фармацевтической композиции, как определено в данном описании изобретения, пациенту.

В одном воплощении пациент представляет собой теплокровное млекопитающее.

В другом воплощении пациент представляет собой пациента человека.

В другом воплощении пациент представляет собой взрослого пациента человека.

В одном воплощении предложен способ лечения рака у пациента, нуждающегося в этом, включающий пероральное введение эффективного

количества фармацевтических таблеток, как определено в данном описании изобретения, пациенту.

В любом аспекте, воплощении или пункте формулы изобретения, где в этом описании изобретения упоминается «рак», рак может быть дополнительно определен согласно воплощениям, перечисленным ниже, если такое определение не будет неуместным в конкретном контексте:

В одном воплощении рак представляет собой рак легкого.

В одном воплощении рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого.

В одном воплощении рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого с положительной EGFR-мутацией.

В одном воплощении рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого T790M+.

В одном воплощении рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого EGFRM+ и T790M+.

Дополнительные воплощения изобретения

В этом описании изобретения предполагается, что сколько угодно ограничений диапазонов, воплощений, аспектов или пунктов формулы изобретения, как определено в данном описании изобретения выше или ниже, можно комбинировать вместе (если контекст не предусматривает, что данная комбинация может быть неуместной) с целью получения дополнительных воплощений и пунктов формулы изобретения. Например, такие комбинации можно объединять с получением еще одних воплощений, как определено ниже.

В одном воплощении предложена фармацевтическая композиция содержащая:

- а) от 2 до 70 частей Агента;
- б) от 5 до 96 частей двух или более фармацевтических разбавителей;
- в) от 0 до 15 частей одного или более фармацевтических разрыхлителей;
- г) от 0 до 1,5 частей одного или более фармацевтических солюбилизирующих агентов; и
- д) от 0,5 до 3 частей одного или более фармацевтических смазывающих веществ;

где все части представляют собой массовые части, и сумма частей $(a)+(б)+(в)+(г)+(д)=100$;

где один из двух или более фармацевтических разбавителей представляет собой микрокристаллическую целлюлозу, где микрокристаллическая целлюлоза составляет от 7 до 30% масс. от массы двух или более фармацевтических разбавителей (б).

В одном воплощении предложена фармацевтическая композиция, содержащая:

- а) от 2 до 70 частей Агента;
- б) от 5 до 96 частей двух или более фармацевтических разбавителей;
- в) от 0 до 15 частей одного или более фармацевтических разрыхлителей;
- г) от 0 до 1,5 частей одного или более фармацевтических солюбилизирующих агентов; и

д) от 0,5 до 3 частей одного или более фармацевтических смазывающих веществ;

где все части представляют собой массовые части, и сумма частей $(а)+(б)+(в)+(г)+(д)=100$;

где один из двух или более фармацевтических разбавителей представляет собой микрокристаллическую целлюлозу, где микрокристаллическая целлюлоза составляет от 7 до 30% масс. от массы двух или более фармацевтических разбавителей (б); и где один или более фармацевтических смазывающих веществ (д) содержит натрия стеарилфумарат и/или один или более сложных эфиров бегеновой кислоты и глицерина.

В одном воплощении предложена фармацевтическая композиция, содержащая:

- а) от 2 до 70 частей Агента;
- б) от 5 до 96 частей двух или более фармацевтических разбавителей;
- в) от 2 до 15 частей одного или более фармацевтических разрыхлителей;
- г) от 0 до 1,5 частей одного или более фармацевтических солюбилизирующих агентов; и

д) от 0,5 до 3 частей одного или более фармацевтических смазывающих веществ;

где все части представляют собой массовые части, и сумма частей $(а)+(б)+(в)+(г)+(д)=100$;

где один из двух или более фармацевтических разбавителей представляет собой микрокристаллическую целлюлозу, где микрокристаллическая целлюлоза составляет от 7 до 30% масс. от массы двух или более фармацевтических разбавителей (б).

В одном воплощении предложена фармацевтическая композиция, содержащая:

- а) от 2 до 70 частей Агента;
- б) от 5 до 96 частей двух или более фармацевтических разбавителей;
- в) от 2 до 15 частей одного или более фармацевтических разрыхлителей;
- г) от 0 до 0,75 частей одного или более фармацевтических солюбилизирующих агентов; и
- д) от 0,5 до 3 частей одного или более фармацевтических смазывающих веществ;

где все части представляют собой массовые части, и сумма частей $(a)+(б)+(в)+(г)+(д)=100$;

где один из двух или более фармацевтических разбавителей представляет собой микрокристаллическую целлюлозу, где микрокристаллическая целлюлоза составляет от 7 до 30% масс. от массы двух или более фармацевтических разбавителей (б).

В одном воплощении предложена фармацевтическая композиция, содержащая:

- а) от 5 до 50 частей Агента;
- б) от 5 до 96 частей двух или более фармацевтических разбавителей;
- в) от 2 до 15 частей одного или более фармацевтических разрыхлителей;
- г) от 0 до 0,75 частей одного или более фармацевтических солюбилизирующих агентов; и
- д) от 0,5 до 3 частей одного или более фармацевтических смазывающих веществ;

где все части представляют собой массовые части, и сумма частей $(a)+(б)+(в)+(г)+(д)=100$;

где один из двух или более фармацевтических разбавителей представляет собой микрокристаллическую целлюлозу, где микрокристаллическая целлюлоза составляет от 7 до 30% масс. от массы двух или более фармацевтических разбавителей (б).

В одном воплощении предложена фармацевтическая композиция, содержащая:

- а) от 5 до 50 частей Агента;
- б) от 55 до 85 частей двух или более фармацевтических разбавителей;
- в) от 2 до 15 частей одного или более фармацевтических разрыхлителей;
- г) от 0 до 0,75 частей одного или более фармацевтических солюбилизирующих агентов; и
- д) от 0,5 до 3 частей одного или более фармацевтических смазывающих веществ;

где все части представляют собой массовые части, и сумма частей $(a)+(б)+(в)+(г)+(д)=100$;

где один из двух или более фармацевтических разбавителей представляет собой микрокристаллическую целлюлозу, где микрокристаллическая целлюлоза составляет от 7 до 30% масс. от массы двух или более фармацевтических разбавителей (б).

В одном воплощении предложена фармацевтическая композиция, содержащая:

- а) от 5 до 50 частей Агента;
- б) от 5 до 96 частей двух или более фармацевтических разбавителей;
- в) от 2 до 15 частей одного или более фармацевтических разрыхлителей;
- г) от 0 до 0,75 частей одного или более фармацевтических солюбилизирующих агентов; и
- д) от 0,5 до 3 частей одного или более фармацевтических смазывающих веществ;

где все части представляют собой массовые части, и сумма частей $(a)+(б)+(в)+(г)+(д)=100$;

где один из двух или более фармацевтических разбавителей представляет собой микрокристаллическую целлюлозу, где микрокристаллическая целлюлоза составляет от 7 до 30% масс. от массы двух или более фармацевтических разбавителей (б); и где один или более фармацевтических разрыхлителей (в) содержит гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения.

В одном воплощении предложена фармацевтическая композиция, содержащая:

- а) от 5 до 50 частей Агента;
- б) от 5 до 96 частей двух или более фармацевтических разбавителей;
- в) от 2 до 15 частей одного или более фармацевтических разрыхлителей;
- г) от 0 до 0,75 частей одного или более фармацевтических солюбилизирующих агентов; и
- д) от 0,5 до 3 частей одного или более фармацевтических смазывающих веществ;

где все части представляют собой массовые части, и сумма частей $(a)+(б)+(в)+(г)+(д)=100$;

где один из двух или более фармацевтических разбавителей представляет собой микрокристаллическую целлюлозу, где микрокристаллическая целлюлоза составляет от 7 до 30% масс. от массы двух или более фармацевтических разбавителей (б); и где один или более фармацевтических разрыхлителей (в) содержит гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения; и где один или более фармацевтических смазывающих веществ (д) содержит натрия стеарилфумарат и/или один или более сложных эфиров бегеновой кислоты и глицерина.

В одном воплощении предложена фармацевтическая композиция, содержащая:

- а) от 5 до 50 частей Агента;
- б) от 55 до 85 частей двух или более фармацевтических разбавителей;
- в) от 2 до 15 частей one или более фармацевтических разрыхлителей;
- г) от 0 до 0,75 частей одного или более фармацевтических солюбилизирующих агентов; и
- д) от 0,5 до 3 частей одного или более фармацевтических смазывающих веществ;

где все части представляют собой массовые части, и сумма частей $(a)+(б)+(в)+(г)+(д)=100$;

где один из двух или более фармацевтических разбавителей представляет собой микрокристаллическую целлюлозу, где микрокристаллическая целлюлоза составляет от 7 до 30% масс. от массы двух или более фармацевтических разбавителей (б); и где один или более фармацевтических разрыхлителей (в) содержит гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения.

В одном воплощении предложена фармацевтическая композиция, содержащая:

- а) от 5 до 50 частей Агента;
- б) от 55 до 85 частей двух или более фармацевтических разбавителей;
- в) от 2 до 15 частей одного или более фармацевтических разрыхлителей;
- г) от 0 до 0,75 частей одного или более фармацевтических солюбилизующих агентов; и
- д) от 0,5 до 3 частей одного или более фармацевтических смазывающих веществ;

где все части представляют собой массовые части, и сумма частей $(а)+(б)+(в)+(г)+(д)=100$;

где один из двух или более фармацевтических разбавителей представляет собой микрокристаллическую целлюлозу, где микрокристаллическая целлюлоза составляет от 7 до 30% масс. от массы двух или более фармацевтических разбавителей (б); и где один или более фармацевтических разрыхлителей (в) содержит гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения, и где одно или более фармацевтических смазывающих веществ (д) содержит натрия стеарилфумарат и/или один или более сложных эфиров бегеновой кислоты и глицерина.

В одном воплощении предложена фармацевтическая композиция, содержащая:

- а) от 5 до 50 частей Агента;
- б) от 5 до 96 частей двух или более фармацевтических разбавителей;
- в) от 2 до 15 частей одного или более фармацевтических разрыхлителей;
- г) от 0 до 0,75 частей одного или более фармацевтических солюбилизующих агентов; и
- д) от 0,5 до 3 частей одного или более фармацевтических смазывающих веществ;

где все части представляют собой массовые части, и сумма частей $(а)+(б)+(в)+(г)+(д)=100$;

где один из двух или более фармацевтических разбавителей представляет собой микрокристаллическую целлюлозу, где микрокристаллическая целлюлоза составляет от 7 до 30% масс. от массы двух

или более фармацевтических разбавителей (б); где Агент представляет собой мезилатную соль AZD9291.

В одном воплощении предложена фармацевтическая композиция, содержащая:

- а) от 5 до 50 частей Агента;
- б) от 5 до 96 частей двух или более фармацевтических разбавителей;
- в) от 2 до 15 частей одного или более фармацевтических разрыхлителей;
- г) от 0 до 0,75 частей одного или более фармацевтических солюбилизующих агентов; и
- д) от 0,5 до 3 частей одного или более фармацевтических смазывающих веществ;

где все части представляют собой массовые части, и сумма частей $(a)+(b)+(v)+(r)+(d)=100$;

где один из двух или более фармацевтических разбавителей представляет собой микрокристаллическую целлюлозу, где микрокристаллическая целлюлоза составляет от 7 до 30% масс. от массы двух или более фармацевтических разбавителей (б), и где в дополнение к микрокристаллической целлюлозе другой(ие) фармацевтический(е) разбавитель(и) из двух или более фармацевтических разбавителей выбраны из ацетатцеллюлозы, эритрита, этилцеллюлозы, фруктозы, инулина, изомальта, лактата, лактозы, мальтита, мальтодекстрина, мальтозы, маннита, полидекстрозы, полиэтиленгликоля, пуллулана, симетикона, хлорида натрия, сорбита, крахмала, сахарозы, трегалозы и ксилита; и где один или более фармацевтических разрыхлителей (в) содержит гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения, и где одно или более фармацевтических смазывающих веществ (д) содержит натрия стеарилфумарат и/или один или более сложных эфиров бегеновой кислоты и глицерина; и где агент представляет собой мезилатную соль AZD9291.

В одном воплощении предложена фармацевтическая композиция, содержащая:

- а) от 5 до 50 частей Агента;
- б) от 5 до 96 частей двух или более фармацевтических разбавителей;
- в) от 2 до 15 частей одного или более фармацевтических разрыхлителей;

г) от 0 до 0,75 частей одного или более фармацевтических солюбилизующих агентов; и

д) от 0,5 до 3 частей одного или более фармацевтических смазывающих веществ;

где все части представляют собой массовые части, и сумма частей $(a)+(b)+(v)+(r)+(d)=100$;

где один из двух или более фармацевтических разбавителей представляет собой микрокристаллическую целлюлозу, где микрокристаллическая целлюлоза составляет от 7 до 30% масс. от массы двух или более фармацевтических разбавителей (б); где Агент представляет собой мезилатную соль AZD9291, и где в дополнение к микрокристаллической целлюлозе другой(ие) фармацевтический(е) разбавитель(и) из двух или более фармацевтических разбавителей выбирают из ацетатцеллюлозы, эритрита, этилцеллюлозы, фруктозы, инулина, изомальта, лактита, лактозы, мальтита, мальтодекстрина, мальтозы, маннита, полидекстрозы, полиэтиленгликоля, пуллулана, симетикона, хлорида натрия, сорбита, крахмала, сахарозы, трегалозы и ксилита.

Перечень Фигур

На **Фиг. 1** до **6** показаны данные о растворимости, которые получали, используя методику Фармакопеи США, которая описана ниже в экспериментальном разделе.

Фиг. 1: Профиль растворимости для Примеров 1-5 (pH 6,8)

Фиг. 2: Профиль растворимости для Примеров 6A, 6B, 6C и 6D (pH 6,8)

Фиг. 3: Профиль увеличенной растворимости для Примеров 6A, 6B, 6C и 6D (pH 6,8)

Фиг. 4: Профиль растворимости для Примеров 7A, 7B, 8A и 8B (pH 6,8)

Фиг. 5: Профиль растворимости для Примеров 9 (80 мг, pH 6,8)

Фиг. 6: Профиль растворимости для Примеров 9 (pH 1,3)

Экспериментальные данные

Тесты на растворение

Растворение, описанное здесь, выполняли согласно общей методике Фармакопеи США с использованием Apparatus II (с мешалкой), либо с помощью 900 мл фосфатного буфера pH 6,8 (50 мм NaH_2PO_4), либо со средой pH 1,3 (2 г/л NaCl, отрегулированный до pH 1,3 с помощью либо HCl, либо NaOH) при

температуре 37°C. Образцы по 10 мл среды для растворения отбирали в 7,5, 15, 20, 30, 45 и 60 минут, фильтровали через шприцевой фильтр со стекловолокном (стекловолокно GxP Acrodisc артикул 4529 или эквивалент), отбрасывая первые 4 мл. Концентрацию лекарственного вещества в оставшемся растворе оценивали количественно посредством УФ-анализа при длине волны 335 нм (pH 6,8) или 270 нм (pH 1,3) в сравнении со стандартным раствором. Как правило, результаты растворения, раскрытые в этом описании изобретения, основаны на среднем значении трех повторных тестов.

Вещества, используемые в Примерах

Вещества, используемые в Примерах, описанных ниже, показаны в таблице ниже:

Вещество	Сорт	Поставщик
Микрокристаллическая целлюлоза,	Avicel™ PH-102	FMC Biopolymer (Ireland)
Сложный эфир бегеновой кислоты и глицерина	Compitrol 888 ATO [#]	Gattefosse S.A. (France)
Лактозы моногидрат	Pharmatose 450M	DFE Pharma (Germany)
Гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения	LH-31	Shin Etsu Chemical Co. Ltd. (Japan)
Стеарат магния	NF Non Bovine	Mallinckrodt (USA)
Маннит	Pearlitol 200SD	Roquette Freres S.A. (France)
Натрия лаурил сульфат (Натрия додецил сульфат)	Kolliphor	BASF / Cognis (Germany)
Натрия крахмал гликолят	Glycolys LV	Roquette Freres S.A. (France)
Натрия стеарилфумарат	Pruv	JRS Pharma (Germany)

[#]Compitrol 888 ATO описан в виде смеси сложных эфиров глицерина, включая глицерил дибегенат, трибегенина и глицерил бегенат.

Сравнительный Пример 1 – Композиция «смесь в капсуле»

AZD9291 мезилат смешивали с микрокристаллической целлюлозой в соотношении 1:2 по массе и загружали в непрозрачные белые капсулы из HPMC размера 0 так, чтобы каждая капсула содержала эквивалент 20 мг свободного основания AZD9291. Количественный состав этой композиции «смесь в капсуле» показан в таблице ниже:

Компоненты	Количества		
	(грамм на партию)	(мг/капсула)	(% масс.)
AZD9291 мезилат	26,20	23,80 ^a	29,75
Микрокристаллическая целлюлоза	61,80	56,20	70,25

Всего	88,00	80,00	100,00
--------------	--------------	--------------	---------------

^a Эквивалентно 20 мг свободного основания AZD9291

Пример 2

Эту композицию в виде таблетки изготавливали, используя способ сухого смешивания/прямого прессования. AZD9291 мезилат смешивали в сухом виде с эксципиентами, перечисленными в таблице ниже (исключая стеарат магния), используя блендер Turbula T2, со скоростью 28 об/мин в течение 30 минут. Стеарат магния добавляли к смеси, и смешивание продолжали в течение дополнительных 5 минут со скоростью 28 об/мин. Сухую смесь прессовали с формированием 200 мг таблеток, используя таблеточный мини-пресс Riva с одной установкой, оснащенной 8 мм круглыми пуансонами с вогнутыми прессующими поверхностями. Количественный состав этой композиции в виде таблетки показан в таблице ниже:

Компоненты	Количества			Функция
	(грамм на партию)	(мг/таблетка)	(% масс.)	
AZD9291 мезилат	8,93	23,80 ^a	11,90	Лекарственное вещество
Лактозы моногидрат	45,50	121,28	60,64	Разбавитель
Микрокристаллическая целлюлозы	15,00	39,98	19,99	Разбавитель
Натрия крахмал гликолят	3,75	10,00	5,00	Разрыхлитель
Магния стеарат	0,75	2,00	1,00	Смазывающее вещество
Натрия лаурил сульфат	1,13	2,94	1,47	Солубилизирующий Агент
Всего	75,06	200,00	100,00	

^a Эквивалентно 20 мг свободного основания AZD9291

Пример 3

Эту композицию в виде таблетки изготавливали, используя способ, описанный выше для Примера 2. Количественный состав этой композиции в виде таблетки показан в таблице ниже:

Компоненты	Количества			Функция
	(грамм на партию)	(мг/таблетка)	(% масс.)	

AZD9291 мезилат	11,90	23,80 ^a	11,90	Лекарственное вещество
Маннит	62,10	124,20	62,10	Разбавитель
Микrokристаллическая целлюлоза	20,00	40,00	20,00	Разбавитель
Натрия крахмал гликолят	5,00	10,00	5,00	Разрыхлитель
Стеарат магния	1,00	2,00	1,00	Смазывающее вещество
Всего	100,00	200,00	100,00	

^a Эквивалентно 20 мг свободного основания AZD9291

Пример 4

Эту композицию в виде таблетки изготавливали, используя способ, описанный выше для Примера 2. Количественный состав этой композиции в виде таблетки показан в таблице ниже:

Компоненты	Количества			Функция
	(грамм на партию)	(мг/таблетка)	(% масс.)	
AZD9291 мезилат	11,90	23,80 ^a	11,90	Лекарственное вещество
Маннит	62,10	124,20	62,10	Разбавитель
Микrokристаллическая целлюлоза	20,00	40,00	20,00	Разбавитель
Гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения	5,00	10,00	5,00	Разрыхлитель
Стеарат магния	1,00	2,00	1,00	Смазывающее вещество
Всего	100,00	200,00	100,00	

^a Эквивалентно 20 мг свободного основания AZD9291

Пример 5

Эту композицию в виде таблетки изготавливали, используя способ, описанный выше для Примера 2. Количественный состав этой композиции в виде таблетки показан в таблице ниже:

Компоненты	Количества			Функция
	(грамм на партию)	(мг/таблетка)	(% масс.)	
AZD9291 мезилат	11,90	23,80 ^a	11,90	Лекарственное

				вещество
Маннит	62,10	124,20	62,10	Разбавитель
Микрокристаллическая целлюлоза	20,00	40,00	20,00	Разбавитель
Гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения	5,00	10,00	5,00	Разрыхлитель
Натрия стеарилфумарат	1,00	2,00	1,00	Смазывающее вещество
Всего	100,00	200,00	100,00	

^a Эквивалентно 20 мг свободного основания AZD9291

Пример 6А

Эту композицию в виде таблетки изготавливали, используя способ сухого смешивания/вальцевания с использованием веществ, перечисленных в таблице ниже. AZD9291 мезилат, маннит, микрокристаллическую целлюлозу и гидроксипропилцеллюлозу сначала смешивали, используя блендер Turbula T2, со скоростью 28 об/мин в течение 30 минут. Добавляли часть натрия стеарилфумарата (0,5% от массы партии), и смешивание продолжали, используя те же самые параметры, в течение дополнительных 5 минут. Смесь вальцевали, используя роликовый пресс с горизонтальным расположением роликов Alexanderwerk, с давлением между роликами 40 бар (4 МПа), размером зазора 2 мм, скоростью роликов 10,1 – 10,2 об/мин (25 мм ролики) и со скоростью вращения шнека 22,4 – 22,9 об/мин. Полученную ленту измельчали, используя Comil U3, со скоростью гранулятора 100 об/мин и с размером сита 1,27 мм. Полученные гранулы возвращали в блендер Turbula T2, добавляли оставшийся натрия стеарилфумарат, и смешивание продолжали со скоростью 28 об/мин в течение 5 минут. Эту сухую смесь прессовали с формированием 500 мг таблеток, используя классический роторный пресс Riva, оснащенный 14,5 x 7,25 мм пуансонами.

Компоненты	Количества			Функция
	(грамм на партию)	(мг/таблетка)	(% масс.)	
AZD9291 мезилат	9,52	95,36	19,07	Лекарственное вещество
Маннит	32,48	324,64	64,93	Разбавитель
Микрокристаллическая целлюлоза	5,00	50,00	10,00	Разбавитель

Гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения	2,50	25,00	5,00	Разрыхлитель
Натрия стеарилфумарат	0,50	5,00	1,00	Смазывающее вещество
Всего	50,00	500,00	100,00	

Пример 6В

Эту композицию в виде таблетки изготавливали, используя способ сухого смешивания/вальцевания, используя вещества, перечисленные в таблице ниже. AZD9291 мезилат, маннит, микрокристаллическую целлюлозу и гидроксипропилцеллюлозу сначала смешивали, используя блендер Turbula T2, со скоростью 28 об/мин в течение 30 минут. Добавляли часть сложных эфиров бегеновой кислоты и глицерина (0,5% от массы партии), и смешивание продолжали, используя те же самые параметры, в течение дополнительных 5 минут. Смесь вальцевали, используя роликовый пресс с горизонтальным расположением роликов Alexanderwerk, с давлением между роликами 40 бар (4 МПа), размером зазора 2 мм, скоростью роликов 10,1 – 10,2 об/мин (25 мм ролики) и скоростью вращения шнека 22,4 – 22,9 об/мин. Полученную ленту измельчали, используя Comil U3, со скоростью гранулятора 100 об/мин и размером сита 1,27 мм. Полученные гранулы возвращали в блендер Turbula T2, добавляли оставшиеся сложные эфиры бегеновой кислоты и глицерина, и смешивание продолжали со скоростью 28 об/мин в течение 5 минут. Эту сухую смесь прессовали с формированием 200 мг таблеток, используя пресс с горизонтальным расположением роликов Riva, оснащенный 7 мм пуансонами с вогнутыми прессующими поверхностями.

Компоненты	Количества			Функция
	(грамм на партию)	(мг/таблетка)	(% масс.)	
AZD9291 мезилат	9,52	38,08	19,04	Лекарственное вещество
Маннит	32,48	129,92	64,96	Разбавитель
Микрокристаллическая целлюлоза	5,00	20,00	10,00	Разбавитель
Гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения	2,50	10,00	5,00	Разрыхлитель

Сложные эфиры бегеновой кислоты и глицерина	0,50	2,00	1,00	Смазывающее вещество
Всего	50,00	200,00	100,00	

Пример 6С

Эту композицию в виде таблетки изготавливали, используя способ сухого смешивания/вальцевания, используя вещества, перечисленные в таблице ниже. AZD9291 мезилат, маннит, микрокристаллическую целлюлозу и гидроксипропилцеллюлозу сначала смешивали, используя блендер Turbula T2, со скоростью 28 об/мин в течение 30 минут. Смесь вальцевали, используя роликовый пресс с горизонтальным расположением роликов Alexanderwerk, с давлением между роликами 40 бар (4МПа), размером зазора 2 мм, скоростью роликов 10,1 – 10,2 об/мин (25 мм ролики) и скоростью вращения шнека 22,4 – 22,9 об/мин. Полученную ленту измельчали, используя Comil U3, со скоростью гранулятора 100 об/мин и размером сита 1,27 мм. Эту сухую смесь прессовали с формированием 200 мг таблеток, используя пресс Riva в виде отдельного устройства, оснащенный 7 мм пуансонами с вогнутыми прессующими поверхностями.

Компоненты	Количества			Функция
	(грамм на партию)	(мг/таблетка)	(% масс.)	
AZD9291 мезилат	9,52	38,08	19,04	Лекарственное вещество
Маннит	32,98	131,92	65,96	Разбавитель
Микрокристаллическая целлюлоза	5,00	20,00	10,00	Разбавитель
Гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения	2,50	10,00	5,00	Разрыхлитель
Всего	50,00	200,00	100,00	

Пример 6D

Эту композицию в виде таблетки изготавливали с применением способа сухого смешивания/вальцевания, используя вещества, перечисленные в таблице ниже. AZD9291 мезилат, маннит, микрокристаллическую целлюлозу и гидроксипропилцеллюлозу сначала смешивали, используя блендер Turbula T2, со скоростью 28 об/мин в течение 30 минут. Добавляли часть натрия стеарилфумарата (0,5% от массы партии) и смешивание продолжали,

используя те же самые параметры, в течение дополнительных 5 минут. Смесь вальцевали, используя роликовый пресс с горизонтальным расположением роликов Alexanderwerk, с давлением между роликами 40 бар (МПа), размером зазора 2 мм, скоростью роликов 10,1 – 10,2 об/мин (25 мм ролики) и со скоростью вращения шнека 22,4 – 22,9 об/мин. Полученную ленту измельчали, используя Comil U3, со скоростью гранулятора 100 об/мин и размером сита 1,27 мм. Полученные гранулы возвращали в блендер Turbula T2, добавляли оставшийся натрия стеарилфумарат и смешивание продолжали со скоростью 28 об/мин в течение 5 минут. Эту сухую смесь прессовали с формированием 500 мг таблетки, используя классический роторный пресс Riva, оснащенный 14,5 x 7,25 мм пуансонами.

Компоненты	Количества			Функция
	(грамм на партию)	(мг/таблетка)	(% масс.)	
AZD9291 мезилат	26,20	94,25	18,85	Лекарственное вещество
Маннит	90,77	326,50	65,30	Разбавитель
Микрокристаллическая целлюлоза	13,76	49,50	9,90	Разбавитель
Гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения	5,50	19,80	3,96	Разрыхлитель
Натрия стеарилфумарат	2,77	9,95	1,99	Смазывающее вещество
Всего	139,00	500,00	100,00	

Пример 7А

Эту композицию в виде таблетки изготавливали с применением способа сухого смешивания/вальцевания, используя вещества, перечисленные в таблице ниже. AZD9291 мезилат, маннит, микрокристаллическую целлюлозу и гидроксипропилцеллюлозу сначала смешивали, используя блендер Turbula T2, со скоростью 28 об/мин в течение 30 минут. Добавляли часть натрия стеарилфумарата (0,5% от массы партии), и смешивание продолжали, используя те же самые параметры, в течение дополнительных 5 минут. Смесь вальцевали, используя роликовый пресс с горизонтальным расположением роликов Alexanderwerk, с давлением между роликами 40 бар (МПа), размером

зазора 2 мм, скоростью роликов 10,1 – 10,2 об/мин (25 мм ролики) и со скоростью вращения шнека 22,4 – 22,9 об/мин. Полученную ленту измельчали, используя Comil U3, со скоростью гранулятора 100 об/мин и размером сита 1,27 мм. Полученные гранулы возвращали в блендер Turbula T2, добавляли оставшийся натрия стеарилфумарат и смешивание продолжали со скоростью 28 об/мин в течение 5 минут. Эту сухую смесь прессовали с формированием 500 мг таблеток, используя классический роторный пресс Riva, оснащенный 14,5 x 7,25 мм пуансонами.

Компоненты	Количества			Функция
	(грамм на партию)	(мг/таблетка)	(% масс.)	
AZD9291 мезилат	9,53	95,36 ^a	19,07	Лекарственное вещество
Маннит	29,84	298,39	59,68	Разбавитель
Микrokристаллическая целлюлоза	7,50	75,00	15,00	Разбавитель
Гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения	2,50	25,00	5,00	Разрыхлитель
Натрия стеарилфумарат	0,63	6,25	1,25	Смазывающее вещество
Всего	50,00	500,00	100,00	

^a Эквивалентно 80 мг свободного основания AZD9291

Пример 7В

Эту композицию в виде таблетки изготавливали с применением способа сухого смешивания/вальцевания, используя вещества, перечисленные в таблице ниже. AZD9291 мезилат, маннит, микrokристаллическую целлюлозу и гидроксипропилцеллюлозу сначала смешивали, используя блендер Turbula T2, со скоростью 28 об/мин в течение 30 минут. Добавляли часть натрия стеарилфумарата (0,5% от массы партии), и смешивание продолжали, используя те же самые параметры, в течение дополнительных 5 минут. Смесь вальцевали, используя роликовый пресс с горизонтальным расположением роликов Alexanderwerk, с давлением между роликами 40 бар (4 МПа), размером зазора 2 мм, скоростью роликов 10,1 – 10,2 об/мин (25 мм ролики) и со скоростью вращения шнека 22,4 – 22,9 об/мин. Полученную ленту измельчали, используя Comil U3, со скоростью гранулятора 100 об/мин и размером сита 1,27

мм. Полученные гранулы возвращали в блендер Turbula T2, добавляли оставшийся натрия стеарилфумарат, и смешивание продолжали со скоростью 28 об/мин в течение 5 минут. Эту сухую смесь прессовали с формированием 500 мг таблеток, используя классический роторный пресс Riva, оснащенный 14,5 x 7,25 мм пуансонами.

Компоненты	Количества			Функция
	(г на партию)	(мг/таблетка)	(масс.%)	
AZD9291 мезилат	9,54	95,36 ^a	19,07	Лекарственное вещество
Маннит	32,34	323,39	64,68	Разбавитель
Микрокристаллическая целлюлоза	7,50	75,00	15,00	Разбавитель
Натрия стеарилфумарат	0,63	6,25	1,25	Смазывающее вещество
Всего	50,00	500,00	100,00	

^a Эквивалентно 80 мг свободного основания AZD9291

Пример 8А и 8В

Эти композиции в виде таблеток изготавливали с применением способа сухого смешивания/вальцевания, используя вещества, перечисленные в таблицах ниже. AZD9291 мезилат, маннит, микрокристаллическую целлюлозу и гидроксипропилцеллюлозу сначала смешивали, используя блендер Muller (барабан 25 литров), со скоростью 15 об/мин в течение 58 минут. Добавляли часть натрия стеарилфумарата (0,5% массы партии), и смешивание продолжали, используя те же самые параметры, в течение дополнительных 9,5 минут. Смесь вальцевали, используя роликовый пресс с горизонтальным расположением роликов Alexanderwerk, с давлением между роликами 40 бар (МПа), размером зазора 2 мм, скоростью роликов 10,1 – 10,2 об/мин (25 мм ролики) и со скоростью вращения шнека 22,4 – 22,9 об/мин. Полученную ленту измельчали, используя Comil U3, со скоростью гранулятора 100 об/мин и размером сита 1,27 мм. Полученные гранулы возвращали в блендер Muller, добавляли оставшийся натрия стеарилфумарат, и смешивание продолжали со скоростью 15 об/мин в течение 5 минут. Ядра таблеток прессовали, используя роторный пресс Riva Piccola, оснащенный 7 мм (20 мг дозировка) или 14,5 x 7,25 мм (80 мг дозировка) пуансонами, со скоростью револьверной головки 20 об/мин.

Полученные ядра таблеток покрывали патентованным пленочным покрытием (Opadry II бежевый, поставляемый Colorcon UK Ltd) с уровнем 4% от массы ядра, для получения покрытых таблеток с номинальной массой 130 мг (20 мг дозировка) и 520 мг (80 мг дозировка) для Примеров 8А и 8В, соответственно. Количественный состав ядра таблетки (до нанесения покрытия) Примера 8А показан в таблице ниже:

Компоненты	Количества			Функция
	(г на партию)	(мг/таблетка)	(масс.%)	
AZD9291 мезилат	448,19	23,84 ^a	19,07	Лекарственное вещество
Маннит	1402,43	74,60	59,68	Разбавитель
Микrokристаллическая целлюлоза	352,50	18,75	15,00	Разбавитель
Гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения	117,50	6,25	5,00	Разрыхлитель
Натрия стеарилфумарат	29,38	1,56	1,25	Смазывающее вещество
Всего	2350,00	125,00	100,00	

^a Эквивалентно 20 мг свободного основания AZD9291

Количественный состав ядра таблетки (до нанесения покрытия) Примера 8В показан в таблице ниже:

Компоненты	Количества			Функция
	(грамм на партию)	(мг/ таблетка)	(% масс.)	
AZD9291 мезилат	448,19	95,36 ^a	19,07	Лекарственное вещество
Маннит	1402,43	298,39	59,68	Разбавитель
Микrokристаллическая целлюлоза	352,50	75,00	15,00	Разбавитель
Гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения	117,50	25,00	5,000	Разрыхлитель
Натрия стеарилфумарат	29,38	6,25	1,25	Смазывающее вещество
Всего	2350,00	500,00	100,00	

^a Эквивалентно 80 мг свободного основания AZD9291

Пример 9

Эту композицию в виде таблетки изготавливали с применением способа сухого смешивания/вальцевания, как описано в Примерах 8А и 8В, используя

вещества, перечисленные в таблицах ниже. Ядра таблеток прессовали, используя классический роторный пресс Riva, оснащенный 9 мм (40 мг дозировка) или 14,5 x 7,25 мм (80 мг дозировка) пуансонами со скоростью револьверной головки 20 об/мин.

Полученные ядра таблеток покрывали патентованным пленочным покрытием (Opadry II бежевый, поставляемый Colorcon UK Ltd) с уровнем 4% от массы ядра, для получения покрытых таблеток с номинальной массой 520 мг (80 мг дозировка) и с уровнем 5% от массы ядра, для получения покрытых таблеток с номинальной массой 262,5 мг (40 мг дозировка). Количественный состав ядра таблетки (до нанесения покрытия) Примера 9 показан в таблице ниже:

Компоненты	Количества			Функция
	(мг/ таблетка)	(мг/ таблетка)	(% масс.)	
AZD9291 мезилат	47,68 ^a	95,36 ^b	19,07	Лекарственное вещество
Маннит	147,32	294,65	58,93	Разбавитель
Микрокристаллическая целлюлоза	37,50	75,00	15,00	Разбавитель
Гидроксипропилцеллюлоза низкой степенью замещения ^c	12,50	25,00	5,000	Разрыхлитель
Натрия стеарилфумарат	5,00	10,00	2,00	Смазывающее вещество
Всего	250,00	500,00	100,00	

^a Эквивалентно 40 мг свободного основания AZD9291

^b Эквивалентно 80 мг свободного основания AZD9291.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, содержащая:

а) от 2 до 70 частей Агента;

б) от 5 до 96 частей двух или более фармацевтических разбавителей;

в) от 0 до 15 частей одного или более фармацевтических разрыхлителей;

г) от 0 до 1,5 частей одного или более фармацевтических солюбилизирующих агентов; и

д) от 0 до 3 частей одного или более фармацевтических смазывающих веществ;

где все части представлены по массе, и сумма частей $(a)+(б)+(в)+(г)+(д)=100$;

где один из двух или более фармацевтических разбавителей представляет собой микрокристаллическую целлюлозу, где микрокристаллическая целлюлоза составляет от 7 до 30% масс. от массы двух или более фармацевтических разбавителей (б); и где Агент представляет собой *N*-(2-{2-диметиламиноэтил-метиламино}-4-метокси-5-{[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}фенил)проп-2-енамид или его фармацевтически приемлемую соль.

2. Фармацевтическая композиция по п. 1, содержащая от 0,5 до 3 частей одного или более фармацевтических смазывающих веществ (д).

3. Фармацевтическая композиция по п. 2, где одно или более фармацевтических смазывающих веществ (д) содержит натрия стеарилфумарат и/или один или более сложных эфиров бегеновой кислоты и глицерина.

4. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-3, содержащая от 2 до 15 частей одного или более фармацевтических разрыхлителей (в).

5. Фармацевтическая композиция по п. 4, где один или более фармацевтических разрыхлителей (в) содержит гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения.

6. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-5, содержащая от 0 до 0,75 частей одного или более фармацевтических солюбилизирующих агентов (г).

7. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-6, содержащая от 5 до 50 частей Агента (а).

8. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-7, где Агент представляет собой мезилатную соль N -(2-{2-диметиламиноэтил-метиламино}-4-метокси-5-{[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}фенил)проп-2-енамида.

9. Применение фармацевтической композиции по любому из пп. 1-8 для изготовления лекарственного средства.

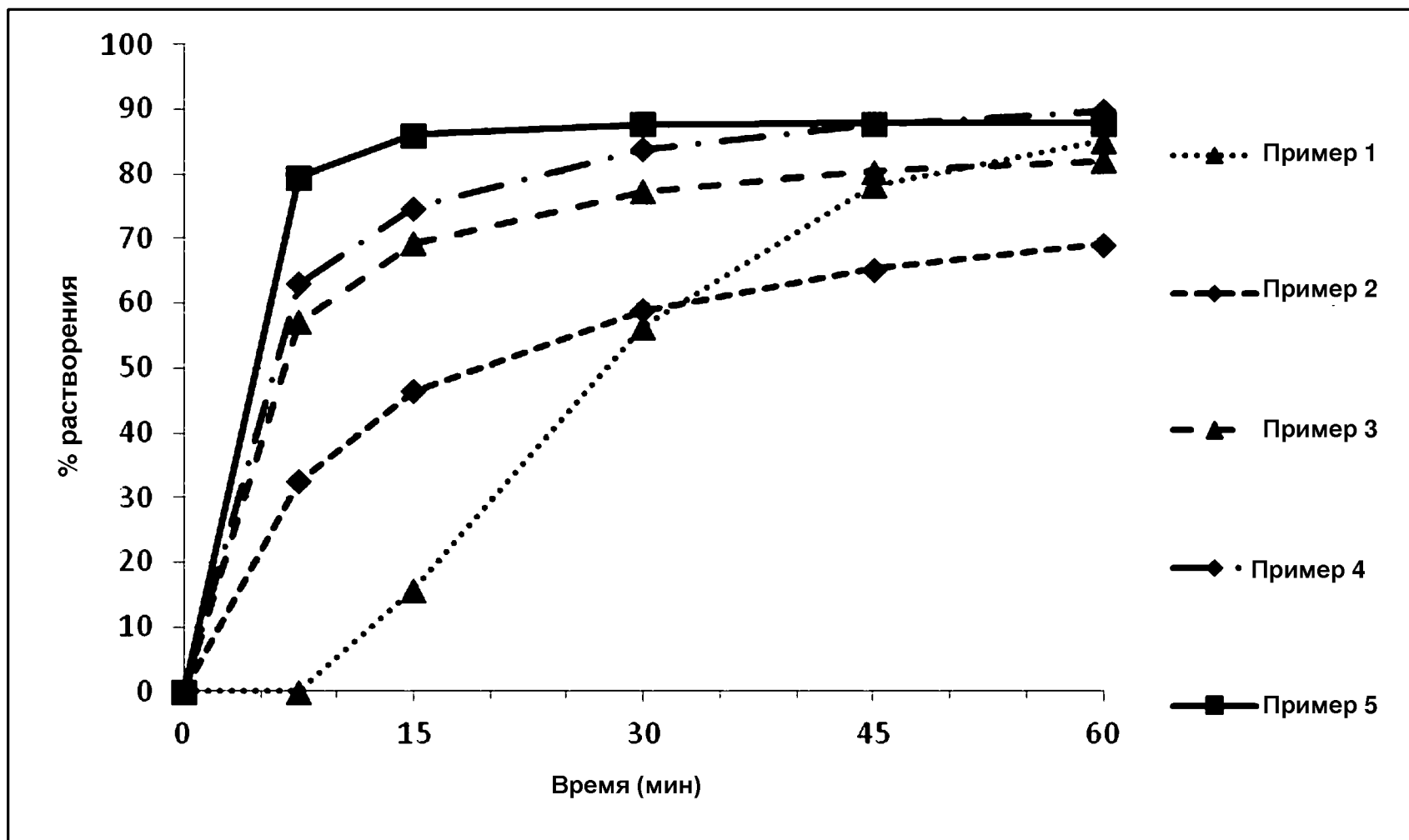
10. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-8 для применения в качестве лекарственного средства.

11. Способ лечения рака у пациента, нуждающегося в этом, включающий пероральное введение пациенту эффективного количества фармацевтической композиции по любому из пп. 1-8.

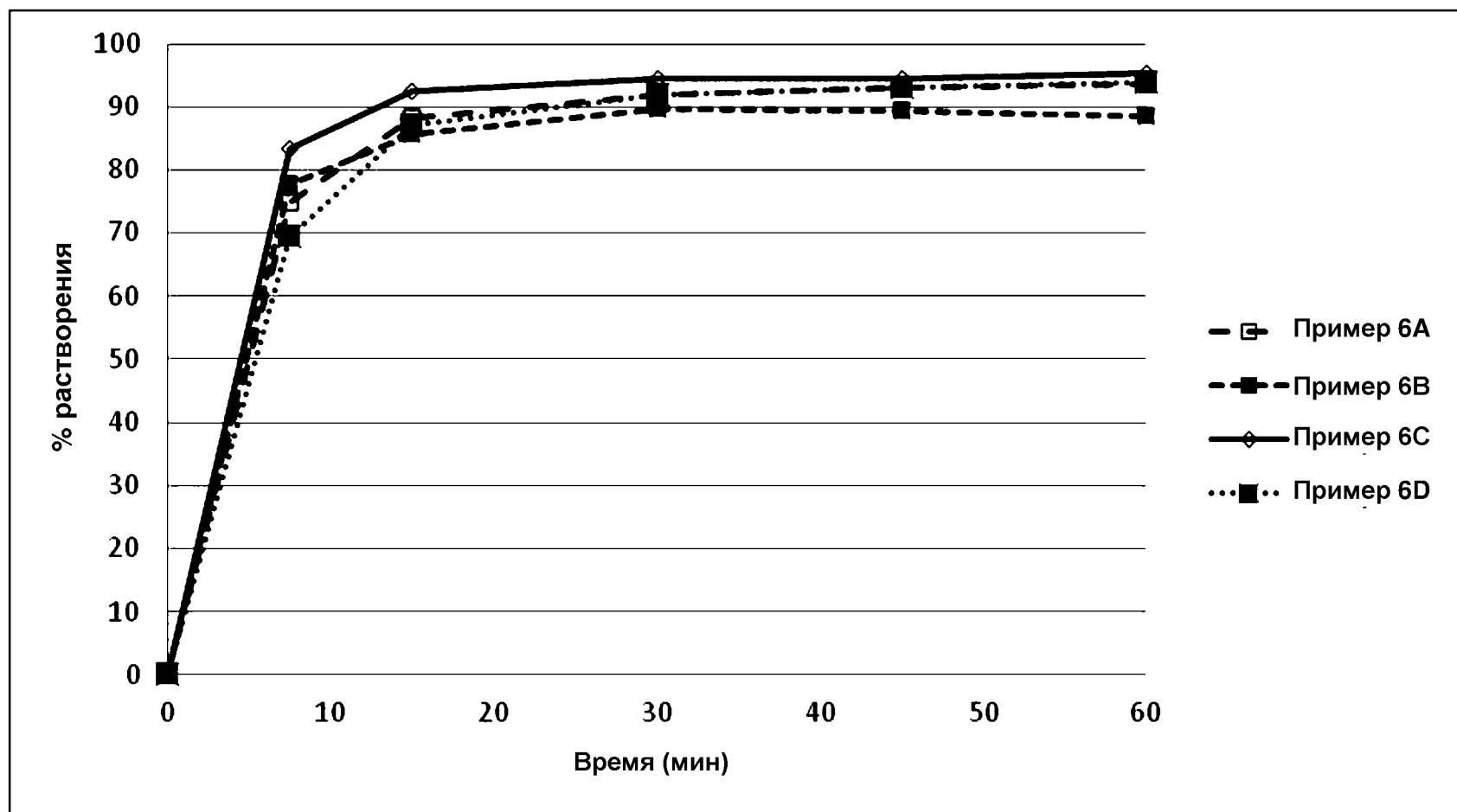
12. Фармацевтическая таблетка, содержащая фармацевтическую композицию по любому из пп. 1-8.

13. Фармацевтическая таблетка, включающая ядро таблетки, содержащее фармацевтическую композицию по любому из пп. 1-8, где ядро таблетки имеет покрытие.

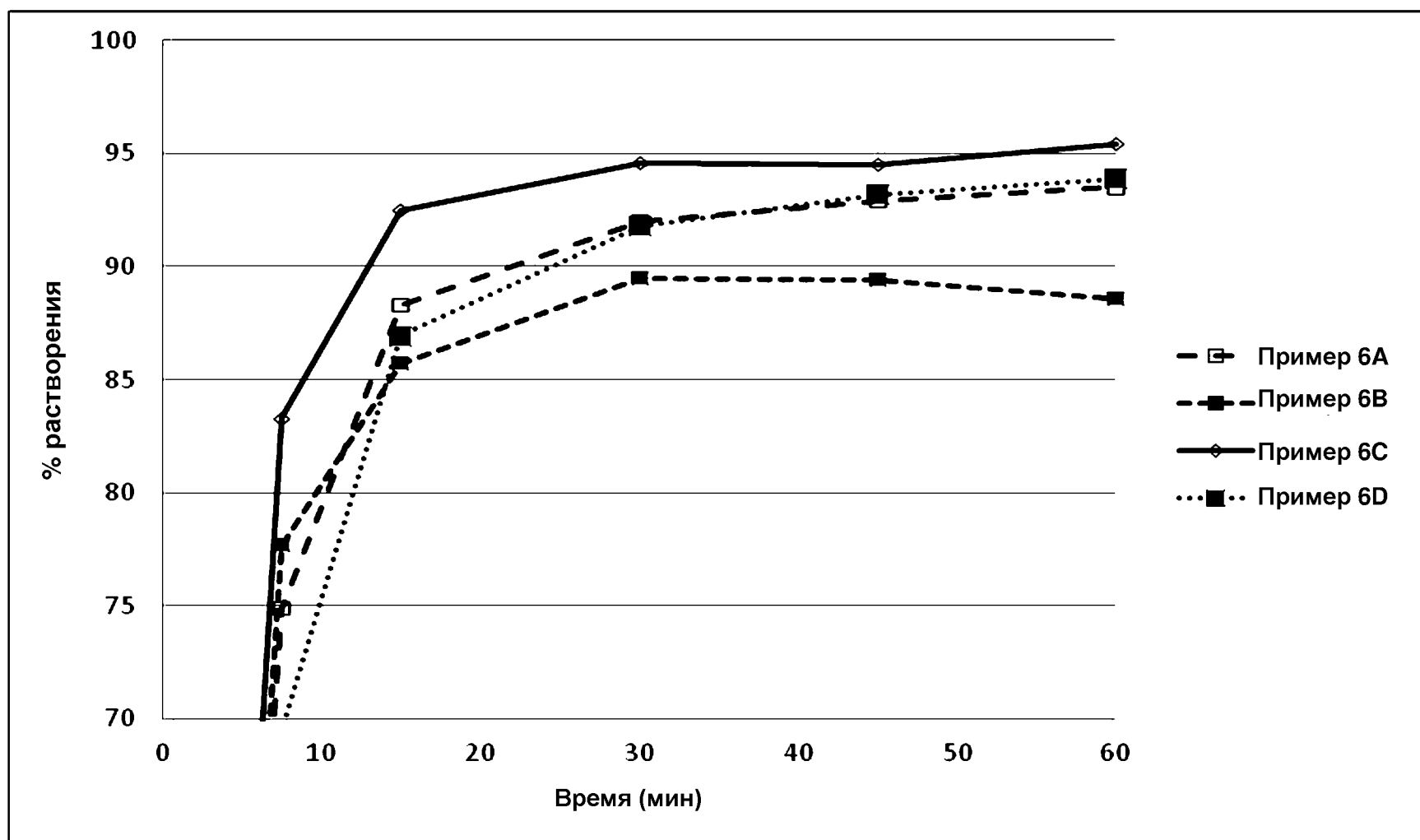
14. Способ лечения рака у пациента, нуждающегося в этом, включающий пероральное введение пациенту эффективного количества фармацевтических таблеток по пп. 12 или 13.



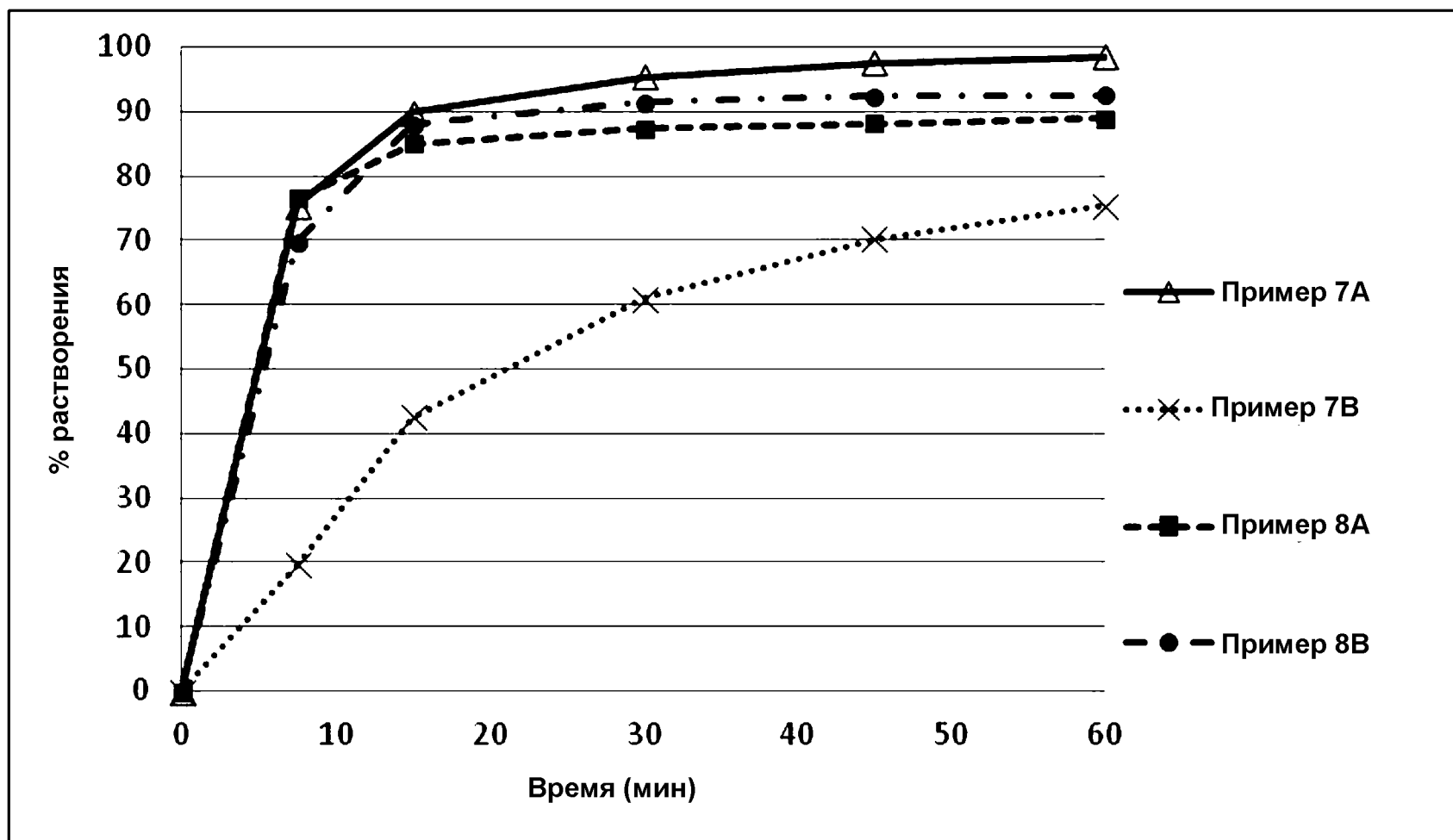
ФИГ. 1 –Профиль растворимости для Примеров 1-5 (рН 6,8)



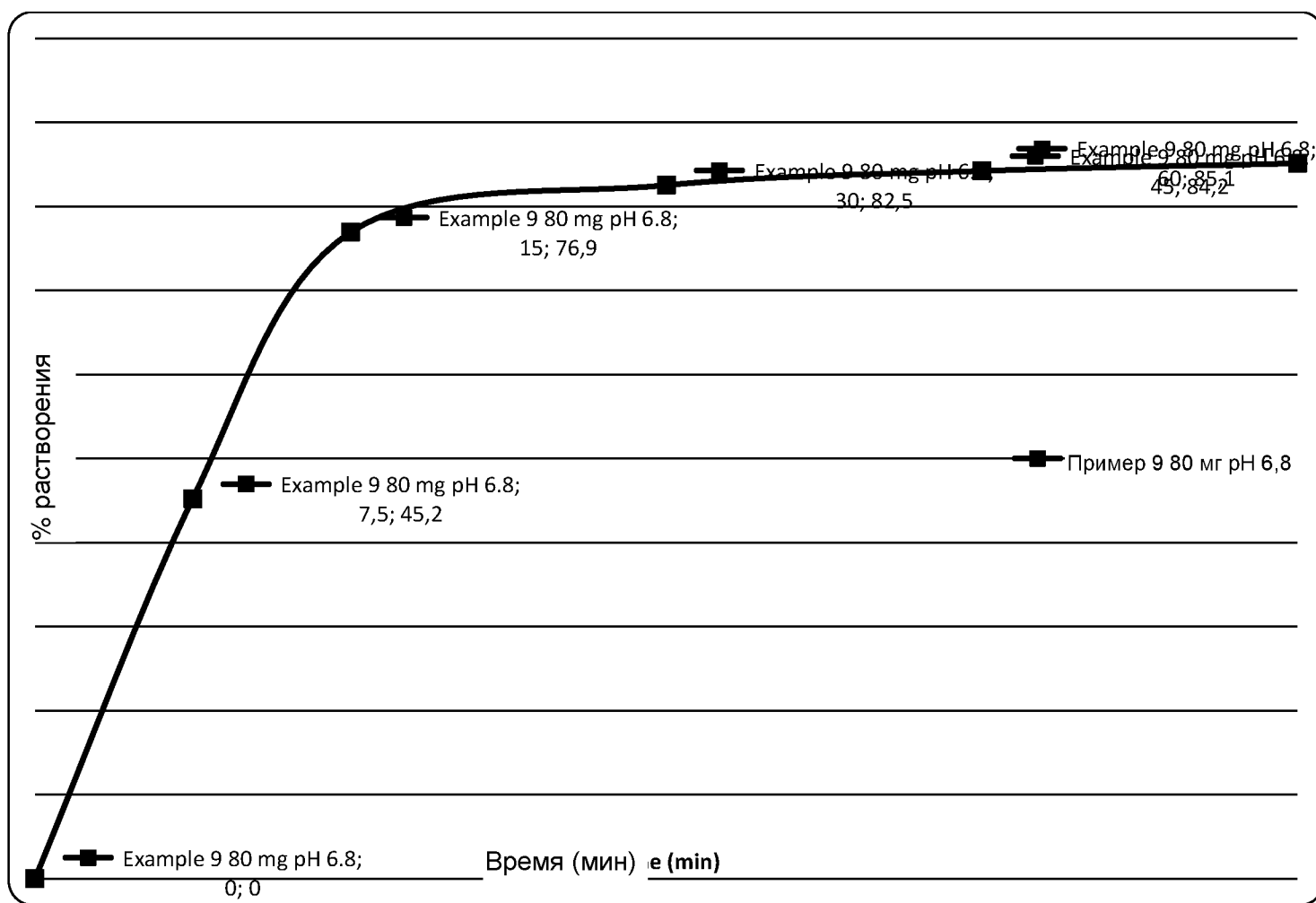
ФИГ. 2 –Профиль растворимости для Примеров 6А, 6В, 6С и 6D (рН 6,8)



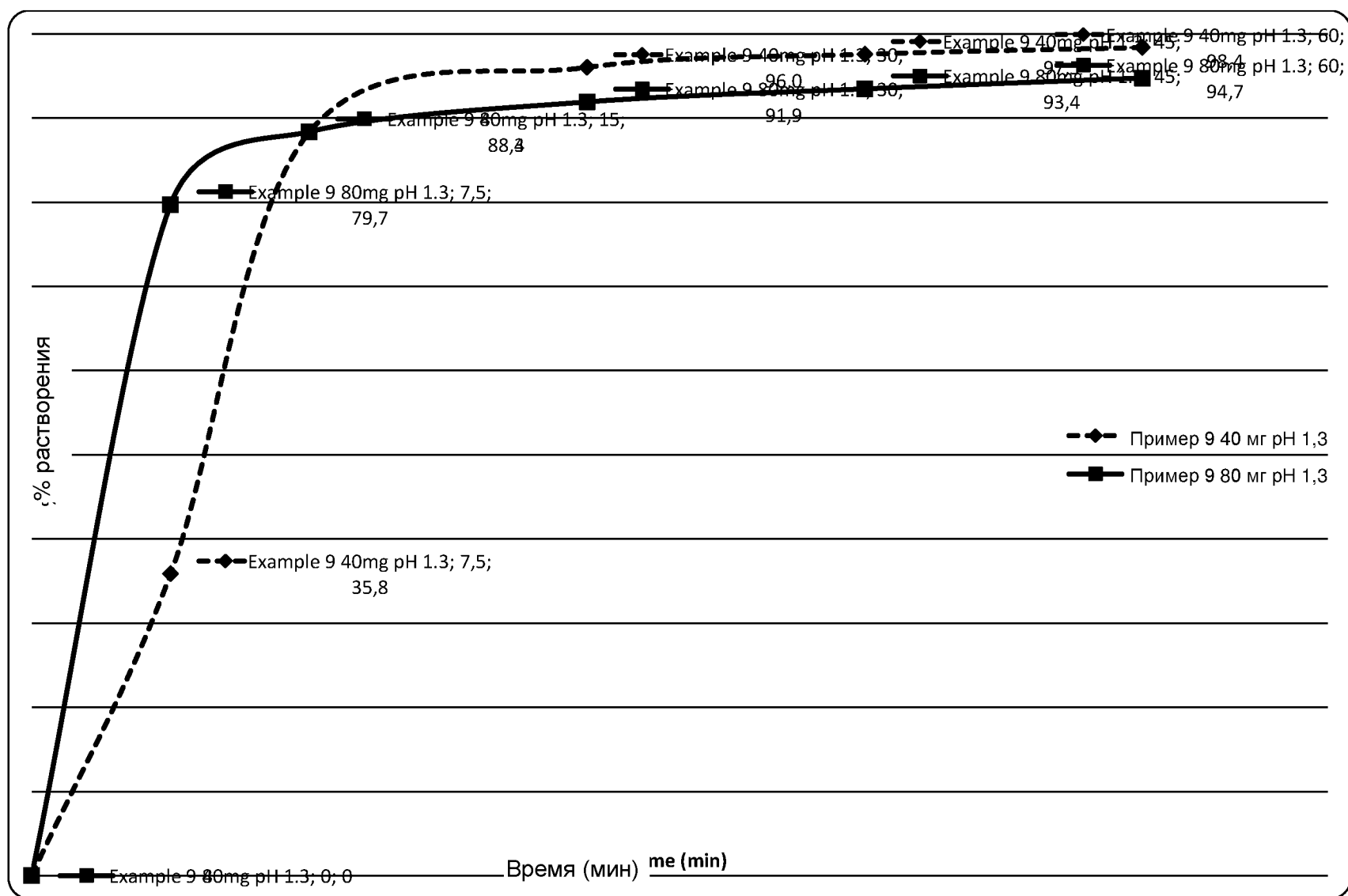
ФИГ. 3 –Профиль увеличенной растворимости для Примеров 6А, 6В, 6С и 6D (рН 6,8)



ФИГ. 4 –Профиль растворимости для Примеров 7А, 7В, 8А и 8В (рН 6,8)



ФИГ. 5 –Профиль растворимости для Примера 9 (pH 6,8)



ФИГ. 6 –Профиль растворимости для Примера 9 (pH 1,3)