(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 201891443 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2019.01.31

(22) Дата подачи заявки
2016.01.30

(51) Int. Cl. ***A61K 9/14*** (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩИЕ ФЕНИЛАМИНОПИРИМИДИНОВОЕ ПРОИЗВОДНОЕ

(31) **6951/CHE/2015**
(32) **2015.12.18**
(33) **IN**
(86) **PCT/IN2016/050035**
(87) **WO 2017/103941 2017.06.22**

(71) Заявитель:
НАТКО ФАРМА ЛТД (IN)

(72) Изобретатель:
Парватанени Дурга Махесвари, Моханти Митрабхану, Аппадведула Венката Сатьянараяна, Адибхатла Кали Сатья Бхуджанга Рао, Наннапанени Венкайах Човдари (IN)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Пероральная фармацевтическая композиция, включающая эффективное количество NRC-AN-019, включая его фармацевтически приемлемые соли и полиморфы, путем диспергирования в полимерной системе с наименьшим размером частиц для повышения пероральной биодоступности. Изобретение также относится к способам получения таких композиций и к применению этих композиций для лечения хронического миелоидного лейкоза и других опухолей, таких как злокачественная опухоль головы и шеи, злокачественная опухоль предстательной железы и тому подобное.

201891443 A1

201891443 A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-550887EA/045

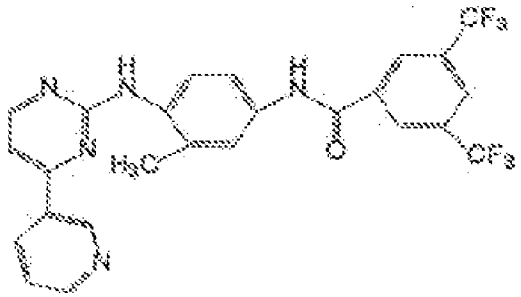
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩИЕ ФЕНИЛАМИНОПИРИМИДИНОВОЕ ПРОИЗВОДНОЕ

Область изобретения

Настоящее изобретение относится к пероральной композиции нового химического соединения, содержащего фениламинопиримидиновое производное, обозначаемое при разработке кодом NRC-AN-019, включая его фармацевтически приемлемые соли и полиморфы. Изобретение также относится к способам получения таких композиций и применению композиций для лечения гиперпролиферативных расстройств, таких как злокачественная опухоль.

Предпосылки создания изобретения и предшествующий уровень техники

NRC-AN-019, имеющее химическое название (3,5-бис трифторметил)-N-[4-метил-3-(4-пиридин-3-ил-пиримидин-2-ил-амино)фенил]бензамид, представляет собой фениламинопиримидиновое производное и оно имеет следующую структурную формулу.



NRC-AN-019, имеющее диапазон температур плавления от 248 до 252°C, включено в настоящий документ посредством ссылки полностью. Оно демонстрирует слабую водорастворимость при физиологическом pH (0,0066 мг/мл при pH 1,2, 0,0002 мг/мл при pH 2,0 и ниже предела обнаружения при pH 3,0, 4,0, 5,0, 6,0, 6,8, 7,0, 7,5, 8,0 и воды) и что соответственно приводит к очень низкой абсорбции при пероральном введении. Его молекулярная формула соответствует $C_{25}H_{17}F_6N_5O$, а относительная молекулярная масса составляет 517,44.

Управление по контролю за продуктами питания и лекарствами США (USFDA) присвоило ему статус орфанного препарата по трем

показаниям - глиома (опухоль головного мозга), злокачественная опухоль поджелудочной железы и хроническая миелогенная лейкемия (ХМЛ). NRC-AN-019 является ингибитором протеинтирозинкиназы; ингибирует патологическое функционирование BCR-ABL-тирозинкиназы, продуцируемой аномальной филадельфийской хромосомой, обнаруживаемой при ХМЛ, образуемой слиянием гена тирозинкиназы Абельсона (ABL) на 9 хромосоме и области кластера разрывов (BCR) на 22 хромосоме. NRC-AN-019 ингибирует пролиферацию клеток и индуцирует апоптоз (запрограммированную гибель клеток) в клеточных линиях BCR-ABL и в лейкемических клетках, продуцируемых при ХМЛ. Был проявлен большой интерес к пониманию роли тирозинспецифических протеинкиназ, кодируемых трансформирующими вирусами и их нормальными клеточными гомологами, а также изучению их потенциала в качестве терапевтических целей. Таким образом, с ингибиторов тирозинкиназы BCR-ABL начался этап молекулярной целевой терапии и они стали важным фактором в получении лекарственных препаратов против злокачественных опухолей.

Новые фениламинопиримидиновые производные, в качестве ингибиторов киназы BCR-ABL для терапии ХМЛ, были описаны в US2007/0232633. Новые промежуточные соединения, которые используются для получения новых фениламинопиримидиновых производных, также были описаны в вышеуказанной заявке на патент. В этой заявке на патент США описаны, в частности, новые фениламинопириминовые производные, которые могут быть использованы в терапии ХМЛ, с фармацевтически приемлемыми носителями, которые пригодны для местного, энтерального, например перорального или ректального или парентерального введения, и могут быть неорганическими или органическими, твердыми или жидкими. Помимо активного(ых) ингредиента(ов) фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут содержать один или несколько вспомогательных веществ или адъювантов. В примере 14 указанной патентной заявки описаны композиции для капсул, содержащие активные соединения, которые получают способом, описанным в примерах 1 и 3, с использованием, в качестве вспомогательных веществ, лактозы,

поливинилпирролидона, талька, лаурилсульфата натрия, кросповидона и стеарата магния. Было обнаружено, что композиция для капсул, описанная в указанной патентной заявке, обладает очень слабыми характеристиками абсорбции. Полиморфные формы NRC-AN-019 описаны в US2008/0306100 и US2009/0227611.

В патентной заявке США № US2013/0338180 описан пероральный раствор, содержащий эффективное количество NRC-AN-019, включая его фармацевтически приемлемые соли и полиморфы, которые предназначены для самоэмульгации при его контакте с желудочно-кишечной средой. В соответствии с вышеуказанным пероральным раствором достигалось улучшение биодоступности.

Обычно, пероральные твердые лекарственные формы обеспечивают более низкую пероральную абсорбцию, чем пероральный раствор, но в противоположность этому, с учетом соблюдения больным режима и схемы лечения, предпочтительными являются твердые лекарственные формы. Следовательно, подходящие твердые лекарственные формы рассматривались для обеспечения пероральной абсорбции NRC-AN-019, которая максимально соответствует биодоступности, получаемой с пероральным раствором. В связи с несоблюдением пациентом режима и схемы лечения возникла потребность в разработке перорально вводимой композиции для повышения биодоступности этого нового фениламинопиримидинового производного с лучшей переносимостью пациентом.

Введение перорального лекарственного средства является наиболее общепринятым способом введения для лечения заболеваний. Гидрофобные лекарственные средства демонстрируют слабую растворимость и скорость высвобождения при введении в виде обычных таблеток или капсул и, соответственно, обладают более низкой биодоступностью.

NRC-AN-019 практически нерастворим в воде. Он растворим в диметилформамиде, диметилацетамиде и диметилсульфоксиде. NRC-AN-019 имеет некоторые проблемы, связанные с растворимостью и разработкой своей композиции. Абсорбция таких нерастворимых лекарственных средств, при пероральном введении, является ключевым моментом, который следует учитывать при решении проблемы низкой биодоступности.

Вышеуказанные проблемы были решены путем получения фармацевтической композиции, содержащей NRC-AN-019, и, по меньшей мере, одного полимерного матричного агента в форме твердой дисперсии, причем указанная твердая дисперсия может быть непосредственно использована в процессе получения фармацевтической композиции.

Цель изобретения

Целью изобретения является получение пероральной фармацевтической композиции, содержащей NRC-AN-019 или его соли или полиморфы и, по меньшей мере, один полимерный матричный агент в форме твердой дисперсии.

Кроме того, целью изобретения является получение твердых пероральных композиций, содержащих NRC-AN-019 или его соли или полиморфы и, по меньшей мере, один полимерный матричный агент в форме твердой дисперсии.

Кроме того, целью изобретения является получение пероральной фармацевтической композиции, содержащей NRC-AN-019 или его соли или полиморфы и, по меньшей мере, один полимерный матричный агент в форме твердой дисперсии, причем NRC-AN-019 и полимерный матричный агент присутствуют в однородной молекулярно-дисперсной смеси.

Кроме того, целью изобретения является обеспечение способа лечения ХМЛ и некоторых других опухолей, таких как злокачественная опухоль головы и шеи, злокачественная опухоль предстательной железы и тому подобное, у пациента путем введения указанному субъекту пероральной фармацевтической композиции, содержащей NRC-AN-019 или его соли или полиморфы и, по крайней мере, один полимерный матричный агент в форме твердой дисперсии.

Кроме того, целью изобретения является получение пероральной фармацевтической композиции, содержащей NRC-AN-019 или его соли или полиморфы и, по меньшей мере, один полимерный матричный агент в форме твердой дисперсии, где указанная пероральная фармацевтическая композиция стабильна с точки зрения физико-химических характеристик на протяжении всего периода хранения.

Кроме того, целью изобретения является обеспечение способов, которые стабилизируют аморфную форму NRC-AN-019.

Кроме того, целью изобретения является получение фармацевтической композиции с улучшенным соблюдением больным режима и схемы лечения, содержащей NRC-AN-019 или его соли или полиморфы и, по крайней мере, один полимерный матричный агент в форме твердой дисперсии

Варианты осуществления настоящего изобретения могут включать один или несколько из следующих признаков, например, фармацевтическая композиция может дополнительно включать одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. Фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества могут включать разбавители, разрыхлители, поверхностно-активные вещества, связующие вещества, смазывающие вещества, вещества, способствующее скольжению, пластификаторы, вещества, препятствующее прилипанию, полимеры, вещества, придающие непрозрачность, подсластители/маскирующие вкус вещества, красители, ароматизаторы и тому подобное.

Сущность изобретения

Соответственно, настоящее изобретение относится к фармацевтической пероральной композиции, содержащей NRC-AN-019, включая его фармацевтически приемлемые соли и его полиморфы, и способ получения ее твердой дисперсии для достижения эффективной терапии против ХМЛ и других опухолей, таких как злокачественная опухоль головы и шеи, злокачественная опухоль предстательной железы и тому подобное.

Краткое описание чертежей

На **фиг.1** показана область под кривой после перорального введения крысам-альбиносам Wistar NRC AN-019 "в чистом виде" и различные твердые дисперсии в соответствии с изобретением.

На **фиг.2** представлено сравнение порошковой рентгенограммы NRC-AN-019 "в чистом виде" (a) и твердых дисперсий примера 81 (b), примера 82 (c), примера 83 (d) и примера 84 (e).

На **фиг.3** показана стабильность твердой дисперсии, соответствующей примеру 81, на рентгенограмме порошковой

дифракции в начальный момент времени (a); через 1 месяц при 25°C 60% относительной влажности (b); через 3 месяца при 25°C 60% относительной влажности (c); через 1 месяц при 40°C 75% относительной влажности (d); и через 3 месяца при 40°C 75% относительной влажности (e).

На **фиг.4** показана стабильность твердой дисперсии, соответствующей примеру 82, на рентгенограмме порошковой дифракции в начальный момент времени (a); через 3 месяца при 25°C 60% (b); через 1 месяц при 40°C/75% относительной влажности (c); через 2 месяца при 40°C/75% относительной влажности (d); через 3 месяца при 40°C/75% относительной влажности (e).

На **фиг.5** показана стабильность твердой дисперсии, соответствующей примеру 83, на рентгенограмме порошковой дифракции в начальный момент времени (a); через 3 месяца при 25°C 60% относительной влажности (b); через 6 месяцев при 25°C 60% относительной влажности (c); через 3 месяца при 40°C 75% относительной влажности (d) и через 6 месяцев при 40°C 75% относительной влажности (e).

На **фиг.6** показана стабильность твердой дисперсии, соответствующей примеру 84, на рентгенограмме порошковой дифракции в начальный момент времени (a); через 3 месяца при 25°C 60% относительной влажности (b), через 6 месяцев при 25°C 60% относительной влажности (c); через 3 месяца при 40°C 75% относительной влажности (d); и через 6 месяцев при 40°C 75% относительной влажности (e).

Подробное описание изобретения

Авторы настоящего изобретения обнаружили, что растворимость и биодоступность NRC-AN-019 могут быть улучшены в соответствии с настоящим изобретением. Настоящее изобретение обеспечивает пероральную фармацевтическую композицию, включающую терапевтически эффективное количество фениламинопиримидинового производного, то есть (3,5-бис-трифторметил)-N-[4-метил-3-(4-пиридин-3-ил-пиримидин-2-ил-амино)фенил]бензамида (NRC-AN-019),

включая его фармацевтически приемлемые соли и их полиморфы и, по меньшей мере, один полимерный матричный агент в форме твердой дисперсии. Термин "NRC-AN-019" используется в широком смысле, включая не только NRC-AN-019 как таковое, но также его фармацевтически приемлемые соли, сольваты, гидраты, энантиомеры, производные, полиморфы и пролекарства и их кристаллические и аморфные формы. Термин "фармацевтически приемлемый" относится к таким соединениям, веществам, композициям и/или лекарственным формам, которые находятся в пределах объема здравого медицинского суждения, пригодны для контакта с тканями млекопитающих, в частности, человека, без вызывания чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции и других тяжелых осложнений, соизмеримых с разумным соотношением выгоды/риска.

Твердая дисперсия NRC-AN-019 и полимерного матричного агента может содержать дополнительные фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, такие как носители, наполнители, поверхностно-активные вещества, ингибиторы кристаллизации, загустители, разрыхлители, пластификаторы, противовспенивающие агенты, антиоксиданты, стабилизаторы, вещества, способствующие скольжению, и смазывающие вещества. В одном из вариантов осуществления, полимерным матричным агентом является ионный полимер или неионный полимер или их сочетание. Ионный полимер включает сополимеры метакриловой кислоты, целлюлозные полимеры, карбоксивиниловый полимер, винилацетатные полимеры или их сочетания.

В некоторых вариантах осуществления, сополимеры метакриловой кислоты могут представлять собой Eudragit® L 100, Eudragit® L 12.5, Eudragit® 12.5 P (обычно обозначается как поли(метакриловая кислота, метилметакрилат)); Eudragit® S 100, Eudragit® S 12.5, Eudragit® S 12.5 P (обычно обозначается как поли(метакриловая кислота, метилметакрилат)); Eudragit® L 100-55, Acryl-EZE® 93A, Acryl-EZE® MP, Eudragit® L 30 D-55, Eudragit® L 100-55, Eastacryl® 30D, Kollicoat®MAE 30 DP, Kollicoat® MAE 100 P (обычно обозначается как поли(метакриловая

кислота, этилакрилат)); Eudragit® E 100, Eudragit® E 12.5, Eudragit® E PO (обычно обозначается как поли(бутилметакрилат, (2-диметиламиноэтил)метакрилат, метилметакрилат)); Eudragit® FS 30 D (обычно обозначается как поли(метилакрилат, метилметакрилат, метакриловая кислота)); Eudragit® RL 100, Eudragit® RL PO, Eudragit® RL 30 D, Eudragit® RL 12.5 (обычно обозначается как поли(этилакрилат, метилметакрилат, триметиламмонийэтилметакрилат хлорид)); Eudragit® RS 100, Eudragit® RS PO, Eudragit® RS 30 D, Eudragit® RS 12.5 (обычно обозначается как поли(этилакрилат, метилметакрилат, триметиламмонийэтилметакрилат хлорид)) и их сочетания. Предпочтительно сополимер метакриловой кислоты представляет собой поли(метакриловая кислота, метилметакрилат) и поли(метакриловая кислота, этилакрилат).

В некоторых вариантах осуществления, целлюлозные полимеры могут представлять собой ацетатфталат целлюлозы (CAP), ацетатбутират целлюлозы, гипромеллозы ацетата сукцинат (HPMCAS), гипромеллозафталат (HPMCP), карбоксиметилцеллюлозу или ее соль (например, натриевую соль, такую как натрийкарбоксиметилцеллюлоза), тримеллитат ацетата целлюлозы, ацетатфталат гидроксипропилцеллюлозы, ацетатфталат гидроксипропилметилцеллюлозы и ацетатфталат метилцеллюлозы.

В одном из вариантов осуществления, pH-зависимый энтеросолюбильный полимер представляет собой анионный полимер, который растворим при pH выше 5,2 и практически нерастворим при pH ниже 5,2.

Неионный полимер включает, но ими не ограничивается, 2-гидроксипропиловый эфир, гидроксипропилметиловый эфир целлюлозы, поливиниловый спирт, α-гидро-о-гидроксиполи(окси-1,2-этандиил), поливинилпирролидон, винилпирролидон/винилацетатный сополимер, полиалкиленгликоль (то есть полиэтиленгликоль), гидроксиалкилцеллюлозу (то есть гидроксипропилцеллюлозу, гидроксиэтилцеллюлозу), гидроксиалкилметилцеллюлозу (то есть гидроксипропилметилцеллюлозу), этилцеллюлозу, поливинилцеллюлозу, поливинилацетат, сополимер винилового спирта

и винилацетата, полигликолизированные глицериды, полидекстрин, декстрин, белки, полиакриламиды, N-(2-гидроксипропил)метакриламид, полиоксазолин, полифосфаты, полифосфазены, природные водорастворимые полимеры, такие как пектины, ксантановую камедь, производные хитозана, хитин, декстран, каррагенан, гуаровую камедь, альгиновую кислоту, полиэтиленоксид, поликарбофил, 1-этил-2-пирролидиноновый гомополимер, гиалуроновую кислоту, альбумин, крахмал или производные на основе крахмала, сахар и/или сахарный спирт и/или циклодекстрин, например, сахарозу, лактозу, фруктозу, мальтозу, раффинозу, сорбит, лактит, маннит, мальтит, эритрит, инозит, трегалозу, изомальт, инулин, мальтодекстрин, β-циклодекстрин, гидроксипропил-β-циклодекстрин, β-циклодекстрин сульфобутиловый эфир (натрия) или их сочетание.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит NRC-AN-019 в количестве от примерно 0,1 масс% до примерно 99,9 масс%, предпочтительно в количестве от примерно 0,5 масс% до примерно 30 масс% и более предпочтительно в количестве от около 0,75 масс% до около 20 масс% от общей массы композиции.

Полимерный матричный агент в фармацевтической композиции по настоящему изобретению содержится в количестве от примерно 0,1 масс% до примерно 99,9 масс%, предпочтительно от примерно 5 масс% до примерно 95 масс% и более предпочтительно от примерно 10 масс% до примерно 90 масс% от общей массы композиции.

В одном варианте осуществления, соотношение NRC-AN-019 и полимерного матричного агента в твердой дисперсии составляет от примерно 1:0,1 до примерно 1:10, предпочтительно от примерно 1:0,5 до примерно 1:9, более предпочтительно от примерно 1:1 до 1:8.

В некоторых вариантах осуществления, NRC-AN-019 присутствует в комплексе в форме тозилатной соли, мезилатной соли, сульфосукцинатной соли, гидрохлоридной соли и тому подобное с последующим включением фармацевтически приемлемого носителя. Соли образуются *in-situ* в форме полимерного

лекарственного комплекса для получения соли в аморфной, или частично аморфной форме, или в форме кристаллической твердой дисперсии.

В одном из вариантов осуществления, NRC-AN-019 в настоящем изобретении находится в кристаллической или аморфной форме или их сочетании. Предпочтительно в аморфной форме.

При разработке аморфных твердых дисперсий, процесс изготовления может приводить к образованию небольших затравочных кристаллов, что может в дальнейшем привести к процессу зародышеобразования, влияющему на растворение и биодоступность. Таким образом, ингибирование этого зародышеобразования является необходимым для любой аморфной твердой дисперсии и в значительной степени зависит от аспектов стабилизации композиции. Твердые дисперсии представляют собой высокоэргические и обладающие высоким риском рекристаллизации композиции. Оптимальное решение возникает при понимании специфических взаимодействий, связанных с композицией твердых дисперсий. Улучшение в отношении растворимости и биодоступности в течение срока хранения может быть достигнуто путем разработки стабильных аморфных, или частично аморфных, или кристаллических твердых дисперсий. Включение в твердую дисперсию ингибиторов кристаллизации обеспечивает остановку или сдерживание начала кристаллизации. В некоторых вариантах осуществления, используемый неионный полимер функционирует в качестве антикристаллизационного агента, который предотвращает кристаллизацию NRC-AN-019.

Твердую дисперсию по настоящему изобретению получают в соответствии с известными в данной области способами получения твердых дисперсий, такими как осаждение, контролируемое растворителем, упаривание растворителя, лиофилизация, осаждение при контролируемом pH, экструзия горячего расплава и технология сверхкритической текучей среды.

Предпочтительно твердую дисперсию по настоящему изобретению получают путем совместного осаждения, контролируемого растворителем.

Предпочтительно твердую дисперсию можно получить путем совместного осаждения, контролируемого растворителем, которое включает растворение NRC-AN-019 и, по меньшей мере, одного полимерного матричного агента в подходящем органическом растворителе с последующим распылением полученного раствора в антирастворитель. NRC-AN-019 и полимерный матричный агент одновременно осаждают с образованием молекулярной твердой дисперсии, содержащей NRC-AN-019, встроенного в полимерную систему. Полученный соосадок можно выделить, используя обычные методы, такие как центрифугирование, фильтрация, промывка, метод разъединения компонентов и сушка. Сушку можно проводить в полочной сушилке, сушилке в псевдоожиженным слое, в печи или в вакууме. Полученную твердую массу или размалывают, измельчают, или микронизируют до очень мелкого порошка.

Растворитель, подходящий для растворения NRC-AN-019 и полимерного матричного агента при упаривании растворителя и совместном осаждении, контролируемом растворителем, включает спирты (например, метанол, этанол, н-пропанол, изопропанол и бутанол), кетоны (например, ацетон, метилэтилкетон и метилизобутилкетон), сложные эфиры (например, этилацетат и пропилацетат), диметилформамид, диметилацетамид, диметилсульфоксид, ацетонитрил, метиленхлорид, хлороформ, гексан, толуол, тетрагидрофуран, циклические простые эфиры и 1,1,1-трихлорэтан или их смеси.

Антирастворитель включает, но ими не ограничивается, воду, водные буферы, соляную кислоту, этилацетат, толуол, метиленхлорид, ацетонитрил и их сочетание. Предпочтительно, антирастворитель, используемый в способе, представляет собой разведенную соляную кислоту.

Твердые дисперсии NRC-AN-019 также получали с использованием различных технологий для оценки их применения в разработке композиций твердых дисперсий NRC-AN-019.

Осаждение при контролируемом pH включает микроосаждение NRC-AN-019 в полимерной матрице, который либо растворяется при высоком pH, либо выпадает в осадок при низком pH, либо растворяется при низком pH и выпадает в осадок при высоком pH.

Способ по настоящему изобретению включает растворение NRC-AN-019 и полимерной системы в органической фазе, такой как диметилформамид, диметилацетамид (DMA), диметилсульфоксид, N-метил-2-пирролидон, ацетон, этанол или их сочетание. Затем pH раствора снижают добавлением кислоты для растворения NRC-AN-019 в фазе растворителя. Осаждение полимер-лекарственного комплекса приводит к увеличению pH раствора. Это приводит к образованию твердой дисперсии NRC-AN-019 в полимерной матрице.

Экструзия горячего расплава включает процесс нагревания для превращения NRC-AN-019 вместе с полимерами в однородно смешанную массу, то есть твердую дисперсию. Однородная масса, трансформированная в "подобное жидкому состояние", обеспечивает тщательное и однородное смешивание благодаря высокому усилию сдвига шнеков экструдера. Тщательно смешанную нагретую массу, то есть твердую дисперсию, экструдируют через канал в матрице. Экструдированные горячие жилы формуют и точно разрезают на стандартные дозированные формы с использованием дополнительного оборудования. Альтернативно, их охлаждают, сортируют по размеру и инкапсулируют или прессуют в таблетки.

Сверхкритическая флюидная технология включает быстрое расширение сверхкритических растворов, в процессе чего сверхкритическая жидкость диффундирует через слой твердого растворенного вещества (то есть экстрактора) и твердое растворенное вещество растворяется в ней. NRC-AN-019 и полимеры растворяют в жидком азоте или сжиженном углекислом газе. Затем сверхкритическую жидкость удаляют упариванием, оставляя микроосажденный NRC-AN-019 в матрице, образованной полимером.

Примерами других матричных веществ, наполнителей или разбавителей являются крахмалы, лактоза, производные целлюлозы, лактоза, маннит, ксилит, микрокристаллическая целлюлоза, соли кальция, натрия, калия, магния, кондитерский сахар и подобные крахмалы, включают, но ими не ограничиваются, кукурузный крахмал, картофельный крахмал, рисовый крахмал, пшеничный крахмал, предварительно желатинированный крахмал и другие вещества. Различные целлюлозы, которые могут быть использованы,

включают кристаллические целлюлозы, такие как микрокристаллическая целлюлоза и порошкообразные целлюлозы. Связующие вещества в соответствии с настоящей заявкой включают, но ими не ограничиваются, гидроксипропилцеллюлозы разных сортов, гидроксипропилметилцеллюлозы разных сортов, поливинилпирролидон разных сортов, коповидоны, порошкообразную аравийскую камедь, желатин, гуаровую камедь, карбомеры, метилцеллюлозы, полиметакрилаты и крахмалы. Различные пригодные разрыхлители включают, но ими не ограничиваются, кармеллозу кальция, карбоксиметилкрахмал натрия, кроскармеллозу натрия, кросповидон (сшитый гомополимер N-винил-2-пирролидона) и гидроксипропилцеллюлозы с низкой степенью замещения. Другие пригодные разрыхлители включают крахмалгликолят натрия, коллоидный диоксид кремния, альгиновую кислоту и альгинаты, производные акриловой кислоты и различные крахмалы.

Композиция по настоящему изобретению может включать агент, усиливающий растворение, который включает, но ими не ограничивается, сложные эфиры полиоксиэтиленсорбитана и жирных кислот, например, моно- и трилаурил, пальмитил, стеарил и олеиловые эфиры, например, известные и коммерчески доступные под торговым названием Tween®, включая продукты: Tween® 20 [полиоксиэтилен 20 сорбитанмонолаурат], Tween® 21 [полиоксиэтилен (4) сорбитанмонолаурат], Tween® 40 [полиоксиэтилен 20 сорбитанмонопальмитат], Tween® 60 [полиоксиэтилен 20 сорбитанмоностеарат], Tween® 61 [полиоксиэтилен (4) сорбитанмоностеарат], Tween® 65 [полиоксиэтилен 20 сорбитантристеарат], Tween® 80 [полиоксиэтилен 20 сорбитанмоноолеат], Tween® 81 [полиоксиэтилен (5) сорбитанмоноолеат], Tween® 85 [полиоксиэтилен 20 сорбитантриолеат], Tween® 120 [полиоксиэтилен 20 сорбитанмоноизоастеарат]. Необязательно, многие другие гидрофильные поверхностно-активные вещества, которые могут быть использованы, представляют собой сложные эфиры полиоксиэтилена и жирных кислот, полиоксиглицериды, сополимеры полиоксиэтилена и

полиоксипропилена, диоктилсукцинат, диоктилсульфосукцинат натрия или лаурилсульфат натрия, токоферол-ПЭГ сукцинат, фосфолипиды (в частности, лецитин), моно- и диэфиры жирных кислот и пропиленгликоля, соли желчных кислот и тому подобное, могут быть использованы в качестве агентов, усиливающих растворение.

Усилители растворения могут также состоять из различных комплексообразующих агентов, включая, но ими не ограничиваясь, циклодекстрины (α-циклодекстрин, β-циклодекстрин, γ-циклодекстрин), повидон (Kollidon®, Plasdone®), полиэтиленгликоли, кофеин, ксантен, гентизиновая кислота и тому подобное. Антиоксидант и средство для защиты от влаги могут присутствовать либо в составе композиции, либо в качестве упаковочного компонента. Антиоксиданты могут присутствовать в количествах, эффективных для замедления распада лекарственного средства, которое подвержено окислению.

Смазывающие вещества включают, но ими не ограничиваются, стеарат магния, глицерилмоностеараты, пальмитиновую кислоту, тальк, карнаубский воск, стеарат кальция натрия, лаурилсульфат натрия или магния, стеарилфумарат натрия, кальциевое мыло, стеарат цинка, моностеараты полиоксиэтилена, силикат кальция, гидрогенизированные растительные масла и жиры, стеариновую кислоту и любые их сочетания.

Могут использоваться вещества, способствующие скольжению, которые улучшают текучесть порошковых смесей, гранул и т.д. и способствуют минимизировать отклонение массы лекарственной формы. Эффективные вещества, способствующие скольжению, включают, но ими не ограничиваются, диоксид кремния, тальк, каолин и любые их сочетания.

Подсластители, которые могут быть использованы, включают сахарозу, сукралозу, аспартам, маннит, сахарин натрия, пропиленгликоль, ацесульфам калия, сукралозу, неотам и аспартам.

Ароматизаторы включают фармацевтически приемлемые натуральные масла, натуральные ароматизаторы и искусственные ароматизаторы. Они включают, без ограничения, ментол, мяту

перечную, гуалтерию, апельсин, вишню и другие фрукты, ваниль, миндаль и другие орехи, и их смесь.

Вышеуказанные перечни вспомогательных веществ и используемых в производственном процессе вспомогательных веществ не являются исчерпывающими, а только лишь представляют собой элементы различных групп. Специалистам в данной области будут известны многие другие эффективные вещества, и их использование конкретно предусмотрено в настоящем документе. Хорошо известно, что некоторые из вспомогательных веществ в фармацевтических композициях могут осуществлять более одной функции.

Различные добавки можно смешивать, измельчать или гранулировать с твердой дисперсией, как описано в настоящем документе, с получением вещества, подходящего для различных лекарственных форм. Полученную смесь можно комковать, соответствующим образом подвергать сухой грануляции с использованием роликового пресса для превращения в подходящие лекарственные формы. Предпочтительные потенциально эффективные добавки включают, но им не ограничиваются, поверхностно-активные агенты (например, лаурилсульфат натрия, полоксамеры, полисорбат и т.д.), лекарственные комплексообразующие средства или солюбилизаторы (полиэтиленгликоли, кофеин, ксантен, гентизиновую кислоту, циклодекстрины и т.д.), разрыхлители (натрия крахмала гликолят, альгинат натрия, карбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, кроскармеллоза натрия и т.д.), связующие вещества (метилцеллюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, крахмал, смолы, такие как гуаровая камедь, трагакант и т.д.), смазывающие вещества (стеарат магния и стеарат кальция) уксусная кислота, аскорбиновая кислота, фосфорная кислота, основания, такие как ацетат натрия, ацетат калия, оксид кальция, оксид магния, тринатрийфосфат, гидроксид натрия, гидроксид кальция, гидроксид алюминия, буферы, которые обычно включают смеси кислот и солей кислот).

Специалистам в данной области техники будет очевидно, что в практике настоящего изобретения могут быть сделаны различные модификации и варианты без отхода от сущности и объема настоящего изобретения. Также предполагается, что описание и

примеры, которые будут рассматриваться как иллюстративные по своей природе, а также варианты, которые не отходят от сущности изобретения, включены в объем настоящего изобретения.

Настоящее изобретение может быть воплощено в других конкретных формах, без отхода от своего духа или существенных характеристик. Описанные варианты осуществления должны рассматриваться во всех аспектах только как иллюстративные, а неограничивающие. Соответственно, объем изобретения определен в прилагаемой формуле изобретения, а не в предшествующем описании. Все изменения, которые согласуются со значением и диапазоном эквивалентности формулы изобретения, должны быть включены в его объем. Изобретение было описано со ссылкой на различные конкретные и предпочтительные варианты осуществления и способы. Однако следует понимать, что могут быть сделаны различные варианты и модификации, оставаясь в рамках обоснования и объема изобретения. На фиг.1 показано сравнение исследования биодоступности композиции по настоящему изобретению в отношении NRC-AN-019 "в чистом виде". В исследовании описаны более высокие характеристики биодоступности NRC-AN-019 в композиции по настоящему изобретению по сравнению с NRC-AN-019 "в чистом виде". Таким образом может быть достигнута оптимальная биодоступность для терапевтической эффективности NRC-AN-019. Максимальная концентрация и AUC композиции по настоящему изобретению существенно выше, чем концентрация NRC-AN-019 "в чистом виде" благодаря лучшим абсорбционным характеристикам твердой дисперсии NRC-AN-019 в аморфной, или частично аморфной, или кристаллической форме. Подробное описание способа изобретения приведено в приведенных ниже примерах, которые приведены только для иллюстрации и поэтому не должны толковаться как ограничивающие объем настоящего изобретения. Препарат по настоящему изобретению, который можно вводить пероральным путем, осуществляют в соответствии со следующим способом.

ПРИМЕРЫ

Описание конкретных признаков настоящего изобретения, относящихся к препарату и композициям твердых дисперсий,

содержащих NRC-AN-019, который диспергирован в полимерной матрице в аморфной, или частично аморфной, или кристаллической форме, приведено в представленных ниже примерах, которые характеризуются их кристалличностью, стабильностью и биодоступностью. Биодоступность указанных твердых дисперсий сравнивали с NRC-AN-019 "в чистом виде" без использования полимерной матрицы. Нижеприведенные примеры предназначены для иллюстративных вариантов осуществления изобретения, которые являются только иллюстративными и не являются ограничительными или не ограничивают объем настоящего изобретения. Специалист в данной области техники может осуществить изменения и модификации без отхода от сущности и объема настоящего изобретения. Все указанные модификации и варианты включены в объем настоящего изобретения.

Пример 1-13

Получали твердые дисперсии аморфной, или частично аморфной, или кристаллической формы NRC-AN-019 в монополимерной системе, содержащей ингредиенты, показанные в таблице 1 (значения содержания приведены в виде частей полной дисперсии), которые включают NRC-AN-019 и целлюлозные полимеры в соответствующей полимерной системе.

Таблица 1

Дисперсии /Примеры	Лекарственный препарат	Целлюлозные полимеры				
	NRC-AN-019	HPMCP HP-55	HPMCAS	Ацетатфталат целлюлозы	Ацетат целлюлозы	Этилцеллюлоза
1	1	0	4	0	0	0
2	1	2	0	0	0	0
3	1	4	0	0	0	0
4	1	0	0	4	0	0
5	1	0	0	0	0	2
6	1	0	0	0	4	0

Композиции примера 1-6 получали путем растворения NRC-AN-019 и монополимерной системы (в виде частей полной дисперсии) в DMA для образования фазы растворителя. Затем полученный однородный раствор добавляли к водной кислотной фазе (0,01 н

HCl) при перемешивании. Это добавление привело к осаждению NRC-AN-019 в полимерной системе в разделенном состоянии. Соотношение твердой массы (NRC-AN-019 и полимерной системы) к DMA находилось в диапазоне от 1:3 до 1:6, тогда как отношение DMA к водной кислотной фазе изменялось в диапазоне от 1:5 до 1:12. Соответственно, образовавшийся совместный осадок затем промывали водной кислотной фазой, то есть 0,01 н HCl и 0,001 н HCl с удалением DMA. Влажную массу фильтровали, сушили, измельчали и просеивали для достижения равномерного распределения частиц по размерам.

Получали твердые дисперсии аморфной, или частично аморфной, или кристаллической формы NRC-AN-019 в монополимерной системе, содержащей ингредиенты, показанные в таблице 2, (значения содержания приведены в виде частей полной дисперсии), которые включают NRC-AN-019 и полиметакрилатные полимеры в соответствующей полимерной системе.

Таблица 2

Дисперсии /Примеры	Лекарственный препарат	Полиметакрилатные полимеры			
	NRC-AN-019	Eudragit® L 100 55	Eudragit® L 100	Eudragit® S 100	Eudragit®
7	1	3	0	0	0
8	1	4	0	0	0
9	1	6	0	0	0
10	1	0	0	8	0
11	1	0	4	0	0
12	1	0	0	0	2
13	1	0	0	0	4

Композиции примера 7-13 получали способом, аналогичным способу примера 1-6, за исключением того, что монополимерную систему, содержащую целлюлозные полимеры, заменяли на полиметакрилатные полимеры (в виде частей полной дисперсии).

Пример 14-45

Получали твердые дисперсии аморфной, или частично аморфной, или кристаллической формы NRC-AN-019 в бинарной полимерной

системе, содержащей ингредиенты, показанные в таблице 3 и 4 (значения содержания в виде частей полной дисперсии), которые включают NRC-AN-019 и широкий ряд полимеров в соответствующей полимерной системе.

Таблица 3

Дисперсии /Примеры	Лекарственный препарат	Полиметакрилатные полимеры		Целлюлозный полимер
	NRC-AN-019	Eudragit® L 100 55	Eudragit® S 100	HPMCAS
14	1	2	4	0
15	1	2,5	2,5	0
16	1	3	3	0
17	1	3,5	1,5	0
18	1	3,5	3,5	0
19	1	4	2	0
20	1	4,5	2,5	0
21	1	3	1	0
22	1	1,5	3,5	0
23	1	3,5	0	3,5
24	1	2,5	0	4,5

Таблица 4

Дисперсии/ Примеры	Лекарственный препарат	Полиметакрилатный полимер	Целлюлозные полимеры			
	NRC-AN-019	Eudragit® L 100 55	HPMCAS	HPMCP HP-55	Ацетатфталат целлюлозы	Этилцеллюлоза
25	1	2,5	0	0	4,5	0
26	1	3	0	0	3	0
27	1	3,5	0	0	1,5	0
28	1	4,5	0	0	2,5	0
29	1	4	0	0	2	0
30	1	5	0	0	2	0
31	1	4	0	0	0	1
32	1	5	0	0	0	1
33	1	0	4	0	2	0
34	1	2	0	2	0	0
35	1	2	0	3	0	0

36	1	2,5	0	4,5	0	0
37	1	3	0	1	0	0
38	1	3,5	0	3,5	0	0
39	1	4	0	1	0	0
40	1	4,5	0	2,5	0	0
41	1	5	0	1	0	0
42	1	6	0	2	0	0
43	1	0	0	6	0	1
44	1	0	0	6	0	1,5
45	1	0	0	6	0	2

Композиции примера 14-45 получили способ, аналогичным способу примера 1-13, за исключением того, что монополимерную систему заменяли на бинарную полимерную систему (в виде частей полной дисперсии).

Пример 46-55

Получали твердые дисперсии аморфной, или частично аморфной, или кристаллической формы NRC-AN-019 в системе третичного полимера, содержащей ингредиенты, показанные в таблицах 5 и 6 (значения содержания в виде частей полной дисперсии), которые включают NRC-AN-019 и широкий ряд полимеров в соответствующей полимерной системе.

Таблица 5

Дисперсии /Примеры	Лекарственный препарат	Полиметакрилатный полимер		Целлюлозные полимеры			
	NRC-AN-019	Eudragit® L 100 55	Eudragit® S 100	HPMCP HP-55	HPMCA S	Ацетатфталат целлюлозы	Этилцеллюлоза
46	1	3	0	3	0	0	1
47	1	3	0	3	0	0	2
48	1	5	0	1	0	0	1,5
49	1	5	1	1	0	0	0
50	1	5	1	0	1	0	0
51	1	4	2	0	0	2	0

Композиции примеров 46-51 получали способом, аналогичным способу примера 1-13, за исключением того, что монополимерную систему заменяли на третичную полимерную систему (в виде частей полной дисперсии), и в композиции примера 52-55 дополнительно

добавляли карбопол (обычно называемый полиакриловой кислотой) к фазе растворителя в виде дисперсии в воде.

Таблица 6

Дисперсии /Примеры	Лекарственный препарат	Полиметакрилатные полимеры		Целлюлозный полимер	Полиакриловая кислота
	NRC-AN-019	Eudragit® L 100 55	Eudragit® S 100	HPMCAS	Carbopol®974
52	1	2,5	0	4,5	0,05
53	1	2	1	0	0,05
54	1	2	1	0	0,1
55	1	4	2	0	0,08

Пример 56-61

Получали твердые дисперсии аморфной, или частично аморфной, или кристаллической формы NRC-AN-019 в четвертичной полимерной системе, содержащей ингредиенты, показанные в таблице 7 и 8 (значения содержания приведены в виде частей полной дисперсии), которые включают NRC-AN-019 и широкий ряд полимеров в соответствующей полимерной системе.

Таблица 7

Дисперсии /Примеры	Лекарственный препарат	Полиметакрилатные полимеры		Целлюлозные полимеры		
	NRC-AN-019	Eudragit® L 100 55	Eudragit® S 100	HPMCP HP-55	Ацетатфталат целлюлозы	Этилцеллюлоза
56	1	2	1	4	0	0,5
57	1	2	1	0	4	0,5
58	1	5	1	1	0	0,5

Таблица 8

Дисперсии /Примеры	Лекарственный препарат	Полиметакрилатные полимеры		Полиакриловая кислота	Целлюлозные полимеры	
	NRC-AN-019	Eudragit® L 100 55	Eudragit® S 100	Carbopol®974	HPMCAS	Этилцеллюлоза
59	1	2	1	0,10	0	0,5
60	1	2	1	0	4	0,5
61	1	5	1	0	1	0,5

Композиции примеров 56-61 получали способом, аналогичным способу примера 1-13, за исключением того, что монополимерную

систему заменяли на четвертичную полимерную систему (в виде частей полной дисперсии) и в композицию примера 59 дополнительно добавляли карбопол (обычно называемый полиакриловой кислотой) к фазе растворителя в форме дисперсии в воде.

Пример 62-68

Таблица 9

Дисперсии /Примеры	Лекарственный препарат	Полиметакрилатный полимер	Целлюлозный полимер	Липид		Поверхностноактивное вещество
	NRC-AN-019	Eudragit® L 100 55	HPMCP HP-55	Глицерилбегенат	Imwitor ®491	Токоферол-ПЭГ сукцинат
62	1	0	6	2	0	0
63	1	0	6	1	0	0
64	1	0	6	1,5	0	0
65	1	3	3	1	0	0
66	1	3	3	2	0	0
67	1	5	1	1,5	0	0
68	1	0	5	0	2	1

Композиции примеров 62-68 получали способом, аналогичным способу примера 1-13, за исключением того, что добавляли липид и поверхностно-активное вещество. Твердые дисперсии аморфной, или частично аморфной, или кристаллической формы NRC-AN-019 в моно- и бинарной полимерной системе получали с композицией, как показано в таблице 9 (значения содержания приведены в виде частей всей дисперсии), которые включают NRC-AN-019 и широкий ряд полимеров с включением липидов, таких как глицерилбегенат и Imwitor 491® (обычно называемый глицеринмоностеаратом). Композиция примера 68 содержит гидрофильное поверхностно-активное вещество (токоферол-ПЭГ сукцинат) в дополнение к Imwitor® 491.

Композиции примеров 62-67 получали растворением NRC-AN-019 и соответствующего полимера в DMA с получением прозрачного раствора. Глицерилбегенат добавляли к раствору при перемешивании с нагреванием до 70°C для получения однородного однофазного раствора. Затем полученный раствор, при перемешивании и

нагревании до 70°C, добавляли к водной кислотной фазе (0,01 н HCl), чтобы избежать затвердевания глицерилбегената при комнатной температуре. Эта стадия включает перемешивание с высоким усилием сдвига водной кислотной фазы (0,01 н HCl), что приводит к совместному осаждению NRC-AN-019 в полимерной и липидной матричной системе в разделенном состоянии. Глицерилбегенат заменяли на Imwitor® 491 в композиции примера 68 без нагревания. Дополнительно токоферол-ПЭГ сукцинат добавляли в композицию примера 68.

Пример 69-74

Таблица 10

Дисперсии/Примеры	Лекарственный препарат	Полиметакрилатный полимер		Целлюлозный полимер	Полиакриловая кислота	Кислота	Поверхностноактивное вещество
	NRC-AN-019	Eudragit® L 100 55	Eudragit® S 100	HPMCP HP-55	Carbopol® 974	Фумаровая кислота	Poloxamer® 188
69	1	4	0	1	0	0	1
70	1	2	1	0	0,05	0	0,5
71	1	2	1	0	0,05	1	0,5
72	1	2	1	0	0,1	0,5	0,5
73	1	2	1	1	0,05	1	0,5
74	1	4	2	1	0,1	0,5	0,5

Композиции примера 69-74 получали способом, аналогичным способу примера 1-13, за исключением того, что монополимерную систему заменяли мультиполимерной системой (двоичной, третичной и четвертичной). Композиция, содержащая ингредиенты, перечисленные в таблице 10 (значения содержания приведены в виде частей всей дисперсии), содержит NRC-AN-019 и широкий ряд полимеров, poloxamer® 188 и фумаровую кислоту в системе. Композиции получали растворением NRC-AN-019 вместе с соответствующими полимерами, фумаровой кислотой и poloxamer® 188 в DMA. Carbopol® добавляли в фазу растворителя в виде дисперсии в воде. Затем полученный однородный раствор добавляли к водной

кислотной фазе (0,01 н HCl), содержащей 0,1% масса/объем poloxamer® 188, при перемешивании.

Пример 75-80

Таблица 11

Дисперсии /Примеры	Лекарственный препарат	Полиметакрилатный полимер	Полиакриловая кислота	Водорастворимые полимеры	
	NRC-AN-019	Eudragit® L 100 55	Carbopol®974	Copovidone®	Поливинилпирролидон
75	1	2	0,05	0	0,5
76	1	2	0,05	0,5	0

Композиции примеров 75 и 76 получали способом, аналогичным способу примера 1-13. В композиции примера 75, поливинилпирролидон добавляли к фазе растворителя в виде гидрофильного полимера. Carbopol® добавляли к фазе растворителя в форме дисперсии в воде. Затем полученный однородный раствор добавляли к водной кислотной фазе (0,01 н HCl), содержащей 0,1 масс% поливинилпирролидона, при перемешивании. Поливинилпирролидон заменяли коповидоном в примере 76.

Таблица 12

Дисперсии/Примеры	Лекарственный препарат	Полиметакрилатные полимеры		Целлюлозный полимер	Полиакриловая кислота	Кислота	Водорастворимые полимеры	
	NRC-AN-019	Eudragit® L 100 55	Eudragit® S 100	HPMCP HP-55	Carbopol®974	Фумаровая кислота	HPβCD	Soluplus®
77	1	4	2	1	0,1	0,5	0,5	0
78	1	2	1	1	0,05	1	0	0,5

Композиции примеров 77 и 78, как показано в таблице 12, получали способом, аналогичным способу примера 71. В композиции примера 77, гидроксилапропил-β-циклодекстрин (HPβCD) добавляли к фазе растворителя в виде гидрофильного полимера. Затем полученный однородный раствор добавляли к водной кислотной фазе (0,01 н HCl), содержащей 0,1% масса/объем HPβCD, при

перемешивании. HP-β-CD заменяли soluplus® в примере 78 и добавляли к водной кислотной фазе (0,01 н HCl), содержащей 0,1% масса/объем раствора soluplus®, при перемешивании.

Таблица 13

Дисперсии/Примеры	Лекарственный препарат	Полиметакрилатные полимеры		Целлюлозный полимер	Полиакриловая кислота	Кислота	Водорастворимые полимеры	
	NRC-AN-019	Eudragit® L 100 55	Eudragit® S 100	HPMCP HP-55	Carbopol®974	Фумаровая кислота	Коповидон	Гидроксипропилцеллюлоза
79	1	4	2	1	0,1	0,5	0	0,5
80	1	4	2	1	0,1	0,5	0,1	0

Композиции примеров 79 и 80, перечисленные в таблице 13, получали способом, аналогичным способу примера 77. В композиции примера 79, добавляли гидроксипропилцеллюлозу к фазе растворителя. Затем полученный однородный раствор добавляли к водной кислотной фазе (0,01 н HCl) при перемешивании. В примере 80 гидроксипропилцеллюлозу заменяли на коповидон.

Пример 81-88

Компоненты, проиллюстрированные примерами с 81-88, выражены в частях по массе на основе каждой композиции.

Таблица 14

Ингредиенты	Пример 81	Пример 82	Пример 83	Пример 84	Пример 85	Пример 86	Пример 87	Пример 88
NRC-AN-019	1	1	1	1	1	1	1	1
Eudragit® L 100 55	6	5	5	5	5	5	1	3
CAP	2	0	0	0	0	0	0	0
Eudragit® S 100	0	1	0	1	0	1	1	0,75
HPMCAS	0	1	0	0	0	0	0	0
HPMCP	0	0	1	1	1	1	5	0

HP-55								
Этилцеллюлоза	0	0,5	0	0	1,5	0,5	0	0,75

Композиции примеров 81-88, приведенные в таблице 14, получали способом, аналогичным способу примера 1-13, за исключением того, что монополимерную систему заменяли на мультиполимерную систему (в виде частей полной дисперсии).

Пример 89

Этот пример иллюстрирует общий способ получения твердых полимерных комплексов NRC-AN-019 в смеси разных полимеров.

Стадия 1: Получение фазы растворителя

NRC-AN-019 и полимерную систему в соответствующем соотношении растворяли в диметилацетамиде при комнатной температуре при перемешивании, что приводило к получению однородного раствора.

Стадия 2: Получение водной кислотной фазы

Водную кислотную фазу, 0,01 н HCl получали при комнатной температуре в виде антирастворителя и растворителя для промывки.

Стадия 3: Совместное осаждение

Гомогенизация с высоким усилием сдвига: в водную фазу помещали лопатки ротора гомогенизатора с высоким усилием сдвига.

Дозирование фазы растворителя: лекарственный полимерный раствор, полученный на стадии 1, дозировали с помощью шлангового насоса и распылительной форсунки, направленной в сторону водной фазы, с одновременной гомогенизацией с высоким усилием сдвига с образованием осажденной массы.

Стадия 4: Выделение и промывка

Следующей стадией совместного осаждения является диспергирование осадков при гомогенизации в течение дополнительного периода времени. Полученную суспензию отделяли с использованием вакуумного фильтра. Выделенные твердые дисперсии промывали 0,01 н HCl, затем 0,001 н HCl с удалением DMA. Влажную массу сушили и просеивали для достижения равномерного распределения частиц по размерам.

Изменения в отношении композиций и процедуры, описанных в настоящем документе, представлены как иллюстративные, при этом не подразумеваются в качестве ограничений объема настоящего изобретения.

Пример 90

Образование соли in-situ

NRC-AN-019, химически известный как (3,5-бис-трифторметил)-N-[4-метил-3-(4-пиридин-3-ил-пиримидин-2-ил-амино)фенил]бензамид, содержит функциональные группы слабоосновных центров, которые образуют органические солевые комплексы с различными кислотами, такими как бензолсульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, сульфоянтарная кислота, метансульфоновая кислота и лаурилсульфоянтарная кислота, вместе с соответствующим полимером *in situ* в процессе обработки. Выбор органической кислоты и полимеров является очевидным для специалистов в данной области. Такие соли обеспечивают преимущество перед свободным основанием, например, улучшенная растворимость, более низкая температура плавления и повышенная пероральная абсорбция. Образование соли *in situ* может быть получено с помощью процесса распылительной сушки, осаждения с контролируемым pH, осаждения, контролируемого растворителем или упаривания растворителя. Полученное твердое вещество может быть аморфным или, частично аморфным или кристаллическим.

Пример 91

Композиции из приведенных выше примеров получали способом, аналогичным способу примера 1-13, за исключением того, что фаза антирастворителя, получаемая для распыления фазы растворителя, выбрана из различных растворителей, которые не являются исчерпывающими, но являются просто репрезентативными. Перечень включает метиленхлорид, толуол, ацетонитрил, этилацетат, воду или их смесь. Композиции получали растворением NRC-AN-019 вместе с соответствующими полимерами и гидрофильным вспомогательным веществом в диметилацетамиде. Затем полученный однородный раствор добавляли к фазе антирастворителя.

Пример 92

Порошковая рентгеновская дифрактограмма для NRC-AN-019 "в чистом виде" и в виде твердого молекулярного комплекса, как показано в примерах 81-84 после совместного осаждения в соответствии с изобретением, представлено на фиг.2. Присутствие новой твердой кристаллической фазы в случае комплексов было обнаружено появлением нового пика и указывает на отличие от дифрактограммы NRC-AN-019 "в чистом виде". Изменения пиков относились к их появлению, исчезновению или уменьшению высоты. Полная дисперсия лекарственного средства и полимеров снижает количество кристаллических структур или появление галогена на исходном уровне, указывая на аморфную, или частично аморфную, или кристаллическую форму лекарственного средства в данном образце. Дифрактограммы оказались более размытыми, по сравнению с препаратом "в чистом виде", без характеристических пиков, указывая на образование аморфной, или частично аморфной, или кристаллической формы твердого тела. Таким образом, образец конечного продукта (полимерные лекарственные комплексы в виде совместно осажденной массы) демонстрировал меньшие и размытые пики. Дифрактограммы всех полученных систем (полимерные лекарственные комплексы) показали пики, соответствующие полимерам, и отсутствие основных дифракционных пиков, соответствующих NRC-AN-019.

Пример 93

Порошковую рентгеновскую дифрактограмму, представленную на фиг.3-6, для NRC-AN-019 и полимерных комплексов примера 81-84, подверженных условиям длительных и ускоренных исследований при 25°C ± 2°C/60% ± 5% относительной влажности и 40°C ± 2°C/75% ± 5% относительной влажности, сравнивали с исходным образцом. Было установлено, что комплексы не показывают каких-либо дополнительных кристаллических пиков, и они не изменяются по сравнению с существующими пиками в разные моменты времени исследования стабильности.

Пример 94

Вариант осуществления также показал, что физическое смешивание NRC-AN-019 с соответствующими полимерами не оказывает

влияние на кристаллические свойства NRC-AN-019. Высота кристаллических пиков снижалась в результате разбавления препарата вспомогательными веществами, однако пики оставались в одном и том же положении. Полная дисперсия лекарственного средства и полимеров уменьшает количество кристаллических пиков, имея сходство с аморфными, или частично аморфными, или кристаллическим свойствами лекарственного средства в комплексах. Конечный продукт демонстрировал меньшие и рассеянные пики. Дифрактограммы различных полученных систем показали пики, соответствующие полимерами, и отсутствие основных дифракционных пиков, соответствующих NRC-AN-019.

Пример 95

NRC-AN-019 иммобилизуется в полимерной матрице с образованием однородной аморфной, или частично аморфной, или кристаллической твердой дисперсии. Более высокая температура стеклования полимеров приводит к иммобилизации NRC-AN-019. Предполагается, что взаимодействие полимера лекарственного средства происходит посредством водородного связывания, которое происходит в DMA. Физическая смесь NRC-AN-019 и полимеров демонстрировала различные температуры стеклования благодаря отдельным фазам. Аморфная, или частично аморфная, или кристаллическая форма полимерных комплексов NRC-AN-019 демонстрируют отдельную температуру стеклования. Однородность аморфной, или частично аморфной, или кристаллической формы полимерного комплекса NRC-AN-019 подтверждали дифрактограммой и термограммами.

Пример 96

Твердые дисперсии NRC-AN-019 любого из указанных примеров, могут быть смешаны с гранулятом для непосредственного смешивания (Avicel PH 101, гидроксипропилцеллюлоза, натрия крахмала гликолят, коллоидный диоксид кремния, лаурилсульфат натрия, стеарилфумарат натрия) и таблетки могут быть получены путем прессования полученной смеси.

Пример 97

Твердые дисперсии NRC-AN-019 любого из указанных примеров могут быть соответствующим образом смешаны с различными

фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, которые должны быть в конечном итоге заполняться в капсулы и/или могут быть доступны в пакетах, которые могут быть легко диспергированы в жидкости для непосредственного введения. Фармацевтическую композицию, применительно к порошку для суспензии, указанной в примере 97, как показано в таблице 15, получают следующим способом.

Смешивание: Твердые дисперсии NRC-AN-019 пропускали через сито с размером отверстия 180 мкм. Другие компоненты соответствующим образом просеивали через сито с аналогичным размером отверстия и смешивали с твердыми дисперсиями NRC-AN-019. Смесь загружали в подходящий блендер и перемешивали в течение 10 минут до получения однородной смеси.

Упаковка: Продукт заполняли в подходящие пакеты размером около 3,25 дюйма × 4 дюйма (8,26 см × 10,2 см), с полиэтиленовым покрытием. Было установлено, что аналитическая масса наполнения составляет 12 г в каждом пакете. Для восстановления, содержимое добавляли к 50 мл очищенной воды и тщательно перемешивали.

Таблица 15

Ингредиенты части A	**% масса/масса**
Твердые дисперсии NRC-AN-019	33,20
Безводная лимонная кислота	0,75
Тринатрия цитрат	0,50
Лаурилсульфат натрия	0,38
Хлорид натрия	1,50
Кросповидон	1,25
Гипромеллоза	1,25
Ксантановая камедь	1,50
Сукралоза	0,50
Аспартам	0,50
Бензоат натрия	0,50
Диоксид титана	1,00
Мальтодекстрин	54,80
Коллоидного диоксида кремния	1,25
Ментол	0,08

Ароматизатор лимонный	1,50
Ингредиенты части B	
Очищенная вода	Восстановление: Содержимое добавляли к очищенной воде и тщательно перемешивали, что обеспечивало полный объем приблизительно 50 мл с концентрацией NRC-AN-019 около 50 мг/7,5 мл

Примеры 98-105

Фармацевтические композиции 98-105 (таблица 16 и 17) в соответствии с настоящим изобретением получали путем смешивания соответствующих твердых дисперсий NRC-AN-019 с предварительно просеянной микрокристаллической целлюлозой, натрия крахмала гликолятом, гидроксипропилцеллюлозой (за исключением примера 98) и коллоидного диоксида кремния. Полученные смеси комковали, измельчали и просеивали для получения однородного распределения частиц по размерам и дополнительно смешивали с остальным количеством гидроксипропилцеллюлозы и натрия крахмала гликолятом. Полученные таким образом смеси смазывали предварительно просеянным лаурилсульфатом натрия и стеарилфумаратом натрия, и таблетки прессовали. Чтобы не повредить таблетку в процессе обработки, для обеспечения большей элегантности и предотвращения попадания влаги, наносили тонкое пленочное покрытие "Опадрай белый" до тех пор, пока увеличение массы не достигло 3,0% относительно массы таблетки.

Таблица 16

Пример	**Пример 98**	**Пример 99**	**Пример 100**	**Пример 101**
Компоненты	**%(масса/масса)**	**%(масса/масса)**	**%(масса/масса)**	**%(масса/масса)**
Предварительная смазка				
Твердые дисперсии NRC-AN-019	72,34	72,78	58,73	67,55
Микрокристаллическая целлюлоза	13,08	3,18	19,86	11,03
Крахмалгликолят натрия	10,83	8,33	8,33	8,33
Коллоидный диоксид кремния	0,83	0,21	0,17	0,17
Гидроксипропилцеллюлоза	0,00	5,83	5,83	5,83
Смазка				
Крахмалгликолят натрия	0,00	4,17	4,17	4,17
Гидроксипропилцеллюлоза	0,00	2,58	0,00	0,00
Лаурилсульфат натрия	2,50	2,50	2,50	2,50
Стеарилфумарат натрия	0,42	0,42	0,42	0,42

Таблица 17

Пример	**Пример 102**	**Пример 103**	**Пример 104**	**Пример 105**
Компоненты	**%(масса/масса)**	**%(масса/масса)**	**%(масса/масса)**	**%(масса/масса)**
Предварительная смазка				
Твердые дисперсии NRC-AN-019	71,96	70,86	67,75	59,20
Микрокристаллическая целлюлоза	4,00	5,10	10,63	13,49
Крахмалгликолят натрия	8,33	8,33	8,33	9,47
Коллоидный диоксид кремния	0,21	0,21	0,17	0,21

Гидроксипропилцеллюлоза	5,83	5,83	5,83	7,37
Стеарилфумарат натрия	0,00	0,00	0,21	0,26
Смазка				
Крахмалгликолят натрия	4,17	4,17	4,17	4,21
Гидроксипропилцеллюлоза	2,58	2,58	0,00	2,11
Лаурилсульфат натрия	2,50	2,50	2,5	3,16
Стеарилфумарат натрия	0,42	0,42	0,42	0,53

Примеры 106-107

Фармацевтические композиции примеров 106 и 107, как показано в таблице 18 в соответствии с настоящим изобретением, получали способом, аналогичным способу примера 101, микрокристаллическую целлюлозу заменяли на SmartEx® QD-100 (совместно преобразованный разбавитель, состоящий из маннита, низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы и поливинилового спирта) в примере 106 и на двухосновный фосфат кальция:маннит (7,5:92,5) в примере 107.

Таблица 18

Примеры	**Пример 106**	**Пример 107**
Соединения	**%(масса/масса)**	**%(масса/масса)**
Смешивание		
Твердые дисперсии NRC-AN-019	67,75	67,75
SmartEx®QD-100	16,46	0,00
Двухосновный фосфат кальция	0,00	0,80
Гидроксипропилцеллюлоза	0,00	5,83
Маннит	0,00	9,83
Крахмалгликолят натрия	7,50	7,50
Коллоидный диоксид кремния	0,17	0,17
Стеарилфумарат натрия	0,21	0,21
Предварительная смазка		
Крахмалгликолят натрия	3,75	3,33
Гидроксипропилцеллюлоза	1,25	1,67
Лаурилсульфат натрия	2,50	2,5
Смазка		
Стеарилфумарат	0,42	0,42

натрия		

Пример 108

ИССЛЕДОВАНИЯ БИОДОСТУПНОСТИ КОМПОЗИЦИЙ ПО ИЗОБРЕТЕНИЮ НА СОБАКАХ ПОРОДЫ БИГЛЬ

a) Сравнительное исследование биодоступности с многократным пероральным введением доз NRC-AN-019 собакам породы бигль проводили посредством плана открытого рандомизированного сбалансированного трехстороннего перекрестного исследования.

Таблетки NRC-AN-019, соответствующие примерам 100, 101 и 103, вводили перорально. В общей сложности двенадцать здоровых взрослых собак породы бигль разделяли на 3 группы, состоящие из четырех животных (2 самца и 2 самки) на группу. Перед пероральным введением всех животных лишали корма в течение ночи, но обеспечивали доступ к воде в неограниченном количестве. В течение трех периодов исследования каждого животного, повторную дозу назначенной композиции вводили при температуре окружающей среды. Композиции вводили перорально в дозах 28 мг/кг массы тела. После введения таблеток, вводили перорально 10 мл воды. Через 2 часа дозирования, собакам обеспечивали доступ к корму и воде.

b) В течение каждого периода и от каждого животного из вены передней лапы в 2 мл вакуумные контейнеры с этилендиаминтетрауксусной кислотой K2 отбирали всего 26 образцов крови. Предварительно дозовую пробу крови 1,0 мл (0,0 часа) собирали перед дозированием в день 1 от всех животных. После введения доз отбирали образцы крови (по 1 мл каждый) в 1-й день и 3-й день через 0,5, 1,0, 2,0, 3,0, 4,0, 5,0, 6,0, 7,0, 8,0, 10,0, 12,0 часов в каждом периоде. Между обработками обеспечивали "отмывочный" период исследования, составляющий, по меньшей мере, 7 дней.

c) Образцы крови центрифугировали при 3000 об/мин в течение 10 мин при 4°C и плазму отделяли, незамедлительно переносили и хранили при -20 ± 3°C. Затем осуществляли последующую аналитическую процедуру с использованием метода жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием.

Области, находящиеся под кривой концентрации лекарственного средства крови в зависимости от времени, рассчитывали по формуле трапеции. Проводили анализ в отношении AUC (площадь под кривой), C_{max} (максимальная концентрация) и T_{max} (время достижения максимальной концентрации).

Средние значения AUC (нг*час/мл) и C_{max} (в нг/мл) типичных серий исследований приведены в следующей таблице.

Данные, приведенные в таблице 19, показывают, что таблетки, полученные из твердой дисперсии NRC-AN-019, продемонстрировали улучшение биодоступности. Превосходные фармакокинетические характеристики можно объяснить на основе свойств в твердом состоянии.

Таблица 19

Пример	**Пример 100**	**Пример 101**	**Пример 103**
$AUC_{0-\infty}$ нг*час/мл	18289,1711792,97	12208,38±6259,13	11146,89±5881,182
AUC_{0-t} (нг*час/мл)	14936,53±8580,26	10734,07±5382,39	10012,202±5356,43
C_{max} (нг/мл)	593,92±204,21	485,1166±218,84	455,483±137,87
T_{max} (ч)	4,25±1,912	3,25±1,484	3,5±1,381

Пример 109

Активный фармацевтический ингредиент NRC-AN-019 (API) и композиции по настоящему изобретению вводили через желудочный зонд при 40 мг/кг живой массы в виде суспензии крысам альбиносам линии Вистар. Среднее значение C_{max} и $AUC_{o-\infty}$ API составляют 33,7 нг/мл и 453 нг*час/мл соответственно. C_{max} и $AUC_{o-\infty}$ для композиции по настоящему изобретению изменяются от 900 нг/мл до 2000 нг/мл и от 7500 нг/час до 16000 нг/ч соответственно.

Пример 110-112

Твердые дисперсии NRC-AN-019 также получали путем экструзии горячего расплава. Данные, приведенные в таблице 20, указывают на данные композиции твердых дисперсий NRC AN-019 в аморфной,

или частично аморфной, или кристаллической форме, полученной посредством технологии экструзии горячего расплава.

Таблица 20

Примеры	**Пример 110**	**Пример 111**	**Пример 112**
Компоненты	**%(масса/масса)**	**%(масса/масса)**	**%(масса/масса)**
NRC-AN-019	11,11	10,00	10,00
Eudragit® L 100 55	0,00	0,00	40,01
HPMCAS	44,45	40,01	0,00
Soluplus®	0,00	10,00	10,00
Poloxamer® 188	11,11	10,00	10,00
Докузат натрия	0,56	0,50	0,50
Лаурилсульфат натрия	1,67	1,50	1,50
Кросповидон	3,33	3,00	3,00
Фумаровая кислота	12,89	11,60	11,60
Повидон	4,59	4,13	4,13
Полиэтиленгликоль 1000	3,33	3,00	3,00
Двухосновный фосфат кальция	5,56	5,00	5,00
Стеарилфумарат натрия	1,39	1,25	1,25

Фармацевтические композиции примеров 110-112 в соответствии с настоящим изобретением получали путем просеивания отдельных ингредиентов через подходящее сито и их смешивания посредством смесителя с высоким усилием сдвига. Пример 110 включает смешивание NRC-AN-019 с HPMCAS в качестве первичного полимера с последующим добавлением вспомогательных средств для обработки, например, повидона в качестве связующего вещества, poloxamer® 188, лаурилсульфата натрия и докузата натрия в качестве поверхностно-активных веществ, кросповидона в качестве разрыхлителя, PEG 1000 в качестве пластификатора, двухосновного фосфата кальция в качестве разбавителя, стеарилфумарата натрия в

качестве смазывающего вещества и фумаровой кислоты в качестве подкислителя.

Однородные смеси NRC-AN-019 и другие ингредиенты помешали в фидер экструдера с подачей расплава с контролируемой скоростью. Процесс включает нагревание до однородно смешанной массы с образованием твердой дисперсии. Эту массу пластицировали в нагретом цилиндре, который содержит шнек экструдера для подачи и смешивания подаваемых материалов и сопло, которое содержит необязательную головку для формования экструзионной массы. По мере того, как механическая смесь подается посредством нагретого шнека, она трансформируется в свое "жидкоподобное состояние", что обеспечивает тонкое и равномерное перемешивание благодаря высокому усилию сдвига шнека экструдера. Тонко смешанную нагретую массу, то есть твердую дисперсию, экструдировали через сопло. Экструдированные нити подвергали резкому охлаждению и точно разрезали и сортировали по размеру порошков.

Фармацевтические композиции 111 и 112 в соответствии с настоящим изобретением получали способом, аналогичным способу примера 10, HPMCAS дополнительно добавляли с Soluplus® в примере 111, и HPMCAS заменяли на Eudragit® L 100 55 и Soluplus® в примере 112 в качестве первичного(ых) полимера(ов).

Пример 113-115

Твердые дисперсии NRC-AN-019 также получали методом упаривания растворителем. Фармацевтические композиции 113-115, как показано в таблице 21 в соответствии с настоящим изобретением, получали путем растворения NRC-AN-019 и полимеров в смеси 1:1 (масса/масса) ацетон:этанол. Кроме того, добавляли подходящее количество (молярное отношение) концентрированной HCl с образованием *in-situ* гидрохлоридной соли NRC-AN-019. В контексте полимерной системы, композиция, соответствующая примеру 113, содержит Eudragit® L100 55 и HPMCP HP-55, пример 114 содержит Eudragit® L100 55, Eudragit® S100, HPMCAS и этилцеллюлозу, тогда как пример 115 содержит Eudragit® L100 55, этилцеллюлозу и повидон.

Для подтверждения полного растворения NRC-AN-019 и полимеров, и образования однофазных растворов, осуществляли визуальный контроль смеси. После подтверждения прозрачного однофазного раствора, к ним соответствующим образом добавляли подходящие вспомогательные вещества, используемые в производственном процессе, такие как стеарат магния, коллоидный диоксид кремния и микрокристаллическая целлюлоза. Добавляли Poloxamer® 188 в качестве поверхностно-активного вещества для каждой композиции.

Таблица 21

Примеры	**Пример 113**	**Пример 114**	**Пример 115**
Компоненты	**%(масса/масса)**	**%(масса/масса)**	**%(масса/масса)**
NRC-AN-019	13,97	10,05	11,17
Eudragit® L 100 55	69,83	50,25	55,87
Eudragit® S 100	0,00	10,05	0,00
HPMCAS	0,00	10,05	0,00
HPMCP HP-55	13,97	0,00	0,00
Этилцеллюлоза	0,00	5,03	5,59
Повидон	0,00	0,00	11,17
Стеарат магния	0,82	1,01	1,12
Коллоидный диоксид кремния	0,00	2,51	2,79
Микрокристаллическая целлюлоза	0,00	10,05	11,17
Poloxamer® 188	1,40	1,01	1,12

Этот раствор смешивали с получением суспензии светло-желтого цвета, и растворитель упаривали с использованием центробежной силы ротационного испарителя и силы трения между стенкой колбы для ротационного испарителя и образца, что обеспечивало образование тонкой пленки нагретого растворителя, который распределяется по большой поверхности, и растворитель упаривали разряжением (400 мбар). Затем оставшийся растворитель удаляли при 60°C в течение 14 часов.

Различные модификации изобретения, помимо указанных в настоящем документе, очевидны специалистам в данной области из вышеприведенного описания. Такие модификации также включены в

объем прилагаемой формулы изобретения. Хотя были описаны конкретные варианты осуществления настоящего изобретения, специалистам в данной области будет очевидно, что могут быть сделаны различные модификации изобретения без отклонения от сущности и объема изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Композиция для перорального введения, содержащая терапевтически эффективное количество фениламинопиримидинового производного, то есть (3,5-бис-трифторметил)-N-[4-метил-3-(4-пиридин-3-ил-пиримидин-2-иламино)фенил]бензамида (NRC-AN-019), или его солей, и, по меньшей мере, один полимерный матричный агент в форме твердой дисперсии.

2. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что NRC-AN-019 является кристаллическим или аморфным или их сочетанием.

3. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что NRC-AN-019 находится в кристаллической форме I, форме II, форме III или их сочетаниях.

4. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что указанный NRC-AN-019 присутствует в количестве от 0,1 масс% до 99,9 масс% от общей массы композиции.

5. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что отношение NRC-AN-019 к полимерному матричному агенту составляет от 1:1 до примерно 1:8 в общей массе композиции.

6. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что полимерным матричным агентом является ионный полимер или неионный полимер или их сочетание.

7. Композиция по п.11, отличающаяся тем, что ионный полимер представляет собой целлюлозные полимеры или сополимеры метакриловой кислоты или их сочетания.

8. Композиция по п.11, отличающаяся тем, что указанный неионный полимер представляет собой целлюлозные полимеры и/или другие сополимеры, такие как поливинилпирролидон, сополимер винилпирролидона и винилацетата, полиалкиленгликоль.

9. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что твердую дисперсию получают осаждением, контролируемым растворителем, упариванием растворителя, лиофилизацией, осаждением при контролируемом pH, экструзией горячего расплава и посредством технологии сверхкритической текучей среды.

10. Способ получения твердой дисперсии по п.9, отличающийся тем, что способ включает смешивание NRC-AN-019 и полимерного

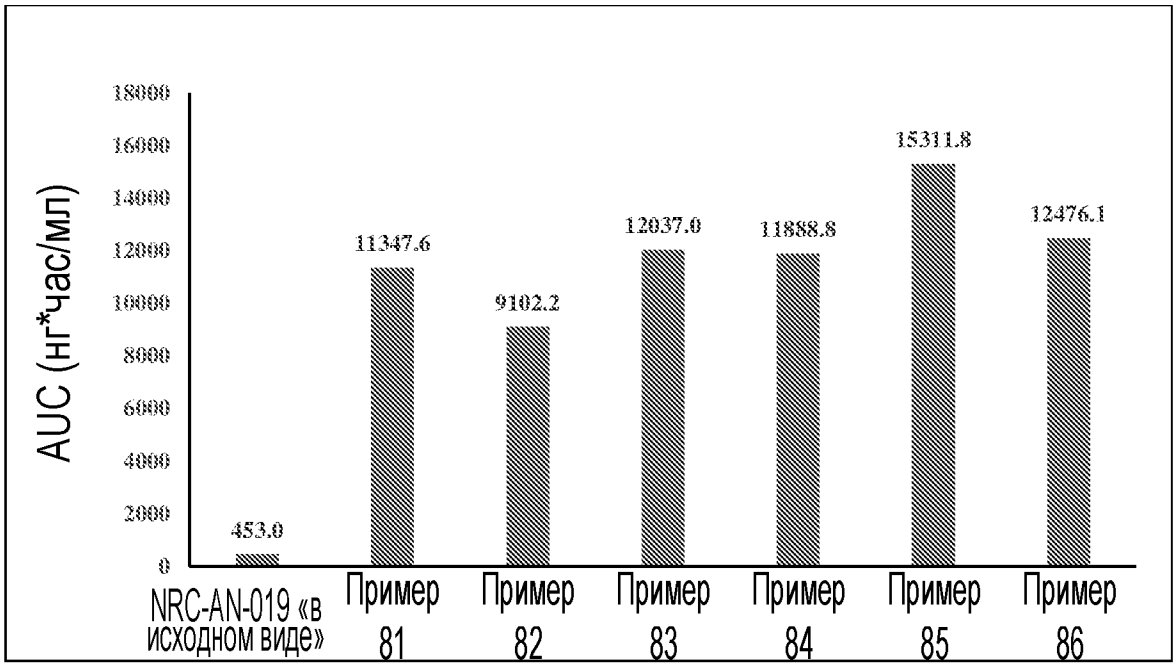
матричного агента с образованием однородной молекулярно-дисперсной смеси.

11. Способ по п.10, отличающий тем, что смешивание осуществляют путем растворения NRC-AN-019 и полимерного матричного агента в органическом растворителе с последующим распылением в антирастворитель и получением соосаждения NRC-AN-019 и полимерного матричного агента.

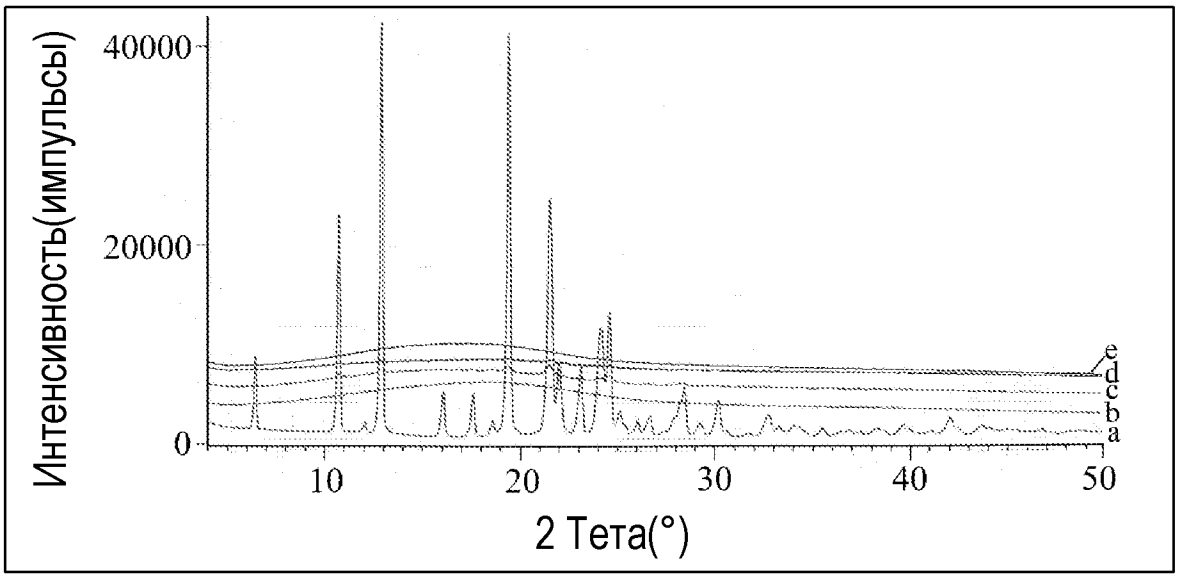
12. Способ по п.11, отличающий тем, что растворителем является диметилформамид, диметилацетамид, диметилсульфоксид и N-метил-2-пирролидон или их смеси.

13. Способ по п.11, отличающий тем, что антирастворителем является вода, хлористоводородная кислота, этилацетат, толуол, метиленхлорид, ацетонитрил или их смеси.

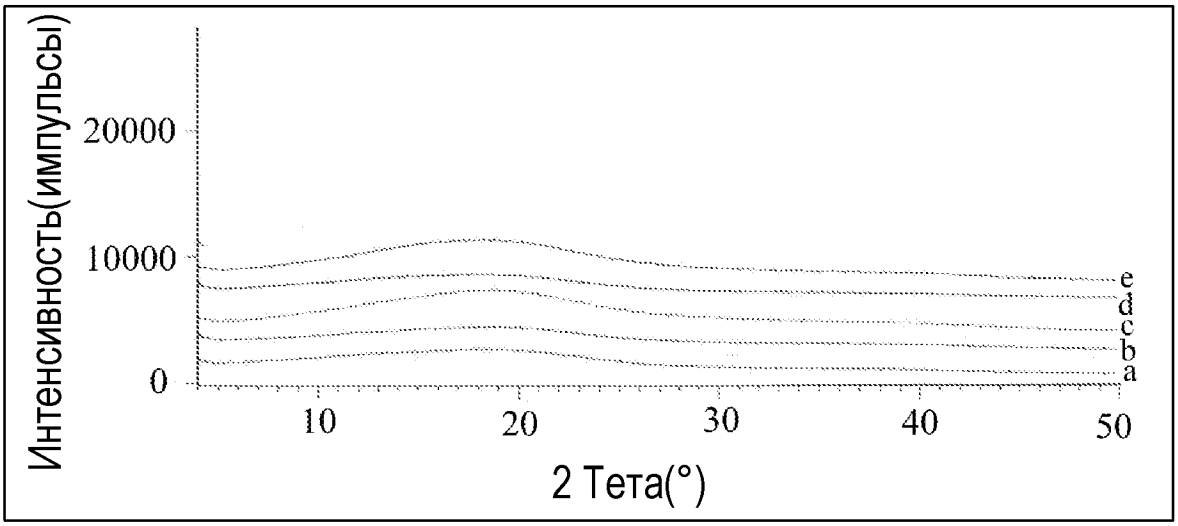
По доверенности


AUC (нг*час/мл)
18000
16000
14000
12000
10000
8000
6000
4000
2000
0
453.0
11347.6
9102.2
12037.0
11888.8
15311.8
12476.1
NRC-AN-019 «в исходном виде»
Пример 81
Пример 82
Пример 83
Пример 84
Пример 85
Пример 86

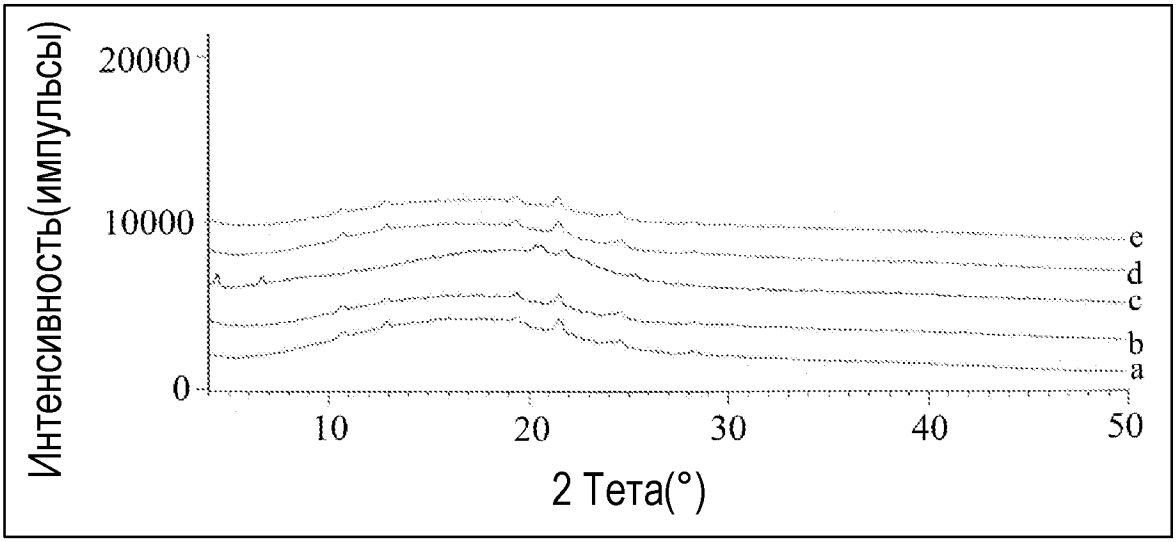
ФИГ. 1


Интенсивность(импульсы)
40000
20000
0
10
20
30
40
50
2 Тета(°)
e
d
c
b
a

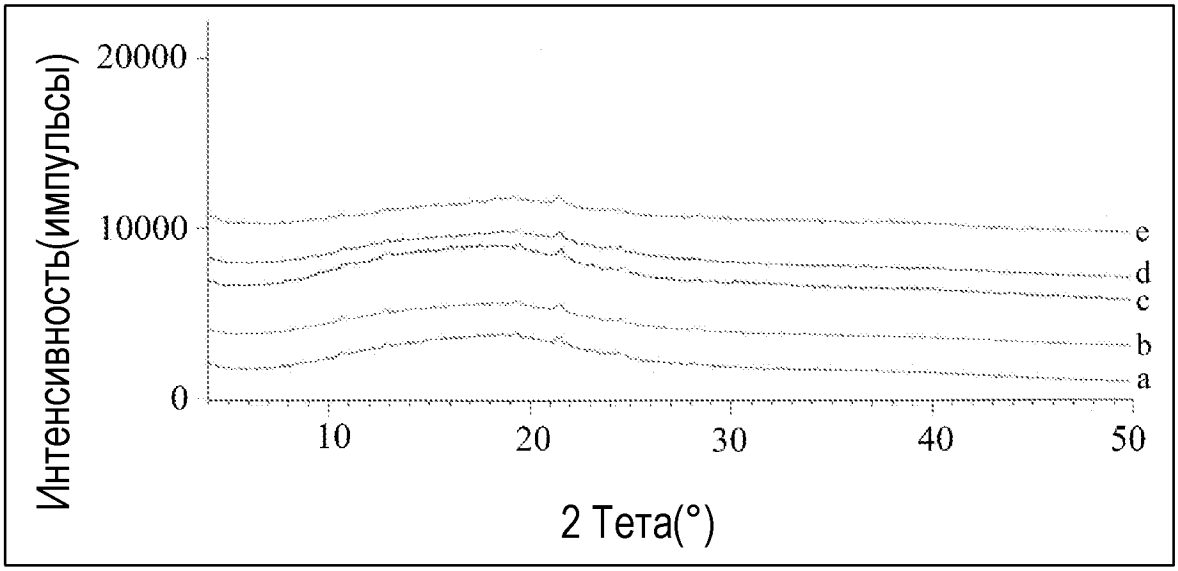
ФИГ. 2


Интенсивность(импульсы)
20000
10000
0
10
20
30
40
50
2 Тета(°)
e
d
c
b
a

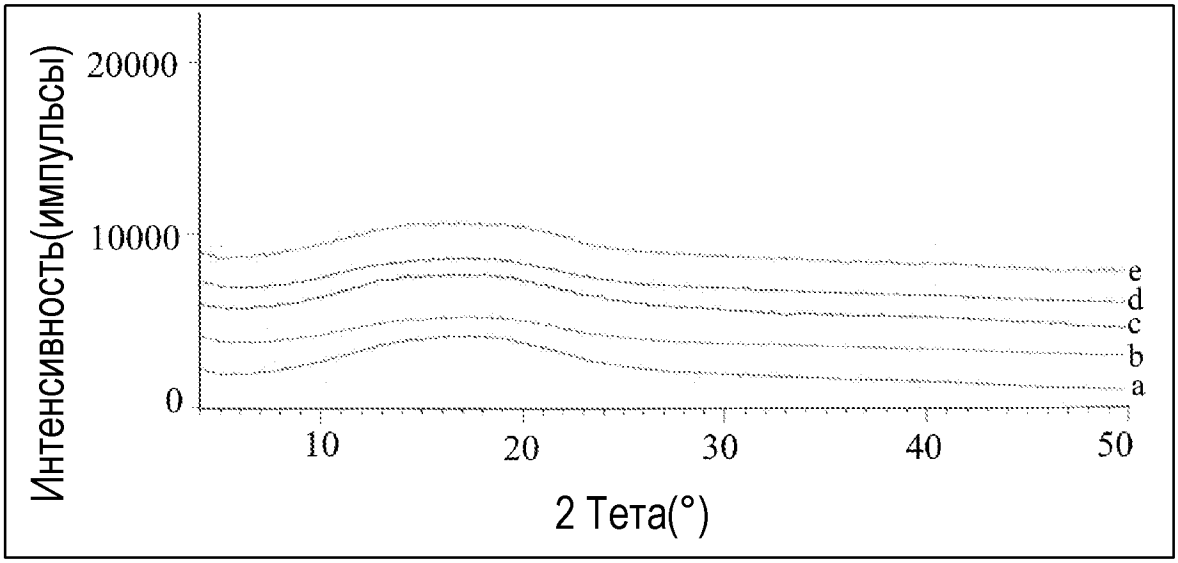
ФИГ. 3


Интенсивность(импульсы)
20000
10000
0
10
20
30
40
50
2 Тета(°)
e
d
c
b
a

ФИГ. 4


Интенсивность(импульсы)
20000
10000
0
10
20
30
40
50
2 Тета(°)
e
d
c
b
a

ФИГ. 5


Интенсивность(импульсы)
20000
10000
0
10
20
30
40
50
2 Тета(°)
e
d
c
b
a

ФИГ. 6