

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **035891**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.08.27

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

(21) Номер заявки
201891556

(22) Дата подачи заявки
2017.01.25

**(54) БЫСТРОДИСПЕРГИРУЕМАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ,
ВКЛЮЧАЮЩАЯ ИНГИБИТОР ТИРОЗИНКИНАЗЫ**

(31) P-201600024

(32) 2016.01.25

(33) SI

(43) 2019.01.31

(86) PCT/EP2017/051561

(87) WO 2017/129624 2017.08.03

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
КРКА, Д.Д., НОВО МЕСТО (SI)

(72) Изобретатель:
**Кораса Клемен, Герман Илиц Тамара,
Кукец Симон, Кросели Весна, Врецер
Франц, Скрабанья Вида (SI)**

(74) Представитель:
**Осипов К.В., Хмара М.В., Липатова
И.И., Новоселова С.В., Дощечкина
В.В., Ильмер Е.Г., Пантелеев А.С.
(RU)**

(56) KR-A-20140065862

CN-A-101401795

CN-A-102302464

CN-A-103751140

WO-A1-2011160798

VADERA ET AL.: "Stability-indicating HPTLC determination of imatinib mesylate in bulk drug and pharmaceutical dosage form", JOURNAL OF PHARMACEUTICAL AND BIOMEDICAL ANALYSIS, NEW YORK, NY, US, vol. 43, no. 2, 23 December 2006 (2006-12-23), pages 722-726, XP005735145, ISSN: 0731-7085, DOI: 10.1016/J.JPBA.2006.07.022 the whole document abstract page 724, paragraph 2.6.2 table 6

(57) Изобретение относится к стабильной фармацевтической композиции в форме быстродиспергируемых таблеток, содержащей ингибитор тирозинкиназы, предпочтительно иматиниб или его фармацевтически приемлемую соль. Эту композицию получают простым, надежным, легким, экономичным способом и с использованием классических фармацевтических эксципиентов. Быстродиспергируемые таблетки, полученные в соответствии с настоящим изобретением, являются диспергируемыми в воде и/или других водных жидкостях и характеризуются временем дезинтеграции менее 3 мин при использовании очищенной воды при 15-25°C, предпочтительно при 25°C.

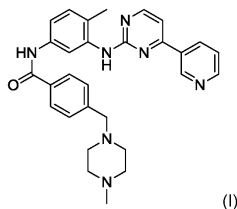
B1**035891****035891****B1**

Область техники

Настоящее изобретение относится к стабильной фармацевтической композиции, содержащей ингибитор тирозинкиназы, который предпочтительно представляет собой иматиниб или его фармацевтически приемлемые соли, вместе по меньшей мере с одним фармацевтически приемлемым эксципиентом, предназначенной для диспергирования в воде перед пероральным введением. Изобретение также относится к способу получения указанных фармацевтических композиций с улучшенной стабильностью и чистотой, характеризующихся быстрой дезинтеграцией в воде или других водных жидкостях, таких как фруктовые соки, где быстрая дезинтеграция означает, что указанная фармацевтическая композиция распадается менее чем за 3 мин при использовании очищенной воды при 15-25°C, предпочтительно при 25°C.

Предшествующий уровень техники

Иматиниб - это международное непатентованное название N-(4-метил-3-((4-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)фенил)-4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)бензамида следующей формулы (I)



(I)

Получение иматиниба и его применение, особенно в химиотерапии опухолей, впервые были описаны в EP 0564409. Это соединение также имеет полиморфные структуры, которые известны из WO 9903854, WO 2007023182, WO 20050779333, WO 2006054314, WO 20040106326, WO 2007136510, US 2009181977, WO 2009147626. Различные кислотно-аддитивные соли иматиниба описаны в WO 2004074502, WO 2005075454 и WO 2009065910.

Используемый здесь термин "иматиниб" относится к вышеуказанному соединению (I), а также к его фармацевтически приемлемым солям, энантиомерам, рацематам, сольватам, гидратам, аморфным и кристаллическим формам или их комбинациям.

Иматиниб известен как один из агентов, которые действуют путем ингибирования специфических ферментов тирозинкиназы и показаны для лечения хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ, англ. CML), желудочно-кишечной стромальной опухоли (ГИСО, англ. GIST) и ряда других злокачественных новообразований. Иматиниб может также играть роль в лечении легочной гипертензии. В настоящее время это лекарство продается в виде его монометансульфонатной соли под торговыми названиями Gleevec® и Glivec® в пероральных дозированных формах, таких как твердые желатиновые капсулы (100 мг) и таблетки с покрытием (100 и 400 мг).

Существенная антилейкемическая активность иматиниба в исследованиях CML у взрослых побудила исследователей оценить этот агент у детей с рецидивирующими или рефрактерными Ph-позитивными (Ph+) лейкозами. Из-за ограниченной доступности педиатрических лекарственных препаратов обычно переформулируются препараты для лечения взрослых для соответствия подходящей дозировке для педиатрических пациентов. Фармацевты и педиатры, когда нужно вводить противораковое средство, особенно сталкиваются с проблемой модификации пероральной дозированной формы для взрослого человека в подходящую форму для педиатрических пациентов. Одним из пероральных противораковых агентов, которые можно диспергировать в воде или другой жидкости, но которые должны быть введены сразу после приготовления из-за отсутствия данных о стабильности, является иматиниб. Инструкции для родителей утверждают, что иматиниб является местным раздражителем и должен приниматься в сидячем положении с большим стаканом воды (250 мл/8 унций или по меньшей мере 100 мл/4 унции для детей в возрасте до 3 лет) или яблочного сока вместо воды.

В онкологии пациенты с раком желудка, головы или шеи, а также пожилые люди относятся к другой группе, которая часто не может принимать лекарства в твердых пероральных лекарственных формах, потому что у них есть проблемы с глотанием или зонд для питания. Обычная и наиболее распространенная система доставки путем приема твердых лекарственных форм в таких случаях крайне неудобна, непрактична или даже невозможна.

Предоставление иматиниба тем пациентам, которые испытывают трудности с глотанием таблеток или капсул, включает в себя следующие этапы: поместить необходимые дозы лекарственной формы в стакан, добавить в стакан воду или яблочный сок (приблизительно 50 мл для дозированной формы 100 мг и 200 мл - для 400 мг), перемешать ложкой до диспергирования и немедленно дать суспензию нуждающемуся пациенту. При экстенпоральном приготовлении перорального жидкого иматиниба рекомендуется промыть стакан половиной стакана воды или яблочного сока, чтобы обеспечить введение полной дозы. Апельсиновый сок, кола или молоко могут быть неподходящими средами или менее подходящими средами для введения иматиниба, диспергирование таблеток в грейпфрутовом соке может быть исключено или может быть менее уместным. Предпочтительно жидкость для диспергирования фармацевтической композиции, включающей иматиниб или его фармацевтически приемлемую соль, может представ-

лять собой воду или водную жидкость, отличную от грейпфрутового сока, предпочтительно отличную от грейпфрутового сока, апельсинового сока, колы и молока.

Как показано в тексте ниже, при сравнении времени дезинтеграции композиции в соответствии с настоящим изобретением и продаваемых традиционных таблеток иматиниба последние являются прочными и гораздо более медленно распадаются. Результатом испытания, проведенного в соответствии с Европейской фармакопеей с использованием очищенной воды при 25°C в качестве среды для дезинтеграции, было время дезинтеграции, которое составило для контрольного продукта до 20 мин.

Согласно Перечню Национального института охраны труда (NIOSH) противоопухолевых и других опасных лекарств в медицинских учреждениях, 2014 иматиниб отвечает критериям NIOSH для опасного лекарства. Неправильно длительное, неточное и неудобное приготовление, разделение, дробление или иное манипулирование таблетками и капсулами для получения надлежащей жидкой пероральной лекарственной формы представляет собой потенциальный барьер для точного выполнения и соблюдения требований для профессионалов, пациентов, членов семьи и опекунов.

Время дезинтеграции можно сократить, открыв капсулу соответствующей лекарственной формы иматиниба. Еще одна возможность заключается в применении восстановления порошковой композиции разбавителем непосредственно перед использованием, как описано в WO 2013077815. С другой стороны, это значительно увеличивает риск воздействия на человека, обращающегося с лекарством, а также возможность заражения приготовленной лекарственной формы и/или места работы. Следует отметить некоторые недостатки, такие как пыление, попадание внутрь организма при вдыхании, проливание содержимого и, следовательно, неточное введение.

Готовые к употреблению фармацевтические растворы являются дорогостоящими для транспортировки и объемными для переноса пациентом из-за связанной с этим массы продукта. Некоторые жидкие лекарства требуют хранения в холодильнике, так как может ухудшиться химическая, микробиологическая и физическая стабильность.

Подходы к достижению лучшего соответствия пациенту, связанного с противоопухолевым иматинибом, известны из уровня техники. В CN 101401794 (A) описаны жевательные таблетки иматиниба, в CN 101401797 (A) и WO 2014081172 раскрыты шипучие таблетки, содержащие мезилат иматиниба, и CN 101401795 (A) относится к таблеткам мезилата иматиниба, которые распадаются во рту. Производство такого типа таблеток является технологически чрезвычайно требовательным и дорогостоящим. Они могут характеризоваться высокой пористостью, низкой плотностью и/или твердостью, что делает их хрупкими и трудными в обращении. Проблема может быть также у пациентов с пораженными слюнными железами, которые не дают достаточного количества слюны для беспрепятственного проглатывания лекарства.

В WO 2005051350 описана диспергируемая в воде таблетированная композиция активного фармацевтического ингредиента и одного или более адъювантов без использования набухающей глины. Согласно нашему опыту с таблетированными препаратами иматиниба композиция, описанная в WO 2005051350, которая может быть применима, как указано авторами изобретения, для многочисленных активных фармацевтических ингредиентов, не будет соответствовать требованиям фармакопеи в отношении времени дезинтеграции, т.е. менее 3 мин, поскольку загрузка активного ингредиента слишком высока и выбор и количество разрыхлителя не подходят для быстрой дезинтеграции таблетки. Иматиниб является очень когезивным веществом, обладающим сильными связывающими свойствами. Именно поэтому таблетка с высокой дозой иматиниба не будет подвергаться быстрой дезинтеграции, что еще менее возможно, если учитывать недостаточное количество и выбор разрыхлителей.

Существует постоянная потребность в разработке фармацевтических составов, особенно противоопухолевых лекарственных средств, которые были бы наиболее удобны для пациентов и обеспечивали бы преимущества перед традиционными лекарственными формами. Известно, что специфические физические и химические свойства мезилата иматиниба и его высокие дозы вызывают проблемы при приготовлении композиций, подходящих для перорального введения и наиболее подходящие недавние подходы не позволяют достичь соответствующих терапевтических целей. Принимая во внимание предыдущие усилия, связанные с иматинибом, описанные в предшествующем уровне техники, все еще существует потребность в препаратах, предназначенных для диспергирования в воде или рекомендуемой жидкости, такой как яблочный сок. Гомогенная смесь с соответствующим временем дезинтеграции, подходящей растворимостью и профилем растворения обеспечивает эффективную пероральную доставку активного ингредиента в составе фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению. Кроме того, желательно иметь возможность готовить такие композиции с использованием экономичного способа, который позволяет избежать проблем предшествующего уровня техники, как указано выше.

Задача настоящего изобретения заключается в преодолении недостатка продаваемых пероральных дозированных форм мезилата иматиниба с помощью композиций, способствующих лучшему соблюдению пациентом. Обычные таблетки или капсулы иматиниба не могут служить заменой для большой группы пациентов. Композиция, описанная здесь, позволяет доставлять иматиниб очень удобным, безопасным и эффективным способом. Быстрое время дезинтеграции, низкая скорость седиментации без длительной обработки и ожидания правильного диспергирования дозы лекарства перед его введением

являются особенно важными характеристиками для пациентов, которых необходимо лечить иматинибом.

Оптимальная механическая прочность конечного продукта, лекарственная и дозированная форма, химическая и физическая стабильность, скорость растворения, абсорбции и общая биодоступность являются дополнительными преимуществами настоящего изобретения.

Быстродиспергируемые таблетки по настоящему изобретению обеспечивают очень надежный и эффективный способ введения иматиниба.

Анализ остатка иматиниба в стеклянном стакане показал, что все количество активного ингредиента является введенным после опорожнения стакана и что после введения лекарства не требуется промывания остатка. Более того, композиция разработана таким образом, что количество плавающих частиц сведено к минимуму, что может иметь важное положительное влияние на соблюдение пациентом режима терапии. Кроме того, выбор гидрофильных эксципиентов обеспечивает хорошую смачиваемость композиции и хорошую однородность дисперсии после смешивания дезинтегрированного препарата. Равномерное распределение дисперсных частиц длится достаточно долго, чтобы обеспечить полный прием активного ингредиента.

Подробное описание изобретения

Целью настоящего изобретения является разработка новой, стабильной, промышленно приемлемой, быстро дезинтегрируемой фармацевтической композиции, включающей ингибитор тирозинкиназы, предпочтительно в форме таблеток. Ингибиторы тирозинкиназы, такие как афатиниб, алектиниб, акситиниб, бортезомиб, бозутиниб, кабозантиниб, кантериниб, карфилзомиб, церитиниб, кризотиниб, дабрафениб, дазатиниб, довитиниб, эрлотиниб, форетиниб, gefitinib, ибрутиниб, икотиниб, иматиниб, лапатиниб, линифаниб, линзитиниб, маситиниб, мотесаниб, нилотиниб, нинтеданиб, пазопаниб, понатиниб, квизартиниб, радотиниб, регорафениб, руксолитиниб, сорафениб, сунитиниб, телатиниб, траметиниб, вандетаниб, ваталаниб, вемурафениб, висмодегиб, могут быть использованы в фармацевтической композиции по настоящему изобретению, учитывая их терапевтически эффективные количества. Среди них наиболее предпочтительным ингибитором тирозинкиназы в настоящем изобретении является иматиниб.

Термин "иматиниб", используемый в качестве активного ингредиента в фармацевтической композиции в соответствии с настоящим изобретением, относится к вышеуказанному соединению (I), а также к его фармацевтически приемлемым солям, энантиомерам, рацематам, сольватам, гидратам, аморфным и кристаллическим формам или их комбинациям. Предпочтительно в фармацевтической композиции используется мономезилатная соль иматиниба. Наиболее предпочтительно в фармацевтической композиции по настоящему изобретению используется α или β кристаллическая форма мезилата иматиниба. Получение α -кристаллической формы мезилата иматиниба описано в WO 2011157450. В ходе разработки было обнаружено, что размер частиц мезилата иматиниба оказывает значительное влияние на технологичность и время окончательной дезинтеграции композиции. В том случае, если частицы мезилата иматиниба имеют размер ниже приведенного ниже диапазона, в процессе таблетирования могут возникать дефекты поверхности и явления прилипания вследствие повышенной удельной поверхности. Кроме того, меньшие частицы приводят к усилению межчастичных сил в композиции, что приводит к увеличению времени дезинтеграции композиции. С другой стороны, если размер частиц слишком высок, может быть ухудшена текучесть гранулята и прессовочной смеси, кроме того, гомогенность активного ингредиента в прессовочной смеси и в конечной композиции может уменьшаться. Поэтому объемный средний диаметр мезилата иматиниба может составлять от 2 до 100 мкм. Более предпочтительно объемный средний диаметр мезилата иматиниба может составлять от 3 до 50 мкм. Наиболее предпочтительно объемный средний диаметр мезилата иматиниба может составлять от 5 до 30 мкм в композиции по настоящему изобретению.

Композиция может быть изготовлена с использованием стандартных способов получения и сырьевых материалов.

Согласно одному аспекту настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция предпочтительно в форме таблетки (таблеток),

в частности диспергируемая, особенно быстродиспергируемая фармацевтическая композиция, предпочтительно в форме таблетки (таблеток),

далее, в частности диспергируемая в воде, особенно быстродиспергируемая в воде фармацевтическая композиция в форме таблетки (таблеток),

включающая ингибитор тирозинкиназы по меньшей мере с одним фармацевтически приемлемым эксципиентом, предпочтительно фармацевтическая композиция, предназначенная для диспергирования в воде и/или других водных жидкостях перед пероральным введением; в частности, эта фармацевтическая композиция может быть охарактеризована временем дезинтеграции менее 3 мин с использованием очищенной воды при 15-25°C, особенно временем дезинтеграции менее 3 мин с использованием очищенной воды при 25°C. Время дезинтеграции можно определить согласно Европейской Фармакопее 8.0.

Ингибитором тирозинкиназы может быть иматиниб или его фармацевтически приемлемая соль (соли), в частности мономезилатная соль иматиниба. Количество иматиниба и его фармацевтически приемлемой соли (солей) в фармацевтической композиции может составлять от 5 до 50 мас.% от массы фарма-

цветической композиции, более предпочтительно от 10 до 40 мас.% и наиболее предпочтительно от 15 до 30 мас.% от массы фармацевтической композиции (в расчете на общую массу фармацевтической композиции). В частности, фармацевтическая композиция (которая может быть диспергируемой, в частности диспергируемой в воде, особенно быстродиспергируемой, в частности быстродиспергируемой в воде) может быть в форме таблетки (таблеток), содержащей иматиниб или его фармацевтически приемлемую соль и дополнительно содержащей по меньшей мере два разрыхлителя (в частности, указанные по меньшей мере два разрыхлителя могут также упоминаться здесь как комбинация по меньшей мере двух разрыхлителей.)

Таблетка, содержащая иматиниб или его фармацевтически приемлемую соль (которая может быть диспергируемой, в частности диспергируемой в воде, особенно быстродиспергируемой, в частности быстродиспергируемой в воде), может содержать смесь, предпочтительно спрессованную смесь, включающую

(а) гранулят, в частности гранулят, полученный гранулированием, в частности влажным гранулированием, причем указанный гранулят содержит иматиниб или его фармацевтически приемлемую соль (соли), особенно мономезилатную соль иматиниба, и

(b) фармацевтически приемлемый эксципиент или смесь, содержащую или состоящую из двух или более фармацевтически приемлемых эксципиентов (которые могут также упоминаться здесь как внегранулярные эксципиенты, и фармацевтически приемлемый эксципиент, или смесь, содержащую или состоящую из двух или более других фармацевтически приемлемых эксципиентов, которые могут также упоминаться здесь как внегранулярная фаза). Согласно одному варианту осуществления изобретения термины "гранулят" и "гранула (гранулы)" могут иметь одинаковое значение.

Гранулят может содержать один или более дополнительных фармацевтически приемлемых эксципиентов; эти один или более дополнительных фармацевтически приемлемых эксципиентов могут также упоминаться здесь как внутригранулярные эксципиенты. Эксципиент (эксципиенты), присутствующие в грануляте, также могут здесь называться внутригранулярно используемыми эксципиентами. Гранулят, содержащий иматиниб или его фармацевтически приемлемую соль (соли), присутствующий в фармацевтической композиции, особенно в таблетке, также может здесь называться внутригранулярной фазой.

В одном варианте осуществления изобретения таблетка, содержащая иматиниб или его фармацевтически приемлемую соль (особенно диспергируемая, в частности диспергируемая в воде, особенно быстродиспергируемая, в частности быстродиспергируемая в воде таблетка, содержащая иматиниб или его фармацевтически приемлемую соль), может содержать по меньшей мере два разрыхлителя. Эта таблетка может представлять собой таблетку, содержащую гранулят и внегранулярную фазу. Указанная внегранулярная фаза может быть фармацевтически приемлемым эксципиентом или смесью, содержащей или состоящей из двух или более фармацевтически приемлемых эксципиентов. По меньшей мере два разрыхлителя (также называемые здесь "комбинацией по меньшей мере двух разрыхлителей"):

а) могут присутствовать во внегранулярной фазе таблетки, и гранулят, содержащий иматиниб или его фармацевтически приемлемую соль (соли), может не содержать указанных по меньшей мере двух разрыхлителей, или

b) могут присутствовать во внегранулярной фазе таблетки и в грануляте, содержащем иматиниб или его фармацевтически приемлемую соль (соли), или

c) первый разрыхлитель из указанных по меньшей мере двух разрыхлителей может присутствовать в грануляте, содержащем иматиниб или его фармацевтически приемлемую соль (соли); и второй разрыхлитель (и возможно дополнительные разрыхлители) из указанных по меньшей мере двух разрыхлителей может присутствовать во внегранулярной фазе таблетки, но не присутствовать в грануляте, содержащем иматиниб или его фармацевтически приемлемую соль (соли); возможно первый разрыхлитель может отсутствовать во внегранулярной фазе. Первым разрыхлителем из указанных по меньшей мере двух разрыхлителей может быть разрыхлитель, отличный от второго разрыхлителя (и, возможно, от дополнительных разрыхлителей) из указанных по меньшей мере двух разрыхлителей.

Фармацевтическая композиция, содержащая иматиниб или его фармацевтически приемлемую соль (которая может представлять собой, в частности, фармацевтическую композицию в форме таблетки (таблеток) (причем эта таблетка (таблетки) может быть диспергируемой, в частности диспергируемой в воде, особенно быстродиспергируемой, в частности быстродиспергируемой в воде таблеткой (таблетками)), может включать:

(i) иматиниб или его фармацевтически приемлемую соль предпочтительно в общем количестве от 5 до 50 мас.%, более предпочтительно от 10 до 40 мас.%, наиболее предпочтительно от 15 до 30 мас.% в пересчете на общую массу фармацевтической композиции;

(ii) разрыхлитель предпочтительно в общем количестве в диапазоне от 1 до 50 мас.%, предпочтительно от 5 до 40 мас.%, наиболее предпочтительно от 8 до 30 мас.% от массы фармацевтической композиции (указанный разрыхлитель может быть одним разрыхлителем или смесью, состоящей из двух или более разрыхлителей);

(iii) разбавитель предпочтительно в общем количестве от 10 до 80 мас.%, более предпочтительно от 20 до 70 мас.%, наиболее предпочтительно от 30 до 60 мас.% от массы фармацевтической композиции

(указанный разбавитель может быть одним разбавителем или смесью, состоящей из двух или более разбавителей);

(iv) возможно, вещество, способствующее скольжению, предпочтительно в общем количестве от 0,01 до 20 мас.%, более предпочтительно от 0,03 до 15 мас.%, наиболее предпочтительно от 0,05 до 10 мас.% в расчете на общую массу фармацевтической композиции (указанное вещество, способствующее скольжению может быть одним веществом, способствующим скольжению, или смесью, состоящей из двух или более веществ, способствующих скольжению),

(v) возможно, модификатор pH предпочтительно в общем количестве от 0,5 до 35 мас.%, более предпочтительно от 1,0 до 20 мас.%, наиболее предпочтительно от 2,0 до 15 мас.% от массы фармацевтической композиции (указанный модификатор pH может быть одним модификатором pH или смесью, состоящей из двух или более модификаторов pH),

(vi) возможно, лубрикант (указанный лубрикант может быть одним лубрикантом или смесью, состоящей из двух или более лубрикантов),

(vii) возможно, один или более дополнительных эксципиентов.

Фармацевтическая композиция предпочтительно в форме таблетки (таблеток) по настоящему изобретению может быть получена, например, в соответствии с любым способом, раскрытым в настоящей заявке, в частности способом, включающим стадии:

i) получения гранулята ингибитора тирозинкиназы, особенно гранулята иматиниба,
ii) смешивания гранулята ингибитора тирозинкиназы, особенно гранулята иматиниба с внегранулярными эксципиентами,

iii) смешивания лубриканта со смесью, полученной на стадии ii), с получением конечной прессовочной смеси,

iv) прессования прессовочной смеси, полученной на стадии iii), в таблетки.

Термин "быстродиспергируемые таблетки", используемый здесь, означает таблетки, предназначенные для диспергирования в воде и/или других водных жидкостях, таких как фруктовые соки, предпочтительно яблочный сок, перед введением, образующие дисперсию, предпочтительно гомогенную дисперсию. Образующаяся дисперсия проходит через сито с номинальной ячейкой 710 мкм. Быстродиспергируемые таблетки в соответствии с настоящим изобретением могут распадаться менее чем за 3 мин при использовании очищенной воды при 15-25°C, в частности при 25°C. Диспергируемую таблетку по настоящему изобретению следует помещать в соответствующий объем напитка, то есть в 100 мл для таблетки иматиниба 400 мг и в 25 мл для таблетки иматиниба 100 мг и перемешивать ложкой перед введением. "Диспергируемые таблетки", "фармацевтическая композиция", "фармацевтический препарат", "фармацевтическая рецептура", "композиция", "рецептура", "лекарство", "быстро распадающиеся таблетки", "твердый лекарственный препарат", "конечная лекарственная форма", "конечный продукт", "конечная композиция", "таблетки" являются терминами, используемыми в настоящем изобретении, которые в равной степени характеризуют "быстродиспергируемые таблетки", включающие ингибитор тирозинкиназы, который предпочтительно представляет собой иматиниб или его фармацевтически приемлемые соли вместе по меньшей мере с одним фармацевтически приемлемым эксципиентом, предназначенные для диспергирования в воде и/или других водных жидкостях перед введением. В частности, "фармацевтическая композиция" (в частности "таблетка") по настоящему изобретению, например, как определено в прилагаемой формуле изобретения, представляет собой "конечную композицию". Выражение "мас.% от массы конечной композиции" может иметь, в частности, значение "мас.% от массы фармацевтической композиции, предпочтительно в форме таблетки (таблеток)". Быстродиспергируемые таблетки в соответствии с настоящим изобретением могут распадаться менее чем за 3 мин при использовании очищенной воды при 15-25°C, предпочтительно 25°C.

Неожиданно было обнаружено, что быстродиспергируемая композиция, т.е. композиция, диспергируемая менее чем за 3 мин, содержащая ингибитор тирозинкиназы, может быть получена с использованием комбинации двух или более разрыхлителей и если эти разрыхлители присутствуют в композиции в предопределенном соотношении.

В одном варианте осуществления изобретения комбинация разрыхлителей может использоваться полностью во внегранулярной фазе, или в другом варианте осуществления изобретения - частично во внутригранулярной фазе и частично во внегранулярной фазе, или в еще одном варианте осуществления первый разрыхлитель из комбинации может использоваться полностью или частично во внутригранулярной фазе, а второй и, возможно, любой дополнительный разрыхлитель (разрыхлители) из комбинации может использоваться полностью во внегранулярной фазе композиции таблетки. Предполагается, что когда используется комбинация по меньшей мере двух разрыхлителей, предпочтительно силикат кальция является одним из разрыхлителей. Второй или дополнительные разрыхлители могут быть выбраны из нижеследующего списка разрыхлителей. Также предполагается, что выбор разрыхлителя (разрыхлителей) для внутригранулярного использования должен быть из группы без перекиси водорода или с содержанием перекиси водорода. Кросповидон может быть использован в качестве одного из компонентов в комбинации разрыхлителей. Поскольку перекись водорода может присутствовать в кросповидоне в каче-

стве примеси, адекватная химическая стабильность активного ингредиента достигается, особенно когда основное количество этого эксципиента присутствует во внегранулярной фазе. В случае, когда малая часть кросповидона используется внутригранулярно, предпочтительным является сорт кросповидона с низким содержанием перекиси водорода, такой как кросповидон, содержащий менее 200 ppm (млн^{-1}) перекиси водорода, предпочтительно менее 100 ppm и наиболее предпочтительно менее 50 ppm перекиси водорода. В случае, когда кросповидон используется в качестве разрыхлителя, предпочтительно использовать типы с объемным средним диаметром частиц в пределах менее 200 мкм и более 10 мкм.

Кроме того, авторы изобретения обнаружили, что хорошая технологичность, быстрая дезинтеграция таблеток, т.е. менее чем за три минуты, и адекватный внешний вид дисперсии после дезинтеграции таблеток достигается, если в композицию включен гидрофильный лубрикант таблетки или комбинация гидрофильного и гидрофобного лубрикантов.

Кроме того, было показано, что добавление модификатора pH в композицию сокращает время дезинтеграции конечной композиции увеличивает растворимость иматиниба или его фармацевтически приемлемой соли в композиции.

И последнее, но не менее важное: заявитель обнаружил, что адекватные свойства дезинтеграции таблеток достигаются, если препарат готовят без использования водорастворимого связующего. Образование гранул с желаемыми физическими свойствами без введения водорастворимого связующего в композицию может быть достигнуто путем осуществления процесса гранулирования с использованием комбинации воды и органического растворителя в качестве гранулирующей жидкости, где массовое соотношение между водой и органическим растворителем находится в диапазоне от 3:1 до 1:6, предпочтительно в диапазоне от 2:1 до 1:4 и наиболее предпочтительно в диапазоне от 1,5:1 до 1:3.

Основной задачей настоящего изобретения является разработка способа получения, который позволяет стабильно изготавливать препарат, содержащий ингибитор тирозинкиназы, предпочтительно иматиниб или его фармацевтически приемлемую соль, в форме свободнотекущей и прессуемой композиции, которую можно легко спрессовать в диспергируемую таблетку. Кроме того, изготовленная диспергируемая таблетка обладает низкой хрупкостью, хорошей компактностью, приемлемой степенью твердости, а также адекватными свойствами растворения и быстрой дезинтеграцией таблетки. После дезинтеграции дисперсия имеет подходящий внешний вид и готова к введению нуждающемуся пациенту.

В настоящем изобретении иматиниб вводят в состав гранулированного продукта с требуемыми механическими свойствами, такими как текучесть, прессуемость и компактность, способом влажного гранулирования.

Кроме того, твердый лекарственный препарат по настоящему изобретению может содержать различные ингредиенты в зависимости от необходимости, такие как фармацевтически приемлемые лубриканты, вещества, способствующие скольжению, разбавители, связующие, разрыхлители, поверхностно-активные вещества, модификаторы pH, буферные агенты, антиоксиданты, красители и агенты, улучшающие вкус и запах.

Предпочтительный вариант осуществления композиции по настоящему изобретению содержит иматиниб или его фармацевтически приемлемую соль, один или более разбавителей, один или более веществ, способствующих скольжению, один или более разрыхлителей, один или более лубрикантов и один или более модификаторов pH. Возможно, в композицию могут быть добавлены дополнительные эксципиенты.

При разработке композиции было обнаружено, что массовое соотношение между иматинибом или его фармацевтически приемлемой солью и конечной композицией оказывает значительное влияние на время дезинтеграции. Иматиниб или его фармацевтически приемлемая соль обладает связующими и адгезивными свойствами, поэтому высокое содержание иматиниба продлевает время дезинтеграции. Поэтому предпочтительное количество иматиниба или его фармацевтически приемлемой соли в композиции по настоящему изобретению составляет от 5 до 50 мас.% от массы конечной композиции, более предпочтительно от 10 до 40 мас.% от массы конечной композиции, наиболее предпочтительно от 15% и 30 мас.% от массы конечной композиции.

Разбавители могут быть выбраны из крахмала и его производных, таких как кукурузный крахмал, предварительно желатинизированный крахмал и декстрины, из целлюлозы и ее производных, таких как микрокристаллическая целлюлоза или сообработанная микрокристаллическая целлюлоза, такая как силикатированная микрокристаллическая целлюлоза, из углеводов или их производных, в частности простых углеводов или их производных, таких как глюкоза, лактоза и сахароза, из сахарных спиртов, таких как маннит, ксилит и сорбит, из солей металлов фосфорной кислоты, таких как гидрофосфат кальция в безводной или гидратированной форме, или из других разбавителей и их комбинаций, специально здесь не перечисленных. Предпочтительными разбавителями являются маннит, лактоза, сорбит, микрокристаллическая целлюлоза и силикатированная микрокристаллическая целлюлоза. Особенно предпочтительными разбавителями являются микрокристаллическая целлюлоза, силикатированная микрокристаллическая целлюлоза и/или маннит. Наиболее предпочтительно используют смесь по меньшей мере одного не растворимого в воде и по меньшей мере одного растворимого в воде разбавителя. Не растворимый в воде и растворимый в воде разбавитель можно использовать в массовом соотношении от 1:10 до 10:1.

Согласно одному варианту осуществления изобретения соединение (в частности, разбавитель) можно специально рассматривать как растворимое в воде, когда соединение имеет растворимость по меньшей мере 10 г в литре воды, предпочтительно по меньшей мере 25 г в литре воды (предпочтительно определяют при 20°C, более предпочтительно при 20°C, 1 атм, вода, используемая для растворения соединения, может иметь, в частности, pH 7), и соединение (в частности, разбавитель) можно особенно рассматривать как не растворимое в воде, когда соединение имеет растворимость менее 10 г, предпочтительно менее 5 г, более предпочтительно менее 1 г в литре воды (предпочтительно при 20°C, более предпочтительно при 20°C, 1 атм, вода, используемая для растворения соединения может иметь, в частности, pH 7).

Смесь разбавителей можно использовать частично внутри- и частично внегранулярно. Предпочтительно внегранулярная часть микрокристаллической целлюлозы присутствует в виде сообработанной микрокристаллической целлюлозы. Наиболее предпочтительно силикатированная микрокристаллическая целлюлоза используется во внегранулярной части. Предпочтительно маннит присутствует в высокопрессуемом и компактном виде, таком как типы, разработанные в виде частиц, таких как высушенные распылительной сушкой, и/или гранулированный маннит. Комбинация разбавителей в соответствии с настоящим изобретением обеспечивает достаточную технологичность таблетки и характеристики конечного продукта. Предпочтительное количество разбавителей в композиции по настоящему изобретению находится в диапазоне от 10 до 80 мас.% от массы конечной композиции (указанной конечной композицией может быть, в частности, фармацевтическая композиция по настоящему изобретению, особенно в форме таблетки (таблеток)), более предпочтительно в диапазоне от 20 до 70 мас.% от массы конечной композиции, наиболее предпочтительно в диапазоне от 30 до 60 мас.% от массы конечной композиции.

Примерами фармацевтически приемлемых веществ, способствующих скольжению, которые могут быть использованы в композиции по настоящему изобретению, являются тальк, коллоидный диоксид кремния, оксид магния, порошкообразная целлюлоза, силикаты, такие как силикат магния, полиэтиленгликоли или другие вещества, способствующие скольжению, или их комбинации, специально не перечисленные здесь. В композиции по настоящему изобретению предпочтительно используют диоксид кремния и наиболее предпочтительно коллоидный диоксид кремния, такой как Aerosil®. Предпочтительное количество вещества, способствующего скольжению, в композиции по настоящему изобретению находится в диапазоне от 0,01 до 20 мас.% от массы конечной композиции (указанной конечной композицией может быть, в частности, фармацевтическая композиция по настоящему изобретению, особенно в форме таблетки (таблеток)), более предпочтительно в диапазоне от 0,03 до 15 мас.% от массы конечной композиции, наиболее предпочтительно в диапазоне от 0,05 до 10 мас.% от массы конечной композиции.

Разрыхлители могут быть выбраны из кросповидона, предварительно желатинизированного крахмала, натрийкроскармеллозы, кармеллозы натрия или кальция, низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы, натрийгликолята крахмала, солей полакрилина, таких как полакрилин калия, и силикатных производных, таких как силикат кальция, или других разрыхлителей, или их комбинаций, которые специально здесь не перечислены. Предпочтительно в композиции по настоящему изобретению используют комбинацию кросповидона и силиката кальция. Было обнаружено, что оптимальная дезинтеграция таблеток достигается, когда массовое соотношение между кросповидоном и силикатом кальция находится между 6:1 и 1:3, предпочтительно между 5:1 и 1:2 и наиболее предпочтительно между 3,5:1 и 1:1,5. Предпочтительное количество разрыхлителей в композиции по настоящему изобретению находится в диапазоне от 1 до 50 мас.% от массы конечной композиции (указанная конечная композиция может быть, в частности, фармацевтической композицией по настоящему изобретению, особенно в форме таблетки (таблеток)), предпочтительно в диапазоне от 5 до 40 мас.% от массы конечной композиции, наиболее предпочтительно в диапазоне от 8 до 30 мас.% от массы конечной композиции.

Химическую стабильность иматиниба может ухудшить присутствие окислителя в микроокружении иматиниба. Окислитель может привести к увеличению содержания примесей иматиниба, таких как примесь N-оксида, который указан в статье "Мезилат иматиниба" в Европейской фармакопее 8.7 как примесь J (IMP-J). Поскольку кросповидон представляет собой материал, содержащий перекись водорода, химическая стабильность композиции может снижаться в его присутствии. Авторы изобретения обнаружили, что в особых вариантах осуществления настоящего изобретения, описанных ниже, может быть достигнута адекватная химическая стабильность и быстрая дезинтеграция таблеток. В одном варианте осуществления настоящего изобретения адекватная химическая стабильность композиции достигается за счет уменьшения количества внутригранулярного кросповидона и с использованием кросповидона с меньшим количеством перекиси водорода. Предпочтительно содержание пероксида водорода в кросповидоне, используемом в настоящем изобретении, составляет не более 200 ppm, более предпочтительно не более 100 ppm и наиболее предпочтительно не более 50 ppm. Количество внутригранулярного кросповидона, находящегося в тесном контакте с частицами лекарственного средства, предпочтительно составляет менее 50% от всего количества кросповидона, более предпочтительно менее 40% от всего количества кросповидона, наиболее предпочтительно менее 30% от всего количества кросповидона. Массовое соотношение между иматинибом или его фармацевтически приемлемой солью и кросповидоном, присутствующим в грануляте по настоящему изобретению, предпочтительно составляет более 3,5:1, более пред-

почтительно более 4:1 и еще более предпочтительно более 5:1. В специальном варианте осуществления настоящего изобретения можно использовать два типа кросповидона с точки зрения содержания в них перекиси таким образом, что кросповидон, имеющий менее 100 ppm, предпочтительно менее 50 ppm перекиси, такой как, но не ограничиваясь этим, типы Polyplasdone® Ultra, выпускаемые компанией Ashland, используют внутригранулярно, а кросповидон, имеющий менее 400 ppm, используют внегранулярно.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения химическая стабильность может быть достигнута путем помещения полного количества кросповидона во внегранулярную фазу. Было замечено, что это решение, то есть полное количество кросповидона во внегранулярной фазе, приводит к самой высокой химической стабильности композиции.

Силикат кальция является эксципиентом, не содержащим перекиси водорода, поэтому его можно полностью использовать во внутригранулярной фазе, или в другом варианте осуществления изобретения - частично во внутригранулярной и частично во внегранулярной фазе, или в еще одном варианте осуществления изобретения его можно полностью использовать во внегранулярной фазе.

Лубриканты могут быть выбраны из группы, состоящей из жирной кислоты, такой как стеариновая кислота, металлической соли жирной кислоты, такой как стеарат магния, коллоидного диоксида кремния, разнообразных восков, таких как воски цетилового эфира, или гидрогенизированного касторового масла, борной кислоты, адипиновой кислоты, фумаровой кислоты, стеарилфумарата натрия, лаурилсульфата натрия, лаурилсульфата магния, производного крахмала, такого как кукурузный крахмал или картофельный крахмал, глицерилбегената, бегеноилполиоксилглицерида или других лубрикантов или их комбинаций, специально здесь не указанных.

Предпочтительными лубрикантами в композиции по настоящему изобретению являются стеарилфумарат натрия, лаурилсульфат натрия, стеарат магния, глицерилбегенат и бегеноилполиоксил-8-глицерид или их комбинации. Более предпочтительно в качестве лубрикантов используют стеарилфумарат натрия и/или стеарат магния. Наиболее предпочтительно в качестве лубрикантов можно использовать комбинацию стеарилфумарата натрия и стеарата магния или только стеарилфумарат натрия. В случае, когда в настоящем изобретении используют комбинацию стеарилфумарата натрия и стеарата магния, предпочтительно, чтобы массовое соотношение между стеарилфумаратом натрия и стеаратом магния составляло от 6:1 до 1:4, более предпочтительно от 5:1 до 1:3 и еще более предпочтительно между 3:1 и 1:2. Наиболее предпочтительно массовое соотношение между стеарилфумаратом натрия и стеаратом магния находится между 2:1 и 1:1. Заявитель неожиданно обнаружил, что такие лубриканты прессовочной смеси позволяют проводить таблетирование без дефектов поверхности и прилипания и в то же время обеспечивают быструю дезинтеграцию таблетки, то есть менее чем за 3 мин, при использовании очищенной воды при 15-25°C, предпочтительно при 25°C.

Оптимальные характеристики дезинтеграции, технологичности и внешнего вида достигаются в случае, когда лубриканты присутствуют в количестве от 0,2 до 15 мас.% от массы конечной композиции (эта конечная композиция может представлять собой, в частности, фармацевтическую композицию по настоящему изобретению, особенно в форме таблеток), более предпочтительно в количестве от 0,4 до 10 мас.% от массы конечной композиции, наиболее предпочтительно в количестве от 0,8 до 5 мас.% от массы конечной композиции.

Модификаторы pH, используемые в фармацевтической композиции в соответствии с настоящим изобретением, могут быть выбраны из группы, состоящей из органических водорастворимых моно- и/или поликарбоновых кислот, таких как, но не ограничиваясь ими, лимонная кислота, яблочная кислота, малеиновая кислота, адипиновая кислота, винная кислота, янтарная кислота, фумаровая кислота, и/или из других модификаторов pH или их комбинаций, не указанных здесь специально. Предпочтительно в качестве модификаторов pH используют лимонную кислоту, янтарную кислоту или винную кислоту. Более предпочтительно в качестве модификатора pH используют лимонную кислоту. Наиболее предпочтительно в качестве модификатора pH используют безводную лимонную кислоту.

Мезилат иматиниба демонстрирует хорошую растворимость в воде при низком pH (менее 5,5), но плохо растворим или нерастворим при нейтральном и щелочном pH. Добавление модификаторов pH в фармацевтическую композицию может способствовать снижению pH и, следовательно, лучшей растворимости и более быстрой скорости растворения активного ингредиента при диспергировании в рекомендуемых жидких средах. Дополнительно было обнаружено, что добавление модификатора pH обеспечивает быструю дезинтеграцию таблетки и приводит к лучшей растворимости иматиниба при завершении дезинтеграции таблетки.

Оптимальные свойства дезинтеграции, растворимости и технологичности достигаются в том случае, когда pH-модификаторы присутствуют в количестве от 0,5 до 35 мас.% от массы конечной композиции, более предпочтительно в количестве от 1,0 до 20 мас.% от массы конечной композиции, наиболее предпочтительно в количестве от 2,0 до 15 мас.% от массы конечной композиции (эта конечная композиция может представлять собой, в частности, фармацевтическую композицию по настоящему изобретению, особенно в форме таблетки (таблеток)).

Возможно, в композицию могут быть включены другие и дополнительные фармацевтически приемлемые эксципиенты, такие как красители, поверхностно-активные вещества, антиоксиданты, буферные агенты и агенты, улучшающие вкус и запах.

Красители, которые могут быть использованы в фармацевтической композиции в соответствии с настоящим изобретением, могут быть выбраны из группы пигментов, таких как оксиды металлов, например оксиды железа и/или диоксид титана, и/или из группы фармацевтически приемлемых водорастворимых красителей, таких как индигокармин, или другие красители, или их комбинации, не указанные здесь специально.

Поверхностно-активные вещества, которые могут быть использованы в фармацевтической композиции в соответствии с настоящим изобретением, могут быть выбраны из группы, состоящей из лаурилсульфата натрия, сложных эфиров сорбитана, сложных эфиров сахарозы, полисорбатов, полоксамеров, сложных эфиров полиэтиленгликоля, полиоксиэтиленалкила, или из других поверхностно-активных веществ, или их комбинаций, не перечисленных здесь специально.

В особом варианте осуществления изобретения pH композиции может быть скорректирован с использованием буферных агентов. Можно использовать фармацевтически приемлемые буферные агенты, физически и химически совместимые с активным ингредиентом и рецептурой.

В фармацевтической композиции в соответствии с настоящим изобретением можно использовать антиоксиданты, которые могут быть выбраны из группы, состоящей из аскорбиновой кислоты, аскорбата натрия, аскорбилпальмитата, фумаровой кислоты, яблочной кислоты, додецилгаллата или других антиоксидантов или их комбинаций, не перечисленных здесь специально.

При необходимости можно использовать агенты, улучшающие вкус и запах, которые могут быть выбраны из группы, состоящей из альгиновой кислоты, глицерилпальмитостеарата, ванилина, ксилита, фруктозы, эритрита, полидекстрозы, циклодекстрина, сахарина, сукралозы, ментола, фармацевтически приемлемых ароматических смесей, и других агентов, улучшающих вкус и запах, или их комбинаций, не перечисленных здесь специально.

Способ получения быстродиспергируемых таблеток в соответствии с настоящим изобретением является простым, надежным, легким, экономичным и может проводиться с использованием стандартных способов приготовления композиций. Было обнаружено, что оптимальный способ и свойства конечной композиции достигаются, если сначала получать гранулят, содержащий иматиниб, а затем смешивать внегранулярные эксципиенты с гранулятом.

Способ изобретения включает стадии:

- i) получения гранулята иматиниба (гранулят иматиниба может представлять собой гранулят, содержащий иматиниб или его фармацевтически приемлемую соль),
- ii) смешивания гранулята иматиниба с внегранулярными эксципиентами,
- iii) смешивания лубриканта со смесью, полученной на стадии ii), с получением конечной прессовочной смеси,
- iv) прессования прессовочной смеси, полученной на стадии iii), в таблетки или, возможно, помещения смеси, полученной на стадии ii) или на стадии iii), в капсулы.

В одном аспекте изобретения гранулят иматиниба может содержать активный ингредиент, один или более разбавителей и, возможно, вещество, способствующее скольжению. В другом аспекте изобретения гранулят, содержащий иматиниб, может дополнительно содержать разрыхлитель, не имеющий или имеющий низкое содержание перекиси водорода. В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения гранулят, содержащий иматиниб, может дополнительно содержать модификатор pH. Однако превосходная технологичность и химические и физические свойства композиции достигаются, если гранулы иматиниба содержат лекарственное средство, смесь водорастворимых и водонерастворимых разбавителей и вещество, способствующее скольжению. Термин "гранулят иматиниба" в настоящем изобретении используется взаимозаменяемо с термином внутригранулярная фаза.

Количество иматиниба или его фармацевтически приемлемой соли в грануляте по настоящему изобретению составляет от 5 до 50 мас.% от массы конечной композиции, более предпочтительно от 10 до 40 мас.% от массы конечной композиции, наиболее предпочтительно от 15 и 30 мас.% от массы конечной композиции (эта конечная композиция может представлять собой, в частности, фармацевтическую композицию по настоящему изобретению, особенно в форме таблетки (таблеток)).

Предпочтительно в качестве водорастворимых разбавителей используют маннит, лактозу и/или сорбит, а в качестве не растворимых в воде разбавителей - микрокристаллическую целлюлозу. Более предпочтительно в качестве разбавителя в грануляте иматиниба по настоящему изобретению использовать смесь по меньшей мере одного водорастворимого и по меньшей мере одного не растворимого в воде разбавителя. Наиболее предпочтительно в качестве разбавителя используют смесь маннита и микрокристаллической целлюлозы. Предпочтительное количество разбавителей в грануляте по настоящему изобретению составляет от 5 до 60 мас.% от массы конечной композиции, более предпочтительно от 10 до 50 мас.% от массы конечной композиции, наиболее предпочтительно от 18 до 38 мас.% от массы конечной композиции (эта конечная композиция может представлять собой, в частности, фармацевтическую композицию по настоящему изобретению, особенно в форме таблетки (таблеток)).

Предпочтительными веществами, способствующими скольжению в грануляте иматиниба по настоящему изобретению являются тальк и диоксид кремния. Наиболее предпочтительно в качестве вещества, способствующего скольжению в грануляте по настоящему изобретению используют диоксид кремния в форме коллоидного диоксида кремния. Предпочтительное количество вещества, способствующего скольжению в грануляте по настоящему изобретению составляет от 0,01 до 15 мас.% от массы конечной композиции, более предпочтительно от 0,02 до 10 мас.% от массы конечной композиции, наиболее предпочтительно от 0,04 до 5 мас.% от массы конечной композиции (эта конечная композиция может представлять собой, в частности, фармацевтическую композицию по настоящему изобретению, особенно в форме таблетки (таблеток)).

Возможно, в грануляте иматиниба по настоящему изобретению может присутствовать разрыхлитель без перекиси водорода или с низким содержанием перекиси водорода. Предпочтительно в грануляте по настоящему изобретению используют силикат кальция или кросповидон, имеющий низкое содержание перекиси водорода. Разрыхлитель во внутригранулярной фазе может присутствовать в количестве до 15 мас.% от массы конечной композиции, более предпочтительно в количестве до 7,5 мас.% от массы конечной композиции (эта конечная композиция может представлять собой, в частности, фармацевтическую композицию по настоящему изобретению, особенно в форме таблетки (таблеток)).

Возможно, в грануляте иматиниба по настоящему изобретению может присутствовать модификатор pH. Предпочтительно в качестве модификатора pH в грануляте используют лимонную кислоту, уксусную кислоту или молочную кислоту. Более предпочтительно в качестве модификатора pH используют лимонную кислоту. Наиболее предпочтительно в качестве модификатора pH используют безводную лимонную кислоту.

Было обнаружено, что оптимальные свойства дезинтеграции таблеток достигаются, если процесс гранулирования осуществляют без использования водорастворимых связующих веществ и если сама композиция, по существу, не содержит водорастворимых связующих. Примерами такой непригодной группы эксципиентов являются поливинилпирролидон и водорастворимые простые эфиры целлюлозы, такие как гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза и гидроксипропилцеллюлоза.

Влажное гранулирование ингибитора тирозинкиназы, который предпочтительно является иматинибом или его фармацевтически приемлемой солью, осуществляют с помощью современных способов гранулирования и оборудования, такого как гранулятор с низким сдвигом, с высоким сдвигом или с псевдооживленным слоем, где гранулирующая жидкость приготовлена на основе воды, одного или более приемлемых органических растворителей или их смеси. Предпочтительно гранулирующая жидкость для гранулирования иматиниба приготовлена на основе смеси водных и неводных растворителей. Более предпочтительно растворитель для влажного гранулирования иматиниба представляет собой смесь воды и спиртов, таких как метанол, этанол и изопропанол. Наиболее предпочтительно гранулирующая жидкость представляет собой смесь воды и изопропанола. Предпочтительно соотношение между водой и изопропанолом составляет от 3:1 до 1:6, более предпочтительно от 2:1 до 1:4, наиболее предпочтительно от 1,5:1 до 1:3. Было обнаружено, что комбинация воды и неводного растворителя в качестве гранулирующей жидкости обеспечивает высокое смачивание грануляционной смеси без чрезмерной избыточной агломерации, что делает способ эффективным, но все же осуществимым. Такой способ приводит к получению физически стабильных, свободно текучих, прессуемых и компактных конечных гранул без использования водорастворимого связующего. Более того, такие гранулы могут быть спрессованы с получением компактных диспергируемых таблеток с временем дезинтеграции менее трех минут.

Заявитель обнаружил, что оптимальный размер таблетки и техническая осуществимость способа достигаются при определенном насыпном объеме, насыпном объеме после уплотнения и распределении частиц по размерам гранулята, полученного на стадии i). Предпочтительный насыпной объем гранулята иматиниба составляет от 1,0 до 3,5 мл/г, более предпочтительно от 1,5 до 3,0 мл/г. Предпочтительный насыпной объем после уплотнения гранулята иматиниба составляет от 1,0 до 3,0 мл/г, более предпочтительно от 1,2 до 2,5 мл/г. Насыпной объем и насыпной объем после уплотнения можно определить согласно соответствующим статьям Европейской фармакопеи.

Предпочтительно по меньшей мере 20%, более предпочтительно по меньшей мере 30%, еще более предпочтительно по меньшей мере 35% гранул, полученных на стадии i), находятся в диапазоне размеров частиц от 71 до 250 мкм, определяемых ситовым анализом. Такое распределение частиц по размерам гранулята обеспечивает хорошие свойства текучести и подходящие свойства прессуемости и уплотнения прессовочной смеси.

Оптимальное значение потери при сушке (LOD - от англ. loss on drying) гранулята иматиниба, полученного на стадии i), находится в диапазоне от 0,2 до 2,0%, предпочтительно от 0,4 до 1,5%. Указанное значение LOD обеспечивает стабильную композицию, быструю дезинтеграцию таблеток и возможность последующих стадий производства.

На следующей стадии изготовления полученный гранулят, содержащий иматиниб, смешивают с внегранулярными фармацевтически приемлемыми эксципиентами с использованием смесительного оборудования, известного из уровня техники, такого как, например, контейнерный смеситель, V-образный смеситель, биконический смеситель, конический смеситель, горизонтальный смеситель, смеситель с вы-

сокой турбулентностью или смеситель с высоким сдвиговым усилием.

Предпочтительно смесь, полученная на стадии ii), включает один или более разбавителей, один или более разрыхлителей, один или более модификаторов pH и один или более веществ, способствующих скольжению. При необходимости можно смешивать другие и дополнительные фармацевтически приемлемые эксципиенты.

В качестве разбавителей во внегранулярной фазе предпочтительно использовать маннит, лактозу, сорбит, микрокристаллическую целлюлозу и силикатированную микрокристаллическую целлюлозу. Более предпочтительно используют маннит вместе с микрокристаллической целлюлозой или силикатированной микрокристаллической целлюлозой. Наиболее предпочтительно в качестве разбавителей во внегранулярной фазе используют высокосжимаемый/уплотняемый класс маннита и силикатированной микрокристаллической целлюлозы. Предпочтительное количество разбавителя во внегранулярной фазе составляет от 3 до 70 мас.% от массы конечной композиции, более предпочтительно от 7,5 до 50 мас.% от массы конечной композиции, наиболее предпочтительно от 8 до 38 мас.% от массы конечной композиции (эта конечная композиция может представлять собой, в частности, фармацевтическую композицию по настоящему изобретению, особенно в форме таблетки (таблеток)).

Предпочтительно в качестве разрыхлителей во внегранулярной фазе используют кросповидон и силикат кальция. Предпочтительное количество разрыхлителя во внегранулярной фазе составляет от 1 до 45 мас.% от массы конечной композиции, более предпочтительно от 3 до 35 мас.% от массы конечной композиции, наиболее предпочтительно от 8 до 28 мас.% от массы конечной композиции (эта конечная композиция может представлять собой, в частности, фармацевтическую композицию по настоящему изобретению, особенно в форме таблетки (таблеток)).

Предпочтительно в качестве модификаторов pH во внегранулярной фазе используют органическую водорастворимую моно- и/или поликарбоновую кислоту, такую как, но не ограничиваясь этим, лимонная кислота, яблочная кислота, малеиновая кислота, адипиновая кислота, винная кислота, янтарная кислота, фумаровая кислота, и/или другие модификаторы pH или их комбинации, не перечисленные здесь специально. Более предпочтительно в качестве модификатора pH используют лимонную кислоту. Наиболее предпочтительно в качестве модификатора pH используют безводную лимонную кислоту. Предпочтительное количество модификатора pH во внегранулярной фазе составляет от 0,5 до 35 мас.% от массы конечной композиции, более предпочтительно от 1,0 до 20 мас.% от массы конечной композиции, наиболее предпочтительно от 2,0 до 15 мас.% от массы конечной композиции (эта конечная композиция может представлять собой, в частности, фармацевтическую композицию по настоящему изобретению, особенно в форме таблетки (таблеток)).

Предпочтительным веществом, способствующим скольжению во внегранулярной фазе, являются тальк и диоксид кремния. Наиболее предпочтительно в качестве вещества, способствующего скольжению во внегранулярной фазе, используют диоксид кремния в форме коллоидного диоксида кремния. Предпочтительное количество вещества, способствующего скольжению во внегранулярной фазе по настоящему изобретению, составляет от 0,01 до 10 мас.% от массы конечной композиции, более предпочтительно от 0,02 до 8 мас.% от массы конечной композиции, наиболее предпочтительно от 0,05 до 5 мас.% от массы конечной композиции (эта конечная композиция может представлять собой, в частности, фармацевтическую композицию по настоящему изобретению, особенно в форме таблетки (таблеток)).

После этого один или более лубрикантов смешивают с описанной выше смесью с использованием современного оборудования для смешивания.

Предпочтительными лубрикантами во внегранулярной фазе настоящего изобретения являются стеарилфумарат натрия, лаурилсульфат натрия, стеарат магния, глицерилбегенат и бегеноилполиоксил-8-глицерид или их комбинации. Более предпочтительно в качестве лубрикантов используют стеарилфумарат натрия и/или стеарат магния. Наиболее предпочтительно с прессовочной смесью в качестве лубрикантов можно смешивать комбинацию стеарилфумарата натрия и стеарата магния или используемый отдельно стеарилфумарат натрия.

Оптимальные свойства дезинтеграции, технологичности и внешнего вида дисперсии достигаются в том случае, когда лубриканты присутствуют во внегранулярной фазе в количестве от 0,2 до 15 мас.% от массы конечной композиции, более предпочтительно в количестве между 0,4 и 10 мас.% от массы конечной композиции, наиболее предпочтительно в количестве между 0,8 и 5 мас.% от массы конечной композиции (эта конечная композиция может представлять собой, в частности, фармацевтическую композицию по настоящему изобретению, особенно в форме таблетки (таблеток)).

После смешивания с лубрикантом прессовочную смесь прессуют в таблетки. Заявитель обнаружил, что такая смазка прессовочной смеси позволяет осуществить процесс таблетирования без дефектов поверхности явлений прилипания. Заявитель обнаружил, что оптимальный размер таблетки и техническая осуществимость способа достигаются при определенном насыпном объеме, насыпном объеме после уплотнения и распределении частиц по размерам. Предпочтительный насыпной объем прессовочной смеси иматиниба составляет от 1,0 до 3,5 мл/г, более предпочтительно от 1,4 до 2,8 мл/г. Предпочтительный насыпной объем после уплотнения прессовочной смеси иматиниба составляет от 1,0 до 3,0 мл/г, более предпочтительно от 1,1 до 2,3 мл/г.

Оптимальное значение потери при сушке (LOD) конечной прессовочной смеси, полученной на стадии iii), находится в диапазоне от 0,2 до 3,0%, предпочтительно от 0,5 до 2,5%. Указанное значение LOD обеспечивает стабильную композицию, быструю дезинтеграцию таблеток и возможность последующих стадий производства.

Предпочтительно по меньшей мере 20%, более предпочтительно по меньшей мере 25%, даже более предпочтительно по меньшей мере 30% прессовочной смеси находится в виде частиц с размерами от 71 до 250 мкм. Такое распределение частиц по размерам прессовочной смеси обеспечивает хорошие свойства текучести и подходящие свойства прессуемости и уплотнения прессовочной смеси.

Конечной стадией изготовления диспергируемой таблетки является прессование прессовочной смеси с использованием современного оборудования для таблетирования. Физические характеристики таблеток подходят для упаковки на традиционной упаковочной линии. Таблетки согласно настоящему изобретению соответствуют всем стандартам фармакопеи для таблеток и диспергируемых таблеток. Эти таблетки имеют хорошую смачиваемость и однородность дисперсии после смешивания с рекомендованной жидкостью для диспергирования, причем таблетки распадаются менее чем за 3 мин и обеспечивают прием всего активного ингредиента.

Заявитель также обнаружил, что время дезинтеграции менее 3 мин возможно, когда твердость таблетки не превышает определенного значения. Твердость таблетки составляет менее 160 Н, предпочтительно менее 130 Н и даже более предпочтительно менее 100 Н.

Твердость таблетки измеряют с использованием прибора Erweka Multichек, каждый раз испытывали 20 таблеток и рассчитывали среднее значение твердости таблеток.

Кроме того, изобретение относится к подходящей упаковке конечной лекарственной формы, которую выбирают таким образом, что минимизируется воздействие кислорода и других факторов окружающей среды.

Фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению может быть упакована согласно известным из уровня техники способам и материалам. Например, в качестве упаковочных материалов можно использовать блистеры, стеклянные пузырьки, контейнеры, изготовленные из полимерных материалов с подходящими системами закупоривания. Упаковку можно осуществлять при нормальном давлении, в атмосфере с пониженной концентрацией кислорода и предпочтительно в инертной атмосфере. Упаковку также можно осуществлять при пониженной относительной влажности, предпочтительно при относительной влажности ниже 40%. Пониженная концентрация кислорода означает, что концентрация кислорода в газе, окружающем твердую композицию в первичной упаковке, составляет менее 18 об.%, предпочтительно менее 10 об.% и наиболее предпочтительно менее 5 об.%.

Согласно предпочтительному варианту осуществления изобретения контакт между фармацевтической композицией и атмосферным кислородом можно ограничить или снизить либо путем упаковки фармацевтической композиции при пониженном давлении, путем упаковки в атмосфере инертного газа, либо путем использования упаковки, где контакт между фармацевтической композицией и кислородом снижен посредством абсорбентов кислорода.

Атмосферу с пониженной концентрацией кислорода или пониженным парциальным давлением кислорода можно получить путем использования атмосферы с пониженным давлением, например путем создания частичного вакуума посредством подходящего насоса или путем частичного замораживания или сжижения атмосферы, путем использования атмосферы инертного газа, где в качестве инертного газа можно использовать азот или аргон, или путем использования абсорбентов. Подходящие абсорбенты можно выбрать из группы коммерчески доступных абсорбентов, таких как абсорбенты кислорода, активируемые влагой, абсорбенты, активируемые ультрафиолетовым излучением, абсорбенты, активируемые тепловым излучением, абсорбенты, активируемые микроволновым излучением, абсорбенты, активируемые комбинацией процессов активации, или абсорбенты без необходимости активации. Примеры коммерчески доступных абсорбентов - это Ageless™ (Mitsubishi Gas Chemical), ATCO (Standa Industry), FreshPax™ (Multisorb Technologies), O-Buster™ (Hsiao Sung Non-Oxygen Chemical Co), Biotika Oxygen Absorber (Biotika) и т.п.

Изобретение также предлагает стабилизированную упаковку, которая снабжена пространством для захвата и удаления свободного кислорода. Более того, если активные соединения настоящей композиции подвергаются воздействию пониженного парциального давления кислорода, композицию предпочтительно помещают, по существу, в газонепроницаемый материал, и в этой упаковке имеется атмосфера с пониженным парциальным давлением кислорода. По существу, газонепроницаемую упаковку предпочтительно выбирают из группы, состоящей из блистера Al/Al, блистера из ламината Al-полихлор-3-фторэтилен-гомополимера и ПВХ.

Конечная упаковка может при необходимости содержать влагопоглотитель, который может использоваться в блистерах из алюминиевой фольги, может быть включен в укупорочную систему стеклянных и/или полимерных контейнеров или добавлен непосредственно в контейнеры.

Предпочтительно предмет настоящего изобретения упакован в блистеры Al/Al или блистеры из ламината Al-полихлор-3-фторэтилен-гомополимера и ПВХ, упакованные в обычной атмосфере или атмо-

сфере инертного газа. Более предпочтительно предмет настоящего изобретения упакован в блистеры Al/Al в обычной атмосфере или атмосфере инертного газа. Наиболее предпочтительно предмет настоящего изобретения упакован в блистеры Al/Al в атмосфере инертного газа.

Настоящее изобретение может быть проиллюстрировано в одном из его вариантов осуществления следующими неограничивающими примерами.

Все количества исходных материалов в композиции для каждого примера приведены в количествах для одной таблетки.

В частности, раскрыты следующие объекты:

1. Фармацевтическая композиция предпочтительно в форме таблетки (таблеток), в частности диспергируемая, особенно быстродиспергируемая фармацевтическая композиция предпочтительно в форме таблетки (таблеток),

также, в частности, диспергируемая в воде, особенно быстродиспергируемая в воде фармацевтическая композиция в форме таблетки (таблеток),

включающая ингибитор тирозинкиназы по меньшей мере с одним фармацевтически приемлемым эксципиентом, предпочтительно предназначенная для диспергирования в воде и/или других водных жидкостях перед пероральным введением, которая может быть предпочтительно охарактеризована временем дезинтеграции менее 3 мин с использованием очищенной воды при 15-25°C, которая может быть более предпочтительно охарактеризована временем дезинтеграции менее 3 мин с использованием очищенной воды при 25°C.

2. Фармацевтическая композиция согласно п.1, где фармацевтически приемлемый эксципиент выбран из одного или более разбавителей, одного или более веществ, способствующих скольжению, одного или более разрыхлителей, одного или более лубрикантов и одного или более модификаторов pH.

3. Фармацевтическая композиция согласно п.1 или 2, где указанный ингибитор тирозинкиназы представляет собой иматиниб или его фармацевтически приемлемую соль (соли).

4. Фармацевтическая композиция согласно п.3, где иматиниб находится в форме мономезилатной соли.

5. Таблетка (таблетки) иматиниба или его фармацевтически приемлемой соли, в частности быстродиспергируемая таблетка (таблетки) иматиниба или его фармацевтически приемлемой соли, согласно любому из предыдущих пунктов (в частности согласно п.3), где содержание активного ингредиента (который может представлять собой иматиниб или его фармацевтически приемлемую соль) составляет между 5 и 50 мас.% от массы конечной композиции (где конечная композиция может представлять собой фармацевтическую композицию в форме таблетки (таблеток)), более предпочтительно между 10 и 40 мас.% от массы конечной композиции и наиболее предпочтительно между 15 и 30 мас.% от массы конечной композиции.

В данной заявке таблетка, содержащая иматиниб или его фармацевтически приемлемую соль (соли), также может называться таблеткой иматиниба или его фармацевтически приемлемой соли (солей). В данной заявке конечная композиция может представлять собой, в частности, фармацевтическую композицию в форме таблетки (таблеток) (которые могут быть, в частности, диспергируемыми, предпочтительно быстродиспергируемыми, кроме того, в частности, диспергируемыми в воде, предпочтительно быстродиспергируемыми в воде).

Таблетка (таблетки) согласно любому из пп.1-5 может быть, в частности, диспергируемой, предпочтительно быстродиспергируемой, кроме того, в частности, диспергируемой в воде, предпочтительно быстродиспергируемой в воде таблеткой (таблетками).

6. Таблетка (таблетки), в частности диспергируемая таблетка (таблетки), предпочтительно быстродиспергируемая таблетка (таблетки) согласно п.5, где использована комбинация по меньшей мере двух разрыхлителей.

7. Таблетка (таблетки), в частности диспергируемая таблетка (таблетки), предпочтительно быстродиспергируемая таблетка (таблетки) согласно п.6, где комбинация по меньшей мере двух разрыхлителей использована:

а) полностью во внегранулярной фазе, или
 б) частично во внутригранулярной фазе и частично во внегранулярной фазе, или
 в) первый разрыхлитель из комбинации может быть использован полностью или частично во внутригранулярной фазе, а второй и, возможно, любой дополнительный разрыхлитель (разрыхлители) из комбинации может быть полностью использован во внегранулярной фазе композиции таблетки.

8. Таблетка (таблетки), в частности диспергируемая, предпочтительно быстродиспергируемая таблетка (таблетки) согласно п.6 или 7, где в комбинации по меньшей мере двух разрыхлителей одним из разрыхлителей является силикат кальция.

9. Таблетка (таблетки), в частности диспергируемая, предпочтительно быстродиспергируемая таблетка (таблетки) иматиниба или его фармацевтически приемлемой соли согласно п.6 или 7, где в комбинации по меньшей мере двух разрыхлителей одним из разрыхлителей является кросповидон.

10. Таблетка (таблетки), в частности диспергируемая, предпочтительно быстродиспергируемая таб-

летка (таблетки) согласно любому из пп.6-9, где предпочтительно использована комбинация кросповидона и силиката кальция, предпочтительно в массовом соотношении между 6:1 и 1:3, более предпочтительно между 5:1 и 1:2 и наиболее предпочтительно между 3,5:1 и 1:1,5.

11. Таблетка (таблетки), в частности диспергируемая, предпочтительно быстродиспергируемая таблетка (таблетки) согласно п.9 или 10, где принципиальное количество кросповидона присутствует во внегранулярной фазе или в случае, когда часть, в частности малая часть, кросповидона используется внутригранулярно, используют сорт кросповидона с низким содержанием перекиси водорода, такой как кросповидон, содержащий менее 200 ppm перекиси водорода, предпочтительно менее 100 ppm и наиболее предпочтительно менее 50 ppm перекиси водорода. Например, термин "принципиальное количество кросповидона присутствует во внегранулярной фазе" может иметь значение, которое составляет более 50 мас.%, в частности более 60 мас.%, более того, в частности, более 70 мас.%, особенно в частности более 85 мас.%, более того, особенно более 95 мас.% кросповидона, которое может присутствовать во внегранулярной фазе таблетки в расчете на общую массу кросповидона в таблетке.

12. Таблетка (таблетки), в частности диспергируемая, предпочтительно быстродиспергируемая таблетка (таблетки) согласно любому из пп.2-11, где таблетка (таблетки) содержит модификатор (модификаторы) pH, где предпочтительно модификатор (модификаторы) pH выбран из группы, состоящей из органических водорастворимых моно- и/или поликарбоновых кислот, таких как лимонная кислота, яблочная кислота, малеиновая кислота, адипиновая кислота, винная кислота, янтарная кислота, фумаровая кислота, и/или из других модификаторов pH или их комбинаций, и где в качестве модификатора pH предпочтительно использованы указанные лимонная кислота, янтарная кислота или винная кислота, более предпочтительно - лимонная кислота, и наиболее предпочтительно - безводная лимонная кислота.

13. Таблетка (таблетки), в частности диспергируемая, предпочтительно быстродиспергируемая таблетка (таблетки) согласно любому из пп.2-12, где таблетка (таблетки) содержит разбавитель (разбавители), где предпочтительно разбавитель (разбавители) выбран из крахмала и его производных, таких как кукурузный крахмал, предварительно желатинированный крахмал и декстрины, из целлюлозы и ее производных, таких как микрокристаллическая целлюлоза или сообрабатанная микрокристаллическая целлюлоза, такая как силикатированная микрокристаллическая целлюлоза, из углеводов, в частности простых углеводов или их производных, таких как глюкоза, лактоза и сахароза, из сахарных спиртов, таких как маннит, ксилит и сорбит, из солей металлов фосфорной кислоты, таких как гидрофосфат кальция в безводной или гидратированной форме, или из других разбавителей и их комбинаций, и где в качестве разбавителей предпочтительно использованы микрокристаллическая целлюлоза, силикатированная микрокристаллическая целлюлоза и/или маннит.

14. Таблетка (таблетки), в частности диспергируемая, предпочтительно быстродиспергируемая таблетка (таблетки) согласно любому из пп.2-13, где таблетка (таблетки) содержит один не растворимый в воде разбавитель и по меньшей мере один растворимый в воде разбавитель, где предпочтительно использована смесь по меньшей мере одного не растворимого в воде и по меньшей мере одного растворимого в воде разбавителя в массовом соотношении от 1:10 до 10:1.

15. Таблетка (таблетки), в частности диспергируемая, предпочтительно быстродиспергируемая таблетка (таблетки) согласно любому из пп.2-14, где таблетка (таблетки) содержит вещество, способствующее скольжению (вещества, способствующие скольжению), где вещество, способствующее скольжению (вещества, способствующие скольжению) предпочтительно выбран из талька, коллоидного диоксида кремния, оксида магния, порошкообразной целлюлозы, силикатов, таких как силикат магния, полиэтиленгликолей, или других веществ, способствующих скольжению, или их комбинаций, где в качестве вещества, способствующего скольжению предпочтительно использованы диоксид кремния и наиболее предпочтительно - коллоидный диоксид кремния.

16. Таблетка (таблетки), в частности диспергируемая, предпочтительно быстродиспергируемая таблетка (таблетки) согласно любому из пп.2-15, где таблетка (таблетки) содержит лубрикант (лубриканты), где лубрикант (лубриканты) предпочтительно выбран из группы, состоящей из жирной кислоты, такой как стеариновая кислота, металлической соли жирной кислоты, такой как стеарат магния, коллоидного диоксида кремния, разнообразных восков, таких как воски цетилового эфира, или гидрогенизированного касторового масла, борной кислоты, адипиновой кислоты, фумаровой кислоты, стеарилфумарата натрия, лаурилсульфата натрия, лаурилсульфата магния, производного крахмала, такого как кукурузный крахмал или картофельный крахмал, глицерилбегената, бегеноилполиоксилглицерида, или других лубрикантов, или их комбинаций, где в качестве лубрикантов могут быть использованы комбинация стеарилфумарата натрия и стеарата магния, или только стеарилфумарат натрия.

17. Таблетка (таблетки), в частности диспергируемая, предпочтительно быстродиспергируемая таблетка (таблетки) согласно любому из пп.2-16, где таблетка (таблетки) содержит два лубриканта, где предпочтительно использована комбинация лубрикантов стеарилфумарата натрия и стеарата магния, особенно в массовом соотношении между 6:1 и 1:4, предпочтительно между 5:1 и 1:3, более предпочтительно между 3:1 и 1:2, и наиболее предпочтительно между 2:1 и 1:1.

18. Таблетка (таблетки), в частности диспергируемая, предпочтительно быстродиспергируемая таблетка (таблетки) согласно любому из пп.2-17, где фармацевтическая композиция приготовлена без ис-

пользования водорастворимого связующего.

В варианте осуществления настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция (в частности в форме таблетки (таблеток)) согласно любому из пп.1-17, которая не содержит водорастворимого связующего.

19. Способ получения фармацевтической композиции (в частности в форме таблетки (таблеток)) (которая может быть диспергируемой, особенно быстродиспергируемой таблеткой (таблетками), в частности быстродиспергируемой фармацевтической композиции, содержащей ингибитор тирозинкиназы, предпочтительно иматиниб или его фармацевтически приемлемую соль, где способ включает стадии:

- i) получения гранулята ингибитора тирозинкиназы, особенно гранулята иматиниба,
- ii) смешивания гранулята ингибитора тирозинкиназы, особенно гранулята иматиниба, с внегранулярными эксципиентами,
- iii) смешивания лубриканта со смесью, полученной на стадии ii), с получением конечной прессовочной смеси,
- iv) прессования прессовочной смеси, полученной на стадии iii), в таблетки.

Гранулят ингибитора тирозинкиназы может быть гранулятом, содержащим ингибитор тирозинкиназы. Гранулят иматиниба может быть гранулятом, содержащим иматиниб или его фармацевтически приемлемую соль.

Способ получения фармацевтической композиции может, в частности, представлять собой способ получения фармацевтической композиции, которая представляет собой диспергируемую фармацевтическую композицию (в частности в форме таблетки (таблеток)), особенно диспергируемую в воде фармацевтическую композицию (в частности в форме таблетки (таблеток)) или быстродиспергируемую фармацевтическую композицию (в частности в форме таблетки (таблеток)), особенно быстродиспергируемую в воде фармацевтическую композицию (в частности в форме таблетки (таблеток)).

20. Способ согласно п.19, где ингибитор тирозинкиназы предпочтительно представляет собой иматиниб или его фармацевтически приемлемую соль, и где указанный способ представляет собой влажное гранулирование; и где, возможно, гранулирующая жидкость приготовлена на основе воды, одного или более приемлемых органических растворителей или их смеси. В частности, влажное гранулирование может представлять собой влажное гранулирование, которое осуществляют с гранулирующей жидкостью, выбранной из группы, включающей или состоящей из воды, с гранулирующей жидкостью, включающей или состоящей из одного или более органических растворителей и, возможно, воды. Гранулирующая жидкость может быть, в частности, гранулирующей жидкостью, содержащей изопропанол и воду.

Один или более органических растворителей могут, в частности, представлять собой растворитель (растворители), пригодные для получения влажного гранулята для применения в качестве лекарственного средства.

21. Способ согласно любому из пп.19-20, где ингибитор тирозинкиназы предпочтительно представляет собой иматиниб или его фармацевтически приемлемую соль, и где стадия i) получения гранулята ингибитора тирозинкиназы, особенно гранулята иматиниба, представляет собой или включает влажное гранулирование, причем это влажное гранулирование предпочтительно представляет собой влажное гранулирование, которое осуществляют с гранулирующей жидкостью, выбранной из группы гранулирующей жидкости, включающей или состоящей из воды, гранулирующей жидкости, включающей или состоящей из одного или более органических растворителей и, возможно, воды. Гранулирующая жидкость может быть, в частности, гранулирующей жидкостью, содержащей изопропанол и воду.

22. Жидкость, в частности дисперсия, особенно раствор или суспензия, получаемая путем диспергирования фармацевтической композиции согласно любому из пп.1-18, предпочтительно в форме таблетки (таблеток), в воде или водной жидкости.

23. Фармацевтическая композиция (в частности, в форме таблетки (таблеток)), получаемая способом согласно любому из пп.19-21.

Аналитические методы.

Насыпной объем измеряли с использованием метода 1 (измерение в градуированном цилиндре), как указано в Европейской фармакопее 8.0, глава 2.9.34 "Насыпная плотность и насыпная плотность после уплотнения порошков", параграф "Насыпная плотность". Насыпной объем рассчитывали путем деления измеренного объема на вес применяемого материала.

Средний размер частиц мезилата иматиниба определяли методом лазерной дифракции с использованием прибора Malvern Mastersizer MS2000, оснащенного дисперсионным блоком Hydro 2000S. В качестве дисперсионной среды использовали Isopar L. Собирали небольшой однородный образец, являющийся репрезентативным для совокупности частиц, и адекватно диспергировали. Для приготовления образца использовали 1%-ный раствор эпикурона 100SP1 в Isopar L для адекватного увлажнения частиц. Термин "средний размер частиц", используемый здесь, относится к объемному среднему диаметру частиц.

Измерения размеров частиц как гранулятов, так и прессовочной смеси проводили с использованием воздушно-ситового анализатора размера частиц (Hosokawa Alpine 200 LS). Для проведения анализа использовали сита с размером ячейки 71, 125, 250, 500 и 710 мкм.

Насыпную плотность после уплотнения измеряли с использованием метода 1, как указано в Европейской фармакопее 8.0, глава 2.9.34 "Насыпная плотность и насыпная плотность после уплотнения порошков", параграф "Насыпная плотность после уплотнения". Объем считывали после 1250 встряхиваний. Насыпной объем после уплотнения рассчитывали путем деления измеренного объема на вес применяемого материала.

Измерения LOD проводили на образце 5 г с использованием анализатора влажности Mettler Toledo галогенный, установленного при 105°C в течение 5 мин.

Испытание на дезинтеграцию проводили в аппарате А или В (согласно Европейской фармакопее) с использованием очищенной воды при соответствующей температуре (в частности, комнатной температуре) в качестве среды для дезинтеграции. Испытание проводили в соответствии с Европейской фармакопеей 8.0, глава 2.9.1.

Для определения времени дезинтеграции фармацевтической композиции менее 3 мин с использованием очищенной воды при 15-25°C (в частности 25°C) испытание можно проводить в соответствии с Европейской фармакопеей 8.0, в частности с Европейской фармакопеей 8.0, глава 2.9.1, с использованием очищенной воды при 15-25°C (в частности 25°C) для дезинтеграции фармацевтической композиции, применяя, в частности, аппарат А или В (аппарат А или В можно выбрать в соответствии с инструкциями, представленными в Европейской фармакопее 8.0, Европейской фармакопее 8.0, глава 2.9.1; причем в аппарате используют диски в соответствии с инструкциями Европейской Фармакопеи 8.0, особенно Европейской Фармакопеи 8.0, глава 2.9.1). Очищенная вода может быть очищенной водой (Aqua purificata) согласно Европейской Фармакопее 8.0, особенно очищенной водой, имеющей pH 7.

Примеры 1-5.

Материал	Пр. 1	Пр. 2	Пр. 3	Пр. 4	Пр. 5
Гранулят (мг)					
Мезилат иматиниба	478	478	478	478	478
Маннит	265	265	250	255	260
Микрокристаллическая целлюлоза	130	130	159	/	130
Силикат кальция	/	/	/	140	/
Кросповидон	40	40	/	40	/
Низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза	/	/	/	/	40
Тонкий кремнезёмный порошок (коллоидный диоксид кремния)	4	4	4	4	4
Изопропанол	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
Очищенная вода	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
Прессовочная смесь (мг)					
Маннит	200	165	/	165	150
Силикат кальция	165	200	120	200	115
Микрокристаллическая целлюлоза	/	/	197	/	100
Кросповидон	140	140	180	140	/
Низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза	/	/	/	/	140
Тонкий кремнезёмный порошок (коллоидный диоксид кремния)	4	4	4	4	4
Стеарат магния	14	14	/	14	14
Стеарилфумарат натрия	/	/	45	/	/
Масса таблетки	1440	1440	1440	1440	1440

q.s. - достаточное количество;

* - гранулирующую жидкость готовили путем смешивания изопропанола и очищенной воды в соотношении 2:1.

Мезилат иматиниба, внутригранулярную часть разбавителей, разрыхлителей и веществ, способствующих скольжению, гомогенизировали в гранулирующей машине. Затем на порошковую смесь распыляли гранулирующую жидкость, содержащую изопропанол и очищенную воду. Полученный гранулят сушили в сушилке с псевдоожиженным слоем до тех пор, пока температура продукта не достигла температуры между 35 и 45°C.

Внегранулярные компоненты смешивали с гранулятом иматиниба с получением конечной прессовочной смеси.

Наконец, прессовочную смесь прессовали в таблетку.

Пример 6.

Проверку дезинтеграции проводили на примерах 1, 4 и 5 в аппарате А (согласно Европейской фармакопее) с использованием очищенной воды при 25°C в качестве дезинтегрирующей среды. Испытание проводили в соответствии с Европейской фармакопеей.

Пример	Пр. 1	Пр. 4	Пр. 5	Контрольный Gleevec 400 мг, Партия № S0026
Время дезинтеграции	3 мин 31 сек	4 мин 2 сек	8 мин 33 сек	17 мин 13 сек

Было отмечено, что таблетка примера 5, не содержащая кросповидона, имела очень длительное время дезинтеграции.

Примеры 7-16.

Материал	Пр. 7	Пр. 8	Пр. 9	Пр. 10	Пр. 11
Гранулят (мг)					
Мезилат иматиниба	478	478	478	478	478
Маннит	262	262	240	262	540
Микрокристаллическая целлюлоза	270	270	280	270	
Кросповидон (Kollidon® CL)	70	70	/	70	40
Кросповидон (Polyplasdone™ Ultra)	/	/	/	/	/
Тонкий кремнезёмный порошок (коллоидный)	4	4	4	4.00	/
Диоксид кремния					
Изопропанол*	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
Очищенная вода*	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
Прессовочная смесь (мг)					
Маннит	250	230	230	210	/
Силикат кальция	120	120	120	120	100
Силикатированная микрокристаллическая целлюлоза	200	200	/	200	/
Микрокристаллическая целлюлоза	/	/	200	/	422
Кросповидон (Kollidon CL)	200	200	254	200	220
Тонкий кремнезёмный порошок (коллоидный диоксид кремния)	6	6	12	6	10
Стеарат магния	20	40	/	/	/
Стеарилфумарат натрия	/	/	50	60	40
Бегеноилполиоксил-8- глицерид	/	/	12	/	30
Масса таблетки	1880	1880	1880	1880	1880

* - гранулирующую жидкость готовили путем смешивания изопропанола и очищенной воды в соотношении 2:1.

	Пр. 12	Пр. 13	Пр. 14	Пр. 15	Пр. 16
Гранулят (мг)					
Мезилат иматиниба	478	478	478	478	478
Маннит	262	262	262	/	262
Микрокристаллическая целлюлоза	270	270	270	520	270
Кросповидон (Kollidon® CL)	70	/	/	/	/
Кросповидон (Polyplasdone™ Ultra)	/	/	70	/	/
Силикат кальция	/	70	/	70	/
Тонкий кремнезёмный порошок (коллоидный диоксид кремния)	4	4	4	/	4

Изопропанол*	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
Очищенная вода*	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
Прессовочная смесь (мг)					
Маннит	175	210	210	200	210
Силикат кальция	120	120	120	150	120
Силикатированная микрокристаллическая целлюлоза	200	/	200	/	200
Микрокристаллическая целлюлоза	/	200	/	194	/
Кросповидон (Kollidon® CL)	200	/	200	200	270
Кросповидон(Polyplasdone™ Ultra)	/	200	/	/	/
Тонкий кремнеземный порошок (коллоидный диоксид кремния)	6	6	6	6	6
Стеарат магния	/	/	/	10	/
Стеарилфумарат натрия	/	60	60	40	60
Бегеноилполиоксил-8-глицерид	95	/	/	12	/
Масса таблетки	1880	1880	1880	1880	1880

* - гранулирующую жидкость готовили путем смешивания изопропанола и очищенной воды в соотношении 2:1.

Мезилат иматиниба и внутригранулярные эксципиенты гомогенизировали в гранулирующей машине. Затем на гомогенизированную порошковую смесь распыляли гранулирующую жидкость, содержащую изопропанол и очищенную воду. Полученный гранулят сушили в сушилке с псевдоожиженным слоем до тех пор, пока температура продукта не достигла температуры между 35 и 45°C.

Внегранулярные компоненты смешивали с гранулятом иматиниба с получением конечной прессовочной смеси.

Наконец, прессовочную смесь прессовали в таблетку.

Пример 17.

Время дезинтеграции проверяли на примерах 8, 10 и 12 в аппарате В (согласно Европейской фармакопее) с использованием очищенной воды при 25°C в качестве дезинтегрирующей среды. Испытание проводили в соответствии с Европейской фармакопеей.

Пример	Пр. 8	Пр. 10	Пр. 12	Контрольный Gleevec 400 мг, Партия № S0026
Время дезинтеграции	2 мин 26 сек	2 мин 11 сек	2 мин 58 сек	17 мин 13 сек

Было отмечено, что в примере 10, включающем только стеарилфумарат натрия в качестве лубриканта, была самая быстрая дезинтеграция таблеток. Все композиции соответствовали требованиям Европейской фармакопее к диспергируемым таблеткам (не более 3 мин), однако в примере 12 время дезинтеграции было очень близко к указанному пределу.

Пример 18.

Сравнивали результаты стабильности примеров 10 и 14.

Образцы, полученные, как описано выше, хранили в течение 1 месяца при 50°C и 75% относительной влажности в закрытой воздухонепроницаемой упаковке. Исследовали увеличение концентрации примеси IMP-J, являющейся основной химической примесью иматиниба.

Условия хранения	Увеличение IMP-J Пр. 10	Увеличение IMP-J Пр. 14
t ₀	0,04	0,01
50 °C/75 % относительной влажности 1 месяц	0,21	0,09

Было отмечено, что химическая стабильность в примере 14 была значительно лучше химической стабильности примера 10.

Пример 19.

Сравнивали результаты стабильности примеров 14 и 16. Образцы, полученные, как описано выше, хранили в течение 1 месяца при 50°C и 75% относительной влажности в закрытой воздухонепроницаемой упаковке.

Исследовали увеличение концентрации примеси IMP-J, являющейся основной химической примесью иматиниба.

Условия хранения	Увеличение IMP-J Пр. 14	Увеличение IMP-J Пр. 16
t ₀	0,01	0,01
50 °C и 75 % относительной влажности 1 месяц	0,09	0,06

Было отмечено, что химическая стабильность в примере 16 была значительно лучше химической стабильности примера 14.

Примеры 20-25.

	Пр. 20	Пр. 21	Пр. 22	Пр. 23	Пр. 24	Пр. 25
Гранулят (мг)						
Мезилат иматиниба	478	478	478	478	478	478
Маннит (Pardeck® M 200)	332	262	340	262	262	262
Микрокристаллическая целлюлоза PH-102	200	270	192	270	270	270
Кросповидон (Polyplasdone™ Ultra)	70	/	/	/	/	/
Тонкий кремнезёмный порошок (коллоидный диоксид кремния)	4	4	4	4	4	4
Изопропанол*	q. s.	q. s.	q. s.	q. s.	q. s.	q. s.
Очищенная вода*	q. s.	q. s.	q. s.	q. s.	q. s.	q. s.
Прессовочная смесь (мг)						
Маннит (Pardeck® M 200)	150	170	170	160	160	210
Силикат кальция (RxCIPIENTS® FM1000)	120	120	120	120	120	120
Силикатированная микрокристаллическая целлюлоза (Prosolv® SMCC 90)	160	160	160	160	150	200
Кросповидон (Kollidon® CL)	200	270	270	270	270	270
Тонкий кремнезёмный порошок (коллоидный диоксид кремния)	6	6	6	6	6	6
Лимонная кислота, безводная	100	100	100	100	100	/
Стеарилфумарат натрия	60	/	/	30	60	60
Стеарат магния	/	40	40	20	/	/
Масса таблетки	1880	1880	1880	1880	1880	1880

* - гранулирующую жидкость готовили путем смешивания изопропанола и очищенной воды в соотношении 2:1.

Мезилат иматиниба и внутригранулярные эксципиенты гомогенизировали в гранулирующей машине. Затем на гомогенизированную порошковую смесь распыляли гранулирующую жидкость, содержащую изопропанол и очищенную воду. Полученный гранулят сушили в сушилке с псевдоожиженным слоем до тех пор, пока температура продукта не достигла температуры между 35 и 45°C.

Внегранулярные компоненты смешивали с гранулятом иматиниба с получением конечной прессовочной смеси.

Наконец, прессовочную смесь прессовали в таблетку. Масса конечной диспергируемой таблетки с дозой 400 мг составляет 1880 мг. Эта прессовочная смесь может быть также использована для производства диспергируемых таблеток с дозой 100 мг с массой таблетки 470 мг.

Примеры 26.

Время дезинтеграции проверяли на примерах 24 и 25 в аппарате В (согласно Европейской фармакопее) с использованием воды при 25°C в качестве дезинтегрирующей среды. Испытание проводили в соответствии с Европейской фармакопеей.

Пример	Пр. 24	Пр. 25	Контрольный Gleevec 400 мг,
			Партия № S0026
Время дезинтеграции	24 сек	1 мин 4 сек	17 мин 13 сек

Было очевидно, что включение лимонной кислоты в композицию примера 24 значительно улучшило время дезинтеграции таблетки.

Пример 27.

	Пр. 27
Гранулят (мг)	
Мезилат иматиниба	478
Маннит	262
Микрокристаллическая целлюлоза	270
Тонкий кремнезёмный порошок (коллоидный диоксид кремния)	4
Изопропанол*	q.s.
Очищенная вода*	q.s.
Прессовочная смесь (мг)	
Маннит	157
Силикат кальция	120
Силикатированная Микрокристаллическая целлюлоза	150
Кросповидон	270
Тонкий кремнезёмный порошок (коллоидный диоксид кремния)	6
Сукралоза	1,5
Банановый ароматизатор**	1,5
Лимонная кислота, безводная	100
Стеарилфумарат натрия	60
Масса таблетки	1880

* - гранулирующую жидкость готовили путем смешивания изопропанола и очищенной воды в соотношении 2:1;

** - в форме концентрированной смеси ароматических веществ.

Мезилат иматиниба и внутригранулярные эксципиенты гомогенизировали в гранулирующей машине. Затем на гомогенизированную порошковую смесь распыляли гранулирующую жидкость, содержащую изопропанол и очищенную воду. Полученный гранулят сушили в сушилке с псевдоожиженным слоем до тех пор, пока температура продукта не достигла температуры между 35 и 45°C.

Внегранулярные компоненты смешивали с гранулятом иматиниба с получением конечной прессовочной смеси.

Наконец, прессовочную смесь прессовали в таблетку.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Быстродиспергируемая фармацевтическая композиция в форме таблеток, содержащая ингибитор тирозинкиназы по меньшей мере с одним фармацевтически приемлемым эксципиентом, предназначенная для диспергирования в воде и/или других водных жидкостях перед пероральным введением, где ингибитор тирозинкиназы представляет собой мономезилатную соль иматиниба и где использована комбинация кросповидона и силиката кальция.

2. Быстродиспергируемая фармацевтическая композиция по п.1, где фармацевтически приемлемый эксципиент выбран из одного или более разбавителей, одного или более веществ, способствующих скольжению, одного или более разрыхлителей, одного или более лубрикантов и одного или более модификаторов pH.

3. Быстродиспергируемая фармацевтическая композиция по п.1 или 2, где содержание активного ингредиента составляет между 5 и 50 мас.% от массы конечной композиции, более предпочтительно между 10 и 40 мас.% от массы конечной композиции и наиболее предпочтительно между 15 и 30 мас.% от массы конечной композиции.

4. Быстродиспергируемая фармацевтическая композиция по п.1 или 2, где комбинация двух разрыхлителей, представляющих собой кросповидон и силикат кальция, использована полностью во внегранулярной фазе или частично во внутригранулярной фазе и частично во внегранулярной фазе, или первый разрыхлитель из комбинации может быть использован полностью или частично во внутригранулярной фазе, а второй разрыхлитель из комбинации может быть использован полностью во внегранулярной фазе.

фазе композиции таблетки.

5. Быстродиспергируемая фармацевтическая композиция по любому из пп.1-4, где комбинация кро-сповидона и силиката кальция использована в массовом соотношении между 6:1 и 1:3, предпочтительно между 5:1 и 1:2 и наиболее предпочтительно между 3,5:1 и 1:1,5.

6. Быстродиспергируемая фармацевтическая композиция по любому из пп.2-5, где модификаторы pH выбраны из группы, состоящей из органических водорастворимых моно- и/или поликарбоновых кислот, выбранных из лимонной кислоты, яблочной кислоты, малеиновой кислоты, адипиновой кислоты, винной кислоты, янтарной кислоты, фумаровой кислоты, и/или из других модификаторов pH или их комбинаций, и где в качестве модификатора pH предпочтительно использованы указанные лимонная кислота, янтарная кислота или винная кислота, более предпочтительно лимонная кислота и наиболее предпочтительно безводная лимонная кислота.

7. Быстродиспергируемая фармацевтическая композиция по любому из пп.2-6, где разбавители выбраны из крахмала и его производных, выбранных из кукурузного крахмала, предварительно желатинизированного крахмала и декстринов, из целлюлозы и ее производных, выбранных из микрокристаллической целлюлозы или сообработанной микрокристаллической целлюлозы, которая представляет собой силикатированную микрокристаллическую целлюлозу, из простых углеводов или их производных, выбранных из глюкозы, лактозы и сахарозы, из сахарных спиртов, выбранных из маннита, ксилита и сорбита, из солей металлов фосфорной кислоты, выбранных из гидрофосфата кальция в безводной или гидратированной форме, или из других разбавителей и их комбинаций, и где в качестве разбавителей предпочтительно использованы микрокристаллическая целлюлоза, силикатированная микрокристаллическая целлюлоза и/или манит.

8. Быстродиспергируемая фармацевтическая композиция по любому из пп.2-7, где предпочтительно использована смесь по меньшей мере одного не растворимого в воде и по меньшей мере одного растворимого в воде разбавителя в массовом соотношении от 1:10 до 10:1.

9. Быстродиспергируемая фармацевтическая композиция по любому из пп.2-8, где вещества, способствующие скольжению, выбраны из талька, коллоидного диоксида кремния, оксида магния, порошкообразной целлюлозы, силикатов, представляющих собой силикат магния, полиэтиленгликолей, или других веществ, способствующих скольжению, или их комбинаций, где в качестве веществ, способствующих скольжению, предпочтительно использованы диоксид кремния и наиболее предпочтительно коллоидный диоксид кремния.

10. Быстродиспергируемая фармацевтическая композиция по любому из пп.2-9, где лубриканты выбраны из группы, состоящей из жирной кислоты, представляющей собой стеариновую кислоту, металлической соли жирной кислоты, представляющей собой стеарат магния, коллоидного диоксида кремния, разнообразных восков, выбранных из восков цетилового эфира, или гидрогенизированного касторового масла, борной кислоты, адипиновой кислоты, фумаровой кислоты, стеарилфумарата натрия, лаурилсульфата натрия, лаурилсульфата магния, производного крахмала, выбранного из кукурузного крахмала или картофельного крахмала, глицерилбегената, бегеноилполиоксилглицерида, или других лубрикантов, или их комбинаций, где в качестве лубрикантов могут быть использованы комбинация стеарилфумарата натрия и стеарата магния или только стеарилфумарат натрия.

11. Быстродиспергируемая фармацевтическая композиция по любому из пп.2-10, где предпочтительно использована комбинация лубрикантов стеарилфумарата натрия и стеарата магния в массовом соотношении между 6:1 и 1:4, предпочтительно между 5:1 и 1:3, более предпочтительно между 3:1 и 1:2 и наиболее предпочтительно между 2:1 и 1:1.

12. Быстродиспергируемая фармацевтическая композиция по любому из пп.2-11, где фармацевтическая композиция приготовлена без использования водорастворимого связующего.

13. Способ получения быстродиспергируемой фармацевтической композиции, содержащей ингибитор тирозинкиназы, представляющий собой мономезилатную соль иматиниба, и где использована комбинация кро-сповидона и силиката кальция, включающий стадии:

- i) получения гранулята мономезилатной соли иматиниба,
- ii) смешивания гранулята мономезилатной соли иматиниба с внегранулярными эксципиентами,
- iii) смешивания лубриканта со смесью, полученной на стадии ii), с получением конечной прессовочной смеси,
- iv) прессования прессовочной смеси, полученной на стадии iii), в таблетки.

14. Способ по п.13, где указанный способ представляет собой влажное гранулирование и гранулирующая жидкость основана на воде, одном или более приемлемых органических растворителях или их смеси.

