

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **039220**

(13) **B1**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- (45) Дата публикации и выдачи патента  
**2021.12.20**
- (21) Номер заявки  
**201790259**
- (22) Дата подачи заявки  
**2015.07.22**
- (51) Int. Cl. **C07D 487/04** (2006.01)  
**A61J 3/06** (2006.01)  
**A61J 3/10** (2006.01)  
**A61K 31/4985** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

---

**(54) СОСТАВ ТАБЛЕТКИ 2-ФТОР-N-МЕТИЛ-4-[7-(ХИНОЛИН-6-ИЛМЕТИЛ)ИМИДАЗО[1,2-b][1,2,4]ТРИАЗИН-2-ИЛ]БЕНЗАМИДА**

---

- (31) **62/028,865**
- (32) **2014.07.25**
- (33) **US**
- (43) **2017.06.30**
- (86) **PCT/IB2015/055561**
- (87) **WO 2016/012963 2016.01.28**
- (71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**НОВАРТИС АГ (СН)**
- (72) Изобретатель:  
**Гонкалвеш Элизабете, Таухманн  
Кристин, Йен Шау-фонг (СН),  
Виппагунта Судха, Цзун Чжисинь  
(US)**
- (74) Представитель:  
**Медведев В.Н. (RU)**
- (56) **WO-A2-2009143211  
WO-A1-2008064157**

- 
- (57) Изобретение относится к таблеткам, содержащим 2-фтор-N-метил-4-[7-(хинолин-6-илметил)имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-2-ил]бензамид, способу их изготовления и применению в лечении некоторых видов рака.

**B1**

**039220**

**039220  
B1**



кристаллическую целлюлозу, поливинилполипирролидон, поливинилпирролидон, коллоидный диоксид кремния и стеарат магния.

В еще одном варианте осуществления таблетка содержит определенное количество 2-фтор-N-метил-4-[7-(хинолин-6-илметил)имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-2-ил]бензамида или его фармацевтически приемлемой соли, где указанное количество соответствует 5, 10, 20, 25, 40, 50, 75, 100, 125, 150, 200, 250 или 500 мг соединения в форме свободного основания. В предпочтительном варианте осуществления таблетка содержит 50 мг 2-фтор-N-метил-4-[7-(хинолин-6-илметил)имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-2-ил]бензамида в пересчете на соединение в форме свободного основания. В другом предпочтительном варианте осуществления таблетка содержит 100 мг 2-фтор-N-метил-4-[7-(хинолин-6-илметил)имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-2-ил]бензамида в пересчете на соединение в форме свободного основания.

В одном из вариантов осуществления 2-фтор-N-метил-4-[7-(хинолин-6-илметил)имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-2-ил]бензамид присутствует в таблетке по настоящему изобретению в форме дигидрохлорида.

В другом аспекте изобретение относится к таблетке, содержащей 2-фтор-N-метил-4-[7-(хинолин-6-илметил)имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-2-ил]бензамид или его фармацевтически приемлемую соль, где таблетка содержит:

(a) интрагранулярную фазу и

(b) экстрагранулярную фазу.

В одном из вариантов осуществления таблетка по настоящему изобретению содержит, в процентах по массе, 10-30% 2-фтор-N-метил-4-[7-(хинолин-6-илметил)имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-2-ил]бензамида или его фармацевтически приемлемой соли, 50-70% одного или нескольких наполнителей, 3-20% одного или нескольких дезинтегрирующих средств, 0,2-2% одного или нескольких смазывающих средств и 0,2-2% одного или нескольких средств для скольжения.

В одном из вариантов осуществления интрагранулярная фаза включает 2-фтор-N-метил-4-[7-(хинолин-6-илметил)имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-2-ил]бензамид или его фармацевтически приемлемую соль, маннит, микрокристаллическую целлюлозу, поливинилполипирролидон и поливинилпирролидон.

В одном из вариантов осуществления экстрагранулярная фаза включает микрокристаллическую целлюлозу, коллоидный диоксид кремния, поливинилполипирролидон и стеарат магния.

В одном из вариантов осуществления 2-фтор-N-метил-4-[7-(хинолин-6-илметил)имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-2-ил]бензамид присутствует в таблетке по настоящему изобретению в форме дигидрохлорида.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения рака у индивидуума, которому это необходимо, включающему введение указанному индивидууму таблетки по настоящему изобретению. В одном из вариантов осуществления рак является солидной опухолью. В другом варианте осуществления раковое заболевание представляет собой рак легких, рак печени, рак желудка, глиобластому, рак груди, рак желудка, рак почек или рак носоглотки. В предпочтительных вариантах осуществления раковое заболевание представляет собой немелкоклеточный рак легких, гепатоклеточную карциному или почечноклеточную карциному.

В следующем аспекте изобретение относится к таблетке, содержащей 2-фтор-N-метил-4-[7-(хинолин-6-илметил)имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-2-ил]бензамид или его фармацевтически приемлемую соль, где указанная таблетка содержит:

(a) интрагранулярную фазу, содержащую, в процентах по массе:

10-30% дигидрохлорида 2-фтор-N-метил-4-[7-(хинолин-6-илметил)имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-2-ил]бензамида,

10-30% маннита,

10-30% микрокристаллической целлюлозы,

0,1-1% додецилсульфата натрия,

1-10% поливинилполипирролидона и

1-10% поливинилпирролидона; и,

(b) экстрагранулярную фазу, содержащую в процентах по массе:

10-30% микрокристаллической целлюлозы,

0,1-1% коллоидного диоксида кремния,

1-10% поливинилпирролидона и

0,1-1% стеарата магния,

где процентные доли для соответствующих ингредиентов указаны относительно общей массы таблетки.

В другом аспекте изобретение относится к таблетке, содержащей 2-фтор-N-метил-4-[7-(хинолин-6-илметил)имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-2-ил]бензамид или его фармацевтически приемлемую соль, где указанная таблетка содержит:

(a) интрагранулярную фазу, содержащую, в процентах по массе, примерно:

23,54% дигидрохлорида 2-фтор-N-метил-4-[7-(хинолин-6-илметил)имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-2-ил]бензамида,

20% маннита,  
 20,26% микрокристаллической целлюлозы,  
 0,2% додецилсульфата натрия,  
 5% поливинилполипирролидона и  
 4% поливинилпирролидона; и

(b) экстрагранулярную фазу, содержащую, в процентах по массе, примерно:

20,75% микрокристаллической целлюлозы,  
 0,5% коллоидного диоксида кремния,  
 5% поливинилполипирролидона и  
 0,75% стеарата магния,

где процентные доли для соответствующих ингредиентов указаны относительно общей массы таблетки.

В еще одном аспекте изобретение относится к способу получения таблетки, содержащей 2-фтор-N-метил-4-[7-(хинолин-6-илметил)имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-2-ил]бензамид или его фармацевтически приемлемую соль, где указанный способ включает:

(a) смешивание эксципиентов с 2-фтор-N-метил-4-[7-(хинолин-6-илметил)имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-2-ил]бензамидом;

(b) гранулирование смеси, сформированной на стадии (a), с водой;

(c) высушивание гранулята, полученного на стадии (b);

(d) пропускание гранулята стадии (c) через сито с получением интрагранулярной фазы;

(e) отдельное просеивание необходимых ингредиентов, входящих в экстрагранулярную фазу;

(f) смешивание интрагранулярной фазы, полученной на стадии (d), с экстрагранулярной фазой, сформированной на стадии (e);

(g) добавление к составу, полученному на стадии (f), смазывающего средства и перемешивание; и

(h) прессование смеси, сформированной на стадии (g), в таблетки.

#### Краткое описание фигур

На фигуре изображена диаграмма потоков производственного процесса, применяемого для изготовления таблеток, содержащих 2-фтор-N-метил-4-[7-(хинолин-6-илметил)имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-2-ил]бензамид.

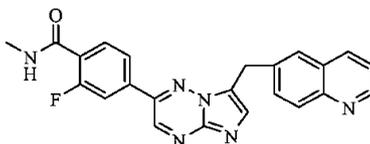
#### Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим 2-фтор-N-метил-4-[7-(хинолин-6-илметил)имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-2-ил]бензамид или его фармацевтически приемлемую соль, а также к способам применения этих композиций. Конкретно, в изобретении разработаны таблетки, содержащие 2-фтор-N-метил-4-[7-(хинолин-6-илметил)имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-2-ил]бензамид. Таблетки по настоящему изобретению обеспечивают ряд улучшенных характеристик, в том числе увеличенные дозировки и повышенную биодоступность.

Ниже описаны некоторые термины, использованные в тексте. Соединения по настоящему изобретению описаны с использованием стандартной номенклатуры. Если не дано иного определения, все технические и научные термины, использованные в описании, имеют те же значения, которые обычно понимаются под ними рядовым специалистом в той области техники, к которой относится данное изобретение.

Соединение (I). 2-Фтор-N-метил-4-[7-(хинолин-6-илметил)имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-2-ил]бензамид.

Синтез и характеристики Соединения (I) (2-фтор-N-метил-4-[7-(хинолин-6-илметил)имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-2-ил]бензамида) описаны в патенте США № 8461330, который включен в настоящее описание в полном объеме.



(I)

В одном из вариантов осуществления соединение (I) присутствует в форме дигидрохлорида (например, Соединение (I)·2HCl), т.е. формы, описанной в патенте США № 8420645, который также включен в настоящее описание в полном объеме. Имеется в виду, что эта соль может находиться в кристаллической форме или же в форме гидрата или сольвата. В предпочтительном варианте осуществления соединение (I) присутствует в форме моногидрата дигидрохлорида (также описанного в патенте США № 8420645).

"Фармацевтически приемлемая соль" соединения означает соль, которая подходит для фармацевтического применения и обладает желаемой фармакологической активностью исходного соединения. Имеется в виду, что фармацевтически приемлемые соли являются нетоксичными. Дополнительную инфор-

мацию относительно подходящих фармацевтически приемлемых солей можно найти в справочнике Remington's Pharmaceutical Sciences, 17<sup>th</sup> ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, который включен в настоящее описание посредством ссылки, или S.M.Berge, et al., "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci., 1977; 66:1-19, где оба указанных источника включены в настоящее описание посредством ссылки.

Таблетки, содержащие соединение (I).

Термин "таблетка" относится к твердой дозированной форме, подходящей для перорального введения и содержащей одну дозу действующего вещества, которую можно изготовить прессованием лекарственного вещества (т.е. 2-фтор-N-метил-4-[7-(хинолин-6-илметил)имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-2-ил]бензамида или его фармацевтически приемлемой соли, см., например, патент США № 8461330, который включен в настоящее описание в полном объеме) с подходящими эксципиентами (например, наполнителями, дезинтегрирующими средствами, смазывающими средствами, средствами для скольжения и/или ПАВ) с помощью общепринятых способов таблетирования. Термин "таблетка с пленочным покрытием" относится к таблетке с покрытием. Таблетку можно изготавливать с применением традиционных способов гранулирования, например сухого или мокрого гранулирования, с необязательным измельчением гранул и последующим прессованием и необязательным покрытием. В одном из вариантов осуществления таблетки по настоящему изобретению включают интра- и экстрагранулярную фазу. Таблетки необязательно можно покрывать различными стандартными покрытиями, получая таблетки с пленочным покрытием.

Действующий ингредиент, т.е. соединение (I) (в пересчете на форму свободного основания) включается в состав в процентах по массе от примерно 10 до примерно 70%, в том числе от примерно 10 до примерно 30% и от примерно 23 до примерно 25% от общей массы состава.

В настоящем описании % по массе (мас.%) от массы состава означает мас.% от массы таблетки, если не указано иное.

В настоящем описании термин "примерно" относится к величине, находящейся в пределах плюс или минус 10% от указанного значения.

В предпочтительном варианте осуществления действующий ингредиент, т.е. соединение (I), будет присутствовать в составе в форме дигидрохлорида (см., например, патент США № 8420645).

Таблетка по настоящему изобретению содержит, в процентах по массе, от примерно 50 до примерно 70% одного или нескольких наполнителей. Подходящие наполнители или "разбавители" известны в технике и включают, не ограничиваясь перечисленными, крахмал, декстрин, сахарозу, сорбит, сахарин натрия, ацесульфам калия, ксилит, аспартам, маннит, крахмал, PVP (поливинил пирролидон), НРС (гидроксипропилцеллюлозу) низкой молекулярной массы, микрокристаллическую целлюлозу (МСС), НРМС (гидроксипропилметилцеллюлозу) низкой молекулярной массы, карбоксиметилцеллюлозу низкой молекулярной массы, этилцеллюлозу, дикальцийфосфат, силикатизированную микрокристаллическую целлюлозу, альгинаты, желатин, полиэтиленоксид, гуммиарабик, декстрин, сахарозу, силикат алюминия магния, а также полиметакрилаты. Кроме того, наполнители включают агенты, выбранные из группы, состоящей из микрокристаллической целлюлозы, крахмала, лактита, лактозы, подходящих неорганических солей кальция, сахарозы, глюкозы, маннита, кремниевой кислоты и любых комбинаций перечисленных наполнителей. Наполнители, которые являются интрагранулярными компонентами, входят в состав, в процентах по массе, в количестве от примерно 15 до примерно 65% от общей массы состава таблетки. В одном из вариантов осуществления интрагранулярный наполнитель включает маннит и микрокристаллическую целлюлозу (как, например, Avicel PH 101). В других вариантах осуществления маннит и микрокристаллическая целлюлоза присутствуют в соотношении примерно 1:1, 2:1 или 3:1 (отношение маннита к микрокристаллической целлюлозе по массе). В другом варианте осуществления маннит и микрокристаллическая целлюлоза присутствуют в соотношении примерно 1:3 (отношение маннита к микрокристаллической целлюлозе по массе), если таблетка содержит повышенные уровни дезинтегрирующих средств. Наполнители, которые являются экстрагранулярными компонентами, входят в состав, в процентах по массе, в количестве от примерно 15 до примерно 25% от общей массы состава таблетки. В одном из вариантов осуществления экстрагранулярный наполнитель представляет собой микрокристаллическую целлюлозу (как, например, Cellulose MK GR).

Таблетка по настоящему изобретению содержит, в процентах по массе, от примерно 3 до примерно 20% одного или нескольких дезинтегрирующих средств. В одном из вариантов осуществления таблетка содержит от примерно 10 до примерно 20% одного или нескольких дезинтегрирующих средств. Подходящие дезинтегрирующие средства известны в технике и включают, не ограничиваясь перечисленными, агар, карбонат кальция, крахмал картофеля или маниока, альгиновую кислоту, некоторые силикаты, карбонат натрия, кросповидон (поперечно сшитый PVP или поливинилполипирролидон, как, например, Polyvinylpyrrolidone XL), PVP или поливинилпирролидон (например, Polyvinylpyrrolidone K30 PH), натрия карбоксиметил крахмал (крахмал гликолят натрия), поперечно сшитую натрий карбоксиметилцеллюлозу (кроскармеллозу), прежелатинизированный крахмал (starch 1500), микрокристаллический крахмал, водонерастворимый крахмал, натрия крахмал гликолят, калия полиакрилин, натрия альгинат, кальция карбоксиметилцеллюлозу, магния алюминия силикат (Veegum) и любую комбинацию указанных дезинтегрирующих средств. В некоторых вариантах осуществления дезинтегрирующее средство пред-

ставляет собой поливинилполипирролидон или поливинилпирролидон или их комбинацию. Дезинтегрирующее средство включают в интрагранулярный компонент в количестве, в процентах по массе, от примерно 5 до примерно 15%, в том числе от примерно 2 до 12% от общей массы состава таблетки. Дезинтегрирующее средство включают в экстрагранулярный компонент в количестве, в процентах по массе, от примерно 1 до примерно 8% от общей массы состава таблетки. В некоторых вариантах осуществления дезинтегрирующее средство, содержащееся в экстрагранулярном компоненте, представляет собой поливинилполипирролидон (например, Polyvinylpyrrolidone XL).

Средства для улучшения скольжения также могут применяться в фармацевтических составах по настоящему изобретению. В одном из вариантов осуществления таблетка по настоящему изобретению содержит, в процентах по массе, от примерно 0,2 до примерно 2% одного или нескольких средств для скольжения. Подходящие средства для скольжения включают, не ограничиваясь указанными, коллоидный диоксид кремния, тальк, карбонат магния, силикат кальция, высокодисперсный диоксид кремния, а также любую комбинацию перечисленных компонентов. В одном из вариантов осуществления средство для скольжения представляет собой экстрагранулярный компонент состава. В некоторых вариантах осуществления средство для скольжения представляет собой коллоидный диоксид кремния (например, гидрофильный тонкодисперсный диоксид кремния, такой как Aerosil 200). Количество примененных средств для скольжения может составлять, в процентах по массе, примерно от 0,2 до 2% или от примерно 0,2 до 1% от общей массы состава таблетки.

Смазывающие средства также могут применяться в фармацевтических составах по настоящему изобретению. В одном из вариантов осуществления таблетка по настоящему изобретению содержит, в процентах по массе, от примерно 0,2 до примерно 2% одного или нескольких смазывающих средств. Подходящие смазывающие средства включают, например, стеараты, натрия стеарил фумарат, соли магния и стерат магния. В одном из вариантов осуществления смазывающее средство применяется в качестве экстрагранулярного компонента состава. В другом варианте осуществления смазывающее средство является стеаратом магния. Количество примененного смазывающего средства может составлять, в процентах по массе, примерно от 0,2 до 2% или примерно от 0,5 до 1,5% от общей массы состава таблетки.

В составах по настоящему изобретению могут применяться другие эксципиенты, например ПАВ. В одном из вариантов осуществления таблетка по настоящему изобретению содержит, в процентах по массе, примерно от 0 до 10% одного или нескольких ПАВ. В одном из вариантов осуществления ПАВ применяется в качестве интрагранулярного компонента состава. В одном из вариантов осуществления фармацевтический состав содержит полоксамер (например, Poloxamer 188) или додецилсульфат натрия (например, Duponol C). Количество примененного ПАВ может составлять, в процентах по массе, примерно от 0 до 10%, примерно от 0,05 до 1% или примерно от 0,1 до 0,5% от общей массы состава таблетки. В одном из вариантов осуществления состав по настоящему изобретению не содержит ПАВ.

Таблетки по настоящему изобретению можно получать в виде стандартной дозированной формы, где каждая стандартная дозированная форма содержит от примерно 5 до примерно 500 мг, чаще от примерно 50 до примерно 200 мг действующего ингредиента. В некоторых вариантах осуществления стандартная дозированная форма содержит 5, 10, 20, 25, 40, 50, 75, 100, 125, 150, 200, 250 или 500 мг соединения (I). В некоторых вариантах осуществления стандартная дозированная форма содержит от 5 до 500 мг включительно соединения (I). В других вариантах осуществления стандартная дозированная форма содержит от 50 до 200 мг включительно соединения (I) или от 75 до 150 мг включительно соединения (I). В предпочтительных вариантах осуществления стандартная дозированная форма содержит 50 или 100 мг соединения (I). Термин "стандартная дозированная форма" относится к физически дискретным единицам, которые подходят в качестве разовых доз для субъектов из числа людей и других млекопитающих, причем каждая такая стандартная дозированная форма содержит заранее определенное количество действующего вещества, рассчитанное на достижение желаемого терапевтического действия, в комбинации с подходящим фармацевтическим эксципиентом. В одном из вариантов осуществления стандартная дозированная форма будет эквивалентна терапевтически эффективной дозировке действующего ингредиента (например, соединения (I)).

Таблетки по настоящему изобретению могут являться таблетками с пленочным покрытием, и в этом случае таблетка дополнительно содержит пленочное покрытие. Таблетки с пленочным покрытием могут содержать одно или несколько пленкообразующих веществ и, кроме того, могут содержать такие вещества, как пластификаторы, кишечные смазывающие вещества или красители. В одном из вариантов осуществления пленочное покрытие содержит красители или пигменты.

В одном из вариантов осуществления таблетка по настоящему изобретению содержит, в процентах по массе, 10-30% 2-фтор-N-метил-4-[7-(хинолин-6-илметил)имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-2-ил]бензамида или его фармацевтически приемлемой соли, 50-70% одного или нескольких наполнителей, 3-20% одного или нескольких дезинтегрирующих средств, 0,2-2% одного или нескольких смазывающих средств и 0,2-2% одного или нескольких средств, улучшающих скольжение.

В другом варианте осуществления таблетка дополнительно содержит 0,05-1% одного или нескольких ПАВ.

В другом варианте осуществления таблетка содержит маннит, микрокристаллическую целлюлозу,

поливинилполипирролидон, поливинилпирролидон, коллоидный диоксид кремния и стеарат магния.

В следующем варианте осуществления таблетка дополнительно содержит додецилсульфат натрия.

В еще одном варианте осуществления таблетка по настоящему изобретению содержит определенное количество 2-фтор-N-метил-4-[7-(хинолин-6-илметил)имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-2-ил]бензамида или его фармацевтически приемлемой соли, где указанное количество соответствует 5, 10, 20, 25, 40, 50, 75, 100, 125, 150, 200, 250 или 500 мг соединения в форме свободного основания. В предпочтительном варианте осуществления, таблетка содержит 50 мг 2-фтор-N-метил-4-[7-(хинолин-6-илметил)имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-2-ил]бензамида в пересчете на соединение в форме свободного основания. В другом предпочтительном варианте осуществления таблетка содержит 100 мг 2-фтор-N-метил-4-[7-(хинолин-6-илметил)имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-2-ил]бензамида в пересчете на соединение в форме свободного основания.

В другом аспекте изобретение относится к таблетке, включающей 2-фтор-N-метил-4-[7-(хинолин-6-илметил)имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-2-ил]бензамид или его фармацевтически приемлемую соль, где таблетка содержит:

- (a) интрагранулярную фазу и
- (b) экстрагранулярную фазу.

В одном из вариантов осуществления таблетка по настоящему изобретению содержит, в процентах по массе, 10-30% 2-фтор-N-метил-4-[7-(хинолин-6-илметил)имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-2-ил]бензамида или его фармацевтически приемлемой соли, 50-70% одного или нескольких наполнителей, 3-20% одного или нескольких дезинтегрирующих средств, 0,2-2% одного или нескольких смазывающих средств и 0,2-2% одного или нескольких средств, улучшающих скольжение. В другом варианте осуществления таблетка дополнительно содержит 0,05-1% одного или нескольких ПАВ.

В одном из вариантов осуществления интрагранулярная фаза включает 2-фтор-N-метил-4-[7-(хинолин-6-илметил)имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-2-ил]бензамид или его фармацевтически приемлемую соль, маннит, микрокристаллическую целлюлозу, поливинилполипирролидон и поливинилпирролидон. В другом варианте осуществления интрагранулярная фаза дополнительно включает додецилсульфат натрия.

В другом варианте осуществления интрагранулярная фаза включает, в процентах по массе от массы таблетки, 10-30% 2-фтор-N-метил-4-[7-(хинолин-6-илметил)имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-2-ил]бензамида или его фармацевтически приемлемой соли, 10-30% маннита, 10-30% микрокристаллической целлюлозы и 0,1-10,0% каждого компонента из числа поливинилполипирролидона и поливинилпирролидона. В другом варианте осуществления интрагранулярная фаза дополнительно содержит 0,1-1% додецилсульфата натрия.

В еще одном варианте осуществления интрагранулярная фаза включает, в процентах по массе от массы таблетки, примерно 24% 2-фтор-N-метил-4-[7-(хинолин-6-илметил)имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-2-ил]бензамида или его фармацевтически приемлемой соли, примерно 20% маннита, примерно 20% микрокристаллической целлюлозы, примерно 5% поливинилполипирролидона и примерно 4% поливинилпирролидона. В другом варианте осуществления интрагранулярная фаза дополнительно содержит 0,2% додецилсульфата натрия.

В одном из вариантов осуществления экстрагранулярная фаза содержит микрокристаллическую целлюлозу, коллоидный диоксид кремния, поливинилполипирролидон и стеарат магния.

В другом варианте осуществления экстрагранулярная фаза включает, в процентах по массе от массы таблетки, 10-30% микрокристаллической целлюлозы и 0,1-10% каждого компонента из числа коллоидного диоксида кремния, поливинилполипирролидона и стеарата магния.

В следующем варианте осуществления экстрагранулярная фаза включает, в процентах по массе от массы таблетки, примерно 21% микрокристаллической целлюлозы; примерно 0,5% коллоидного диоксида кремния; 5% поливинилполипирролидона и примерно 0,75% стеарата магния.

В одном из вариантов осуществления таблетки по настоящему изобретению 2-фтор-N-метил-4-[7-(хинолин-6-илметил)имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-2-ил]бензамид присутствует в форме дигидрохлорида.

В следующем аспекте, изобретение относится к таблетке, включающей 2-фтор-N-метил-4-[7-(хинолин-6-илметил)имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-2-ил]бензамид или его фармацевтически приемлемую соль, где указанная таблетка содержит:

- (a) интрагранулярную фазу, содержащую, в процентах по массе:

10-30% дигидрохлорида 2-фтор-N-метил-4-[7-(хинолин-6-илметил)имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-2-ил]бензамида,

10-30% маннита,

10-30% микрокристаллической целлюлозы,

0,1-1% додецилсульфата натрия,

1-10% поливинилполипирролидона и

1-10% поливинилпирролидона; и

- (b) экстрагранулярную фазу, содержащую в процентах по массе:

10-30% микрокристаллической целлюлозы,

0,1-1% коллоидного диоксида кремния,  
1-10% поливинилполипирролидона и  
0,1-1% стеарата магния,

где процентные доли для соответствующих ингредиентов указаны относительно общей массы таблетки.

В другом аспекте изобретение относится к таблетке, включающей 2-фтор-N-метил-4-[7-(хинолин-6-илметил)имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-2-ил]бензамид или его фармацевтически приемлемую соль, где указанная таблетка содержит:

(а) интрагранулярную фазу, содержащую, в процентах по массе, примерно:

24% дигидрохлорида 2-фтор-N-метил-4-[7-(хинолин-6-илметил)имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-2-ил]бензамида,

20% маннита,

20% микрокристаллической целлюлозы,

0,2% додецилсульфата натрия,

5% поливинилполипирролидона и

4% поливинилпирролидона; и

(б) экстрагранулярную фазу, содержащую, в процентах по массе, примерно:

21% микрокристаллической целлюлозы,

0,5% коллоидного диоксида кремния,

5% поливинилполипирролидона и

0,75% стеарата магния,

где процентные доли для соответствующих ингредиентов указаны относительно общей массы таблетки.

Способы лечения.

Кроме того, настоящее изобретение относится к способам лечения заболеваний, связанных с нарушением сигнального пути киназ, включая аномальную активность и/или избыточную экспрессию протеинкиназы, у индивидуума (например, пациента) путем введения индивидууму, которому необходимо такое лечение, таблетки по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления нарушения, связанные с киназой, относятся к семейству Met (например, c-Met, Ron или Sea). В некоторых вариантах осуществления нарушения, связанное с киназой, представляет собой избыточную экспрессию в больной ткани пациента. В некоторых вариантах осуществления нарушения, связанное с киназой, представляет собой аномальную активность в больной ткани пациента. Подразумевается, что нарушение сигнального пути c-Met и HGF/c-Met включает активацию фермента по различным механизмам, в том числе, но не ограничиваясь перечисленными, HGF-зависимую аутокринную или паракринную активацию, избыточную экспрессию и амплификацию гена c-met, точечные мутации, делеции, усечения, перегруппировки, а также аномальное процессирование рецептора c-Met и нарушенные механизмы отрицательного регулирования.

В некоторых вариантах осуществления таблетка по настоящему изобретению применима в лечении таких заболеваний, как рак, атеросклероз, фиброз легких, почечный фиброз и регенерация, заболевания печени, аллергические расстройства, воспалительные заболевания, аутоиммунные расстройства, цереброваскулярные заболевания, сердечно-сосудистые заболевания, или состояния, связанные с трансплантацией органов. В других вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению могут найти применение в способах подавления роста опухолей или метастазов опухолей у пациента.

Примеры раковых заболеваний, которые можно лечить способами по настоящему изобретению, включают рак мочевого пузыря, рак груди, рак шейки матки, холангиокарциному, колоректальный рак, рак пищевода, рак желудка, рак органов головы и шеи, рак почек, рак печени, рак легких, рак носоглотки, рак яичников, рак поджелудочной железы, рак простаты, рак щитовидной железы, остеосаркому, синовиальную саркому, рабдомиосаркому, MFH/фибросаркому, лейомиосаркому, саркому Капоши, множественную миелому, лимфому, T-клеточный лейкоз взрослых, острый миелогенный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, глиобластому, астроцитому, меланому, мезотелиому или опухоль Вильмса и т.п.

В одном из аспектов изобретение относится к способам лечения рака у индивидуума, которому это необходимо, включающим введение индивидууму таблетки по настоящему изобретению.

В одном из вариантов осуществления рак является солидной опухолью. В другом варианте осуществления раковое заболевание является раком легких, раком печени, раком желудка, глиобластомой, раком груди, раком желудка, раком почек или раком носоглотки. В предпочтительных вариантах осуществления раковое заболевание представляет собой немелкоклеточный рак легких, гепатоклеточную карциному или почечно-клеточную карциному.

В одном из вариантов осуществления способов по настоящему изобретению лечение включает введение дополнительного противоракового агента, выбранного из группы, состоящей из эрлотиниба, гефитиниба и бупарлисиба.

В настоящем описании термины "индивидуум" или "пациент", которые являются взаимозаменяе-

мыми, относятся к любому животному, в том числе млекопитающему, предпочтительно мышам, крысам, другим грызунам, кроликам, собакам, кошкам, свиньям, крупному рогатому скоту, овцам, лошадям или приматам и наиболее предпочтительно к людям.

В настоящем описании термин "лечение" относится к одному или нескольким понятиям из числа (1) профилактики заболевания, например предотвращения заболевания, состояния или расстройства у индивидуума, который может быть предрасположен к этому заболеванию, состоянию или расстройству, но патология или симптоматика заболевания до сих пор отсутствует или не проявляется; (2) подавления развития заболевания, например подавления развития заболевания, состояния или расстройства у индивидуума, у которого возникла или проявилась патология или симптоматика заболевания, состояния или расстройства; и (3) облегчения заболевания, например облегчения заболевания, состояния или расстройства у индивидуума, у которого возникла или проявилась патология или симптоматика этого заболевания, состояния или расстройства (т.е. обращение развития патологии и/или симптоматики), как, например, к ослаблению тяжести заболевания.

Способ получения таблеток, содержащих соединение (I).

В изобретении предложен способ получения таблеток, содержащих 2-фтор-N-метил-4-[7-(хинолин-6-илметил)имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-2-ил]бензамид или его фармацевтически приемлемую соль. Этот способ включает прессование субстанции лекарственного средства с подходящими эксципиентами с применением обычных способов таблетирования и последующим нанесением покрытия на ядро. Таблетки можно получать с применением стандартных способов гранулирования, например мокрого или сухого гранулирования, с необязательным измельчением гранул и последующим прессованием и нанесением покрытия. В одном из вариантов осуществления способ включает смешивание интра- и экстрагранулярной фазы и прессование смеси с получением таблеток. В одном из вариантов осуществления способ включает добавление смазывающего средства. Таблетки по настоящему изобретению необязательно можно покрывать различными стандартными покрытиями с получением таблеток с пленочным покрытием. Пример подходящего способа получения таблеток или таблеток с пленочным покрытием описан в примере 2 и проиллюстрирован на фигуре.

В одном из аспектов изобретение относится к способу получения таблетки, включающей 2-фтор-N-метил-4-[7-(хинолин-6-илметил)имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-2-ил]бензамид или его фармацевтически приемлемую соль, где указанный способ включает:

(a) смешивание эксципиентов с 2-фтор-N-метил-4-[7-(хинолин-6-илметил)имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-2-ил]бензамидом или его фармацевтически приемлемой соли с получением интрагранулярной фазы;

(b) смешивание подходящих эксципиентов с получением экстрагранулярной фазы;

(c) смешивание интрагранулярной фазы, полученной на стадии (a), с экстрагранулярной фазой, полученной на стадии (b); и

(d) прессование смеси, полученной на стадии (c), в таблетки.

В одном из вариантов осуществления описанный способ дополнительно включает стадию (e) покрытия таблеток, сформированных на стадии (d).

В одном из вариантов осуществления эксципиенты, которые подвергаются смешиванию на стадии (a), включают маннит, микрокристаллическую целлюлозу, поливинилполипирролидон и поливинилпирролидон. В другом варианте осуществления эксципиенты на стадии (a) дополнительно включают додецилсульфат натрия.

В одном из вариантов осуществления подходящие эксципиенты, которые подвергаются смешиванию на стадии (b), включают микрокристаллическую целлюлозу, коллоидный диоксид кремния и поливинилполипирролидон.

В другом аспекте изобретение относится к способу получения таблетки, включающей 2-фтор-N-метил-4-[7-(хинолин-6-илметил)имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-2-ил]бензамид или его фармацевтически приемлемую соль, где указанный способ включает:

(a) смешивание эксципиентов с 2-фтор-N-метил-4-[7-(хинолин-6-илметил)имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-2-ил]бензамидом или его фармацевтически приемлемой солью;

(b) гранулирование смеси, сформированной на стадии (a), с водой;

(c) высушивание гранулята, полученного на стадии (b);

(d) пропускание гранулята стадии (c) через сито с получением интрагранулярной фазы;

(e) отдельное просеивание необходимых ингредиентов с получением экстрагранулярной фазы;

(f) смешивание интрагранулярной фазы, полученной на стадии (d), с экстрагранулярной фазой, сформированной на стадии (e);

(g) добавление к составу, полученному на стадии (f), смазывающего средства и перемешивание; и

(h) прессование смеси, сформированной на стадии (g), в таблетки.

В одном из вариантов осуществления способ дополнительно включает стадию (i) нанесения покрытия на таблетку, сформированную на стадии (h).

В одном из вариантов осуществления эксципиенты, которые подвергаются смешиванию на стадии (a), включают маннит, микрокристаллическую целлюлозу, поливинилполипирролидон и поливи-

нилпирролидон. В другом варианте осуществления эксципиенты на стадии (а) дополнительно включают додецилсульфат натрия.

В одном из вариантов осуществления подходящие эксципиенты, которые подвергаются смешиванию на стадии (е), включают микрокристаллическую целлюлозу, коллоидный диоксид кремния и поливинилпирролидон.

В другом варианте осуществления смазывающий компонент на стадии (g) включает стеарат магния.

#### Примеры

Ниже по тексту настоящее изобретение будет описано более подробно с привлечением конкретных примеров. Приведенные примеры включены в описание с иллюстративными целями и не предназначены для ограничения изобретения каким бы то ни было образом. Специалист в данной области техники легко определит большое число параметров, не имеющих решающего значения, которые можно изменить или модифицировать, с получением практически того же самого результата.

Пример 1. Примеры составов таблеток, содержащих соединение (I).

Таблица 1а

Пример состава таблетки

Ингредиент	Функция эксципиента	%	50 мг	100 мг	200 мг
			мг/дозу	мг/дозу	мг/дозу
Соединение (I)·HCl <sup>1</sup>	-	23,54	58,850	117,700	235,4
Маннит (например, Mannitol PH)	разбавитель / наполнитель	20,00	50,00	100,00	200,00
Микрокристаллич. целлюлоза (например, Avicel PH101 или целлюлоза МКGR)	разбавитель / наполнитель	41,01	102,525	205,05	410,1
Додецилсульфат натрия (например, Duponol C)	ПАВ	0,20	0,500	1,000	2,00
Кросповидон (например, Polyvinylpyrrolidone XL)	Дезинтегрирующее средство	10,00	25,00	50,00	100,00
Поливинилпирролидон (например, Polyvinylpyrrolidone K30 PH)	Дезинтегрирующее средство	4,00	10,000	20,000	40,00
Коллоидный диоксид кремния (например, Aerosil 200)	Средство для скольжения	0,50	1,250	2,500	5,00
Стеарат магния	Смазывающее средство	0,75	1,875	3,750	7,50
Итого (таблетка)		100,00	250,00	500,00	1000,00

<sup>1</sup>50 мг соединения (I) соответствует 58,85 мг дигидрохлорида соединения (I) и 100 мг соединения (I) соответствует 117,70 мг дигидрохлорида соединения (I).

Фактор пересчета на массу соли или множитель, позволяющий определить необходимое количество дигидрохлорида для получения желаемого кол-ва соединения (I) в виде свободного основания, составляет 1,177.

Пример состава таблетки, включающей  
интрагранулярную и экстрагранулярную фазы

Ингредиент	Функция эксципента	%	50 мг	100 мг	200 мг
			мг/дозу	мг/дозу	мг/дозу
<b>ИНТРАГРАНУЛЯРНАЯ ФАЗА</b>					
Соединение (I)·HCl <sup>1</sup>	-	23,54	58,850	117,700	235,4
Mannitol PH	разбавитель/ наполнитель	20,00	50,00	100,00	200,00
Avicel PH101	разбавитель/ наполнитель	20,26	50,650	101,30	202,6
Duponol C	ПАВ	0,20	0,500	1,000	2,00
Polyvinylpolypyrrolidone XL	Дезинтегрирующее средство	5,00	12,50	25,00	50,00
Polyvinylpyrrolidone K30	Дезинтегрирующее средство	4,00	10,000	20,000	40,00
Промежуточная сумма (интрагранулярная фаза)		73,00	182,500	365,000	730,00
<b>ЭКСТРАГРАНУЛЯРНАЯ ФАЗА</b>					
Cellulose MKGR	Разбавитель/ наполнитель	20,75	51,875	103,750	207,5
Aerosil 200	Средство для скольжения	0,50	1,250	2,500	5,00
Polyvinylpolypyrrolidone XL	Дезинтегрирующее средство	5,00	12,500	25,00	50,00
Стеарат магния	Смазывающее средство	0,75	1,875	3,750	7,50
<b>Итого: (Таблетка)</b>		100,00	250,00	500,00	1000,00
<b>НЕОБЯЗАТЕЛЬНОЕ ПЛЕНОЧНОЕ ПОКРЫТИЕ</b>					
Основа черная			0,000	0,123	1,30
Основа красная			0,020	1,131	4,68
Основа желтая			0,800	0,000	15,34
Основа белая			9,180	14,746	4,68
<b>Итого (таблетка пленочным покрытием)</b>	<b>с</b>		260,000	516,000	1026,00

<sup>1</sup>50 мг соединения (I) соответствует 58,85 мг дигидрохлорида соединения (I) и 100 мг соединения (I) соответствует 117,70 мг дигидрохлорида соединения (I).

Фактор пересчета на массу соли или множитель, позволяющий определить необходимое количество дигидрохлорида для получения желаемого кол-ва соединения (I) в виде свободного основания, составляет 1,177.

Таблица 1с

Примеры составов таблеток с меняющимися количествами  
дезинтегрирующих средств

Ингредиент	Функция эксципиента	% от массы таблетки			
<b>ИНТРАГРАНУЛЯРНАЯ ФАЗА</b>					
Соединение (I)·HCl <sup>1</sup>	-	24,54	24,54	24,54	24,54
Mannitol PH	Разбавитель / наполнитель	20,00	20,00	20,00	21,00
Avicel PH101	Разбавитель / наполнитель	19,26	19,26	19,26	19,26
Duponol C	ПАВ	0,20	0,20	0,20	0,20
Polyvinylpolypyrrolidone XL	Дезинтегрирующее средство	4,00	5,00	5,00	4,00
Polyvinylpyrrolidone K30	Дезинтегрирующее средство	4,00	4,00	4,00	4,00
Промежуточная сумма (интрагранулярная фаза)		73,00	73,00	73,00	73,00
<b>ЭКСТРАГРАНУЛЯРНАЯ ФАЗА</b>					
Cellulose MKGR	Разбавитель / наполнитель	20,75	22,75	24,75	23,75
Aerosil 200	Средство для скольжения	0,50	0,50	1,50	2,50
Polyvinylpolypyrrolidone XL	Дезинтегрирующее средство	5,00	3,00	0,00	0,00
Стеарат магния	Смазывающее средство	0,75	0,75	0,75	0,75
<b>Итого: (Таблетка)</b>		100,00	100,00	100,00	100,00
<b>НЕОБЯЗАТЕЛЬНОЕ ПЛЕНОЧНОЕ ПОКРЫТИЕ</b>					

Таблица 1d

Примеры составов таблеток с различными соотношениями  
интрагранулярной фазы и экстрагранулярной фазы

Ингредиент	Функция эксципиента	% от массы таблетки		
<b>ИНТРАГРАНУЛЯРНАЯ ФАЗА</b>				
Соединение (I)·HCl <sup>1</sup>	-	24,54	24,54	24,54
Mannitol PH	Разбавитель/ наполнитель	25,00	28,00	15,00
Avicel PH101	Разбавитель/ наполнитель	24,26	26,26	14,26
Duponol C	ПАВ	0,20	0,20	0,20
Polyvinylpolypyrrolidone XL	Дезинтегрирующее средство	5,00	8,00	5,00
Polyvinylpyrrolidone K30	Дезинтегрирующее средство	4,00	4,00	4,00
Промежуточная сумма (интрагранулярная фаза)		83,00	91,00	63,00
<b>ЭКСТРАГРАНУЛЯРНАЯ ФАЗА</b>				
Cellulose MKGR	Разбавитель/ наполнитель	10,75	5,75	23,75
Aerosil 200	Средство для скольжения	0,50	0,50	2,50
Polyvinylpolypyrrolidone XL	Дезинтегрирующее средство	5,00	2,00	5,00
Стеарат магния	Смазывающее средство	0,75	0,75	0,75
Маннит		-	-	5,0
<b>Итого: (Таблетка)</b>		100,00	100,00	100,00
<b>НЕОБЯЗАТЕЛЬНОЕ ПЛЕНОЧНОЕ ПОКРЫТИЕ</b>				

Замечания относительно составов.

Дигидрохлорид 2-фтор-N-метил-4-[7-(хинолин-6-илметил)имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-2-ил]бензамида является хорошо растворимым соединением при низких значениях pH (7,2 мг/мл при pH 1), но демонстрирует низкую растворимость при pH 6,8 и выше (0,0793 мг/мл при pH 6,8). Добавление ПАВ или других полимерных эксципиентов, способных сместить выпадение действующего вещества в осадок в область более высоких значений pH, может способствовать улучшению действия препарата

in vivo.

Дигидрохлорид 2-фтор-N-метил-4-[7-(хинолин-6-илметил)имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-2-ил]бензамида имеет склонность к гелеобразованию, которая наиболее ярко проявляется при pH более 3,5, и эта склонность может ухудшать разрушение таблетки и уменьшать скорость растворения. Содержание действующего вещества и тип/содержание дезинтегрирующего средства могут влиять на указанную склонность, и следует тщательно подбирать эти параметры, чтобы гарантировать адекватную эффективность in vitro.

Пример 2. Пример способа получения таблеток, содержащих Соединение (I).

Описанный ниже способ можно приспосабливать к конкретной ситуации, оставляя без изменения основные стадии получения, чтобы компенсировать изменения объема партии и/или характеристик оборудования, и/или на основе полученного опыта.

1. Просеивают маннит и смешивают с дигидрохлоридом 2-фтор-N-метил-4-[7-(хинолин-6-илметил)имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-2-ил]бензамида, Duropon<sup>1</sup>, кросповидоном, поливинилпирролидонном Polyvinylpyrrolidone K30 и Avicel PH101.

2. Гранулируют смесь по п.1 с водой и высушивают гранулят.

3. Пропускают гранулят по п.2 через сито.

4. Просеивают экстрагранулярную фазу, состоящую из микрокристаллической целлюлозы (Cellulose MK GR), кросповидона (поливинилполипирролидона) и Aerosil 200.

5. Смешивают составы, полученные в пп.3 и 4.

6. Пропускают стеарат магния через сито, добавляют состав, полученный согласно п.5, и смешивают.

7. Прессуют смесь по п.6 в таблетки.

8. Необязательно покрывают таблетки, получая таблетки с покрытием.

Иллюстрация описанного способа приведена на фигуре.

Замечания относительно способа получения.

Дигидрохлорид 2-фтор-N-метил-4-[7-(хинолин-6-илметил)имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-2-ил]бензамида имеет очень низкую объемную плотность (0,085 г/мл), что вызывает необходимость стадии уплотнения перед таблетированием. Было установлено, что мокрое гранулирование является наиболее подходящим способом для этого соединения. В противоположность вальцеванию, составы, полученные с помощью способа мокрого гранулирования, продемонстрировали разумный баланс между истираемостью, способностью к разрушению и скоростью растворения таблеток.

Содержание эксципиентов, конкретно, ПАВ, таких как додецилсульфат натрия, следует поддерживать на минимальном уровне, чтобы оставаться в рамках рекомендованных разрешенных значений дневных дозировок.

Пример 3. Исследование фармакокинетики у собак.

Данные фармакокинетических (ПК) исследований у собак, в которых проводилось сравнение твердых желатиновых капсул (HGC), содержащих дигидрохлорид 2-фтор-N-метил-4-[7-(хинолин-6-илметил)имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-2-ил]бензамида, которые применяются в клинической практике в настоящее время, и двух экспериментальных составов таблеток, также использовались в качестве ориентира для разработки состава/способа изготовления клинической сервисной формы таблетки. Эти исследования проводились для дозировки 50 мг, и они показали, что состав таблетки, изготовленной с помощью мокрого гранулирования с применением SDS в качестве ПАВ, приводит к достижению уровней дигидрохлорида 2-фтор-N-метил-4-[7-(хинолин-6-илметил)имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-2-ил]бензамида в плазме, аналогичных уровням при применении дигидрохлорида 2-фтор-N-метил-4-[7-(хинолин-6-илметил)имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-2-ил]бензамида в форме HGC.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Состав таблетки для лечения рака, содержащий:

(а) интрагранулярную фазу, содержащую, в процентах по массе, примерно:

23,54% дигидрохлорида 2-фтор-N-метил-4-[7-(хинолин-6-илметил)имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-2-ил]бензамида,

20% маннита,

20,26% микрокристаллической целлюлозы,

0,2% додецилсульфата натрия,

5% поливинилполипирролидона и

4% поливинилпирролидона; и

(б) экстрагранулярную фазу, содержащую, в процентах по массе, примерно:

20,75% микрокристаллической целлюлозы,

0,5% коллоидного диоксида кремния,

5% поливинилполипирролидона и

0,75% стеарата магния,

где процентные доли для соответствующих ингредиентов указаны относительно общей массы таблетки.

## 2. Применение таблетки по п.1 для лечения рака.

