



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **122592** (13) **C2**
(51) МПК (2020.01)**A61K 9/14** (2006.01)**A61K 9/08** (2006.01)**A61P 13/08** (2006.01)**A61P 35/02** (2006.01)**A61P 43/00**

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

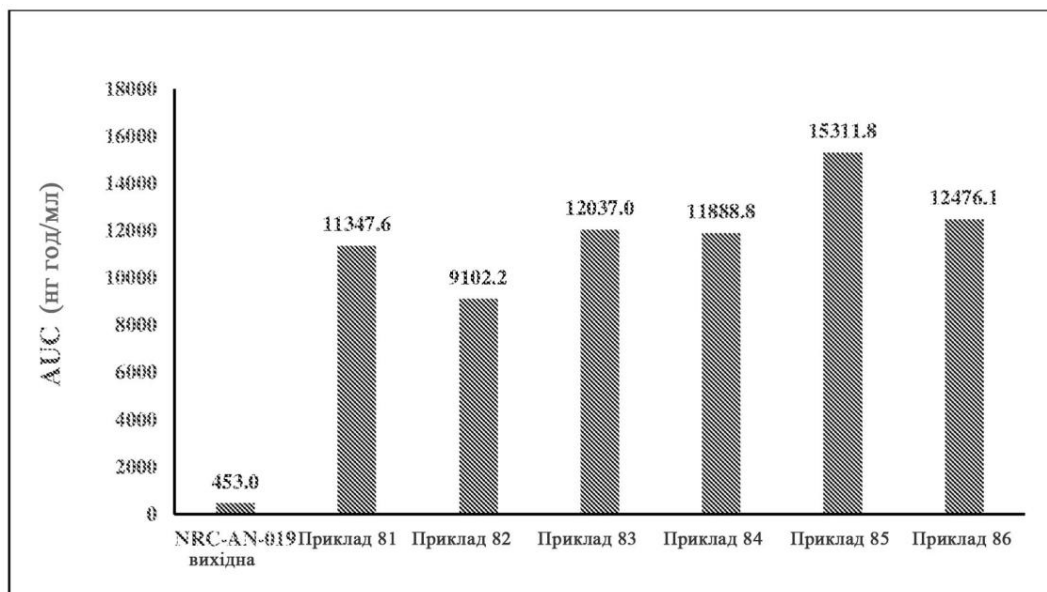
(21) Номер заявки: а 2018 06892	(72) Винахідник(и): Парватанені Дурга Махесварі (IN), Моханті Мітрабхану (IN), Аппадведупа Венката Сатьянараяна (IN), Адібхатла Калі Сатья Бхуджанга Рао (IN), Наннапанені Венкайя Чаудірі (IN)
(22) Дата подання заявки: 30.01.2016	(73) Володілець (володільці): НАТКО ФАРМА ЛТД, Natco House, Road No.2, Banjara Hills, Hyderabad 500034, India (IN)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 11.12.2020	(74) Представник: Олішевич Людмила Анатоліївна, реєстр. №194
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 6951/CHE/2015	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO2012120328 A1, 13.09.2012 LEUNER C ET AL, "Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions", EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICS AND BIOPHARMACEUTICS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V., AMSTERDAM, NL, (20000703), vol. 50, no. 1, doi:10.1016/S0939- 6411(00)00076-X, ISSN 0939-6411, pages 47 - 60, XP004257179 [Y] 1-15 * the whole document * TEOFILO VASCONCELOS ET AL, "solid dispersions a strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drug", DRUG DISCOVERY TODAY, (20120101), vol. 12, doi:10.1016/j.drudis.2007.09.005, pages 1068 - 1075, XP055376574 [Y] 1-15 * the whole document *
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 18.12.2015	
(33) Код держави-учасниці IN Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	
(41) Публікація відомостей 12.11.2018, Бюл.№ 21 про заявку:	
(46) Публікація відомостей 10.12.2020, Бюл.№ 23 про державну реєстрацію:	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ PCT/IN2016/050035, 30.01.2016	

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНІ КОМПОЗИЦІЇ, ЯКІ МІСТЯТЬ ПОХІДНІ ФЕНІЛАМІНОПІРИМІДИНУ**(57) Реферат:**

Пероральна фармацевтична композиція, яка містить ефективну кількість NRC-AN-019, включаючи її фармацевтично прийнятні солі та поліморфи шляхом диспергування даної сполуки в полімерній системі у кінцевому стані розділення для покращення біодоступності при пероральному застосуванні. Це також стосується способів одержання та використання таких

UA 122592 C2

композицій для лікування хронічного мієлолейкозу та інших пухлин, таких як рак голови та шиї, рак передміхурової залози тощо.

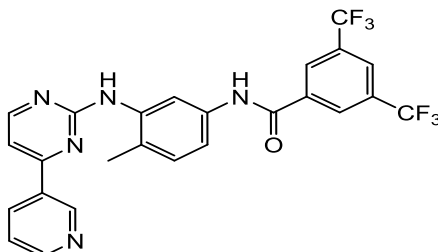


Фіг.1

Даний винахід відноситься до перорального складу нової хімічної композиції, що містить похідну феніламінопіримідину, позначеної кодом розробки NRC-AN-019, включаючи її фармацевтично прийнятні солі та поліморфи. Винахід також стосується способів одержання таких композицій та застосування композицій для лікування гіперпроліферативних розладів, таких як рак.

РІВЕНЬ ТЕХНІКИ ТА ПОПЕРЕДНІЙ РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

NRC-AN-019, хімічно відома як (3,5-біс-трифторметил)-N-[4-метил-3-(4-піридин-3-іл-піримідин-2-іл-аміно)феніл]бензамід є похідною сполукою феніламінопіримідину та має наступну структурну формулу.



NRC-AN-019 вказується в даному документі шляхом посилання на всю його сукупність форм, що має температуру плавлення в межах 248-252 °C. Сполука має низьку розчинність у воді при фізіологічному рівні pH (0,0066 мг/мл при pH 1.2; 0,0002 мг/мл при pH 2.0 і нижче межі визначення при pH 3.0, 4.0, 5.0, 6.0, 6.8, 7.0, 7.5, 8.0 та води), що є проявом дуже низької оральної абсорбції сполуки. Її молекулярна формула - C₂₅H₁₇F₆N₅O, а відносна молекулярна маса складає 517.44.

Вона отримала "визначення орфанного лікарського засобу" від Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів (США) за трьома показаннями – гліома (пухлина мозку), рак

підшлункової залози та хронічний мієлолейкоз (ХМЛ). NRC-AN-019 є інгібітором протеїн-тирозинкінази; вона пригнічує ненормальне функціонування тирозинкінази BCR-ABL; ген тирозинкінази Abelson (ABL) на хромосомі 9 та ген кластеру точки розриву (BCR) на хромосомі 22, що утворюються внаслідок аномалії хромосом Philadelphia, виявленої в ХМЛ. NRC-AN-019 інгібує клітинну проліферацію та індукуює апоптоз (запрограмовану загибель клітин) у лініях клітин BCR-ABL та в лейкозних клітинах, породжених ХМЛ. Завжди існував значний інтерес до розуміння ролі тирозин-специфічних протеїнкіназ, кодованих трансформуючими вірусами та їх нормальними клітинними гомологами, і вивчення їх потенціалу як терапевтичних мішеней. Таким чином, інгібітори тирозинкінази BCR-ABL розпочали нову епоху молекулярної цілеспрямованої терапії та зробили значний внесок у відкриття ліків від раку.

Нові похідні феніламінопіримідину були розкриті як інгібітори BCR-ABL-кінази для терапії ХМЛ в публікації US 2007/0232633. Сучасні проміжні сполуки, які є корисними для одержання нових похідних феніламінопіримідину, також були описані в вищезазначеній патентній заявці. Дана патентна заявка США конкретно описує нові похідні феніламінопіримідину, які можуть бути використані в терапії ХМЛ із фармацевтично прийнятними носіями, придатними для місцевого, ентерального, наприклад, перорального або ректального, або парентерального введення, і можуть бути неорганічними або органічними, твердими або рідкими сполуками. Окрім активного інгредієнту, фармацевтичні композиції даного винаходу можуть містити одну або декілька допоміжних речовин або ад'ювантів. Приклад 14 зазначеної патентної заявки розкриває капсульні композиції, що включають активні сполуки, які одержують способом, описаним у прикладах 1 і 3, в яких в якості допоміжних речовин використовують лактозу, полівінілпіролідон, тальк, лаурилсульфат натрію, кросповідон та стеарат магнію. Було виявлено, що капсульна композиція, описана у зазначеній патентній заявці, має дуже погані характеристики абсорбції. Поліморфні форми NRC-AN-019 описані в публікаціях US2008/0306100 та US2009/0227611.

Патентна заявка US №2013/0338180 описує розчин для орального застосування, що містить ефективну кількість NRC-AN-019, включаючи її фармацевтично прийнятні солі та поліморфи, який призначений для самоемульгування при його контакті з шлунково-кишковою рідиною. Відповідно до вищезазначеного перорального розчину досягнуто покращення біодоступності.

Як правило, пероральні тверді лікарські форми забезпечують нижчу оральну абсорбцію, ніж оральні розчини, але з огляду на особливості прийому ліків пацієнтом, тверді лікарські форми загалом користуються попитом. Таким чином, для оральної абсорбції NRC-AN-019, яка максимально наближена до біодоступності перорального розчину, було передбачено прийнятні тверді лікарські форми. Внаслідок порушення пацієнтом передбаченого режиму лікування

виникла потреба у розробці перорально введеної композиції для збільшення біодоступності цієї нової похідної феніламінопіримідину з кращою прийнятністю для пацієнта.

Пероральне введення діючої речовини є найбільш загальноприйнятним способом застосування для лікування захворювань. Гідрофобні діючі речовини демонструють погану розчинність і швидкість вивільнення при введенні у вигляді звичайних таблеток або капсул і, таким чином, мають меншу біодоступність.

NRC-AN-019 практично нерозчинна у воді. Сполука розчинна у диметилформаміді, диметилацетаміді та диметилсульфоксиді. NRC-AN-019 проявляє особливі труднощі, пов'язані з її розчинністю та розробкою. Оральна абсорбція таких нерозчинних діючих речовин є ключовим моментом, який слід враховувати при вирішенні проблеми низької біодоступності.

Вищезгадані проблеми були вирішені шляхом приготування фармацевтичної композиції, яка містить NRC-AN-019, та принаймні один полімерний матричний агент у формі твердої дисперсії, в якій вказана тверда дисперсія може бути безпосередньо використана у процесі одержання фармацевтичної композиції.

ОБ'ЄКТ ВИНАХОДУ

Об'єктом винаходу є створення пероральної фармацевтичної композиції, що містить NRC-AN-019, або її солі або поліморфи та щонайменше один полімерний матричний агент у формі твердої дисперсії.

Подальшим об'єктом винаходу є створення твердих композицій для перорального застосування, які містять NRC-AN-019, або її солі або поліморфи і принаймні один полімерний матричний агент у формі твердої дисперсії.

Далі об'єктом даного винаходу є пероральна фармацевтична композиція, що містить NRC-AN-019, або її солі або поліморфи і принаймні один полімерний матричний агент у формі твердої дисперсії, в якій NRC-AN-019 та полімерний матричний агент присутні в однорідній, молекулярно-дисперсній суміші.

Далі об'єктом даного винаходу є створення способу лікування ХМЛ та деяких інших пухлин, таких як рак голови та шиї, рак передміхурової залози тощо у пацієнтів, вводячи зазначеному суб'єкту пероральну фармацевтичну композицію, що містить NRC-AN-019, або солі або їх поліморфи і принаймні один полімерний матричний агент у формі твердої дисперсії.

Далі об'єктом даного винаходу є пероральна фармацевтична композиція, що містить NRC-AN-019, або її солі або поліморфи та, принаймні, один полімерний матричний агент у формі твердої дисперсії, в якій дана пероральна фармацевтична композиція є стабільною протягом усього терміну зберігання стосовно фізико-хімічних властивостей.

Далі об'єктом винаходу є забезпечення процесів, які стабілізують аморфну форму NRC-AN-019.

Далі об'єктом даного винаходу є фармацевтична композиція з поліпшеною можливістю застосування пацієнтом, що містить NRC-AN-019, або її солі або поліморфи та принаймні один полімерний матричний агент у формі твердої дисперсії.

Різні варіанти здійснення даного винаходу можуть включати одну або більше з наступних ознак, наприклад, фармацевтична композиція може додатково включати одну або більше фармацевтично прийнятних допоміжних речовин. Серед фармацевтично прийнятних допоміжних речовин можуть бути розчинники, розпушувачі, поверхнево-активні речовини, зв'язувальні речовини, змашувальні, ковзні речовини, пластифікатори, антиадгезивні речовини, полімери, затемнювачі, підсолоджувачі/ речовини, що маскують смак, барвники, ароматизатори тощо.

ОПИС ВИНАХОДУ

Відповідно даний винахід описує фармацевтичну пероральну композицію, що містить NRC-AN-019, включаючи її фармацевтично прийнятні солі та поліморфи, а також спосіб отримання її твердої дисперсії, щоб досягти ефективної терапії проти ХМЛ та інших пухлин, таких як рак голови та шиї, рак передміхурової залози тощо.

КОРОТКИЙ ОПИС ФІГУР

На Фіг. 1 зображено площу під кривою для щурів-альбіносів різновиду Вістар після перорального введення вихідної NRC-AN-019 та різних твердих дисперсій відповідно до винаходу.

На Фіг. 2 порівняно порошкову рентгенівську дифрактограму вихідної NRC-AN-019 (а) та твердих дисперсій з прикладу 81 (b), прикладу 82 (c), прикладу 83 (d) та прикладу 84 (e).

На Фіг.3 зображено стабільну характеристику твердої дисперсії, що відповідає прикладу 81, у графічному діапазоні порошкової рентгенівської дифрактограми при вихідній (а); 1 місяць при 25 °C та відносній вологості 60 % (b); 3 місяці при 25 °C та відносній вологості 60 % (c); 1 місяць при 40 °C та відносній вологості 75 % (d); і 3 місяці при 40 °C та відносній вологості 75 % (e).

На Фіг.4 зображено стабільну характеристику твердої дисперсії, яка відповідає прикладу 82 у графічному діапазоні порошкової рентгенівської дифрактограми при вихідній (а); 3 місяці при 25 °С та відносній вологості 60 % (b); 1 місяць при 40 °С та відносній вологості 75 % (c); 2 місяці при 40 °С та відносній вологості 75 % (d); 3 місяці при 40 °С та відносній вологості 75 % (e).

5 На Фіг.5 зображено стабільну характеристику твердої дисперсії, яка відповідає прикладу 83 у графічному діапазоні порошкової рентгенівської дифрактограми при вихідній (а); 3 місяці при 25 °С та відносній вологості 60 % (b); 6 місяців при 25 °С та відносній вологості 60 % (c); 3 місяці при 40 °С та відносній вологості 75 % (d) та 6 місяців при 40 °С та відносній вологості 75 % (e).

10 На Фіг.6 зображено стабільну характеристику твердої дисперсії, яка відповідає прикладу 84 у графічному діапазоні порошкової рентгенівської дифрактограми при вихідній (а); 3 місяці при 25 °С та відносній вологості 60 % (b), 6 місяців при 25 °С та відносній вологості 60 % (c); 3 місяці при 40 °С та відносній вологості 75 % (d); і 6 місяців при 40 °С та відносній вологості 75 % (e).

ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

15 Автори даного винаходу виявили, що розчинність та біодоступність NRC-AN-019 можуть бути посилені за допомогою даного винаходу. У даному винаході показано пероральну фармацевтичну композицію, що містить терапевтично ефективну кількість похідної феніламінопіримідину, тобто (3,5-біс-трифторметил)-N-[4-метил-3-(4-піридин-3-іл-піримідин-2-іл-аміно)феніл] бензамід (NRC-AN-019), включаючи його фармацевтично прийнятні солі та поліморфи, і принаймні один полімерний матричний агент у вигляді твердої дисперсії. Термін "NRC-AN-019" використовується у широкому значенні і включає не тільки сполуку NRC-AN-019 *per se*, але і її фармацевтично прийнятні солі, сольвати, гідрати, енантіомери, похідні, поліморфи та проліки, і їх кристалічні та аморфні форми. Термін "фармацевтично прийнятний" стосується тих сполук, матеріалів, композицій та/або лікарських форм, які можуть бути чітко оцінені з медичної точки зору, придатних для контакту з тканинами ссавців, особливо людей, без надмірної токсичності, подразнення, алергічної реакції та інших проблемних ускладнень, пропорційно до розумного співвідношення користі та ризику.

25 Тверда дисперсія NRC-AN-019 та полімерного матричного агента може містити додаткові фармацевтично прийнятні допоміжні речовини, такі як носії, наповнювачі, поверхнево-активні речовини, інгібітори кристалізації, згущувачі, розпушувачі, пластифікатори, піногасники, антиоксиданти, стабілізатори, ковзні речовини та змащувачі. У варіанті втілення полімерний матричний агент являє собою іонний або неіонний полімер або їх комбінації. Іонний полімер включає кополімери метакрилової кислоти, целюлозні полімери, карбоксивініловий полімер, вінілацетатні полімери або їх комбінації.

35 У деяких варіантах втілення кополімери метакрилової кислоти можуть бути такими як Eudragit® L 100, Eudragit® L 12.5, Eudragit® 12.5 P (відомі як полі(метакрилова кислота, метилметакрилат)); Eudragit® S 100, Eudragit® S 12.5, Eudragit® S 12.5 P (відомі як полі(метакрилова кислота, метилметакрилат)); Eudragit® L 100-55, Acryl-EZE® 93 A, Acryl-EZE® MP, Eudragit® L 30 D-55, Eudragit® L 100-55, Eastacryl® 30D, Kollicoat® MAE 30 DP, Kollicoat® MAE 100 P (відомі як полі(метакрилова кислота, етилакрилат)); Eudragit® E 100, Eudragit® E 40 12.5, Eudragit® E PO (відомі як полі(бутилметакрилат, (2-диметиламіноетил) метакрилат, метилметакрилат)); Eudragit® FS 30 D (відомі як полі (метилакрилат, метилметакрилат, метакрилова кислота)); Eudragit® RL 100, Eudragit® RL PO, Eudragit® RL 30 D, Eudragit® RL 12.5 (відомі як полі(етилакрилат, метилметакрилат, триметиламонійетилметакрилату хлорид)); Eudragit® RS 100, Eudragit® RS PO, Eudragit® RS 30 D, Eudragit® RS 12.5 (відомі як полі(етилакрилат, метилметакрилат, триметиламонійетилметакрилату хлорид) та їх комбінації. Переважно кополімером метакрилової кислоти є полі(метакрилова кислота, метилметакрилат) та полі(метакрилова кислота, етилакрилат).

45 У деяких варіантах втілення целюлозні полімери можуть бути такими як: ацетатфталат целюлози (АФЦ), ацетатбутират целюлози, сукцинат ацетату гіпромелози (САГ), фталат гіпромелози (ФГ), карбоксиметилцелюлоза або її сіль (наприклад, натрієва сіль, така як карбоксиметилцелюлоза натрію), тримелітат ацетату целюлози, фталат ацетату гідроксипропілцелюлози, фталат ацетату гідроксипропілметилцелюлози та фталат ацетату метилцелюлози.

50 У варіанті втілення рН-залежний ентеросолюбільний полімер являє собою аніонний полімер, розчинний при рН вище 5.2 та практично нерозчинний при рН нижче 5.2.

Неіонний полімер включає, але не обмежується 2-гідроксипропіловим ефіром, гідроксипропілметиловим ефіром целюлози, полівініловим спиртом, α-гідро-о-гідроксиполі(окси-1,2-етандіолом), полівінілпіролідом, вінілпіролідон/ вінілацетатним кополімером, поліалкіленгліколем (наприклад, поліетиленгліколем), гідроксиполіцелюлозою (наприклад, гідроксипропілцелюлозою, гідроксиполіцелюлозою), гідроксиполіметилцелюлозою (тобто

гідроксипропілметилцелюлозою), етилцелюлозою, полівінілцелюлозою, полівінілацетатом, вініловим спиртом/ вінілацетатним кополімером, полігліколізованими гліцеридами, полідекстрином, декстрином, білками, поліакриламидами, N-(2-гідроксипропіл)метакриламідом, поліоксазоліном, поліфосфатами, поліфосфазенами, природними водорозчинними полімерами, такими як пектини, ксантанова камедь, похідні хітозану, хітин, декстран, каррагінан, гуарова камедь, альгінова кислота, поліетиленоксид, полікарбофіл, 1-етеніл-2-піролідиноновий гомополімер, гіалуринова кислота, альбумін, крохмаль або похідні на основі крохмалю, цукор та/або цукрові спирти та/або циклодекстрин, наприклад, сахароза, лактоза, фруктоза, мальтоза, рафіноза, сорбіт, лактит, манітол, мальтит, еритрит, інозит, трегалоза, ізомальт, інулін, мальтодекстрин, β-циклодекстрин, гідроксипропіл-β-циклодекстрин, сульфобутиловий ефір β-циклодекстрину (натрію) або їх поєднання. Фармацевтична композиція згідно з даним винаходом містить NRC-AN-019 у кількості від приблизно 0,1 до 99,9 масових відсотків, переважно у кількості від приблизно 0,5 до 30 масових відсотків і більш переважно в кількості від приблизно 0,75 до 20 масових відсотків відносно загальної маси композиції.

Полімерний матричний агент у фармацевтичній композиції даного винаходу міститься у кількості від приблизно 0,1 до 99,9 масових відсотків, переважно у кількості від приблизно 5 до 95 масових відсотків і більш переважно в кількості від приблизно 10 до 90 масових відсотків на основі загальної маси композиції.

У варіанті втілення співвідношення NRC-AN-019 та полімерного матричного агента в твердій дисперсії становить від приблизно 1:0,1 до 1:10, переважно від приблизно 1:0,5 до 1:9, більш переважно від приблизно від 1:1 до 1:8.

У деяких варіантах втілення NRC-AN-019 присутня у комплексі у формі солі тозилату, мезилату, солі сульфосукцинату, солі гідрохлориду тощо з подальшим включенням фармацевтично прийнятного носія. Солі утворюються *in situ* у вигляді полімерного комплексу діючої речовини для формування солі в аморфній або частково аморфній або кристалічній твердій дисперсній формі.

У варіанті втілення даного винаходу NRC-AN-019 знаходиться у кристалічній або аморфній формі або їх комбінаціях, переважно в аморфній формі.

У процесі розробки аморфних твердих дисперсій виробничий процес може призвести до утворення невеликих монокристалів, що може додатково призвести до процесу утворення центрів кристалізації, що впливає на розчинення та біодоступність. Таким чином, пригнічення процесу утворення центрів кристалізації має важливе значення для будь-якої аморфної твердої дисперсії, і це сильно залежить від стабілізаційних аспектів композиції. Тверді дисперсії - це високоенергетичні композиції, для яких існує високий ризик перекристалізації. Обґрунтування з'являється при розумінні специфічних взаємодій, що беруть участь у формуванні твердих дисперсій. Поліпшення щодо розчинності та біодоступності протягом терміну придатності може бути досягнуте із створенням стійких аморфних або частково аморфних або кристалічних твердих дисперсій. Додавання інгібіторів кристалізації в тверду дисперсію призводить до запобігання або подовження початку кристалізації. У деяких варіантах втілення використаний неіонний полімер функціонує як антикристалізатор, який запобігає схильності NRC-AN-019 до кристалізації.

Тверда дисперсія даного винаходу готується відповідно до способів, відомих у даній галузі для одержання твердих дисперсій, а саме таких способів як контрольоване осадження з розчинником, випарювання з розчинником, ліофілізація, рН-контрольоване осадження, екструзія гарячого розплаву та технологія надкритичної рідини.

Переважно тверду дисперсію даного винаходу готують за допомогою контрольованого співосадження з розчинником.

Переважно тверда дисперсія може бути отримана шляхом контрольованого співосадження з розчинником, що включає розчинення NRC-AN-019 та принаймні одного полімерного матричного агента в придатному органічному розчиннику, а потім розпилення отриманого розчину в антирозчиннику. NRC-AN-019 та полімерний матричний агент одночасно осаджуються з утворенням молекулярно-твердої дисперсії, що містить NRC-AN-019, вбудовану в полімерну систему. Отриманий продукт співосадження може бути виділений за допомогою традиційних методів, таких як центрифугування, фільтрація, відмивання, розподілення та сушіння. Сушіння можна проводити у відцентровій сушарці, сушарці з рідким шаром, печі або під вакуумом. Одержана тверда маса або подрібнена, пульверизована або мікронізована до дуже дрібнодисперсного порошку.

Серед розчинників, придатних для розчинення NRC-AN-019 та полімерного матричного агента при випарюванні з розчинником та контрольованому співосадженні з розчинником, є такі як спирти (наприклад, метанол, етанол, н-пропанол, ізопропанол та бутанол), кетони

(наприклад, ацетон, метилетилкетон та метилізобутилкетон), ефіри (наприклад, етилацетат та пропілацетат), диметилформамід, диметилацетамід, диметилсульфоксид, ацетонітрил, метиленхлорид, хлороформ, гексан, толуол, тетрагідрофуран, циклічні ефіри та 1,1,1-трихлоретан або їх суміші.

5 Серед антирозчинників можуть бути, але не тільки, вода, водні буфери, хлористоводнева кислота, етилацетат, толуол, метиленхлорид, ацетонітрил та їх комбінації. Переважно антирозчинник, який використовується в процесі, - розведена хлористоводнева кислота.

Тверді дисперсії NRC-AN-019 також були підготовлені за допомогою різних технологій для оцінки їх застосування в розробці композицій твердих дисперсій NRC-AN-019.

10 рН-контрольоване осадження включає мікроосадження NRC-AN-019 в полімерній матриці, яку або розчиняють при високому значенні рН і осаджують при низькому значенні рН або яку розчиняють при низькому значенні рН і осаджують при високому значенні рН. Спосіб згідно з даним винаходом включає розчинення NRC-AN-019 та полімерної системи в органічній фазі
15 такій як: диметилформамід, диметилацетамід (DMA), диметилсульфоксид, N-метил-2-піролідон, ацетон, етанол або їх комбінації. Потім рН розчину знижують шляхом додавання кислоти до розчинення NRC-AN-019 у фазі розчинника. Осадження комплексу діюча речовина-полімер призводить до збільшення рН розчину. А це відповідно призводить до утворення твердої дисперсії NRC-AN-019 у полімерній матриці.

Екструзія гарячого розплаву передбачає використання теплоти для перетворення NRC-AN-019 разом з полімерами в гомогенно змішану масу, тобто тверду дисперсію. Гомогенна маса,
20 що знаходиться у "флюїдоподібному стані", забезпечує ретельне та однорідне змішування під дією високих зсувних напружень шнеків екструдера. Добре змішана гаряча маса, тобто тверда дисперсія, видавлюється через діаметр отвору. Екструдовані гарячі нитки точно розрізають на стандартні лікарські форми з використанням додаткових пристроїв. Альтернативно вони
25 охолоджуються, сортуються за величиною, інкапсулюються або пресуються в таблетки.

Технологія надкритичної рідини передбачає швидке розширення суперкритичних розчинів, в ході якого надкритична рідина дифундує через шар твердого розчину (тобто екстрактор), і в ній розчиняється твердий розчин. NRC-AN-019 і полімери розчиняють у рідкому азоті або рідкому двоокисі вуглецю. Після цього надкритичну рідину видаляють випаровуванням, залишаючи
30 мікроосаджену NRC-AN-019 у матриці, утвореній полімером.

Тверді дисперсії, описані в даному документі, потім змішуються з різними допоміжними речовинами, такими як: розчинники, зв'язуючі речовини, стабілізатори діючої речовини, розпушувачі, ковзні речовини, змащувачі, модифікатори швидкості вивільнення, антиоксиданти, наповнювачі, поверхнево-активні агенти, комплексоутворювачі діючої речовини, солюбілізатори
35 та модифікатори рН (наприклад, кислоти, основи або буфери), покриття, барвники, підсолоджувачі, ароматизатори для перетворення у відповідні лікарські форми, такі як порошки або таблетки гранули, капсули або пігулки, які можна приймати перорально без води або розвести шляхом додавання води для утворення паст, рідкої маси, суспензії або розчину.

Серед прикладів інших матричних матеріалів, наповнювачів або розчинників є крохмалі, лактоза, похідні целюлози, лактоза, манітол, ксилітол, мікрокристалічна целюлоза, солі кальцію, солі натрію, солі калію, цукрову магнієву цукрова пудра і подібні крохмалі, а також кукурудзяний крохмаль, картопляний крохмаль, рисовий крохмаль, пшеничний крохмаль, прежелатинізований крохмаль та інші. Різні целюлози, які можуть бути використані, включають кристалічні целюлози, такі як мікрокристалічна целюлоза та порошкові целюлози. Зв'язувальні речовини згідно з
45 даною заявкою включають, але не обмежуються ними, гідроксипропілцелюлози різних сортів, гідроксипропілметилцелюлози різних сортів, полівінілпіролідон різних сортів, коповідони, порошкову камедь, желатин, гуарову камедь, карбомери, метилцелюлози, поліметакрилати та крохмалі. Різні придатні розпушувачі включають, але не обмежуються ними, кальцієву сіль кармелози, натрієву сіль карбоксиметилкрохмалю, натрієву сіль кроскармелози, кросповідон (зшитий гомополімер N-вініл-2-піролідону) та низькозаміщені гідроксипропілцелюлози. Інші
50 придатні розпушувачі включають крохмальний гліколят натрію, колоїдний діоксид кремнію, альгінову кислоту та альгірати, похідні акрилової кислоти та різні крохмалі.

Композиція даного винаходу може складатися з агенту, що посилює розчинення, який може включати, але не обмежується ними, поліоксietiленові ефіри жирних кислот та сорбіту, наприклад, моно- та три-лаурил, пальмітил, стеарил та олеїлові ефіри, наприклад, відомий і комерційно доступний за торговельною маркою Tween®, включаючи продукти: Tween® 20 [поліоксietiлен 20 сорбітан монолаурат], Tween® 21 [поліоксietiлен (4) сорбітан монолаурат], Tween® 40 [поліоксietiлен 20 сорбітан монопальмітат], Tween® 60 [поліоксietiлен 20 сорбітан моностеарат], Tween® 61 [поліоксietiлен (4) сорбітан моностеарат], Tween® 65 [поліоксietiлен 20 сорбітан тристеарат], Tween® 80 [поліоксietiлен 20 сорбітан моноолеат], Tween® 81
60

[поліоксіетилен (5) сорбітан моноолеат], Tween® 85 [поліоксіетилен 20 сорбітан триолеат], Tween® 120 [поліоксіетилен 20 сорбітан моноізоостеарат]. Додатково серед багатьох інших гідрофільних поверхнево-активних речовин, які можуть бути використані, виділяють поліоксіетиленові ефіри жирних кислот, поліоксигліцериди, поліоксіетилен-поліоксипропіленові кополімери, діоктилсукцинат, сульфосукцинат діоктил натрію або лаурилсульфат натрію, токоферол-ПЕГ сукцинат, фосфоліпіди (зокрема, лецитин), пропіленгліколь, моно- і ди-ефіри жирних кислот, солі жовчних кислот та інші, що можуть бути використані як речовини, що підсилюють розчинення.

Підсилювачі розчинення можуть також складатися з різних комплексоутворюючих агентів, але не тільки, наприклад, таких як циклодекстрини (α -циклодекстрин, β -циклодекстрин, γ -циклодекстрин), повідон (Kollidon®, Plasdane®), поліетиленгліколі, кофеїн, ксантен, гентизинова кислота та інші подібні. Антиоксиданти і вологозахисні речовини можуть бути присутніми як у складі композиції, так і використовуватись в якості пакувального компонента. Антиоксиданти можуть бути присутніми у кількостях, ефективних для уповільнення розпаду чутливої до окислення діючої речовини.

Серед лубрикантів можуть бути, але не тільки, такі речовини як стеарат магнію, гліцерилмоностеарати, пальмітинова кислота, тальк, карнаубський віск, натрій стеарат кальцію, лаурилсульфат магнію або натрію, стеарилфумарат натрію, кальцієве мило, стеарат цинку, поліоксіетилен моностеарати, силікат кальцію, діоксид кремнію, гідрогенізовані рослинні олії та жири, стеаринова кислота та будь-які їх комбінації.

Можуть бути використані ковзаючі матеріали, які поліпшують потік порошкових сумішей, гранул і т. д. Вони допомагають мінімізувати зміни маси лікарської форми. Придатні ковзаючі речовини включають, але не обмежуються ними, діоксид кремнію, тальк, каолін та будь-які їх комбінації.

Підсолоджувачі, які можуть бути використані, включають сахарозу, сукралозу, аспартам, манітол, сахарин натрію, пропіленгліколь, ацесульфам калію, сукралозу, неотам і аспартам.

Ароматизатори включають фармацевтично прийнятні натуральні масла, натуральні ароматизатори та штучні ароматизатори. Серед них є, але не тільки, ментол, м'ята перцева, вінтергрин, апельсин, вишня та інші фруктові аромати, ваніль, мигдаль та інші горіхи та їх суміші.

Вищезазначені списки допоміжних речовин та допоміжних засобів не є вичерпними, а лише показують речовини різних категорій. Спеціалістам у даній галузі буде відомо про безліч інших корисних речовин, і їх застосування конкретно розглядається в даному документі. Добре відомо, що деякі з допоміжних речовин можуть виконувати більше, ніж одну функцію в фармацевтичних композиціях.

Різні добавки можуть бути змішані, розмелені або гранульовані разом з твердою дисперсією, як описано в даному документі, для одержання матеріалу, придатного для різних лікарських форм. Отримана суміш може бути сформована відповідним сухим гранулюванням з використанням роликового пресу для перетворення у відповідні лікарські форми. Переважно серед потенційно ефективних добавок, але не тільки, є такі як поверхнево-активні агенти (наприклад, лаурилсульфат натрію, поллоксамери, полісорбат тощо), агенти, що утворюють комплекси діючої речовини або солюбілізатори (поліетиленгліколі, кофеїн, ксантен, гентизинова кислота, циклодекстрини тощо), розпушувачі (крохмальгліколят натрію, альгінат натрію, карбоксиметилцелюлоза, метилцелюлоза, натрієва сіль кроскармелози тощо), зв'язуючі речовини (метилцелюлоза, мікрокристалічна целюлоза, крохмаль, камеді, наприклад, гуарова камедь, трагакантова камедь тощо), лубриканти (стеарат магнію та стеарат кальцію), модифікатори рН (оцтова кислота, аскорбінова кислота, фосфорна кислота, основи, такі як ацетат натрію, ацетат калію, оксид кальцію, оксид магнію, тринатрійфосфат, гідроксид натрію, гідроксид кальцію, гідроксид алюмінію, буфери, що зазвичай складаються з сумішей кислот та солей кислот).

Спеціалістам в даній галузі зрозуміло, що на практиці даного винаходу можуть бути внесені різні модифікації та варіанти, не відходячи від суті та обсягу винаходу. Також передбачається, що специфікація та приклади розглядаються як зразкові за своїм характером, і варіанти, які не відходять від суті винаходу, мають належати до обсягу винаходу.

Даний винахід може бути здійснений в інших специфічних формах, не відступаючи від його суті чи основних ознак. Описані варіанти втілення повинні розглядатися у всіх аспектах лише як ілюстративні, а не обмежуючі. Таким чином, обсяг винаходу вказується додатковими пунктами формули винаходу, а не попереднім описом. Усі зміни, що належать до значення та діапазону еквівалентності формули, повинні бути охоплені в межах даної формули. Винахід був описаний з посиланням на різні конкретні та переважні варіанти втілення та способи. Однак слід розуміти,

що багато варіантів та модифікацій може бути здійснено лише в межах обґрунтування та обсягу винаходу. На Фіг.1 наведено порівняння на підставі вивчення біодоступності композиції згідно з даним винаходом відносно NRC-AN-019 "у чистому вигляді". Дослідження розкриває кращі характеристики біодоступності NRC-AN-019 в композиції даного винаходу, ніж NRC-AN-019 як такої. Таким чином, оптимальної біодоступності можна досягти для терапевтичної ефективності NRC-AN-019. Максимальна концентрація та AUC (площа під кривою залежності концентрації від часу - ППК) композиції даного винаходу значно вища, ніж у NRC-AN-019 "у чистому вигляді" завдяки кращим абсорбційним характеристикам твердої дисперсії NRC-AN-019 в аморфній або частково аморфній або кристалічній формах. Деталі способу винаходу наведені в зазначених нижче прикладах, які надаються лише як ілюстрація і тому не повинні тлумачитися як такі, що обмежують обсяг винаходу. Приготування композиції даного винаходу, який може бути введений пероральним шляхом, проводять відповідно до наступного способу.

ПРИКЛАДИ

Опис конкретних ознак даного винаходу, що стосуються одержання та композицій твердих дисперсій, що містять NRC-AN-019, дисперговану у полімерній матриці в аморфній або частково аморфній або кристалічній формі, перераховується в наведених нижче прикладах, що характеризуються кристалічністю, стабільністю та біодоступністю. Біодоступність цих твердих дисперсій порівнюється з NRC-AN-019 "у чистому вигляді" без переваг полімерної матриці. Наведені нижче приклади призначені як ілюстративні варіанти втілення винаходу, які є лише зразковими і не обмежують обсяг винаходу. Спеціаліст у цій галузі може створювати різні варіанти та модифікації, не відхиляючись від суті винаходу. Всі такі модифікації та варіанти передбачаються для включення в обсяг винаходу.

Приклади 1-13

Тверді дисперсії аморфної або частково аморфної або кристалічної форми NRC-AN-019 в монополімерній системі були отримані з допомогою інгредієнтів, вказаних в таблиці 1 (значення для вмісту надаються як частини загальної дисперсії), які містять NRC-AN-019 та целюлозні полімери у відповідній полімерній системі.

Таблиця 1

Дисперсії / Приклади	Діюча речовина	Целюлозні полімери				
	NRC-AN-019	Фталат гіпромелози (ФГ) HP-55	Сукцинат ацетату гіпромелози (САГ)	Ацетатфталат целюлози (АФЦ)	Ацетат целюлози	Етилцелюлоза
1	1	0	4	0	0	0
2	1	2	0	0	0	0
3	1	4	0	0	0	0
4	1	0	0	4	0	0
5	1	0	0	0	0	2
6	1	0	0	0	4	0

Композиції з прикладів 1-6 були отримані шляхом розчинення NRC-AN-019 та монополімерної системи (як частини загальної дисперсії) у ДМА для утворення розчинної фази. Одержаний однорідний розчин потім додавали до водної кислотної фази (0,01 N HCl) при перемішуванні. Це додавання призводило до осадження NRC-AN-019 в полімерній системі в підрозділеному стані. Співвідношення твердої маси (NRC-AN-019 та полімерної системи) до кількості ДМА становило від 1:3 до 1:6, тоді як відношення кількості ДМА до водної кислотної фази змінювалось в діапазоні від 1: 5 до 1:12. Таким чином, утворений співосад потім промивали водною кислотною фазою, тобто 0,01 N HCl і 0,001N HCl для видалення ДМА. Вологу масу фільтрували, сушили, подрібнювали та просівали для одержання рівномірного розподілу частинок за розмірами.

Тверді дисперсії аморфної або частково аморфної або кристалічної форми NRC-AN-019 у монополімерній системі були отримані з допомогою інгредієнтів, вказаних в таблиці 2 (значення для вмісту надаються як частини загальної дисперсії), які містять NRC-AN-019 та поліметакрилатні полімери у відповідній полімерній системі.

Таблиця 2

Дисперсії / Приклади	Діюча речовина	Поліметакрилатні полімери			
	NRC-AN-019	Eudragit® L 100 55	Eudragit® L 100	Eudragit® S 100	Eudragit® EPO
7	1	3	0	0	0
8	1	4	0	0	0
9	1	6	0	0	0
10	1	0	0	8	0
11	1	0	4	0	0
12	1	0	0	0	2
13	1	0	0	0	4

Композиції з прикладів 7-13 були отримані аналогічним способом, описаним у прикладах 1-6, за винятком того, що монополімерна система, що містить целюлозні полімери, була замінена поліметакрилатними полімерами (як частинами загальної дисперсії).

5 Приклади 14-45

Тверді дисперсії аморфної або частково аморфної або кристалічної форми NRC-AN-019 у бінарній полімерній системі були отримані з допомогою інгредієнтів, вказаних в таблицях 3 та 4 (значення для вмісту надаються як частини загальної дисперсії), які містять NRC-AN-019 та різноманітний діапазон полімерів у відповідній полімерній системі.

10

Таблиця 3

Дисперсії / Приклади	Діюча речовина	Поліметакрилатні полімери		Целюлозні полімери
	NRC-AN-019	Eudragit® L 100 55	Eudragit® S 100	Сукцинат ацетату гіпромелози (САГ)
14	1	2	4	0
15	1	2,5	2,5	0
16	1	3	3	0
17	1	3,5	1,5	0
18	1	3,5	3,5	0
19	1	4	2	0
20	1	4,5	2,5	0
21	1	3	1	0
22	1	1,5	3,5	0
23	1	3,5	0	3,5
24	1	2,5	0	4,5

Таблиця 4

Дисперсії / Приклади	Діюча речовина	Поліметакрилатні полімери	Целюлозні полімери			
	NRC-AN-019	Eudragit® L 100 55	Сукцинат ацетату гіпромелози (САГ)	Фталат гіпромелози (ФГ) HP-55	Ацетатфталат целюлози (АФЦ)	Етил- целюлоза
25	1	2,5	0	0	4,5	0
26	1	3	0	0	3	0
27	1	3,5	0	0	1,5	0
28	1	4,5	0	0	2,5	0
29	1	4	0	0	2	0
30	1	5	0	0	2	0
31	1	4	0	0	0	1
32	1	5	0	0	0	1
33	1	0	4	0	2	0
34	1	2	0	2	0	0
35	1	2	0	3	0	0
36	1	2,5	0	4,5	0	0

Таблиця 4

Дисперсії / Приклади	Діюча речовина	Поліметакрилатні полімери	Целюлозні полімери			
	NRC-AN-019	Eudragit® L 100 55	Сукцинат ацетату гіпромелози (САГ)	Фталат гіпромелози (ФГ) HP-55	Ацетатфталат целюлози (АФЦ)	Етил- целюлоза
37	1	3	0	1	0	0
38	1	3,5	0	3,5	0	0
39	1	4	0	1	0	0
40	1	4,5	0	2,5	0	0
41	1	5	0	1	0	0
42	1	6	0	2	0	0
43	1	0	0	6	0	1
44	1	0	0	6	0	1,5
45	1	0	0	6	0	2

Композиції з прикладів 14-45 були отримані аналогічним способом, описаним у прикладах 1-13, за винятком того, що монополімерна система була замінена бінарною полімерною системою (як частиною загальної дисперсії).

5 Приклади 46-55

Тверді дисперсії аморфної або частково аморфної або кристалічної форми NRC-AN-019 у потрібній полімерній системі були отримані з допомогою інгредієнтів, вказаних в таблицях 5 та 6 (значення для вмісту надаються як частини загальної дисперсії), які містять NRC-AN-019 та різноманітний діапазон полімерів у відповідній полімерній системі.

10

Таблиця 5

Дисперсії / Приклади	Діюча речовина	Поліметакрилатні полімери		Целюлозні полімери			
	NRC-AN-019	Eudragit® L 100 55	Eudragit® S 100	Фталат гіпромелоз и (ФГ) HP-55	Сукцинат ацетату гіпромелоз и (САГ)	Ацетатфталат целюлози (АФЦ)	Етилцелюлоза
46	1	3	0	3	0	0	1
47	1	3	0	3	0	0	2
48	1	5	1	1	0	0	1,5
49	1	5	1	1	0	0	0
50	1	5	1	0	1	0	0
51	1	4	2	0	0	2	0

Композиції з прикладів 46-51 були отримані аналогічним способом, описаним у прикладах 1-13, за винятком того, що монополімерна система була замінена потрібною полімерною системою (як частиною загальної дисперсії) і в композиціях з прикладів 52-55, додатково додавали карбопол® (відомий як поліакрилова кислота) до фази розчинника у формі водної дисперсії.

15

Таблиця 6

Дисперсії / Приклади	Діюча речовина	Поліметакрилатні полімери		Целюлозні полімери	Поліакрилова кислота
	NRC-AN-019	Eudragit® L 100 55	Eudragit® S 100	Сукцинат ацетату гіпромелози (САГ)	Карбопол® 974
52	1	2,5	0	4,5	0,05
53	1	2	1	0	0,05
54	1	2	1	0	0,1

Таблиця 6

Дисперсії / Приклади	Діюча речовина	Поліметакрилатні полімери		Целюлозні полімери	Поліакрилова кислота
	NRC-AN-019	Eudragit® L 100 55	Eudragit® S 100	Сукцинат ацетату гіпромелози (САГ)	Карбопол® 974
55	1	4	2	0	0,08

Приклади 56-61

- 5 Тверді дисперсії аморфної або частково аморфної або кристалічної форми NRC-AN-019 у чотирьохкомпонентній полімерній системі були отримані з допомогою інгредієнтів, вказаних в таблицях 7 та 8 (значення для вмісту надаються як частини загальної дисперсії), які містять NRC-AN-019 та різноманітний діапазон полімерів у відповідній полімерній системі.

Таблиця 7

Дисперсії / Приклади	Діюча речовина	Поліметакрилатні полімери		Целюлозні полімери		
	NRC-AN-019	Eudragit® L 100 55	Eudragit® S 100	Фталат гіпромелози (ФГ) HP-55	Ацетатфталат целюлози (АФЦ)	Етил- целюлоза
56	1	2	1	4	0	0,5
57	1	2	1	0	4	0,5
58	1	5	1	1	0	0,5

Таблиця 8

Дисперсії / Приклади	Діюча речовина	Поліметакрилатні полімери		Поліакрилова кислота	Целюлозні полімери	
	NRC-AN-019	Eudragit® L 100 55	Eudragit® S 100	Carbopol® 974	Сукцинат ацетату гіпромелози (САГ)	Етил- целюлоза
59	1	2	1	0,1	0	0,5
60	1	2	1	0	4	0,5
61	1	5	1	0	1	0,5

- 10 Композиції з прикладу 56-61 були отримані аналогічним способом, описаним в прикладах 1-13, за винятком того, що монополімерна система була замінена чотирьохкомпонентною полімерною системою (як частиною загальної дисперсії) і в композицію прикладу 59 додатково додавали Carbopol® (відомий як поліакрилова кислота) до фази розчинника у формі водної дисперсії.

- 15 Приклади 62-68

Таблиця 9

Дисперсії / Приклади	Діюча речовина	Поліметакрилатні полімери	Целюлозні полімери	Ліпід		Поверхнево- активна речовина
	NRC-AN-019	Eudragit® L 100 55	HPMCP HP-55	Гліцерил бегенат	Imwitor® 491	Токоферолу ПЕГ сукцинат
62	1	0	6	2	0	0
63	1	0	6	1	0	0
64	1	0	6	1,5	0	0
65	1	3	3	1	0	0
66	1	3	3	2	0	0

Таблиця 9

Дисперсії / Приклади	Діюча речовина	Поліметакрилатні полімери	Целюлозні полімери	Ліпід		Поверхнево- активна речовина
	NRC-AN- 019	Eudragit® L 100 55	HPMCP HP- 55	Гліцерил бегенат	Imwitor® 491	Токоферолу ПЕГ сукцинат
67	1	5	1	1,5	0	0
68	1	0	5	0	2	1

Композиції з прикладів 62-68 були отримані аналогічним способом, описаним в прикладах 1-13, за винятком того, що також додавались ліпід та поверхнево-активна речовина. Тверді дисперсії аморфної або частково аморфної або кристалічної форми NRC-AN-019 у моно- та бінарній полімерній системі були отримані з композицією, вказаною в таблиці 9 (значення для вмісту надаються як частини загальної дисперсії), що містить NRC-AN-019 та різноманітний діапазон полімерів з включенням ліпідів, таких як гліцерилбегенат і Imwitor® 491 (відомий як гліцеринмоностеарат). Композиція прикладу 68 містить гідрофільну поверхнево-активну речовину (токоферолу ПЕГ сукцинат) як додаток до Imwitor® 491.

Композиції з прикладів 62-67 були отримані шляхом розчинення NRC-AN-019 та відповідного полімеру в ДМА для одержання прозорого розчину. Гліцерилбегенат додавали до розчину при перемішуванні та нагріванні до 70 °С, щоб отримати гомогенний однофазний розчин. Отриманий розчин при перемішуванні та нагріванні до 70 °С потім додавали до водної кислотної фази (0,01 N HCl), щоб уникнути затвердіння гліцерилбегенату при кімнатній температурі. Ця стадія передбачає високосувне інтенсивне змішування водної кислотної фази (0,01 N HCl), що призводить до співосадження NRC-AN-019 в матриці полімеру та ліпідної системи в розподіленому стані. Гліцерилбегенат був заміщений Imwitor® 491 у композиції прикладу 68 без нагрівання. Крім того, до композиції прикладу 68 додавали токоферолу ПЕГ сукцинат.

Приклади 69-74

Таблиця 10

Дисперсії / Приклади	Діюча речовина	Поліметакрилатні полімери		Целюлозні полімери	Поліакрилова кислота	Кислота	Поверхнево- активна речовина
	NRC-AN- 019	Eudragit® L 100 55	Eudragit® S 100	Фталат гіпромелози (ФГ) HP-55	Carbopol® 974	Фумарова кислота	Poloxamer® 188
69	1	4	0	1	0	0	1
70	1	2	1	0	0,05	0	0,5
71	1	2	1	0	0,05	1	0,5
72	1	2	1	0	0,1	0,5	0
73	1	2	1	1	0,05	1	0,5
74	1	4	2	1	0,1	0,5	0,5

Композиції з прикладів 69-74 були отримані аналогічним способом, описаним у прикладах 1-13, за винятком того, що монополімерна система була замінена мультиполімерною системою (бінарною, потрійною та чотирьохкомпонентною). Композиція складається з інгредієнтів, перерахованих в таблиці 10 (значення для вмісту надаються як частини загальної дисперсії), що містять NRC-AN-019 та різноманітний діапазон полімерів, Poloxamer® 188 і фумарову кислоту в системі. Композиції були отримані шляхом розчинення NRC-AN-019 разом з відповідними полімерами, фумаровою кислотою і Poloxamer® 188 в ДМА. Carbopol® додавали до фази розчинника у вигляді водної дисперсії. Отриманий гомогенний розчин потім додавали до водної кислотної фази (0,01 N HCl), що містила 0,1 масових відсотків Poloxamer® 188 в загальному об'ємі, при перемішуванні.

Приклади 75-80

Таблиця 11

Дисперсії / Приклади	Діюча речовина	Поліметакрилатні полімери	Поліакрилова кислота	Водорозчинні полімери	
	NRC-AN-019	Eudragit® L 100 55	Carbopol® 974	Copovidone®	Полівінілпіролідон
75	1	2	0,05	0	0,5
76	1	2	0,05	0,5	0

Композиції прикладів 75 та 76 були отримані аналогічним способом, описаним у прикладах 1-13. У композиції прикладу 75 полівінілпіролідон додавали до фази розчинника як гідрофільний полімер. Carbopol® додавали до фази розчинника у формі водної дисперсії. Отриманий гомогенний розчин потім додавали до водної кислотної фази (0,01 N HCl), що містила 0,1 масових відсотків полівінілпіролідону в загальному об'ємі, при перемішуванні. Полівінілпіролідон було замінено на Copovidone® у прикладі 76.

Таблиця 12

Дисперсії/ Приклади	Діюча речовина	Поліметакрилатні полімери		Целюлозні полімери	Поліакрилова кислота	Кислота	Водорозчинні полімери	
	NRC-AN-019	Eudragit® L 100 55	Eudragit® s 100	Фталат гіпромелози (ФГ) HP-55	Carbopol® 974	Фумарова кислота	HP- β-CD	Soluplus®
77	1	4	2	1	0,1	0,5	0,5	0
78	1	2	1	1	0,05	1	0	0,5

Композиції з прикладів 77 та 78, що вказані в таблиці 12, були отримані аналогічним способом, описаним в прикладі 71. У композиції прикладу 77 гідроксипропіл-β-циклодекстрин (HP-β-CD) додавали як гідрофільний полімер до фази розчинника. Отриманий гомогенний розчин потім додавали до водної кислотної фази (0,01 N HCl), що містила 0,1 масових відсотків HP-β-CD в загальному об'ємі, при перемішуванні. HP-β-CD було замінено в прикладі 78 на Soluplus®, який додавали до водної кислотної фази (0,01 N HCl), що містила 0,1 масових відсотків Soluplus® в загальному об'ємі, при перемішуванні.

Таблиця 13

Дисперсії/ Приклади	Діюча речовина	Поліметакрилатні полімери		Целюлозні полімери	Поліакрилова кислота	Кислота	Водорозчинні полімери	
	NRC-AN-019	Eudragit® L 100 55	Eudragit® s 100	Фталат гіпромелози (ФГ) HP-55	Carbopol® 974	Фумарова кислота	Коповідон	Гідрокси- пропіл- целюлоза
79	1	4	2	1	0,1	0,5	0	0,5
80	1	4	2	1	0,1	0,5	0,1	0

Композиції прикладів 79 та 80, перераховані в таблиці 13, були отримані аналогічним способом, описаним у прикладі 77. У композиції прикладу 79 до фази розчинника додавали гідроксипропілцелюлозу. Отриманий гомогенний розчин потім додавали до водної кислотної фази (0,01 N HCl) при перемішуванні. Гідроксипропілцелюлоза була замінена на коповідон у прикладі 80.

Приклади 81-88

Компоненти, вказані в прикладах 81-88, виражаються у масових частках на основі кожної композиції.

Таблиця 14

Інгредієнти	Приклад 81	Приклад 82	Приклад 83	Приклад 84	Приклад 85	Приклад 86	Приклад 87	Приклад 88
NRC-AN-019	1	1	1	1	1	1	1	1
Eudragit®L 100 55	6	5	5	5	5	5	1	3
Ацетатфталат целюлози (АФЦ)	2	0	0	0	0	0	0	0
Eudragit® S 100	0	1	0	1	0	1	1	0,75
Сукцинат ацетату гіпромелози (САГ)	0	1	0	0	0	0	0	0
Фталат гіпромелози (ФГ) HP-55	0	0	1	1	1	1	5	0
Етил-целюлоза	0	0,5	0	0	1,5	0,5	0	0,75

Композиції з прикладів 81-88, перераховані в таблиці 14, отримували аналогічним способом, описаним у прикладах 1-13, за винятком того, що монополімерна система була замінена мультиполімерною системою (як частиною загальної дисперсії).

Приклад 89

Цей приклад описує загальний спосіб одержання твердих полімерних комплексів NRC-AN-019 у суміші різних полімерів.

Стадія 1: Підготовка фази розчинника

NRC-AN-019 та полімерну систему у відповідному співвідношенні розчиняли в диметилацетаміді при кімнатній температурі при перемішуванні, що призвело до утворення гомогенного розчину.

Стадія 2: Підготовка водної кислотної фази

Водну кислотну фазу, 0,01 N HCl, отримували при кімнатній температурі як антирозчинник та розчинник для промивання.

Стадія 3: Співосадження

Високосувна гомогенізація: максимально допустима швидкість обертання ротора у високосувному гомогенізаторі використовувалась для водної фази.

Дозування фази розчинника: розчин діючої речовини з полімером, приготовлений на стадії 1, дозувався перистальтичним насосом та розпилювався форсункою, направленою у бік водної фази з одночасною гомогенізацією з високим ступенем зсуву для утворення маси осаду.

Стадія 4: Відділення та відмивання

Подальший крок після співосадження – це диспергування осадів при гомогенізації протягом додаткового часу. Отриману суспензію відділяли, використовуючи вакуумний фільтр. Відділені тверді дисперсії промивали 0,01 N HCl та 0,001 N HCl для видалення DMA. Вологу масу висушували та просівали для досягнення рівномірного розподілу частинок.

Варіації щодо композицій та описаних тут процедур, здійснюються як зразкові, але не як обмежують обсягу винаходу.

Приклад 90

Утворення солі in situ

NRC-AN-019, хімічно відомий як (3,5-біс-трифторметил)-N-[4-метил-3-(4-піридин-3-іл-піримідин-2-іл-аміно)феніл]бензамід, що має функціональні властивості слабоосновних центрів, які утворюють органічні сольові комплекси з різними кислотами, такими як бензолсульфонова кислота, П-толуолсульфокислота, сульфосукцинова кислота, метансульфонова кислота та лаурилсульфонова кислота разом з відповідним полімером in situ в процесі. Вибір органічної кислоти та полімерів проводиться фахівцем у даній галузі. Такі солі мають переваги перед вільними основами, наприклад, краща розчинність, нижча температура плавлення і збільшена оральна абсорбція. Утворення солі in situ може бути здійснено шляхом сушки з розпиленням, рН-контрольованим осадженням, контрольованим осадженням з розчинником або випарюванням з розчинником. Отримана тверда речовина може бути аморфною, частково аморфною або кристалічної форми.

Приклад 91

Композиції з наведених вище прикладів отримували аналогічним способом, описаним у прикладах 1-13, за винятком того, що фаза антирозчинника, взята для розпилення фази розчинника, обирається з різних розчинників, які не є єдиними, але лише характерними. До списку входять метиленхлорид, толуол, ацетонітрил, етилацетат, вода або їх суміш. Композиції отримували шляхом розчинення NRC-AN-019 разом з відповідними полімерами та гідрофільною допоміжною речовиною у диметилацетаміді. Отриманий гомогенний розчин потім додавали до фази антирозчинника.

Приклад 92

Порошкова рентгенівська дифрактограма для вихідного NRC-AN-019, а також твердого молекулярного комплексу, описаному у прикладах 81-84 після співосадження відповідно до винаходу, описані на Фіг. 2. Була виявлена наявність нових твердих кристалічних фаз у випадку утворення комплексів за рахунок появи нового піку, що вказує на відмінність від дифрактограми вихідного NRC-AN-019. Зміни в піках були такими як їх поява, зникнення або зменшення висоти. Повна дисперсія діючої речовини та полімерів зменшує кількість кристалічних структур або появу гало на базовому рівні, що вказує на аморфну або частково аморфну, або кристалічну форму діючої речовини у даному зразку. Дифрактограми зразків виявилися більш розмитими порівняно з вихідною діючою речовиною без характерних піків, що вказують на утворення твердого стану аморфної або частково аморфної або кристалічної форми. Таким чином, кінцевий зразок продукту (комплекси діюча речовина-полімер як співосаджені маси) демонстрував менше і більш розмиті піки. Дифрактограми всіх готових систем (комплексів діюча речовина-полімер) показали піки, подібні до полімерів, і відсутність основних дифракційних піків, що відповідають NRC-AN-019.

Приклад 93

Порошкова рентгенівська дифрактограма, представлена на рисунках 3-6 для NRC-AN-019 та полімерних комплексів з прикладів 81-84, які піддавали довготривалим та прискореним умовам дослідження при $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ / відносна вологість $60\% \pm 5\%$ і $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ / відносна вологість $75\% \pm 5\%$, порівнювалась з вихідним зразком. Було помічено, що комплекси не демонструють жодних додаткових кристалічних піків і не змінюють існуючих піків на різних часових точках дослідження стабільності.

Приклад 94

Також показано з варіанту втілення, що фізичне змішування NRC-AN-019 з відповідними полімерами не впливає на кристалічну природу NRC-AN-019. Висота кристалічних піків знижувалася через розведення діючої речовини з допоміжними речовинами, однак піки залишалися в тому ж положенні. Повна дисперсія діючої речовини та полімерів зменшує кількість кристалічних піків, що нагадують аморфну або частково аморфну, або кристалічну природу діючої речовини в комплексах. Кінцевий продукт демонстрував менше піків та їх більшу розмитість. Дифрактограми різних систем демонстрували піки, подібні полімерам, та не мали основних дифракційних піків, які відповідають NRC-AN-019.

Приклад 95

NRC-AN-019 іммобілізовано в межах полімерної матриці з утворенням гомогенної аморфної або частково аморфної або кристалічної форми твердої дисперсії. Вища температура склування полімерів призводить до іммобілізації NRC-AN-019. Покращення взаємодії діючої речовини з полімером відбувається за допомогою водневих зв'язків, які утворюються в ДМА. Фізична суміш NRC-AN-019 та полімерів демонстрували різні температури склування через окремі фази. Аморфна або, частково, аморфна або кристалічна форма полімерних комплексів NRC-AN-019 демонструє однократну температуру переходу в склоподібний стан. Гомогенність аморфної або частково аморфної або кристалічної форми полімерного комплексу NRC-AN-019 підтверджена дифрактограмою та термограмами.

Приклад 96

Тверді дисперсії NRC-AN-019 з будь-якого з перерахованих прикладів можна змішувати з сумішами для миттєвої грануляції (avicel PH 101, гідроксипропілцелюлоза, крохмальгліколят натрію, колоїдний діоксид кремнію, лаурилсульфат натрію, стеарилфумарат натрію), таблетки можуть бути отримані шляхом пресування отриманої суміші.

Приклад 97

Тверді дисперсії NRC-AN-019 з будь-якого з перерахованих прикладів можуть бути відповідним чином змішані з різними фармацевтично прийнятними допоміжними речовинами, які опісля заповнюються в капсули та/або можуть бути доступні в пакетиках-саше, які легко розподіляються у рідині для прямого введення. Фармацевтична композиція, що стосується

порошку суспензії, згаданої у прикладі 97, як показано у Таблиці 15, готується за процедурою наступним чином.

Змішування: тверді дисперсії NRC-AN-019 пропускали через сито з діаметром отворів 180 мкм. Інші компоненти були просіяні відповідним чином через аналогічне сито та змішані з твердими дисперсіями NRC-AN-019. Суміш залили у відповідний блендер та змішували протягом 10 хвилин до однорідності.

Упаковка: Продукт заповнювали у відповідні пакетики-саше розміром приблизно 3,25 на 4 дюйми, облицьованих поліетиленом. Для кожного пакету було встановлено, що теоретична вага заповнення становить 12 грамів. Для відновлення вміст пакету додавали до 50 мл очищеної води та добре перемішували.

Таблиця 15

Частина інгредієнтів А		Масова частка, %
Тверді дисперсії NRC-AN-019		33,20
Лимонна кислота безводна		0,75
Тринатрію цитрат		0,50
Лаурилсульфат натрію		0,38
Хлорид натрію		1,50
Кросповідон		1,25
Гіпромелоза		1,25
Ксантанова камедь		1,50
Сукралоза		0,50
Аспартам		0,50
Бензоат натрію		0,05
Діоксид титану		1,00
Мальтодекстрин		54,80
Колоїдний діоксид кремнію		1,25
Ментол		0,08
Лимонний ароматизатор		1,50
Частина інгредієнтів Б		
Очищена вода		Розчинення: вміст додавали до очищеної води і добре перемішували, в результаті чого утворювався загальний об'єм приблизно 50 мл з концентрацією NRC-AN-019 близько 50 мг/7,5 мл

Приклади 98-105

Фармацевтичні композиції з прикладів 98-105 (Таблиці 16 та 17) відповідно до даного винаходу були отримані шляхом змішування відповідних твердих дисперсій NRC-AN-019 із попередньо просіяною мікрокристалічною целюлозою, гліколятом крохмалю натрію, гідроксипропілцелюлозою (окрім прикладу 98) і колоїдним діоксидом кремнію. Отримані суміші завантажували, розмелювали та просівали для одержання рівномірного розподілу частинок за розмірами, а потім додатково змішували із залишковою кількістю гідроксипропілцелюлози та з гліколятом крохмалю натрію. Таким чином, отримані суміші змащували попередньо просіяним лаурилсульфатом натрію та стеарилфумаратом натрію, і пресували у таблетки. Для забезпечення стійкості поверхні таблеток під час їх зберігання, а також для забезпечення кращого зовнішнього вигляду та запобігання поглинання вологи тонке плівкове покриття наносили барвником Opadry white до досягнення маси 3,0 % від маси таблетки.

Таблиця 16

Приклад	Приклад 98	Приклад 99	Приклад 100	Приклад 101
Компоненти	мас. %	мас. %	мас. %	мас. %
Попереднє змащення				
Тверді дисперсії NRC-AN-019	72,34	72,78	58,73	67,55
Мікрокристалічна целюлоза	13,08	3,18	19,86	11,03
Гліколят крохмалю натрію	10,83	8,33	8,33	8,33
Колоїдний діоксид кремнію	0,83	0,21	0,17	0,17
Гідроксипропілцелюлоза	0,00	5,83	5,83	5,83

Таблиця 16

Приклад	Приклад 98	Приклад 99	Приклад 100	Приклад 101
Компоненти	мас. %	мас. %	мас. %	мас. %
Змащення				
Гліколят крохмалю натрію	0,00	4,17	4,17	4,17
Гідроксипропілцелюлоза	0,00	2,58	0,00	0,00
Лаурилсульфат натрію	2,50	2,50	2,50	2,50
Стеарилфумарат натрію	0,42	0,42	0,42	0,42

Таблиця 17

Приклад	Приклад 102	Приклад 103	Приклад 104	Приклад 105
Компоненти	мас. %	мас. %	мас. %	мас. %
Попереднє змащення				
Тверді дисперсії NRC-AN-019	71,96	70,86	67,75	59,20
Мікрористалічна целюлоза	4,00	5,10	10,63	13,49
Гліколят крохмалю натрію	8,33	8,33	8,33	9,47
Колоїдний діоксид кремнію	0,21	0,21	0,17	0,21
Гідроксипропілцелюлоза	5,83	5,83	5,83	7,37
Стеарилфумарат натрію	0,00	0,00	0,21	0,26
Змащення				
Гліколят крохмалю натрію	4,17	4,17	4,17	4,21
Гідроксипропілцелюлоза	2,58	2,58	0,00	2,11
Лаурилсульфат натрію	2,50	2,50	2,50	3,16
Стеарилфумарат натрію	0,42	0,42	0,42	0,53

Приклади 106-107

- 5 Фармацевтичні композиції прикладів 106 і 107, як показано в таблиці 18, відповідно до даного винаходу, були отримані аналогічним способом, описаним в прикладі 101, мікрористалічна целюлоза була замінена на SmartEx® QD-100 (попередньо підготовлений розчинник, який складається з манітолу, низькозаміщеної гідроксипропілцелюлози та полівінілового спирту) у прикладі 106 та з гідроортофосфатом кальцію: манітолом (7,5: 92,5) у прикладі 107.

10

Таблиця 18

Приклад	Приклад 106	Приклад 107
Компоненти	мас. %	мас. %
Змішування		
Тверді дисперсії NRC-AN-019	67,75	67,75
SmartEx® QD-100	16,46	0,00
Гідроортофосфат кальцію	0,00	0,80
Гідроксипропілцелюлоза	0,00	5,83
Манітол	0,00	9,83
Гліколят крохмалю натрію	7,50	7,50
Колоїдний діоксид кремнію	0,17	0,17
Стеарилфумарат натрію	0,21	0,21
Попереднє змащення		
Гліколят крохмалю натрію	3,75	3,33
Гідроксипропілцелюлоза	1,25	1,67
Лаурилсульфат натрію	2,50	2,50
Змащення		
Стеарилфумарат натрію	0,42	0,42

Приклад 108

ДОСЛІДЖЕННЯ ІЗ ВИВЧЕННЯ БІОДОСТУПНОСТІ КОМПОЗИЦІЙ ВИНАХОДУ НА ПОРОДІ СОБАК БІГЛЬ

а) Мультидозове порівняльне дослідження із вивчення біодоступності NRC-AN-019 на собаках породи бігль за допомогою перорального введення було здійснено як дослідження відкрите, рандомізоване, збалансоване, тристороннє та перехресне. Таблетки з NRC-AN-019, що відповідають прикладам 100, 101 та 103, вводили пероральним шляхом. Загалом дванадцять здорових дорослих собак породи бігль були поділені на 3 групи, що складалися з чотирьох тварин (2 самці і 2 самки) на групу. Всі тварини не приймали їжу протягом ночі перед пероральним введенням, але вживання води була дозволено ad libitum. У три досліджувані періоди кожній тварині вводили повторну дозу призначеної композиції при температурі навколишнього середовища. Композиції вводили перорально в дозі 28 мг/кг маси тіла. Після введення таблеток перорально вводили 10 мл води. Собакам був дозволений прийом їжі та води через 2 години після введення.

б) Загалом 26 зразків крові були відібрані для кожного періоду та кожної тварини з вени передньої лапи в К2-ЕДТА вакуумні контейнери об'ємом 2 мл. Зразок крові перед введенням в об'ємі 1,0 мл (0,0 година) збирали на 1-му дні в усіх тварин. Зразки крові після введення (1 мл кожен) збирали на 1-й та 3-й день на 0,5, 1,0, 2,0, 3,0, 4,0, 5,0, 6,0, 7,0, 8,0, 10,0, 12,0 години у кожному періоді. Період відмивання було встановлено протягом 7 днів між введеннями.

с) Зразки крові центрифугували при 3000 об./хв протягом 10 хв при 4 °С і відокремлювали плазму, яку одразу переносили і зберігали при -20±3 °С. Потім проводилася наступна аналітична процедура з використанням методу мас-спектрометрії для рідинної хроматографії. Площі під кривою залежності концентрації діючої речовини в крові від часу розраховувалися за правилом трапецій. Аналіз проводився стосовно AUC (площа під кривою залежності концентрації від часу - ППК), C_{max} (максимальна концентрація) і T_{max} (час максимальної концентрації).

Середні величини AUC (ППК) (нг*год./мл) та C_{max} (нг/мл) типових пробних досліджень показані в наступній таблиці.

Дані, наведені у таблиці 19, показують, що таблетки, отримані з твердої дисперсії NRC-AN-019, показали покращену біодоступність. Значно кращу фармакокінетичну ефективність можна пояснити на основі властивостей твердого тіла.

Таблиця 19

Приклад	Приклад 100	Приклад 101	Приклад 103
AUC _{0-∞} (нг*год./мл)	18289,17±11792,97	12208,38±6259,13	11146,89±5881,182
AUC _{0-t} (нг*год./мл)	14936,53±8580,26	10734,07±5382,39	10012,202±5356,43
C _{max} (нг/мл)	593,92±204,21	485.1166±218,84	455,483±137,87
T _{max} (год.)	4,25±1,912	3,25±1,484	3,5±1,381

Приклад 109

Активний фармацевтичний інгредієнт (АФІ) NRC-AN-019 та композиції даного винаходу вводилися щурам-альбіносам породи вістар примусово перорально в дозі 40 мг/кг маси тіла у формі суспензії. Середні значення C_{max} та AUC_{0-∞} для АФІ складають 33,7 нг/мл та 453 нг*год./мл відповідно. C_{max} та AUC_{0-∞} для композицій даного винаходу варіюються від 900 нг/мл до 2000 нг/мл та від 7500 нг*год./мл до 16000 нг*год./мл відповідно.

Приклади 110-112

Тверді дисперсії NRC-AN-019 також отримували з допомогою технології екструзії гарячого розплаву. Дані, наведені у таблиці 20, вказують на особливості композицій твердих дисперсій NRC-AN-019 в аморфній або частково аморфній або кристалічній формі, отриманих технологією екструзії гарячого розплаву.

Таблиця 20

Приклади	Приклад 110	Приклад 111	Приклад 112
Компоненти	% мас.	% мас.	% мас.
NRC-AN-019	11,11	10,00	10,00
Eudragit® L100 55	0,00	0,00	40,01
Сукцинат ацетату гіпромелози(САГ)	44,45	40,01	0,00
Soluplus®	0,00	10,00	10,00
Poloxamer® 188	11,11	10,00	10,00

Таблиця 20

Приклади	Приклад 110	Приклад 111	Приклад 112
Компоненти	% мас.	% мас.	% мас.
Докузат натрію	0,56	0,50	0,50
Лаурилсульфат натрію	1,67	1,50	1,50
Кросповідон	3,33	3,00	3,00
Фумарова кислота	12,89	11,60	11,60
Повідон	4,59	4,13	4,13
Поліетиленгліколь 1000	3,33	3,00	3,00
Гідроортофосфат кальцію	5,56	5,00	5,00
Стеарилфумарат натрію	1,39	1,25	1,25

Фармацевтичні композиції з прикладів 110-112 відповідно до даного винаходу були отримані шляхом просіювання окремих інгредієнтів через відповідне сито і змішування їх з високою зсувною швидкістю. Приклад 110 включає змішування NRC-AN-019 з сукцинатом ацетату гіпромелози (САГ) як основним полімером, після чого додають допоміжні засоби для обробки, такі як повідон як зв'язувальну речовину, Poloxamer® 188, лаурилсульфат натрію та докузат натрію в якості поверхнево-активних речовин, кросповідон як розпушувач, ПЕГ 1000 як пластифікатор, гідроортофосфат кальцію як розчинник, стеарилфумарат натрію як змащувач та фумарову кислоту як підкислювач.

Гомогенні суміші NRC-AN-019 та інших інгредієнтів надходили до бункера екструдера розплаву з контрольованою швидкістю. Процес передбачає нагрівання однорідно змішаної маси для отримання твердої дисперсії. Її було замішано в нагрітому циліндрі, що складається з шнеків для транспортування та змішування завантажених матеріалів, а також вихідного отвору, який складається з додаткового мундштука для формування переробленої маси. Оскільки механічна суміш транспортується через нагріті шнеки, вона переходить в "флюїдоподібний стан", що забезпечує ретельне та однорідне змішування при високих напруженнях зсуву шнеків екструдера. Добре змішана гаряча маса, тобто тверда дисперсія, видавлюється через отвір мундштука. Екстудовані нитки потім піддавалися миттєвому охолодженню та точно розрізались і формувались у порошки.

Фармацевтичні композиції прикладів 111 і 112 відповідно до даного винаходу були отримані аналогічним способом, описаним у прикладі 110, до сукцинату ацетату гіпромелози (САГ) додатково додавали Soluplus® в прикладі 111, а у прикладі 112 сукцинат ацетату гіпромелози (САГ) був замінений на Eudragit® L 100 55 і Soluplus® як основний полімер.

Приклади 113-115

Тверді дисперсії NRC-AN-019 також одержували методом випарювання з розчинником. Фармацевтичні композиції з прикладів 113-115, вказані у таблиці 21, відповідно до даного винаходу були отримані шляхом розчинення NRC-AN-019 та полімерів у суміші ацетону: етанолу при співвідношенні 1:1 (мас./мас.). Крім того, додавали відповідну кількість (молярне співвідношення) концентрованої HCl, щоб утворити in situ гідрохлоридну сіль NRC-AN-019. Що стосується полімерної системи, то композиція, яка відповідає прикладу 113, містить Eudragit® L100 55 та Фталат гіпромелози (ФГ) HP-55, а у прикладі 114 міститься Eudragit® L100 55, Eudragit® S 100, сукцинат ацетату гіпромелози(САГ) та етилцелюлоза, тоді як у прикладі 115 міститься Eudragit®L100 55, етилцелюлоза та повідон.

Суміші перевіряли візуально, щоб підтвердити, що NRC-AN-019 і полімери повністю розчинені і утворилися однофазні розчини. Після підтвердження прозорості однофазного розчину, вони використовувались далі для додавання допоміжних речовин, таких як стеарат магнію, колоїдний діоксид кремнію та мікрокристалічна целюлоза. Poloxamer® 188 був доданий в якості поверхнево-активної речовини до кожної композиції.

Таблиця 21

Приклади	Приклад 113	Приклад 114	Приклад 115
Компоненти	% мас.	% мас.	% мас.
NRC-AN-019	13,97	10,05	11,17
Eudragit® L100 55	69,83	50,25	55,87
Eudragit® S 100	0,00	10,05	0,00
Сукцинат ацетату гіпромелози(САГ)	0,00	10,05	0,00

Таблиця 21

Приклади	Приклад 113	Приклад 114	Приклад 115
Компоненти	% мас.	% мас.	% мас.
Фталат гіпромелози (ФГ) НР-55	13,97	0,00	0,00
Етилцелюлоза	0,00	5,03	5,59
Повідон	0,00	0,00	11,17
Стеарат магнію	0,82	1,01	1,12
Колоїдний діоксид кремнію	0,00	2,51	2,79
Мікрокристалічна целюлоза	0,00	10,05	11,17
Poloxamer® 188	1,40	1,01	1,12

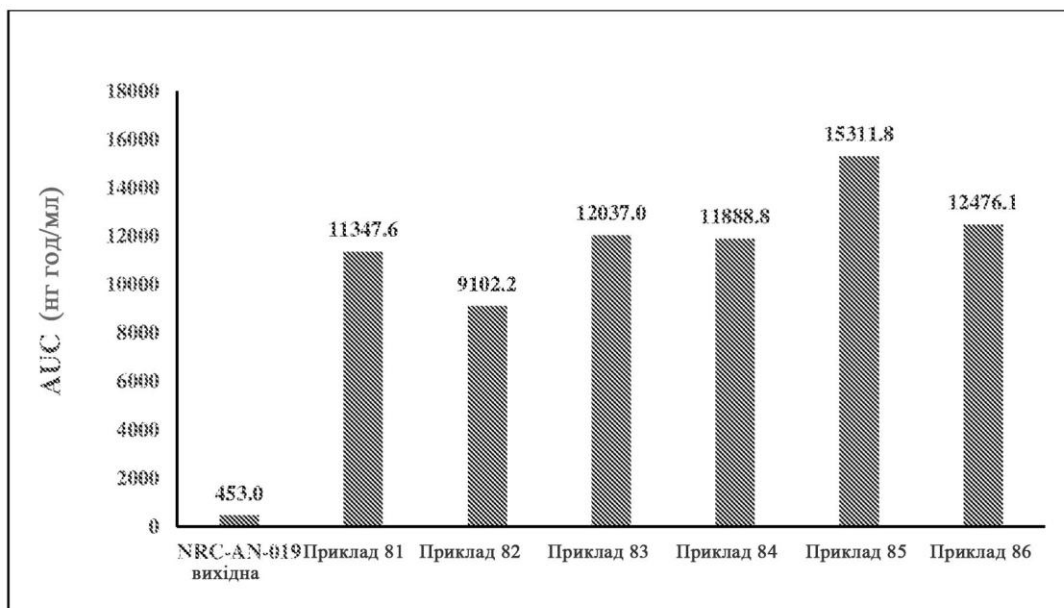
Цей розчин було перемішано з отриманням суспензії світло-жовтого кольору, а розчинник випарювали, використовуючи роторний випарник, в якому відцентрова сила і сила тертя між стінкою колби, що обертається, та зразком призводять до утворення тонкої плівки теплового розчинника, що розподілялася на значній площі поверхні, а розчинник випаровувався завдяки вакууму (400 мбар). Залишок розчинника потім видаляли при 60 °С протягом 14 годин.

Різні модифікації винаходу, крім згаданих тут, є очевидними для фахівців у даній галузі з викладеного вище опису. Такі модифікації також поширюються на сферу доданої формули винаходу. Хоча конкретні варіанти втілення даного винаходу були описані, фахівцям у даній галузі зрозуміло, що різні модифікації винаходу можуть бути створені, не відходячи від суті та обсягу винаходу.

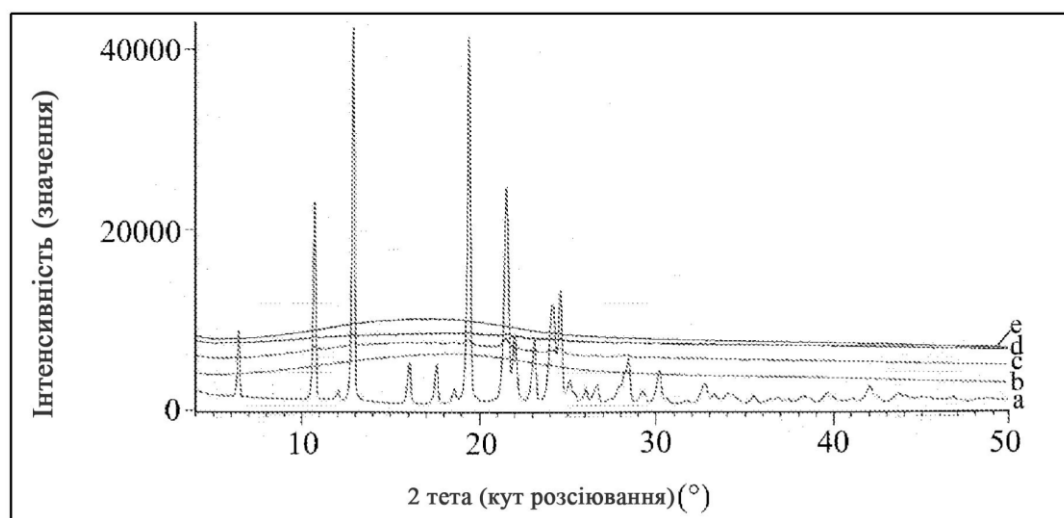
ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

- Композиція, придатна для перорального введення, що включає терапевтично ефективну кількість (3,5-біс-трифторметил)-N-[4-метил-3-(4-піридин-3-ілпіримідин-2-іламіно)феніл]бензаміду (NRC-AN-019) або його солі і принаймні один полімерний матричний агент, в якому композиція знаходиться у формі твердої дисперсії.
- Композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що NRC-AN-019 має кристалічну або аморфну форму або їх комбінацію.
- Композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що NRC-AN-019 знаходиться в кристалічній формі I, формі II, формі III або їх комбінації.
- Композиція за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що згадана NRC-AN-019 присутня у кількості від приблизно 0,1 до 99,9 мас. % від загальної маси композиції.
- Композиція за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що співвідношення NRC-AN-019 і полімерного матричного агента становить від приблизно 1:1 до приблизно 1:8 у загальній масі композиції.
- Композиція за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що як полімерний матричний агент вибирають іонні полімери, неіонні полімери та їх комбінації.
- Композиція за п. 6, яка **відрізняється** тим, що іонний полімер вибирають з целюлозного полімеру, кополімеру метакрилової кислоти, карбоксивінілового полімеру, вінілацетатного полімеру та їх комбінацій.
- Композиція за п. 7, яка **відрізняється** тим, що кополімер метакрилової кислоти вибраний з полі(метакрилової кислоти, метилметакрилату), полі(метакрилової кислоти, етилакрилату) та їх комбінацій.
- Композиція за п. 6, яка **відрізняється** тим, що зазначений неіонний полімер вибирають з целюлозного полімеру, полівінілпіролідону, вінілпіролідону вінілацетатного кополімеру, поліалкіленгліколю та їх комбінацій.
- Композиція за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що тверда дисперсія отримується способом контрольованого осадження з розчинником, випарювання з розчинником, ліофілізації, рН-контрольованого осадження, методом екструзії гарячого розплаву та технологією надкритичної рідини.
- Спосіб отримання твердої дисперсії за п. 10, який **відрізняється** тим, що цей спосіб включає змішування NRC-AN-019 та полімерного матричного агента з утворенням гомогенної, молекулярно-дисперсної суміші.
- Спосіб за п. 11, який **відрізняється** тим, що змішування здійснюють шляхом розчинення NRC-AN-019 та полімерного матричного агента в органічному розчиннику з подальшим розпилюванням отриманого розчину в антирозчиннику з отриманням співосаду NRC-AN-019 та полімерного матричного агента.

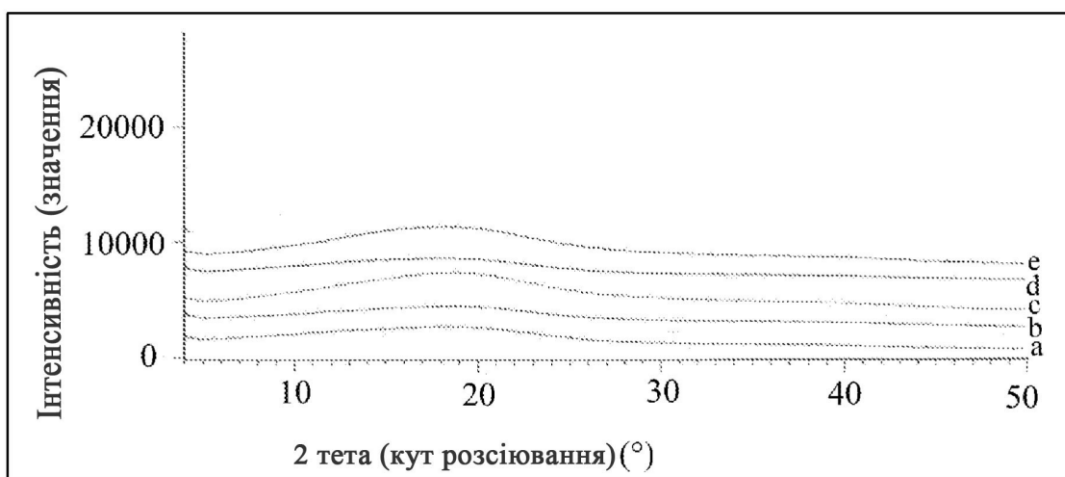
13. Спосіб за п. 12, який **відрізняється** тим, що розчинником вибрано диметилформамід, диметилацетамід, диметилсульфоксид, N-метил-2-піролідон та їх суміші.
14. Спосіб за п. 12, який **відрізняється** тим, що антирозчинником вибрано воду, хлористоводневу кислоту, етилацетат, толуол, метиленхлорид, ацетонітрил та їх суміші.
- 5 15. Застосування композиції за будь-яким із пп. 1-10 в терапії.
16. Застосування композиції за будь-яким із пп. 1-10 в лікуванні раку.
17. Застосування композиції за п. 16, де раком є хронічний мієлолейкоз, рак голови, рак шиї або рак передміхурової залози.
18. Спосіб лікування раку у пацієнта, який включає введення даному пацієнту терапевтично ефективної кількості композиції за будь-яким з пп. 1-10.
- 10 19. Спосіб лікування за п. 18, де раком є хронічний мієлолейкоз, рак голови, рак шиї або передміхурової залози.



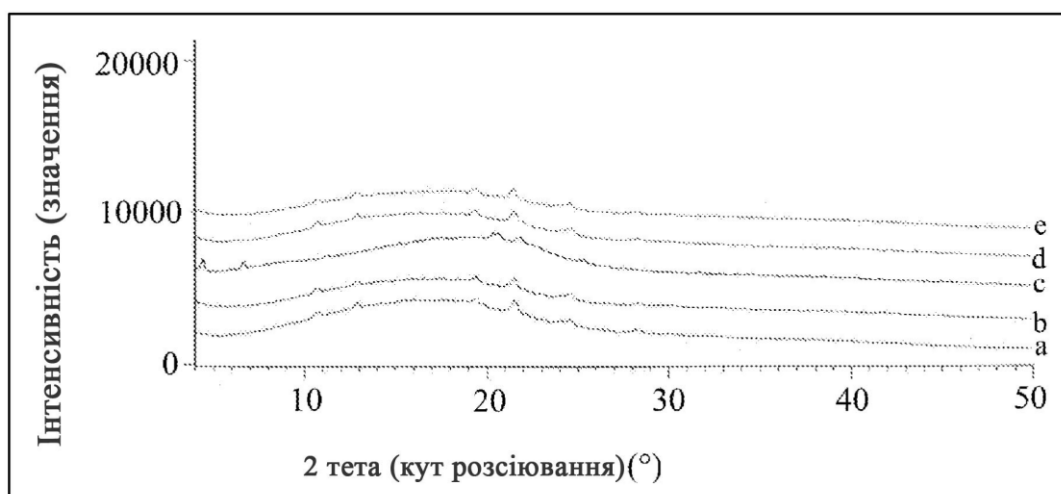
Фіг.1



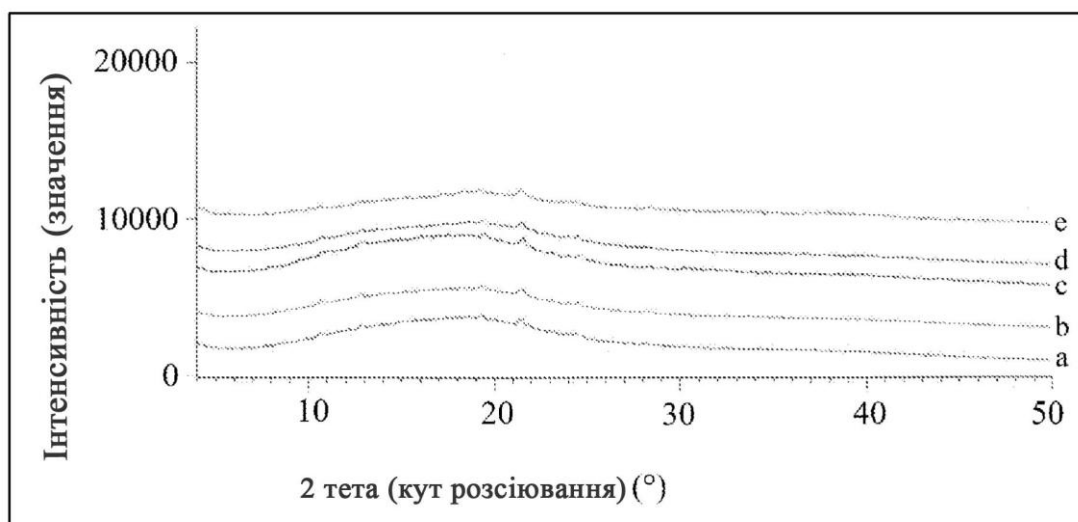
Фіг.2



Фіг.3



Фіг.4



Фіг.5

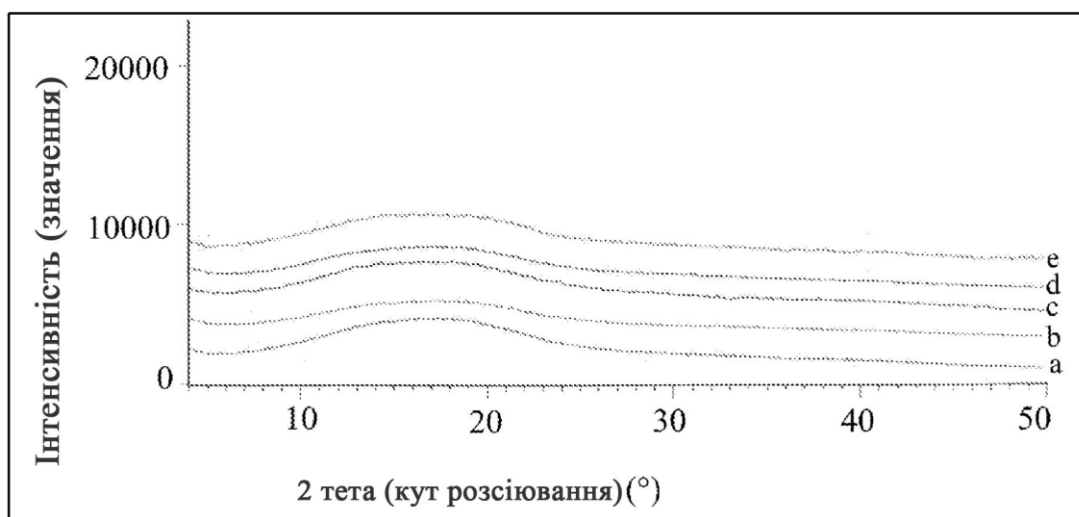


Fig.6