



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **125706** (13) **C2**
(51) МПК (2022.01)**A61K 31/4709** (2006.01)**A61K 47/32** (2006.01)**A61K 9/20** (2006.01)**A61K 9/48** (2006.01)**A61P 35/00****A61P 35/04** (2006.01)НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ"**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

(21) Номер заявки: а 2020 02649	(72) Винахідник(и): Чжан Сінхуа (CN), Ван Ченьян (CN), Чжан Даймей (CN), Бай Цзяньфен (CN)
(22) Дата подання заявки: 23.10.2018	
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 19.05.2022	
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 201711002771.4	(73) Володілець (володільці): ЦЗЯНСУ ХЕНЖУЙ МЕДІСІН КО., ЛТД., No. 7 Kunlunshan Road, Economic and Technological Development Zone, Lianyungang, Jiangsu 222047, China (CN)
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 24.10.2017	(74) Представник: Михайлюк Ганна Валентинівна, реєстр. №184
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: CN	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2017/129088 A1, 03.08.2017; US 8 790 708 B2, 29.07.2014; CN 106 913 529 A, 04.07.2017; WO 2017129087 A1, 03.08.2017.
(41) Публікація відомостей про заявку: 10.06.2020, Бюл.№ 11	
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 18.05.2022, Бюл.№ 20	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: РСТ/CN2018/111388, 23.10.2018	

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, ЯКА МІСТИТЬ ПОХІДНУ ХІНОЛІНУ**(57) Реферат:**

Даний винахід включає фармацевтичну композицію, яка містить похідне хіноліну. Зокрема, даний винахід включає спосіб одержання фармацевтичної композиції, яка містить (*R,E*)-*N*-(4-(3-хлор-4-(піридин-2-ілметокси)феніламіно)-3-ціано-7-етоксихінолін-6-іл)-3-(1-метилпіролідиніл-2-іл)акриламід або його фармакологічно прийнятну сіль. Спосіб одержання є придатним для великомасштабного промислового виробництва, а отриманому зразку притаманні такі характеристики, як швидке і рівномірне розчинення.

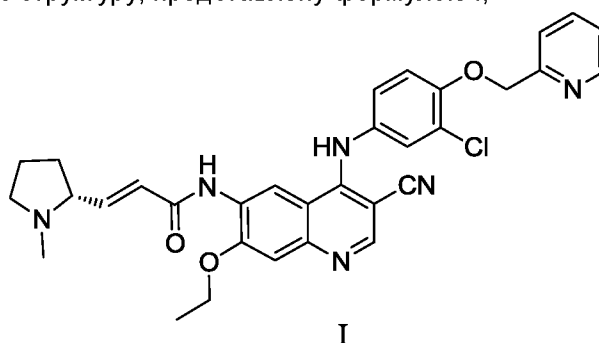
UA 125706 C2

Даний винахід заявляє пріоритет за заявкою на патент Китаю № CN201711002771.4, поданою 24 жовтня 2017 р., зміст якої включено до цього документа за допомогою посилання в усій своїй повноті.

Даний винахід стосується галузі фармацевтичних препаратів і, зокрема, стосується способу одержання фармацевтичної композиції, яка містить (R, E)-N-(4-(3-хлор-4-(піридин-2-ілметокси)феніламіно)-3-ціано-7-етоксихінолін-6-іл)-3-(1-метилпіролідиніл-2-іл)акриламід або його фармакологічно прийнятну сіль.

Протеїнкінази (РК) можна розділити на дві категорії: тирозин-специфічні протеїнкінази й серин/треонін-специфічні протеїнкінази. РТК можуть фосфорилювати залишки тирозину на білках, а STK можуть фосфорилювати залишки серину й треоніну. Тирозинкінази можна розділити на тирозинкінази рецепторного типу й тирозинкінази нерецепторного типу. На даний час в геномі людини ідентифіковано 90 різновидів генів, що кодують тирозинкінази, з яких приблизно 60 різновидів належать до рецепторного типу і приблизно 30 різновидів належать до нерецепторного типу.

У патентному документі CN102471312В розкритий низькомолекулярний інгібітор рецепторної тирозинкінази, який являє собою (R, E)-N-(4-(3-хлор-4-(піридин-2-ілметокси)феніламіно)-3-ціано-7-етоксихінолін-6-іл)-3-(1-метилпіролідиніл-2-іл)акриламід, при цьому дана сполука має структуру, представлену формулою I,



У патентному документі CN102933574В розкрита малеатна форма сполуки формули I, яка має переваги в порівнянні з іншими солями і сполукою формули I як такою з точки зору розчинності, біодоступності та фармакокінетичних характеристик.

У патентному документі CN103974949В розкрита кристалічна форма I типу дімалеатної солі сполуки формули I. Кристалічна форма характеризується хорошою стабільністю кристалічної форми та хімічною стабільністю, а також може використовуватись для одержання лікарського засобу, призначеного для лікування захворювань, пов'язаних з рецепторною тирозинкіназою EGFR або рецепторною тирозинкіназою HER-2.

У WO2017129087 і WO2017129088 розкрита фармацевтична композиція, яка містить (R, E)-N-(4-(3-хлор-4-(піридин-2-ілметокси)феніламіно)-3-ціано-7-етоксихінолін-6-іл)-3-(1-метилпіролідиніл-2-іл)акриламід або його фармакологічно прийнятну сіль. Спосіб одержання включає стадії змішування активного інгредієнта з фармацевтично прийнятними допоміжними речовинами, вологого гранулювання, забезпечення сушки і пресування в таблетки або наповнення капсул. Фармацевтична композиція швидко розчиняється, і показник "Розчинення" зразків є однаковим між партіями. Проте, при застосуванні способу згідно з WO2017129087 або WO2017129088 у збільшеному масштабі, показник "Розчинення" одержаних зразків був значно нижчим, ніж показник "Розчинення" зразків з відповідної партії пілотного випробування, і показник "Розчинення" фармацевтичного препарату був неоднаковим між партіями. Фактори, які впливають на показник "Розчинення" фармацевтичної композиції, розглядаються в комплексі. На остаточний показник "Розчинення" можуть вплинути будь-який один або більше факторів, а саме типи, пропорції та вміст води фармацевтичних допоміжних речовин в рецептурі, розмір частинок, швидкість таблетування і твердість. Отже, дуже складно забезпечити фармацевтичну композицію, яка зберігає необхідний показник "Розчинення" і зберігає однорідність між партіями після збільшення масштабів виробництва.

В галузі фармацевтичних препаратів існує безліч способів одержання сухих зразків, таких як сушка за атмосферного тиску, сушка за зниженого тиску, сушка розпиленням, сушка в псевдозрідженому шарі, сублімаційна сушка, сушка за допомогою інфрачервоного випромінювання, сушка за допомогою мікрохвильового випромінювання, сушка методом вологопоглинання. Кожен спосіб сушки має свої переваги й недоліки. При виборі способу сушки фахівці зазвичай обирають простий і легко здійснюваний спосіб, що вимагає низьких енергозатрат, такий як сушка за зниженого тиску. На стадії пілотних випробувань при

дослідженні складу більш переважною є сушка за зниженого тиску або сушка в потоці повітря за атмосферного тиску.

Згідно винаходу несподівано виявили, що у разі вибору динамічної сушки для проведення процесу сушки після гранулювання показник "Розчинення" одержаної фармацевтичної композиції може досягати рівня, характерного для зразків з партії пілотного випробування, при цьому показник "Розчинення" є однаковим між партіями.

Даний винахід передбачає фармацевтичну композицію, яка містить активний інгредієнт, що являє собою (R, E)-N-(4-(3-хлор-4-(піридин-2-ілметокси)феніламіно)-3-ціано-7-етоксихінолін-6-іл)-3-(1-метилпіролідиніл-2-іл)акриламід або його фармакологічно прийнятну сіль. Фармацевтичну композицію одержують за допомогою змішування активного інгредієнта, змочувального засобу зі щонайменше однією фармацевтичною допоміжною речовиною, необов'язково вибраною з розпушувача, наповнювача, зв'язувальної речовини або змащувальної речовини, гранулювання, забезпечення динамічної сушки і необов'язково пресування в таблетки або наповнення нею капсул після змішування зі змащувальною речовиною.

У перерахунку на загальну вагу фармацевтичної композиції вміст активного інгредієнта становить 5-70 %, переважно 10-50 %. В одному варіанті здійснення він може становити 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50 % і більш переважно 20-40 %.

Крім того, змочувальний засіб за даним винаходом вибраний без обмеження зі щонайменше одного з етанолу, метанолу, ацетону, ізопропанолу та води і більш переважно являє собою суміш етанол/вода. У деяких варіантах здійснення вміст етанолу в суміші етанол/вода може становити 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 %, переважно 50-95 % і більш переважно 80-95 %.

У деяких варіантах здійснення динамічна сушка являє собою сушку матеріалу в русі шляхом його механічного перемішування в сушильній ємності або підведення потоку сухого повітря в сушильну ємність. До даного способу здійснення сушки відносяться як сушка при перемішуванні, так і сушка в псевдозрідженому шарі. У даному винаході динамічна сушка вибрана без обмеження із сушки при перемішуванні й сушки в псевдозрідженому шарі та переважно являє собою сушку в псевдозрідженому шарі.

В інших варіантах здійснення за спосіб гранулювання за даним винаходом прийнятий спосіб гранулювання з високою швидкістю зсуву або спосіб гранулювання за допомогою розпилення в псевдозрідженому шарі.

Спосіб гранулювання з високою швидкістю зсуву за даним винаходом стосується додавання компонентів, які підлягають гранулюванню, у гранулятор вологого гранулювання з високою швидкістю зсуву і додавання зв'язувальної рідини у гранулятор за динамічних умов перемішування, а також здійснення змішування і зсуву з високою швидкістю для забезпечення вологого гранулювання.

Спосіб гранулювання за допомогою розпилення в псевдозрідженому шарі за даним винаходом стосується додавання компонентів, які підлягають гранулюванню, у псевдозріджений шар, підведення газу у псевдозріджений шар, щоб перевести матеріал у псевдозріджений стан, і розпилення зв'язувальної рідини у псевдозріджений шар для забезпечення гранулювання.

Розпушувач за даним винаходом вибраний із групи, яка складається з низькозаміщеної гідроксипропілцелюлози, зшитої натрій-карбоксиметилцелюлози, натрій-карбоксиметилкрохмалю і зшитого полівінілпіролідону. Вміст розпушувача переважно складає 2-20 % в перерахунку на загальну вагу композиції.

Наповнювач за даним винаходом вибраний із групи, яка складається з мікрокристалічної целюлози, гідрофосфату кальцію, маніту, попередньо желатинованого крохмалю та лактози. В перерахунку на загальну вагу композиції вміст наповнювача складає приблизно 5-80 %, при цьому може становити 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80 %.

Зв'язувальна речовина за даним винаходом переважно вибрана з групи, яка складається з гідроксипропілметилцелюлози, гідроксипропілцелюлози, натрій-карбоксиметилцелюлози, полівінілпіролідону й метилцелюлози. В перерахунку на загальну вагу композиції вміст зв'язувальної речовини складає приблизно 0,5-15 %, при цьому може становити 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 %.

Змашувальна речовина за даним винаходом вибрана з групи, яка складається з тальку, стеарату магнію, стеарату цинку, гліцерилбегенату, лаурилсульфату натрію, гідрогенізованої рослинної олії та колоїдного діоксиду кремнію. В перерахунку на загальну вагу композиції вміст змашувальної речовини складає приблизно 0,5-5 %, при цьому може становити 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3,0, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4,0, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9, 5,0 %.

Фармакологічно прийнятна сіль (R, E)-N-(4-(3-хлор-4-(піридин-2-ілметокси)феніламіно)-3-ціано-7-етоксихінолін-6-іл)-3-(1-метилпіролідиніл-2-іл)акриламід за даним винаходом може бути вибрана без обмеження з гідрохлориду, малеату, гідроброміду, п-толуолсульфонату, мезилату, сульфату або етансульфонату, переважно являє собою малеат, більш переважно – дималеат.

У переважному варіанті здійснення фармацевтична композиція за даним винаходом містить:

1) 2-20 ваг. % розпушувача, при цьому розпушувач являє собою зшитий полівінілпіролідон;

2) 5-80 ваг. % наповнювача, при цьому наповнювач вибраний зі щонайменше однієї з лактози та мікрокристалічної целюлози;

3) 0,5-15 ваг. % зв'язувальної речовини, при цьому зв'язувальна речовина вибрана зі щонайменше одного з полівінілпіролідону, гідроксипропілметилцелюлози й гідроксипропілцелюлози;

4) 0,5-5 ваг. % змашувальної речовини, при цьому змашувальна речовина вибрана зі щонайменше одного зі стеарату магнію і тальку.

У деяких варіантах здійснення, коли завантаження партії вказане в кілограмах (наприклад, 1 кг), тобто вищевказана фармацевтична композиція знаходиться в умовах середовища, що являє собою розчин хлористоводневої кислоти 0,1 моль/л, показник "Розчинення" (%) активного інгредієнта у фармацевтичній композиції все ж може досягати 85 % або вище за 30 хвилин, переважно 90 % або вище. Окрім того, показник "Розчинення" (%) активного інгредієнта у фармацевтичній композиції досягає 50 % або вище за 15 хвилин і може становити більше 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95 % або дорівнювати такому. Твердий препарат розчиняється швидко і повністю, характеризується хорошою біодоступністю, а спосіб його одержання є простим і придатним для виробництва в промисловому масштабі.

Даний винахід також передбачає спосіб одержання вищевказаної фармацевтичної композиції, який включає:

а) змішування активного інгредієнта, що являє собою (R, E)-N-(4-(3-хлор-4-(піридин-2-ілметокси)феніламіно)-3-ціано-7-етоксихінолін-6-іл)-3-(1-метилпіролідиніл-2-іл)акриламід або його фармакологічно прийнятну сіль, зі щонайменше однією фармацевтичною допоміжною речовиною, необов'язково вибраною з розпушувача, наповнювача, зв'язувальної речовини або змашувальної речовини;

б) додавання змочувального засобу для вологого гранулювання;

с) забезпечення динамічної сушки, яка являє собою переважно сушку в псевдозрідженому шарі;

д) додавання змашувальної речовини і спресовування в таблетки після змішування.

Параметри, встановлені для сушки в псевдозрідженому шарі, за даним винаходом є наступними: продуктивність тягодуттьового пристрою 5-15 м³/хв., температура повітря на вході 50-70 °С, температура матеріалу 20-55 °С, тривалість сушки 10-30 хв.

Фармацевтична композиція, забезпечувана за допомогою способу одержання, який передбачений даним винаходом, швидко розчиняється і проявляє суттєві ефекти, при цьому може бути використана для лікування раку шлунка, раку легені або раку молочної залози.

Фармацевтичні допоміжні речовини або реагенти, описані в даному винаході, можуть бути отримані з комерційних джерел. Сполуку А, (R, E)-N-(4-(3-хлор-4-(піридин-2-ілметокси)феніламіно)-3-ціано-7-етоксихінолін-6-іл)-3-(1-метилпіролідиніл-2-іл)акриламід або його фармакологічно прийнятну сіль, можна одержати, посилаючись на спосіб, описаний у патентному документі CN102471312В.

На фігурі 1 показані криві розчинення таблеток із прикладу 1 і порівняльного прикладу 1 в розчині хлористоводневої кислоти 0,1 моль/л.

На фігурі 2 показані криві розчинення таблеток із прикладу 2 і порівняльного прикладу 2 в розчині хлористоводневої кислоти 0,1 моль/л.

На фігурі 3 показані криві розчинення таблеток із прикладу 3 і порівняльного прикладу 3 в розчині хлористоводневої кислоти 0,1 моль/л.

На фігурі 4 показані криві розчинення таблеток із прикладу 4 і порівняльного прикладу 4 в розчині хлористоводневої кислоти 0,1 моль/л.

На фігурі 5 показані криві розчинення таблеток із прикладу 5 і порівняльного прикладу 5 в розчині хлористоводневої кислоти 0,1 моль/л.

Даний винахід додатково проілюстрований за допомогою наступних прикладів та експериментальних прикладів. Дані приклади та експериментальні приклади приведені лише для ілюстративних цілей і не призначені для обмеження обсягу даного винаходу.

Приклади 1-5

(R, E)-N-(4-(3-хлор-4-(піридин-2-ілметокси)феніламіно)-3-ціано-7-етоксихінолін-6-іл)-3-(1-метилпіролідін-2-іл)акриламід у малеат (далі за текстом позначений як сполука А), лактозу, мікрокристалічну целюлозу, полівінілпіролідон і зшитий полівінілпіролідон змішували відповідно до зазначеного в рецептурі співвідношення в таблиці 1, здійснювали вологу грануляцію з використанням відповідної кількості 20 ваг. % водного розчину етанолу, безводного етанолу і 93,75 ваг. % водного розчину етанолу як змочувальних засобів. Вологі частинки поміщали у псевдозріджений шар і продуктивність тягодуттєвого пристрою встановлювали на рівні 5-15 м³/хв., температуру повітря на вході встановлювали на рівні 50-70 °С, температуру матеріалу встановлювали на рівні 20-55 °С і тривалість сушки встановлювали на рівні 10-30 хв. Проводили динамічну сушку до тих пір, доки вологість не становила менше 2 %, і здійснювали сухе гранулювання, додавали вказану в рецептурі кількість стеарату магнію і змішували в роторному змішувальному пристрої. Отримані змішані частинки в сукупності піддавали пресуванню і нанесенню оболонки з одержанням таблеток.

Таблиця 1

Інгредієнт	Приклад 1	Приклад 2	Приклад 3	Приклад 4	Приклад 5
Кількість препарату (кг)	10,3	7,3	9,0	18,0	6,4
Сполука А	27,1	38,1	31,1	15,5	43,6
Лактоза	40,6	29,6	36,6	52,2	24,1
Мікрокристалічна целюлоза	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0
Зшитий полівінілпіролідон	8	8	8	8	8
Полівінілпіролідон	3,3	3,3	3,3	3,3	3,3
Стеарат магнію	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Всього	100	100	100	100	100
Змочувальний засіб	20 ваг. % водний розчин етанолу	безводний етанол	93,75 ваг. % водний розчин етанолу	93,75 ваг. % водний розчин етанолу	93,75 ваг. % водний розчин етанолу

Одиниця виміру: мас. %.

Експериментальний приклад 1. Експеримент на розчинення

Значення показника "Розчинення" таблеток з прикладів 1-5 вимірювали відповідно до другого способу Узагальнених правил 0931 Китайської фармакопеї 2015 р. (том IV). Як середовище розчинення використовували 900 мл розчину хлористоводневої кислоти 0,1 моль/л і проводили випробування "Розчинення" за швидкості обертання лопатевої мішалки 50 rpm при 37±0,5 °С. Результати показують, що сполука А у вигляді частинок, одержаних за допомогою способу динамічної сушки в прикладах 1-5, розчинялася швидко і повністю. Результати експерименту на розчинення показані в таблиці 2, і діаграми порівняння кривих розчинення показані на фігурах 1-5.

Таблиця 2

Час (хв.)	Значення показника "Розчинення" (%)				
	Приклад 1	Приклад 2	Приклад 3	Приклад 4	Приклад 5
15	61,2	82,5	78,6	89,5	52,2
30	93,9	97,7	98,4	98,8	90,5

Порівняльні приклади 1-5

(R, E)-N-(4-(3-хлор-4-(піридин-2-ілметокси)феніламіно)-3-ціано-7-етоксихінолін-6-іл)-3-(1-метилпіролідін-2-іл)акриламід у малеат (далі за текстом позначений як сполука А), лактозу,

мікрокристалічну целюлозу, полівінілпіролідон і зшитий полівінілпіролідон змішували відповідно до зазначеного в рецептурі співвідношення в таблиці 3, здійснювали вологу грануляцію з використанням відповідної кількості 20 ваг. % водного розчину етанолу, безводного етанолу і 93,75 ваг. % водного розчину етанолу як змочувальних засобів. Вологі частинки поміщали в сушильну камеру з продувкою повітрям і забезпечували висушування при температурі сушки, встановленої на 50-60 °С, протягом 60-180 хв., при цьому частинки перевертали кожні 30 хв. Проводили статичну сушку до тих пір, доки вологість не становила менше 2 %, і здійснювали сухе гранулювання, додавали вказану в рецептурі кількість стеарату магнію і змішували в роторному змішувальному пристрої. Отримані змішані частинки в сукупності піддавали пресуванню і нанесенню оболонки з одержанням таблеток.

Таблиця 3

Інгредієнт	Порівняльний приклад 1	Порівняльний приклад 2	Порівняльний приклад 3	Порівняльний приклад 4	Порівняльний приклад 5
Кількість препарату (кг)	10,3	7,3	9,0	18,0	6,4
Сполука А	27,1	38,1	31,1	15,5	43,6
Лактоза	40,6	29,6	36,6	52,2	24,1
Мікрокристалічна целюлоза	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0
Зшитий полівінілпіролідон	8	8	8	8	8
Полівінілпіролідон	3,3	3,3	3,3	3,3	3,3
Стеарат магнію	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Всього	100	100	100	100	100
Змочувальний засіб	20 ваг. % водний розчин етанолу	безводний етанол	93,75 ваг. % водний розчин етанолу	93,75 ваг. % водний розчин етанолу	93,75 ваг. % водний розчин етанолу

Одиниця виміру: мас. %.

Експериментальний приклад 2. Експеримент на розчинення

Значення показника "Розчинення" таблеток з порівняльних прикладів 1-5 вимірювали відповідно до другого способу Узагальнених правил 0931 Китайської фармакопеї 2015 р. (том IV). Як середовище розчинення використовували 900 мл розчину хлористоводневої кислоти 0,1 моль/л і проводили випробування "Розчинення" за швидкості обертання лопатевої мішалки 50 г/хв при 37±0,5 °С. Результати показують, що показник "Розчинення" сполуки А в таблетках із порівняльних прикладів 1-5, одержаних за допомогою способу статичної сушки, був значно нижчим, ніж показник "Розчинення" таблеток з таким же рецептурним складом із прикладів, що проводяться за допомогою способів динамічної сушки. Результати експериментів на розчинення показані в таблиці 4, і діаграми порівняння кривих розчинення показані на фігурах 1-5.

Таблиця 4

Час (хв.)	Значення показника "Розчинення" (%)				
	Порівняльний приклад 1	Порівняльний приклад 2	Порівняльний приклад 3	Порівняльний приклад 4	Порівняльний приклад 5
15	36,6	44,8	47,2	51,4	32,5
30	68,4	82,3	83,1	86,3	61,7

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Спосіб одержання фармацевтичної композиції, яка містить активний інгредієнт, що являє собою (R,E)-N-(4-(3-хлор-4-(піридин-2-ілметокси)феніламіно)-3-ціано-7-етоксихінолін-6-іл)-3-(1-метилпіролідиніл-2-іл)акриламід або його фармакологічно прийнятну сіль, де спосіб включає стадії змішування активного інгредієнта, змочувального засобу зі щонайменше однією фармацевтичною допоміжною речовиною, необов'язково вибраною з розпушувача,

наповнювача, зв'язувальної речовини або змащувальної речовини, гранулювання, забезпечення динамічного сушіння і необов'язково спресовування в таблетки або наповнення капсул після змішування зі змащувальною речовиною.

2. Спосіб за п. 1, де змочувальний засіб являє собою щонайменше одне, вибране з етанолу, метанолу, ацетону, ізопропанолу й води.

3. Спосіб за п. 1 або 2, де змочувальний засіб являє собою щонайменше одне, вибране з етанолу, метанолу й води.

4. Спосіб за п. 1 або 2, де розпушувач вибраний із групи, яка складається з низькозаміщеної гідроксипропілцелюлози, зшитого натрійкарбоксиметилцелюлози, натрійкарбоксиметилкрохмалю і зшитого полівінілпіролідону, при цьому вміст розпушувача становить переважно 2-20 % в перерахунку на загальну вагу композиції.

5. Спосіб за п. 1 або 2, де наповнювач вибраний із групи, яка складається з мікрокристалічної целюлози, гідрофосфату кальцію, маніту, попередньо желатинованого крохмалю й лактози, при цьому вміст наповнювача становить переважно 5-80 % в перерахунку на загальну вагу композиції.

6. Спосіб за п. 1 або 2, де зв'язувальна речовина переважно вибрана із групи, яка складається з гідроксипропілметилцелюлози, гідроксипропілцелюлози, натрійкарбоксиметилцелюлози, полівінілпіролідону й метилцелюлози, при цьому вміст зв'язувальної речовини переважно становить 0,5-15 % в перерахунку на загальну вагу композиції.

7. Спосіб за п. 1 або 2, де змащувальна речовина вибрана з групи, яка складається з тальку, стеарату магнію, стеарату цинку, гліцерилбегенату, лаурилсульфату натрію, гідрогенізованої рослинної олії й колоїдного діоксиду кремнію, при цьому вміст змащувальної речовини становить переважно 0,5-5 % в перерахунку на загальну вагу композиції.

8. Спосіб за п. 1 або 2, де за спосіб гранулювання прийнятий спосіб гранулювання з високою швидкістю зсуву або спосіб гранулювання за допомогою розпилення в псевдозрідженому шарі.

9. Спосіб за п. 1 або 2, де фармакологічно прийнятна сіль являє собою малеат.

10. Спосіб за п. 9, де фармакологічно прийнятна сіль являє собою дималеат.

11. Спосіб за п. 1 або 2, де вміст активного інгредієнта становить 5-70 % у перерахунку на загальну вагу композиції.

12. Спосіб за п. 11, де вміст активного інгредієнта становить 10-50 % у перерахунку на загальну вагу композиції.

13. Спосіб за п. 1 або 2, де фармацевтична композиція містить:

1) 2-20 ваг. % розпушувача, при цьому розпушувач являє собою зшитий полівінілпіролідон;

2) 5-80 ваг. % наповнювача, при цьому наповнювач вибраний зі щонайменше однієї з лактози та мікрокристалічної целюлози;

3) 0,5-15 ваг. % зв'язувальної речовини, при цьому зв'язувальна речовина вибрана зі щонайменше одного з полівінілпіролідону, гідроксипропілметилцелюлози й гідроксипропілцелюлози;

4) 0,5-5 ваг. % змащувальної речовини, при цьому змащувальна речовина вибрана зі щонайменше одного зі стеарату магнію і тальку.

14. Спосіб за п. 1 або 2, де за умов середовища, що являє собою розчин хлористоводневої кислоти 0,1 моль/л, показник "Розчинення" (%) активного інгредієнта в фармацевтичній композиції досягає 85 % або вище за 30 хвилин.

15. Спосіб за п. 1 або 2, де за умов середовища, що являє собою розчин хлористоводневої кислоти 0,1 моль/л, показник "Розчинення" (%) активного інгредієнта в фармацевтичній композиції досягає 90 % або вище.

16. Спосіб за п. 1 або 2, який включає:

а) змішування активного інгредієнта, що являє собою (R,E)-N-(4-(3-хлор-4-(піридин-2-ілметокси)феніламіно)-3-ціано-7-етоксихінолін-6-іл)-3-(1-метилпіролідиніл-2-іл)акриламід або його фармакологічно прийнятну сіль, зі щонайменше однією фармацевтичною допоміжною речовиною, необов'язково вибраною з розпушувача, наповнювача, зв'язувальної речовини або змащувальної речовини;

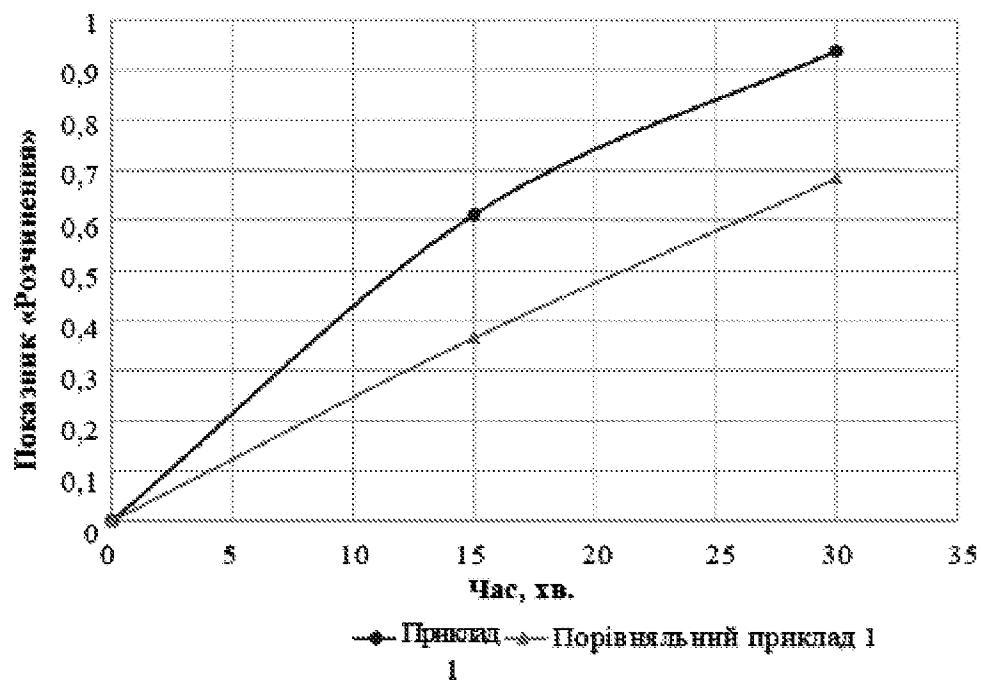
б) додавання змочувального засобу для вологого гранулювання;

с) забезпечення сушіння в псевдозрідженому шарі;

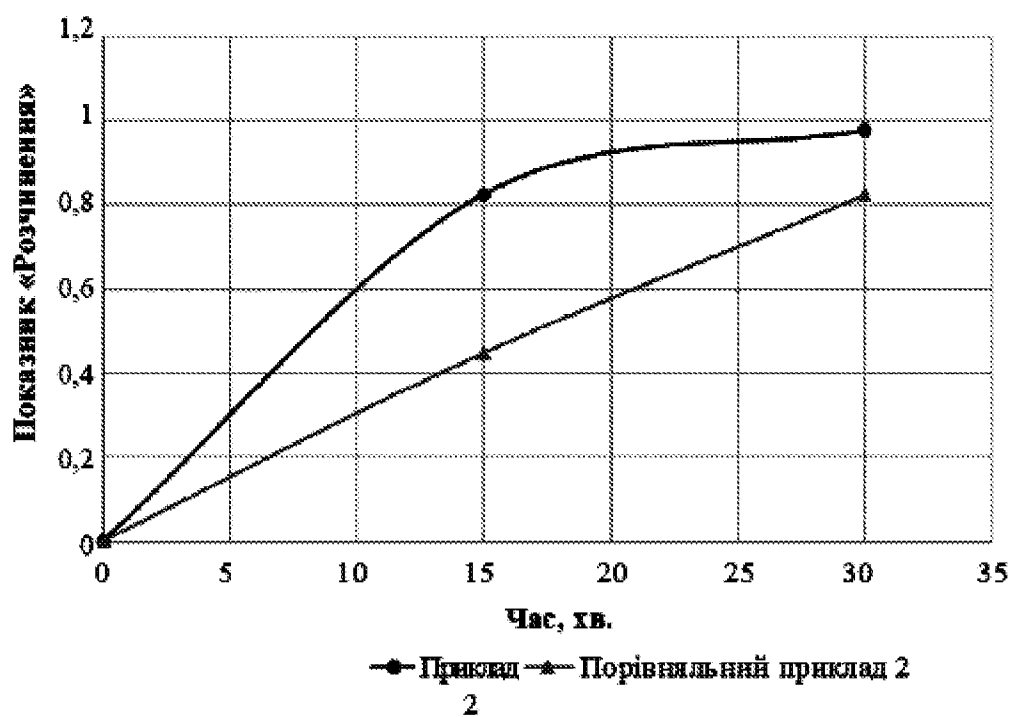
д) додавання змащувальної речовини і спресовування в таблетки або наповнення капсул після змішування.

17. Застосування фармацевтичної композиції, одержаної за допомогою способу за будь-яким із пп. 1-16, для одержання лікарського засобу, призначеного для лікування раку.

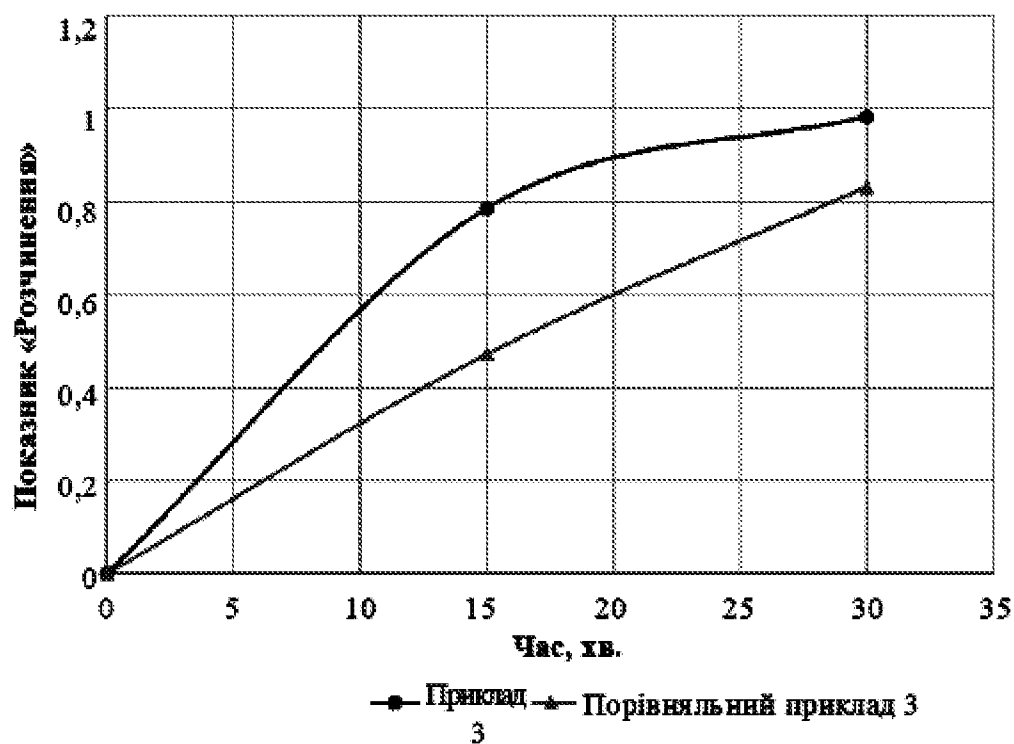
18. Застосування за п. 17, де рак являє собою рак шлунка, рак легені або рак молочної залози.



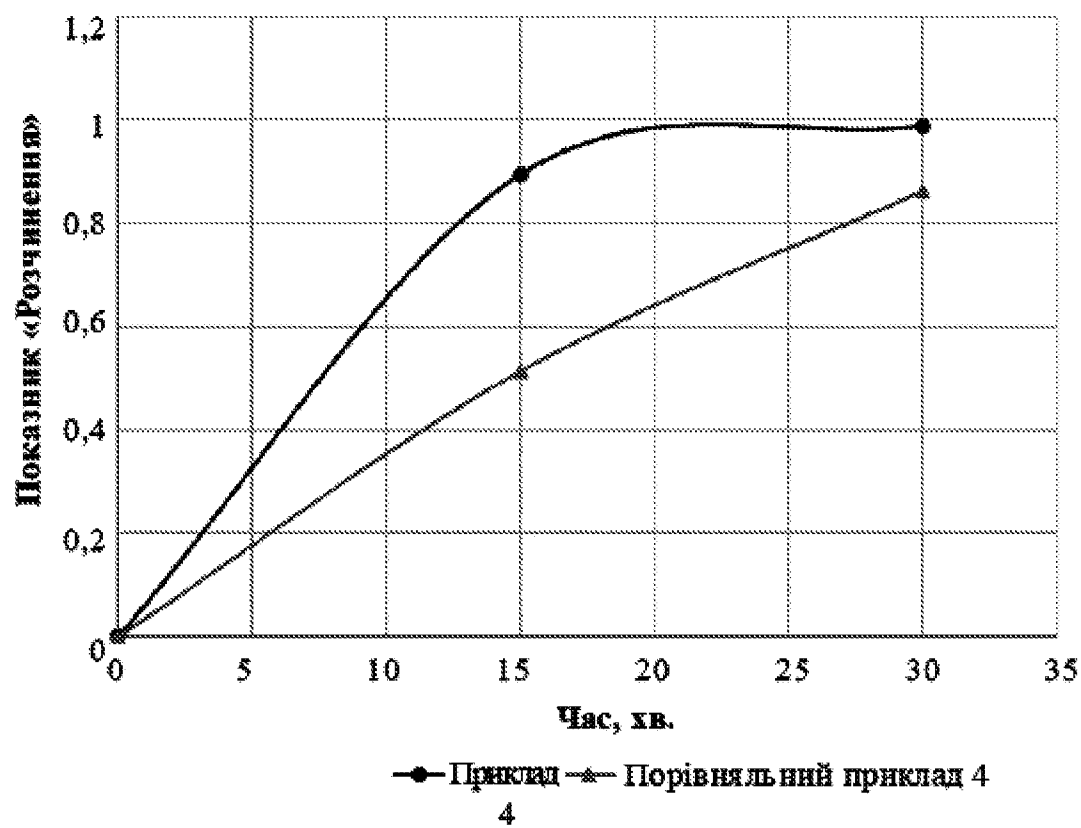
Фіг. 1



Фіг. 2



Фіг. 3



Фіг. 4

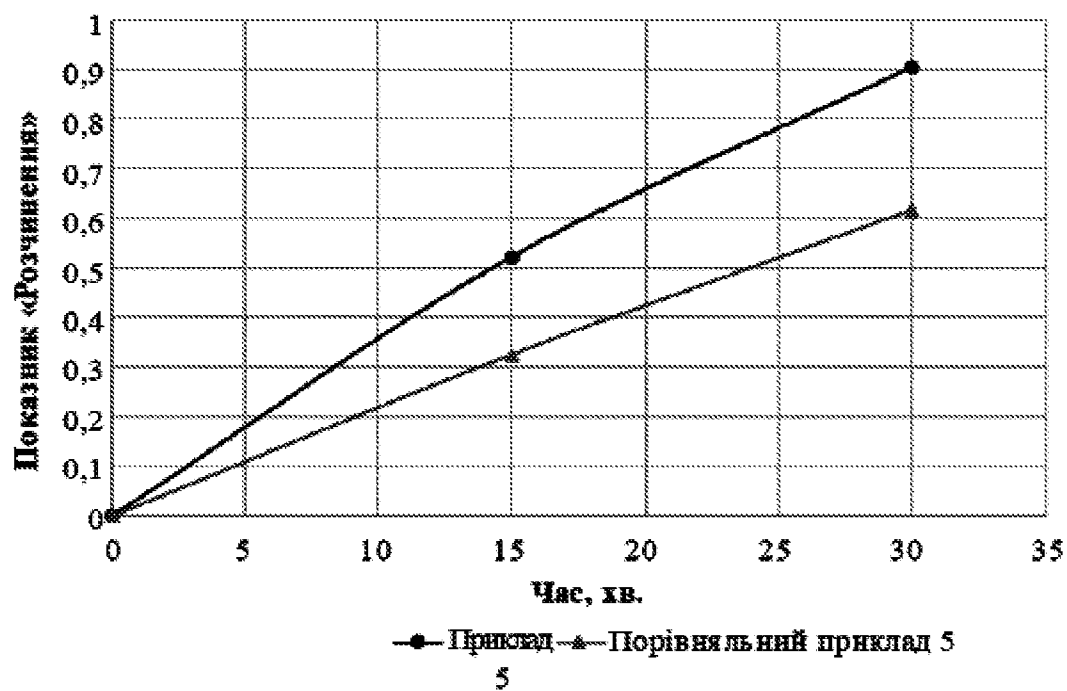


Fig. 5