



(19) **UA** (11) **76 325** (13) **C2**
(51)МПК

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 20040907788, 24.02.2003

(24) Дата начала действия патента: 17.07.2006

(30) Приоритет: 26.02.2002 GB 0204392.5
30.05.2002 GB 0212462.6
11.06.2002 GB 0213267.8

(46) Дата публикации: 17.07.2006A61K 31/537
20060101CFI20060310VNUA A61K
47/38 20060101CLI20060310VNUA

(86) Заявка PCT:
PCT/GB03/00803, 20030224

(72) Изобретатель:

Геллерт Пол Ричард, GB,
Паркер Майкл Дэвис, GB,
де Матас Марсель, GB

(73) Патентовладелец:

АСТРАЗЕНЕКА АБ, SE

(54) ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ ИРЕССИ, СОДЕРЖАЩИЙ ВОДОРАСТВОРИМОЕ ПРОИЗВОДНОЕ
ЦЕЛЛЮЛОЗЫ (ВАРИАНТЫ), И СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ

(57) Реферат:

Изобретение относится к фармацевтике, в частности к фармацевтическим композициям, которые содержат

4-(3'-хлор-4'-фторанилино)-7-метокси-6-(3-морфол инопропокси) хиназолин или его фармацевтически приемлемую соль (действующее вещество) и простой водорастворимый эфир целлюлозы или сложный эфир простого водорастворимого эфира целлюлозы. Простой водорастворимый эфир целлюлозы или сложный эфир простого водорастворимого эфира целлюлозы, которые

представлены в композиции, замедляют осаждение действующего вещества из раствора. Изобретение также относится к способу получения композиций.

Официальный бюлетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2006, N 7, 15.07.2006. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.



(19) **UA** (11) **76 325** (13) **C2**
(51) Int. Cl.

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: 20040907788, 24.02.2003

(24) Effective date for property rights: 17.07.2006

(30) Priority: 26.02.2002 GB 0204392.5
30.05.2002 GB 0212462.6
11.06.2002 GB 0213267.8

(46) Publication date: 17.07.2006A61K 31/537
20060101CFI20060310VHUA A61K
47/38 20060101CLI20060310VHUA

(86) PCT application:
PCT/GB03/00803, 20030224

(72) Inventor:

Gellert Paul Richard, GB,
Parker Michael Davis, GB,
de Matas Marcel, GB

(73) Proprietor:

ASTRAZENECA AB, SE

(54) **IRESSY, DRUG CONTAINING WATER-SOLUBLE CELLULOSE DERIVATIVE (VARIANTS) AND METHOD FOR ITS MANUFACTURE**

(57) Abstract:

A pharmaceutical composition comprising 4-(3'-chloro-4'-fluoroanilino)-7-niethoxy-6-(3-morpholino-propoxy)quinazoline or a pharmaceutically acceptable salt thereof (the Agent) and a water-soluble cellulose ether or an ester of a water-soluble cellulose ether. The water-soluble cellulose ether or ester of a water-soluble cellulose ether present in the composition

inhibits the rate of precipitation of the Agent from solution.

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2006, N 7, 15.07.2006. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.



(19) **UA** (11) **76 325** (13) **C2**
(51)МПК

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВІНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
20040907788, 24.02.2003

(24) Дата набуття чинності: 17.07.2006

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької
конвенції : 26.02.2002 GB 0204392.5
30.05.2002 GB 0212462.6
11.06.2002 GB 0213267.8

(46) Публікація відомостей про видачу патенту
(деклараційного патенту): 17.07.2006A61K
31/537 20060101CFI20060310VNUA
A61K 47/38
20060101CLI20060310VNUA

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки
відповідно до договору РСТ:
PCT/GB03/00803, 20030224

(72) Винахідник(и):
Геллерт Пол Річард, GB,
Паркер Майкл Девіс, GB,
де Матас Марсель, GB

(73) Власник(и):
АСТРАЗЕНЕКА АБ, SE

(54) ЛІКАРСЬКИЙ ПРЕПАРАТ ІРЕССИ, ЯКИЙ МІСТИТЬ ВОДОРОЗЧИННЕ ПОХІДНЕ ЦЕЛЮЛОЗИ (ВАРІАНТИ),
ТА СПОСІБ ЙОГО ОДЕРЖАННЯ

(57) Реферат:

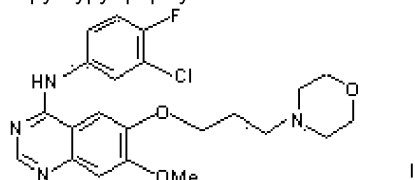
Винахід стосується фармацевтики, зокрема
фармацевтичних композицій, які містять
4-(3'-хлор-4'-фтораніліно)-7-метокси-6-(3-морфолін
опрокси)хіназолін або його фармацевтично
прийнятну сіль (засіб) і простий водорозчинний
ефір целюлози або складний ефір простого

водорозчинного ефіру целюлози. Простий
водорозчинний ефір целюлози або складний ефір
простого водорозчинного ефіру целюлози, які
представлені в композиції, інгібують швидкість
осадження засобу з розчину. Винахід також
стосується способу одержання композицій.

Опис винаходу

Даний винахід стосується фармацевтичних композицій, більш переважно пероральних фармацевтичних композицій, які містять 4-(3'-хлор-4'-фтораніліно)-7-метокси-6-(3-морфолінопропокси)хіназолін або його фармацевтично прийнятну сіль (далі позначається як "Засіб").

Засіб описаний у міжнародній заявці на патент WO 96/33980 (приклад 1) і є ефективним інгібітором сімейства ферментів тирозинкіназ рецептора епідермального фактора росту (EGFR), таких як erbB1. Засіб має структуру формули I



і зараз відомий як Іресса (зареєстрований товарний знак), гефітініб (прийняте в США найменування), кодовий номер ZD1839 і реєстраційний номер в Chemical Abstracts 184475-35-2.

Засіб має антипроліферативну дію, таку як протиракова дія, і, отже, є корисним у способах лікування проліферативних захворювань, таких як злоякісне новоутворення у людини або тварини. Засіб, як вважають, є корисним при лікуванні захворювань або медичних станів, опосередкованих тільки EGF (особливо erbB1) рецепторними тирозинкіназами або частково ними опосередкованими, переважно злоякісних новоутворень, таких як рак легень (зокрема недрібноклітинний рак легень), молочної залози, передміхурової залози, яєчників, прямої кишки, шлунково-кишкового тракту, головного мозку, голови й шиї, сечового міхура, підшлункової залози, стравоходу, шлунка, нирок, шкіри, жіночих статевих органів і щитовидної залози й при лікуванні ряду лейкозів, злоякісних новоутворень лімфоїдної тканини й солідних пухлин, таких як рак і саркоми. Останнім часом для засобу проводяться дослідження фази III для лікування недрібноклітинного раку легень.

Засоби є слабоосновною сполукою й має 2 основні групи з pK_a 5,3 й 7,2. Протонування й депротонування цих основних груп впливає на розчинність засобу у водному середовищі. Отже, розчинність засобу істотно залежить від значення pH. Наприклад, вільноосновна форма засобу розчиняється при pH 1 (необхідно 10-30мл водного розчинника для розчинення 1г засобу), але практично не розчиняється при значеннях pH вище 7, і при значеннях pH між 4 й 6 розчинність істотно знижується (необхідно 10000мл водного розчинника для розчинення 1г засобу при pH 6).

Сполуки, розчинність яких залежить від pH, особливо основні сполуки, можуть проявляти небажані фармакокінетичні властивості, такі як складності при їх абсорбції, можлива наявність низької або непостійної біодоступності для пацієнтів й у межах застосовуваних доз.

Фактором, який може впливати на абсорбцію лікарського засобу при пероральному введенні, є зміна значення pH, якій піддається лікарський засіб при його проходженні через ШКТ тракт. Звичайно лікарський засіб може всмоктуватися в багатьох різних ділянках ШКТ тракт після перорального введення, наприклад, у слизовій оболонці щік, шлунка, дванадцятипалої кишки, порожньої кишки, клубової кишки й ободової кишки. Значення pH може відрізнятися в кожній ділянці всмоктування, причому воно істотно відрізняється на ділянці від шлунка (pH 1-3,5) до тонкого кишечника (pH 4-8). Якщо розчинність лікарського засобу залежить від значення pH, то лікарський засіб може осаджуватися з розчину при проходженні через ШКТ тракт. Це може приводити до непостійності ступеня та/або швидкості всмоктування в межах застосовуваних доз і для різних пацієнтів, оскільки для всмоктування лікарський засіб повинен знаходитися в розчині.

Незважаючи на те, що засіб має хорошу розчинність у кислому середовищі шлунка, однак він по суті не всмоктується в цій ділянці. Вважають, що ділянка найвищого характерного всмоктування для засобу знаходиться у верхніх відділах кишечника. Однак у цій ділянці шлунково-кишкового тракту значення pH відносно вище в порівнянні зі шлунком і засіб має меншу розчинність при підвищених значеннях pH. У результаті цього засіб схильний до осадження з розчину при переході з кислого середовища шлунка в середовище верхніх відділів шлунково-кишкового тракту з підвищеними значеннями pH (такого, як верхній відділ кишечника), що призводить до зменшення та/або непостійного всмоктування засобу. Крім того, у зв'язку з істотною чутливістю засобу до значень pH, навіть незначні зміни місцевого значення pH можуть значно впливати на його фармакокінетичний профіль. Значення pH шлунково-кишкового тракту також можуть змінюватися в результаті того, наприклад, чи знаходиться пацієнт у ситому чи в голодному стані й ступені спорожнювання шлунка. Поеднання pH-чутливості профілю розчинності засобу разом із відмінностями в значеннях pH в шлунково-кишковому тракті може призводити до значних відмінностей біодоступності засобу для різних пацієнтів та/або його концентрації в плазмі і можливо неоптимальної ефективності лікування для частини пацієнтів. Таким чином, існує потреба в поліпшенні фармакокінетичних властивостей засобу.

У патенті US 4,344,934 описана фармацевтична композиція, яка містить змочувані суміші погано розчинного у воді лікарського засобу й водорозчинний полімер, який призначений для забезпечення поліпшеної біодоступності.

В GB 2,306,885 описана композиція для місцевого введення, яка містить лікарський засіб із залежною від pH розчинністю, де композиція стає перенасиченою лікарським засобом при нанесенні композиції на шкіру в результаті зміни значення pH. Композиції необов'язково містять засіб проти утворення центрів кристалізації для інгібування осадження лікарського засобу з композиції.

Usui й ін. (Int. J. Pharmaceutics 154 (1997) 59-66) виявили, що певні водорозчинні полімери інгібують осадження конкретної сполуки, RS-8359, з перенасичених водних метанольних розчинів.

Loftsson й ін. (Int. J. Pharmaceutics 127 (1996) 293-296) описали дію водорозчинних полімерів на розчинність лікарських засобів сполук ацетазоламід, гідрокортизону, празепаму й сульфаметоксазолу.

Нами несподівано було виявлено, що швидкість, з якою засіб осаджується з розчину, при підвищенні значення рН розчину від значення, подібного до значення рН у шлунку, до виявленого у верхньому шлунково-кишковому тракті (такому як верхній відділ кишечника), істотно зменшується, якщо засіб приготовлений або вводиться разом з певними ексципієнтами. Це, як вважають, забезпечує поліпшені фармакокінетичні властивості, наприклад, підвищену абсорбцію та/або біодоступність і може зменшувати відмінності біодоступності засобу для різних пацієнтів та/або його концентрації в плазмі, тому що засіб залишається в розчині більш тривало в ділянці шлунково-кишкового тракту з найвищими швидкостями характерного всмоктування для засобу.

Відповідно до першого варіанта здійснення даного винаходу, забезпечується фармацевтична композиція, яка містить засіб і простий водорозчинний ефір целюлози або складний ефір простого водорозчинного ефіру целюлози.

Відповідно до іншого варіанта здійснення даного винаходу, забезпечується фармацевтична композиція, яка містить засіб і простий водорозчинний ефір целюлози.

Відповідно до іншого варіанта здійснення даного винаходу, забезпечується фармацевтична композиція, яка містить засіб і складний ефір простого водорозчинного ефіру целюлози.

Під "простим ефіром целюлози" мається на увазі простий ефір, утворений шляхом перетворення однієї або більше гідроксильних груп, які знаходяться на одній або більше ангідроглюкозній повторюваній ланці полімеру целюлози, забезпечуючи одну або більше ефірних зв'язувальних груп на полімері целюлози. Наприклад, придатні ефірні зв'язувальні групи, які можуть знаходитися на ангідроглюкозних повторюваних ланках полімеру целюлози, включають C₁-C₄-алкіл, необов'язково заміщений одним або більше замісником(ами), вибраними з гідрокси, карбокси, C₁-C₄-алкокси й гідроксиC₁-C₄-алкокси. Більше переважні ефірні зв'язувальні групи включають, наприклад, C₁-C₄-алкіл, такий як метил або етил; гідроксиC₁-C₄-алкіл, такий як 2-гідроксietил, 2-гідроксипропіл або 3-гідроксипропіл; C₁-C₄-алкоксиC₁-C₄-алкіл, такий як 2-метоксietил, 3-метоксипропіл, 2-метоксипропіл або 2-етоксietил; гідроксиC₁-C₄-алкоксиC₁-C₄-алкіл, такий як 2-(2-гідроксietокси)етил або 2-(2-гідроксипропокси)пропіл; карбоксиC₁-C₄-алкіл, такий як карбоксиметил; або групи формули H-[O-C₁-C₄-алкіл]_m, де m=1-5, наприклад 1, 2 або 3, такі як H-[O-CH(CH₃)CH₂]_m або H-[O-CH₂CH₂]_m. Для запобігання будь-якої невизначеності, термін "ефір-зв'язувальні групи" стосується однієї або більше вищевказаних груп, зв'язаних з полімером целюлози за допомогою атома кисню. Наприклад, якщо ефірна зв'язувальна група являє собою метил, то одна або більше гідроксильних груп ангідроглюкозних повторюваних ланок перетворені в метокси.

Простий водорозчинний ефір целюлози може нести однакові ефірні зв'язувальні групи, приклад метильні групи, як у випадку метилцелюлози. Альтернативно, простий водорозчинний ефір целюлози може нести багато різних ефір-зв'язувальних груп. Наприклад, гідроксипропілметилцелюлоза стосується целюлози, яка несе як метильну, так і гідроксипропілну (наприклад, 2-гідроксипропілну) ефірні зв'язувальні групи.

Під "водорозчинним простим ефіром целюлози" розуміють прості ефіри целюлози, які розчиняються або диспергуються у воді, утворюючи колоїдний розчин або дисперсію при температурі нижче 30°C (наприклад, від 10 до 20°C). Як правило, водорозчинні прості ефіри целюлози мають розчинність у воді принаймні 20мг/мл, підходяще принаймні 30мг/мл при температурі від 10 до 20°C (де розчинність визначається в незабуференій дистильованій воді). Підходящими водорозчинними простими ефірами целюлози є ті, які перераховані в "Довіднику фармацевтичних наповнювачів", 3-є видання Американського фармацевтичного товариства (Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3rd Edition American Pharmaceutical Association), наприклад, метилцелюлоза, гідроксietилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, гідроксибутилметилцелюлоза, гідроксietилетилцелюлоза, водорозчинна сіль карбоксиметилцелюлози (наприклад, карбоксиметилцелюлоза натрію) і водорозчинна сіль карбоксиметилгідроксietилцелюлози (наприклад, карбоксиметилгідроксietилцелюлоза натрію). Більш переважно підходящий простий водорозчинний ефір целюлози вибраний, наприклад, з гідроксietилцелюлози, гідроксипропілцелюлози, гідроксипропілметилцелюлози й водорозчинної солі карбоксиметилцелюлози (наприклад, карбоксиметилцелюлоза натрію).

В одному варіанті здійснення даного винаходу, простий водорозчинний ефір целюлози являє собою гідроксипропілметилцелюлозу (HPMC). Як було вказано тут вище, основний ланцюг целюлозного полімеру HPMC несе як метокси-, так і гідроксипропокси (переважно 2-гідроксипропокси) групи. Можуть застосовуватися багато класів HPMC, наприклад, з динамічною в'язкістю <60сП, такою як від 2 до 18, прийнятно від 5 до 7сП, де динамічну в'язкість визначали в 2% мас./об., водному розчині HPMC при 20°C. Прийнятно HPMC має ступінь заміщення від 10 до 35% (прийнятно від 25 до 35%) метоксильними групами й 3-30% (прийнятно від 5 до 15%) гідроксипропокси групами. Якщо спеціально не вказано інакше, термін "% ступеня заміщення", який застосовується у винаході, стосується середнього значення % по вазі метокси й гідроксипропокси груп, виходячи із сухої ваги водорозчинного простого ефіру целюлози (наприклад HPMC). Переважні класи HPMC включають 2910, 1828, 2208 й 2906 (де перші дві цифри стосуються середнього значення ступеня метокси заміщення й другі дві цифри стосуються середнього значення ступеня гідроксипропокси заміщення), як описано в ["Довіднику фармацевтичних наповнювачів", 3-є видання, 2000, Американського фармацевтичного товариства, стор.252]. Більш переважні вищеописані види HPMC з динамічною в'язкістю від 2 до 18сП (наприклад, від 5 до 7сП).

Найбільш переважно НРМС являє собою клас 2910 з динамічною в'язкістю від 5 до 7сП, де динамічну в'язкість визначали в 2% мас./об., водному розчині НРМС при 20°C.

Якщо спеціально не вказано інакше, термін динамічна в'язкість, який застосовується в даному винаході, стосується в'язкості, виміряної при температурі, наведеної в лапках, використовуючи підходящий пристрій, такий як віскозиметр Брукфілда, обладнаний #2 веретеном і при швидкості обертання 60об./хв.

В іншому варіанті здійснення даного винаходу простий водорозчинний ефір целюлози не являє собою гідроксипропілметилцелюлозу.

В подальшому варіанті здійснення даного винаходу простий водорозчинний ефір целюлози вибраний з гідроксіетилцелюлози й гідроксипропілцелюлози. Якщо простий водорозчинний ефір целюлози являє собою гідроксипропілцелюлозу, то ступінь заміщення прийнятно становить більше ніж 16%, наприклад від 20 до 40%. Прийнятно гідроксипропілцелюлоза має динамічну в'язкість від 100 до 600сП (наприклад, від 150 до 450сП), де в'язкість визначали в 2% мас./об., водному розчині гідроксипропілцелюлози при 25 °С. Альтернативно, гідроксипропілцелюлоза може мати ступінь заміщення приблизно від 5 до приблизно 16% гідроксипропоксигrup.

Такі гідроксипропілцелюлози комерційно доступні як "низькозаміщена" гідроксипропілцелюлоза. Незважаючи на те, що низькозаміщена гідроксипропілцелюлоза часто описано як нерозчинна у воді, нами несподівано було виявлено, що низькозаміщена гідроксипропілцелюлоза є достатньо гідрофільною для запобігання осадження засобу з розчину, і для цілей даного винаходу низькозаміщена гідроксипропілцелюлоза береться до уваги як простий водорозчинний ефір целюлози. Якщо простий ефір целюлози являє собою гідроксіетилцелюлозу, то прийнятно є водорозчинна гідроксіетилцелюлоза з молекулярною масою, наприклад, 150,000-350,000, такою як приблизно 220,000-270,000. Загалом, підходящими водорозчинними гідроксіетилцелюлозами є ті, які мають динамічну в'язкість від 50 до 250сП, таку як 80-125сП, де в'язкість визначали в 2% мас./об., водному розчині гідроксіетилцелюлози при 25°C. Прийнятно гідроксіетилцелюлоза має ступінь заміщення приблизно від 0,8 до 2,5, таку як від 0,8 до 1,5, наприклад, приблизно 1, де ступінь заміщення тут стосується середнього числа гідроксіетильних груп в ангідроглюкозному кільці целюлози.

В подальшому варіанті здійснення простий водорозчинний ефір целюлози являє собою метилцелюлозу, зокрема метилцелюлозу з низькою в'язкістю, наприклад, з динамічною в'язкістю від 5 до 100сП, такою як 10-25сП (25 мас./об., розчину у воді при 20°C, виміряною за допомогою, наприклад, віскозиметра Ubbelohde відповідно до ASTM D2363). Прийнятно метилцелюлоза має ступінь заміщення від 1 до 2, наприклад, від 1,64 до 1,92, таку як приблизно 1,8, де ступінь заміщення тут стосується середнього числа метокси груп в ангідроглюкозному кільці целюлози. Прийнятно метилцелюлоза має молекулярну масу приблизно 10,000-50,000, наприклад 10,000-35,000. Підходящі метилцелюлози є комерційно доступними, наприклад, під торговельним найменуванням Methocel, такі як MethocelA й MethocelMC від Dow Inc.

В іншому варіанті здійснення даного винаходу простий водорозчинний ефір целюлози являє собою водорозчинну сіль лужного металу карбоксиметилцелюлози, зокрема карбоксиметилцелюлозу натрію. Підходящою водорозчинною сіллю лужного металу карбоксиметилцелюлози є сіль із середнім значенням ступеня заміщення приблизно 0,7-1,2, наприклад, від 0,8 до 0,95, де ступінь заміщення тут стосується середнього числа карбоксиметильних груп в ангідроглюкозному кільці целюлози. У цілому, водорозчинна сіль лужного металу карбоксиметилцелюлози має низьку в'язкість, прийнятно динамічну в'язкість приблизно 10-2500сП, наприклад від 10 до 1500сП, таку як від 10-15сП або 900-1500сП, де в'язкість вимірювали в 1% мас./об., водному розчині карбоксиметилцелюлози при 25°C.

Під "складним ефіром простого водорозчинного ефіру целюлози", який застосовується в даному винаході, розуміють складний ефір, утворений між однією або більше гідроксильною(ими) групою(ами), які знаходяться у простому водорозчинному ефірі целюлози, і однією або більше підходящою(их) органічною(их) кислотою(т) або їх реакціоноздатними похідними, утворюючи в такий спосіб складноефірні зв'язувальні групи в простому водорозчинному ефірі целюлози. Підходящими простими водорозчинними ефірами целюлози є ті, які зазначені вище. Підходящими органічними кислотами є органічні карбонові кислоти, які можуть бути аліфатичними або ароматичними карбоновими кислотами. Підходящі аліфатичні карбонові кислоти можуть бути ациклічними (розгалуженими або нерозгалуженими) або циклічними й можуть бути насиченими або ненасиченими.

Переважними ациклічними аліфатичними карбоновими кислотами є ті, які містять від 2 до 8 атомів вуглецю, такі, які містять від 2 до 5 атомів вуглецю. Прикладами підходящих насичених ациклічних аліфатичних карбонових кислот є оцтова кислота, пропіонова кислота, масляна кислота або валеріанова кислота. Ациклічна аліфатична кислота може бути необов'язково заміщеною однією або більше групами (наприклад, 1, 2 або 3), які можуть бути однаковими або різними, вибраними з карбокси й гідрокси. Підходящі заміщені ациклічні аліфатичні карбонові кислоти включають, наприклад, ациклічні аліфатичні дикарбонові кислоти, такі як маленова, янтарна, глутарова, фумарова або малеїнова кислота; ациклічні аліфатичні гідроксизаміщені карбонові кислоти, наприклад, гліколева або молочна кислота; і ациклічні аліфатичні гідроксизаміщені ди- або трикарбонові кислоти, наприклад, тартронова, яблучна, винна або лимонна кислота.

Підходящими ароматичними карбоновими кислотами є арильні карбонові кислоти, які містять аж до 14 атомів вуглецю. Підходящі арильні карбонові кислоти містять арильну групу, наприклад, фенільну або нафтильну групу, яка несе одну або більше карбоксильних груп (наприклад 1, 2 або 3 карбоксильних груп). Арильна група необов'язково заміщена однією або більше групами (наприклад 1, 2 або 3), які можуть бути однаковими або різними, вибраними з гідрокси, C₁-C₄-алкокси (наприклад метокси) і сульфонілу. Підходящі приклади арильних карбонових кислот включають фталеву, ізофталеву, терефталеву або тримелітову кислоту (1,2,4-бензолтрикарбовову кислоту).

Якщо органічна кислота несе більш ніж одну карбовову кислотну групу, підходяще тільки одна карбоксильна

група кислоти утворює складноефірний зв'язок із простим водорозчинним ефіром целюлози. Наприклад, у випадку сукцинату НРМС одна карбоксильна група кожної сукцинатної групи утворює складноефірний зв'язок із целюлозою, а інша карбоксильна група присутня у вигляді вільної кислоти. Якщо складний ефір простого водорозчинного ефіру целюлози містить вільні кислотні групи, такі як карбоксильні групи, то складний ефір може застосовуватися у вільно-кислотній формі або у вигляді його фармацевтично прийнятної солі, наприклад, натрієвої солі.

Як очевидно, складноефірні зв'язки в межах простого водорозчинного ефіру целюлози можуть утворюватися шляхом реакції целюлози або простого ефіру целюлози з підходящою органічною кислотою, як описано тут вище, або з реакційноздатним похідним органічної кислоти. Підходящі реакційноздатні похідні включають, наприклад, ангідрид карбонової кислоти, такий як фталевий ангідрид.

Складний водорозчинний ефір целюлози може нести однакові складноефірні зв'язувальні частини, наприклад, ацетатні групи, як у випадку ацетату НРМС. Альтернативно, складний ефір простого водорозчинного ефіру целюлози може нести багато різних складноефірних зв'язувальних частин (наприклад, 2 або більше частин, таких як, наприклад, сукцинатна й фталатна групи). Наприклад, ацетатсукцинат НРМС стосується змішаного складного ефіру НРМС, який несе як сукцинатну, так й ацетатну групи, і ацетатсукцинаттримелітат НРМС являє собою змішаний ефір НРМС, який несе ацетатну, сукцинатну й тримелітатну групи.

У переважному варіанті здійснення даного винаходу складний ефір простого водорозчинного ефіру целюлози являє собою складний ефір НРМС або гідроксипропілцелюлози (НРС), який несе одну або більше складноефірних груп, вибраних з ацетату, сукцинату, фталату, ізофталату, терефталату й тримелітату. Конкретними прикладами складних ефірів простих водорозчинних ефірів целюлози є, але не обмежуючись тільки ними, ацетат НРМС, сукцинат НРМС, ацетатсукцинат НРМС, фталат НРМС (комерційно доступний як, наприклад НР-55 й НР 55-S), тримелітат НРМС, ацетатфталат НРМС, ацетаттримелітат НРМС, ацетатфталат НРС, бутиратфталат НРС, ацетатфталат НРС, сукцинат й ацетаттримелітатсукцинат НРС. Більш переважно складний ефір простого водорозчинного ефіру целюлози вибраний з ацетатсукцинату НРМС (комерційно доступного як Aqoat від Shin-Etsu Chemical Co. наприклад Aqoat AS-LG).

В іншому варіанті здійснення винаходу, простий водорозчинний ефір целюлози або складний ефір простого водорозчинного ефіру целюлози вибраний з гідроксипропілцелюлози, НРМС, гідроксіетилцелюлози, метилцелюлози, водорозчинної солі лужного металу карбоксиметилцелюлози й складного ефіру НРМС або гідроксипропілцелюлози, який несе одну або більше складноефірних групи, вибраних з ацетату, сукцинату, фталату, ізофталату, терефталату й тримелітату. У цьому варіанті здійснення переважно прості водорозчинні ефіри целюлози та/або складні ефіри простих водорозчинних ефірів целюлози вибрані з гідроксипропілцелюлози, гідроксіетилцелюлози, метилцелюлози, карбоксиметилцелюлози натрію й ацетатсукцинату НРМС. Більш переважно, фармацевтична композиція згідно із даним винаходом містить засіб і простий водорозчинний ефір целюлози, вибраний з гідроксипропілцелюлози, гідроксіетилцелюлози, метилцелюлози й карбоксиметилцелюлози натрію. Переважно простий водорозчинний ефір целюлози являє собою гідроксипропілцелюлозу, більш переважно водорозчинна гідроксипропілцелюлоза має ступінь заміщення більш ніж 16%. Інший переважний підходящий простий водорозчинний ефір целюлози в цьому варіанті здійснення являє собою метилцелюлозу. Підходящими класами вищевказаних простих водорозчинних ефірів целюлози є ті, які описані вище.

Композиція відповідно до даного винаходу може містити один простий водорозчинний ефір целюлози або складний ефір простого водорозчинного ефіру целюлози або дві або більше такі сполуки.

Простий водорозчинний ефір целюлози, або складний ефір простого водорозчинного ефіру целюлози представлений у композиції в кількості, достатній для інгібування швидкості осадження засобу з кислого водного розчину, якщо значення рН вказаного розчину підвищується. Зокрема, простий водорозчинний ефір целюлози, або складний ефір простого водорозчинного ефіру целюлози представлений у композиції в кількості, достатній для інгібування швидкості осадження засобу з розчину в умовах in-vivo, оскільки засіб переходить із кислого середовища шлунка в ділянки з підвищеними значеннями рН шлунково-кишкового тракту, де, як вважають, засіб всмоктується, такі як верхні відділи кишечника. Прийнятно, вагове співвідношення засобу до простого водорозчинного ефіру целюлози, або складного ефіру простого водорозчинного ефіру целюлози становить від 50:1 до 1:5, наприклад, від 35:1 до 1:1, більш переважно від 40:1 до 2:1, ще більш переважно від 33:1 до 2:1, таке як від 33:1 до 10:1. В подальшому варіанті здійснення вагове співвідношення засобу до простого ефіру целюлози або його складного ефіру становить аж до 32:1, наприклад, від 32:1 до 1:1, більш переважно від 30:1 до 2:1, ще більш переважно від 25:1 до 3:1.

В іншому варіанті здійснення винаходу вагове співвідношення засобу до простого водорозчинного ефіру целюлози, або складного ефіру простого водорозчинного ефіру целюлози становить від 40:1 до 2,5:1, переважно від 30:1 до 3:1 і більш переважно від 5:1 до 3:1. Винахідники виявили, що, загалом, підвищення кількості простого ефіру целюлози або його складного ефіру, таким чином, що вагове співвідношення засобу до простого ефіру целюлози або його складного ефіру становить менше ніж приблизно 3:1 (наприклад 1:1), не викликає якого-небудь подальшого істотного зменшення швидкості осадження засобу, вище тих значень, які спостерігаються, коли вагове співвідношення становить приблизно 3:1.

Прийнятно композиція містить, наприклад, від 0,05 до 85%, переважно від 0,5 до 50%, більш переважно від 1 до 30%, особливо переважно від 0,5 до 20% і найбільш переважно від 1 до 10% по вазі, виходячи із загальної ваги композиції простих водорозчинних ефірів целюлози й складних ефірів простих водорозчинних ефірів целюлози.

Композиція може містити від 0,01мг до 1г засобу. Переважно композиція містить денну дозу засобу в

кількості, достатній для забезпечення бажаного терапевтичного сприятливого впливу. Підходящими кількостями засобу є, наприклад 10, 15, 25, 50, 75, 100, 125, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500 або 550мг, залежно від необхідної дози й конкретної форми фармацевтичної композиції. Відповідно до варіанта здійснення, композиція містить 100, 150, 250 або 500мг засобу, переважно 250мг засобу.

Засіб може застосовуватися у вигляді вільної основи або у вигляді фармацевтично прийнятної солі, такої як фармацевтично прийнятна моно- або ди-кислото-адитивна сіль, наприклад, з неорганічною або органічною кислотою, наприклад, соляною кислотою. В одному варіанті здійснення винаходу, засіб знаходиться у вигляді вільної основи, переважно в кристалічній вільно-основній формі. Очевидно, що термін "вільно-основна форма" стосується тих випадків, коли засіб не знаходиться у вигляді солі.

Звичайно засіб знаходиться в кількості в інтервалі від 1 до 99%, і прийнятно від 1 до 70%, наприклад, від 5 до 65% і більш переважно від 10 до 60% по вазі композиції.

В іншому варіанті здійснення даного винаходу композиція додатково містить змочувальний засіб.

В іншому варіанті здійснення даного винаходу композиція містить:

- (a) засіб;
- (b) змочувальний засіб; і
- (c) простий водорозчинний ефір целюлози.

Нами було виявлено, що сполучення змочувального засобу й простого водорозчинного ефіру целюлози, або складного ефіру простого водорозчинного ефіру целюлози, у композиції додатково зменшує швидкість осадження засобу з розчину при значеннях pH, подібних до виявлених в ділянках шлунково-кишкового тракту, у яких, як вважають, засіб всмоктується, таких як верхні відділи кишечника.

Підходящими змочувальними засобами є фармацевтично прийнятні поверхнево-активні матеріали, наприклад, фармацевтично прийнятні поверхнево-активні речовини, які можуть бути іоногенними або неіоногенними.

Підходящі фармацевтично прийнятні неіоногенні поверхнево-активні речовини включають, наприклад, поліетиленгліколи, складні ефіри й прості ефіри поліоксіетилену, наприклад, поліетоксильована рицинова олія (наприклад Cremophor EL), поліетоксильована гідрована рицинова олія, поліетоксильовані жирні кислоти, похідні рицинової олії, або поліетоксильовані жирні кислоти, похідні гідрованої рицинової олії; етоксильована стеаринова кислота, наприклад Solutol HS15; і співполімери етиленоксиду-пропіленоксиду, наприклад, блокспівполімери етиленоксиду-пропіленоксиду, такі як Pluronic або Tetronic сурфактанти.

Підходящі фармацевтично прийнятні іоногенні поверхнево-активні речовини можуть бути аніоногенними, катіоногенними або цвітеріоногенними. Підходящі аніоногенні поверхнево-активні речовини включають:

(i) солі жирних кислот, такі як алкіл- і арилсульфонати, сульфати або карбоксилати, такі як C₈-C₂₂-алкілсульфат, сульфонат або карбоксилат лужного металу, переважно C₈-C₂₀-алкілсульфат, сульфонат або карбоксилат лужного металу, наприклад, додецилсульфат натрію (лаурилсульфат натрію), міристат калію, лаурат натрію або лаурилсульфат натрію;

(ii) ді-алкілсульфосукцинати, переважно ді-C₄-C₁₂-алкілсульфосукцинати, переважно у вигляді солі лужного металу або лужноземельного металу, такої як сіль натрію, калію або кальцію, більш переважно натрієва сіль. Переважні приклади включають діоктилсульфосукцинат натрію, кальцію або калію (наприклад, Докузат натрію або Аеросол ОТ) або діамілсульфосукцинат натрію (Aerosol AY);

(iii) солі жовчних кислот, такі як солі дезоксихолевої кислоти, таурохолевої кислоти, або глікохалевої кислоти, переважно солі лужних металів жовчних кислот, наприклад, натрієва сіль жовчної кислоти, така як таурохолат натрію, дезоксихолат натрію або глікохолат натрію; і

(iv) аніоногенні дисперговані у воді похідні целюлози, такі як аніоногенні дисперговані у воді прості ефіри целюлози, наприклад, карбоксиметилцелюлоза і її солі.

Підходящі катіоногенні поверхнево-активні речовини включають, наприклад, четвертинні амонієві сполуки, такі як:

(i) алкіламонієві сполуки (наприклад C₈-C₂₂-алкіламонієві, переважно C₈-C₂₀-алкіламонієві сполуки, такі як галогеніди) включаючи, наприклад, хлорид лауриламонію;

(ii) алкілтриметиламонієві сполуки (наприклад C₈-C₂₂-алкілтриметиламонієві, переважно C₈-C₂₀-алкілтриметиламонієві сполуки, такі як галогеніди), наприклад, бромід цетилтриметиламонію (Цетрамід), бромід триметилтетрадециламонію (Міристамід) або бромід лаурилтриметиламонію (Лаурамід);

(iii) галогеніди бензалконію (такі як галогеніди C₈-C₂₀-алкілбензилдиметиламонію, переважно галогеніди C₈-C₁₈-алкілбензилдиметиламонію і їх суміші), наприклад, хлорид бензалконію; і

(iv) сполуки алкілпіридинію, такі як сполуки C₈-C₂₀-алкілпіридинію, наприклад, хлорид або бромід цетилпіридинію. Композиція може містити один змочувальний засіб або два або більше змочувальні засоби.

У варіанті здійснення змочувальний засіб являє собою фармацевтично прийнятну катіоногенну або аніоногенну поверхнево-активну речовину, наприклад четвертинну амонієву сполуку або C₈-C₂₂-алкілсульфат лужного металу. Винахідники виявили, що присутність катіоногенної або аніоногенної фармацевтично прийнятної поверхнево-активної речовини (переважно катіоногенної поверхнево-активної речовини) має несподівану синергетичну дію на зменшення швидкості осадження засобу в порівнянні із застосуванням простого водорозчинного ефіру целюлози або його складного ефіру окремо або поверхнево-активної речовини окремо.

В подальшому варіанті здійснення змочувальний засіб являє собою катіоногенну поверхнево-активну речовину, переважно четвертинну амонієву сполуку й більш переважно галогенід C₈-C₁₈-алкілбензилдиметиламонію, наприклад хлорид бензалконію.

В іншому варіанті здійснення змочувальний засіб вибраний з аніоногенної й неіоногенної

поверхнево-активної речовини або їх комбінації. Прийнятно у цьому варіанті здійснення змочувальний засіб являє собою аніоногенну поверхнево-активну речовину, переважно C_8 - C_{20} -алкілсульфат лужного металу, більш переважно додецилсульфат лужного металу. Ще більш переважно змочувальний засіб у цьому варіанті здійснення являє собою додецилсульфат натрію (лаурилсульфат натрію).

Змочувальний засіб може знаходитися в композиції відповідно до винаходу в концентрації нижче критичної концентрації міцелоутворення (ККМ) змочувального засобу. Винаходили виявили, що змочувальний засіб інгібує осадження засобу з розчину при значеннях рН, подібних до тих значень у шлунково-кишковому тракті, де всмоктується засіб (такому як верхні відділи кишечника). Це є несподіваним, оскільки змочувальний засіб знаходиться у концентрації нижче ККМ, необхідної для розчинення засобу шляхом утворення міцел.

ККМ для переважного змочувального засобу у водному середовищі швидко може бути визначена за допомогою стандартних методик, наприклад за допомогою планшетного способу Wilhelmy [див., наприклад S.A. Hagan, A.G.A. Coombes, M.C. Garnett, S.E. Dunn, M.C. Davies, L. Ilium й S.S. Davis, Langmuir 1996, 12, 2153-2161].

Підходяще вагове співвідношення засобу до змочувального засобу становить від 1:2 до 500:1, переважно від 1:1 до 300:1, більш переважно від 100:1 до 250:1 і ще більш переважно від 150:1 до 200:1.

Прийнятно композиція містить від 0,01 до 10%, наприклад від 0,05 до 5%, переважно від 0,1 до 1% і більш переважно від 0,1 до 0,5% по вазі змочувального засобу.

Підходящі прості водорозчинні ефіри целюлози й складні ефіри простих водорозчинних ефірів целюлози і їх кількостей для застосування в композиціях, описаних вище, які містять змочувальний засіб, визначено вище щодо першого аспекту здійснення винаходу.

Враховуючи викладене вище, переважна композиція відповідно до цього варіанта здійснення винаходу містить:

(а) від 1 до 99 (переважно від 10 до 98) частин засобу;

(b) від 0,01 до 10 (переважно від 0,05 до 5) частин змочувального засобу (переважно аніоногенної поверхнево-активної речовини, наприклад додецилсульфату натрію); і

(c) від 0,1 до 90 (переважно від 0,5 до 85) частин простого водорозчинного ефіру целюлози (переважно гідроксипропілметилцелюлози);

де всі частини являють собою вагові частини й сума частин (a)+(b)+(c)=100. Інша композиція відповідно до даного винаходу містить:

(а) від 60 до 99 (переважно від 70 до 85) частин засобу;

(b) від 0 до 10 (переважно від 0,05 до 5) частин змочувального засобу (переважно аніоногенної поверхнево-активної речовини (наприклад вибраної із C_8 - C_{20} -алкілсульфату лужного металу, переважно додецилсульфату натрію) або катіоногенної поверхнево-активної речовини (наприклад четвертинної амонієвої сполуки, такої як галогенід C_8 - C_{18} -алкілбензилдиметиламонію, наприклад хлорид бензалконію)); і

(c) від 0,1 до 40 (переважно від 0,5 до 30) частин простого водорозчинного ефіру целюлози, вибраного з гідроксипропілметилцелюлози, гідроксипропілцелюлози, гідроксіетилцелюлози, метилцелюлози й карбоксиметилцелюлози натрію (переважно вибраного з гідроксипропілцелюлози, гідроксіетилцелюлози, метилцелюлози й карбоксиметилцелюлози натрію й найбільш переважно водорозчинної гідроксипропілцелюлози);

де всі частини являють собою вагові частини й сума частин (a)+(b)+(c)=100; і якщо простий водорозчинний ефір целюлози являє собою НРМС, то вагове співвідношення засобу до НРМС становить 32:1 або менше (наприклад від 32:1 до 1:1, таке як від 30:1 до 2:1).

Простий водорозчинний ефір целюлози та/або складний ефір простого водорозчинного ефіру целюлози, які представлені в композиції відповідно до винаходу, можуть застосовуватися як, наприклад, наповнювачі, в'язучі, дезінтегратори або плівкові покриття, як, наприклад, описано нижче.

Необов'язково у фармацевтичну композицію відповідно до даного винаходу можуть включатися додаткові ексципієнти. Додаткові ексципієнти, які можуть входити до складу композиції, включають, наприклад, один або більше наповнювачів (розріджувачів), в'язучих, дезінтеграторів або змащувальних речовин.

Відповідно до подальшого варіанта здійснення винаходу, забезпечується фармацевтична композиція, яка містить засіб, простий водорозчинний ефір целюлози та/або складний ефір простого водорозчинного ефіру целюлози, змочувальний засіб й один або більше наповнювачів, в'язучих, дезінтеграторів або змащувальних речовин. В подальшому варіанті здійснення винаходу забезпечується тверда фармацевтична композиція для перорального введення, яка містить засіб, простий водорозчинний ефір целюлози та/або складний ефір простого водорозчинного ефіру целюлози, змочувальний засіб, один або більше наповнювачів, одне або більше в'язучих, один або більше дезінтеграторів й одну або більше змащувальних речовин.

Підходящі наповнювачі включають, наприклад, лактозу (яка може знаходитися в безводній або гідратованій формі, наприклад моногідрат лактози), цукор, крохмалі (наприклад кукурудзяний, пшеничний, маїсовий, картопляний), модифіковані крохмалі (наприклад як гідролізований крохмаль або прежелатинований крохмаль, який може бути термічно, механічно або хімічно модифікований), мікрокристалічні крохмалі, маніт, сорбіт, трегалоза, мальтоза, неорганічні солі (наприклад карбонат кальцію, карбонат магнію, діосновний фосфат кальцію (безводний/дигідратований), триосновний фосфат кальцію), целюлоза, похідні целюлози (наприклад мікрокристалічна целюлоза), сульфат кальцію, ксиліт і лактит.

Підходящі в'язучі включають, наприклад, полівінілпіролідон (наприклад повідон К25-32, переважно К29-32, де "значення К" являє собою інтервал середнього значення молекулярної ваги, отриманого з рівняння Fikentscher, описаного в ["Довіднику фармацевтичних наповнювачів", 3-є видання Американського фармацевтичного товариства, 2000, стор.433]), лактозу (яка може знаходитися в безводній або гідратованій

формі, наприклад моногідрат лактози), крохмалі, модифіковані крохмалі, цукри, аравійську камедь, трагакантову камедь, гуарову камедь, пектин, воскові в'язучі, мікрокристалічну целюлозу, метилцелюлозу, карбоксиметилцелюлозу і її солі (наприклад карбоксиметилцелюлозу натрію), гідроксипропілметилцелюлозу, гідроксietилцелюлозу, гідроксипропілцелюлозу, кополівідон, желатин й альгінати (наприклад альгінат натрію).

Підходящі дезінтегратори включають, наприклад, кроскармелозу натрію, кросповідон, полівінілпіролідон, натрієкрохмальгліколят, крохмалі, мікрокристалічну целюлозу карбоксиметилцелюлозу і її солі (наприклад карбоксиметилцелюлозу натрію або кальцію), гідроксипропілметилцелюлозу, гідроксипропілцелюлозу (переважно низькозаміщену гідроксипропілцелюлозу, тобто гідроксипропілцелюлозу, яка містить приблизно 5-16% по вазі гідроксипропокси груп) або альгінову кислоту.

Підходящі змащувальні речовини включають, наприклад, стеарат магнію, стеаринову кислоту, пальмітинову кислоту, стеарат кальцію, тальк, карнубський віск, гідровані рослинні олії, мінеральне масло, поліетиленгліколи, лаурилсульфат натрію й стеарилфумарат натрію.

Додаткові ексципієнти, які можуть бути додані, включають консерванти, стабілізатори, антиоксиданти, поліпшувачі плинності на основі діоксиду кремнію, антиадгезиви або засоби, які сприяють зісковзуванню таблеток з прес-форми (гліданти).

Інші підходящі наповнювачі, в'язучі, дезінтегратори, змащувальні речовини й додаткові ексципієнти, які можуть застосовуватися, описані в ["Довіднику фармацевтичних наповнювачів", 3-є видання (2000) Американського фармацевтичного товариства; "Теорії й практиці промислової фармакології" (The Theory й Practice of Industrial Pharmacy), 3-є видання, Lachman й ін., 1986; "Фармацевтичних лікарських форм: Таблетки" (Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets), том 1, 2-е видання, Lieberman, Hebert A., і ін., 1989; "Сучасній технології лікарських форм" (Modern Pharmaceutics), Banker, Gilbert й Rhodes, Christopher T, 3-є видання, 1995; і Remington's Pharmaceutical Sciences, 20-е видання, 2000].

Підходяще один або більше наповнювачів можуть знаходитися в кількості від 10 до 90% по вазі, наприклад від 30 до 50% по вазі.

Підходяще одне або більше в'язучих можуть знаходитися в кількості від 0,5 до 50% по вазі, наприклад від 0,5 до 10% по вазі.

Підходяще один або більше дезінтеграторів можуть знаходитися в кількості від 0,5 до 20%, наприклад від 1 до 10% по вазі.

Підходяще одна або більше змащувальних речовин можуть знаходитися в кількості від 0,1 до 5% по вазі, наприклад від 0,5 до 3% по вазі.

Також слід врахувати, що переважний ексципієнт може діяти і як в'язуче, і як наповнювач, або як в'язуче, наповнювач і дезінтегратор. Звичайно об'єднана кількість наповнювача, в'язучого і дезінтегратора становить, наприклад, 40-80% по вазі композиції.

В подальшому варіанті здійснення композиція відповідно до даного винаходу містить:

(a) від 10 до 80 частин засобу;

(b) від 0,05 до 5 частин змочувального засобу, вибраного з аніоногенної поверхнево-активної речовини (переважно додецилсульфату натрію);

(c) від 10 до 60 частин одного або більше наповнювачів, вибраних з лактози (переважно моногідрат лактози), маніту й мікрокристалічної целюлози;

(d) від 1 до 10 частин одного або більше дезінтеграторів, вибраних з карбоксиметилцелюлози натрію, карбоксиметилцелюлози кальцію, кроскармелози натрію, кросповідону й натрієкрохмальгліколяту;

(e) від 1 до 20 частин в'язучого, вибраного з полівінілпіролідону (переважно повідон (більш переважно K29-32) і гідроксипропілметилцелюлози (переважно класи, 1828, 2208, 2906 і більш переважно 2910, що мають динамічну в'язкість від 2 до 18сП, як описано вище); і (f) 0 до 3 частин змащувальної речовини (такої як стеарат магнію);

де всі частини являють собою вагові частини й сума частин (a)+(b)+(c)+(d)+(e)+(f)=100,

і де принаймні один з компонентів, вибраний з (d) або (e), містить простий водорозчинний ефір целюлози, вибраний з гідроксипропілметилцелюлози й карбоксиметилцелюлози натрію.

У цьому варіанті здійснення є переважним, коли компонент (e) композиції містить гідроксипропілметилцелюлозу.

Фармацевтичну композицію відповідно до даного винаходу підходяще готують як фізичну суміш, яка містить засіб і простий водорозчинний ефір целюлози або складний ефір простого водорозчинного ефіру целюлози. Альтернативно, засіб і простий водорозчинний ефір целюлози або складний ефір простого водорозчинного ефіру целюлози може вводитися пацієнтові окремо або одночасно. Якщо засіб і простий водорозчинний ефір целюлози або складний ефір простого водорозчинного ефіру целюлози вводять окремо, то компоненти композиції можуть вводитися в будь-якій послідовності, наприклад засіб, потім целюлоза або навпаки. Якщо застосовується окреме введення, то інтервал між введенням двох компонентів композиції повинен бути таким, щоб зберегти інгібуючу дію на осадження засобу. Звичайно введення в інтервалі менш ніж 20 хвилин, наприклад, менш ніж 10 хвилин буде достатнім. Загалом, однак, компоненти даної композиції вводяться в основному одночасно, підходяще у вигляді одиничної лікарської форми, яка містить всі компоненти композиції, такої як таблетка або капсула.

У переважному варіанті здійснення фармацевтична композиція за винаходом приготовлена у вигляді пероральної дозованої форми, наприклад, у вигляді порошкової суміші або рідкої лікарської форми, такої як розчин або суспензія в підходящому рідкому середовищі. У цілому, однак, фармацевтична композиція приготовлена у вигляді твердої дозованої форми, яка прийнятна для перорального введення, переважно твердої

одиночної дозованої форми, яка прийнятна для щоденного перорального введення. Прикладами прийнятних твердих дозованих форм є таблетка, пілюля, гранула або капсула.

Якщо фармацевтична композиція відповідно до винаходу представлена у вигляді твердої дозованої форми, такої як таблетка, пілюля або гранули, то тверда композиція необов'язково додатково містить підходяще покриття, наприклад плівкове покриття. Покриття може застосовуватися для забезпечення захисту, наприклад, від доступу вологості або розкладання під впливом світла, для фарбування лікарської форми, або для модифікації або контролю вивільнення засобу з лікарської форми.

Підходящі покриття, такі як плівкові покриття, які можуть наноситися на композицію відповідно до винаходу, містять плівкоутворювальний засіб, наприклад цукор або більш переважно плівкоутворювальний полімер. Підходящі цукрові покриття добре відомі й містять, наприклад, сахарозу або лактозу. Підходящі плівкоутворювальні засоби включають, наприклад, плівкоутворювальні полімери, такі як прості ефіри целюлози, складні ефіри й змішані прості ефіри й складні ефіри, включаючи складні ефіри простих водорозчинних ефірів целюлози, наприклад гідроксипропілметилцелюлоза, гідроксипропілетилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, метилцелюлоза, ацетатсукцинат гідроксипропілметилцелюлози або фталат гідроксипропілметилцелюлози; плівкоутворювальні акрилові полімери, наприклад співполімери метакрилат-метилметакрилат; і плівкоутворювальні вінілові полімери, наприклад полівінілові спирти або полівінілацетатфталат. Підходящий плівкоутворювальний полімер являє собою водорозчинний плівкоутворювальний полімер, переважно простий водорозчинний ефір целюлози, наприклад гідроксипропілметилцелюлозу (переважно гідроксипропілметилцелюлозу з динамічною в'язкістю від 2 до 18сП (виміряною в 2% мас./об., розчині при 20°C) і вибрану, наприклад, з класів 1828, 2208, 2906 й особливо 2910, як описано вище). Кількість застосовуваного плівкоутворювального засобу залежить від бажаних властивостей плівкового покриття. Як правило, плівкоутворювальний засіб знаходиться в кількості від 40 до 90% по вазі плівкового покриття, наприклад від 50 до 80% плівкового покриття. Плівкоутворювальний засіб звичайно знаходиться в кількості від 0,5 до 5%, підходяще від 1 до 3% по вазі лікарського препарату відповідно до винаходу.

Необов'язково плівкове покриття містить додаткові компоненти, такі як пластифікатор, барвники, допоміжні диспергуючі засоби й глушники. Пластифікатори можуть застосовуватися для поліпшення гнучкості й міцності плівки й адгезійних властивостей плівкового покриття. Підходящі пластифікатори включають, наприклад гліцерин, ацетильовані моногліцериди, цитратні складні ефіри (наприклад триетилцитрат), пропіленгліколь, поліетиленгліколь (наприклад поліетиленгліколь з молекулярною масою від 200 до 500, переважно 300), триацетин (триацетат гліцерину), тригліцериди (наприклад рицинова олія), або фталатні складні ефіри (наприклад діетилфталат). Як правило, пластифікатор, якщо він застосовується, знаходиться в кількості від 1 до 20%, наприклад 5-15% по вазі, виходячи з ваги плівкового покриття.

Підходящі глушники й барвники добре відомі й включають, наприклад, діоксид титану, оксиди заліза (III) (наприклад оксид заліза).

Підходящі допоміжні диспергувальні засоби включають, наприклад, тальк. У варіанті здійснення винаходу плівкове покриття містить

(i) від 50 до 100 (підходяще від 50 до 80 частин простого водорозчинного ефіру целюлози (підходяще гідроксипропілметилцелюлоза, переважно гідроксипропілметилцелюлоза з динамічною в'язкістю від 2 до 18сП (виміряною в 2% мас./об., розчині при 20°C), наприклад класи 2910, 1828, 2208 або 2906, як вказано вище, з динамічною в'язкістю від 5 до 7сП);

(ii) від 0 до 25 (переважно від 5 до 20) частин пластифікатора (підходяще поліетиленгліколь, переважно поліетиленгліколь із молекулярною масою від 200 до 500); і

(iii) від 0 до 50 (переважно від 0 до 30) частин у цілому глушників (підходяще діоксид титану), барвників (підходяще діоксид заліза) і допоміжних диспергувальних засобів; де всі частини являють собою вагові частини й сума частин (i)+(ii)+(iii)=100.

Покриття може містити, наприклад, 0,5-10% по вазі композиції, переважно 1-6%, і переважно 2-3%. Підходящі плівкові покриття є комерційно доступними у вигляді концентратів, які можуть бути розведені водою, і необов'язково простим ефіром целюлози, таким як НРМС і пластифікатором, таким як поліетиленгліколь, перед введенням у композицію. Такі концентрати включають покриття Opaspray від Colorcon, наприклад OpasprayBrown M-1-25092 й Opaspray Yellow M-1-22842.

У переважному варіанті здійснення винаходу фармацевтична композиція містить тверду фармацевтичну композицію (таку як таблетка, пілюля або гранула), яка містить:

(i) ядро, яке містить засіб; і

(ii) покриття, яке містить складний ефір простого водорозчинного ефіру целюлози або (переважно) простий водорозчинний ефір целюлози.

У цьому варіанті здійснення підходящі прості водорозчинні ефіри целюлози є такими, як описано вище, переважно гідроксипропілметилцелюлоза (переважно класи, 1828, 2208, 2906 й особливо 2910, що має динамічну в'язкість від 2 до 18сП). Підходящі складні ефіри простих водорозчинних ефірів для застосування в цьому варіанті здійснення є такими, як описано вище щодо першого варіанта здійснення даного винаходу. Підходяще покриття наносять у вигляді плівкового покриття, як описано в даному винаході. Ядро, яке містить засіб, може містити будь-яку з композицій, описаних тут вище, які містять простий водорозчинний ефір целюлози або складний ефір простого водорозчинного ефіру целюлози (і необов'язково інші додаткові ексципієнти, як описано тут вище). Альтернативно, ядро може містити засіб без простого водорозчинного ефіру целюлози або складного ефіру простого водорозчинного ефіру целюлози. Таким чином, у цьому варіанті здійснення винаходу простий водорозчинний ефір целюлози, або складний ефір простого водорозчинного ефіру целюлози повністю

може знаходитися в покритті. Альтернативно, простий(і) водорозчинний(і) ефір(и) целюлози або складний ефір простого водорозчинного ефіру целюлози можуть знаходитися як у ядрі, так й у покритті.

В подальшому варіанті здійснення даного винаходу забезпечується тверда фармацевтична композиція (така як таблетка, пілюля або гранула), яка містить (і) ядро, яке містить засіб; і (ii) покриття (переважно плівкове покриття), де простий водорозчинний ефір целюлози та/або складний ефір простого водорозчинного ефіру целюлози знаходяться принаймні в ядрі або покритті. У цьому варіанті здійснення простий водорозчинний ефір целюлози, або складний ефір простого водорозчинного ефіру целюлози може знаходитися повністю в покритті, повністю в ядрі або може знаходитися як у ядрі, так і покритті.

В іншому переважному варіанті здійснення композиція відповідно до даного винаходу являє собою таблетку, пігулку або гранулу, яка підходить для перорального введення, що містить ядро, покрите плівковим покриттям, де ядро містить:

від 45 до 55% засобу (переважно у вигляді вільної основи);

від 25 до 40% лактози (переважно моногідрату лактози);

від 5 до 15% мікрокристалічної целюлози;

від 2 до 6% дезінтегратора (переважно кроскармелози натрію);

від 1 до 5% повідону (переважно K29-32);

від 0,05 до 1% (переважно 0,1 до 0,5%) додецилсульфату натрію; і

від 0,1 до 4% змащувальної речовини (переважно стеарату магнію);

і де плівкове покриття містить:

від 0,5 до 3% простого водорозчинного ефіру целюлози (переважно гідроксипропілметилцелюлози, більш переважно клас 2910, з динамічною в'язкістю від 5 до 7сП);

від 0 до 0,5% (переважно від 0,05 до 0,5%) пластифікатора (переважно поліетиленгліколю, більш переважно поліетиленгліколю з молекулярною масою 200 до 500, особливо 300);

від 0 до 0,5% (переважно 0,1 до 0,4%) допоміжного диспергувального засобу (підходяще тальку);

від 0 до 0,5% (підходяще 0,1 до 0,4%) глушника (підходяще діоксиду титану); і

від 0 до 0,5%, (переважно від 0,001 до 0,4%) барвника (переважно оксиду заліза); де всі % являють собою вагові значення, виходячи із загальної ваги композиції.

Фармацевтична композиція за винаходом може бути приготовлена за допомогою стандартних методик і промислових способів, широко відомих у даній галузі техніки, наприклад, шляхом сухої гомогенізації компонентів або, переважно, методикою вологого гранулювання, потім пресуванням з утворенням таблетки або наповненням підходящих капсул. Підходяща методика вологого гранулювання передбачає, наприклад, гомогенізацію разом засобу, одного або більше наповнювачів, усього або частини дезінтегратора й необов'язково простого водорозчинного ефіру целюлози та/або складного ефіру простого водорозчинного ефіру целюлози, змочувального засобу та/або одного або більше в'язучих, а також інших додаткових ексципієнтів, якщо це є бажаним, використовуючи, наприклад, гранулятор. Потім отриману порошкову суміш гранулюють із невеликим об'ємом очищеної води, що необов'язково містить змочувальний засіб та/або одне або більше в'язучих (яке може являти собою простий водорозчинний ефір целюлози). Гранулят пропускають через сито, руйнуючи більші агрегати, висушують і пропускають через млин. Потім до подрібненого грануляту додають будь-які дезінтегратор і змащувальний засіб, що залишилися, і після гомогенізації отриману гомогенну суміш пресують у таблетки. Альтернативно, подрібненим гранулятом наповнюють підходящу капсулу, одержуючи лікарський препарат у вигляді капсули.

Підходяща методика сухої гомогенізації передбачає, наприклад, гомогенізацію разом засобу, простого водорозчинного ефіру целюлози та/або складного ефіру простого водорозчинного ефіру целюлози й необов'язково змочувального засобу, одного або більше наповнювачів, одного або більше в'язучих й одного або більше дезінтеграторів, а також інших додаткових ексципієнтів, якщо це є бажаним. Компоненти для гомогенізації перед гомогенізацією, або самогомогенізацією, можна пропускати через сито, наприклад, сито 400-700мкм. Змащувальну речовину, яку також можна просіювати, потім додають до суміші й продовжують гомогенізувати до одержання гомогенної суміші. Потім суміш пресують у таблетки. Альтернативно, сумішшю можна наповнювати підходящі капсули, одержуючи лікарський препарат у вигляді капсули.

Слід враховувати, що модифікації способів сухої гомогенізації й вологого гранулювання, включаючи також додавання компонентів й їх просіювання й змішування перед пресуванням у таблетки, можна здійснювати відповідно до принципів, які добре відомі в даній галузі техніки.

Якщо композицію покривають, наприклад, плівковим покриттям, покриття потім можна наносити за допомогою звичайних способів, наприклад, за допомогою покриття складом для плівкового покриття, переважно, водоосновним плівковим покриваючим складом. Плівково-покриваючий склад можна наносити на композицію відповідно до даного винаходу шляхом, наприклад, розпилення покриття або нанесення покриття в псевдозрідженому шарі. Приготування плівкового покриття, яке містить простий водорозчинний ефір целюлози та/або складний ефір простого водорозчинного ефіру целюлози, підходяще може застосовуватися для забезпечення наявності в композиції відповідно до даного винаходу простого водорозчинного ефіру целюлози або складного ефіру простого водорозчинного ефіру целюлози.

Якщо композицію готують у вигляді складу для капсул, то спочатку композицію готують у вигляді порошку або гранул і потім (ним)ними наповнюють капсули, забезпечуючи одержання складу у вигляді капсул, підходящі капсули добре відомі в даній галузі техніки. Наприклад, капсули із твердого желатину, простого водорозчинного ефіру целюлози (наприклад гідроксипропілметилцелюлози) і крохмалю. Якщо капсула містить простий водорозчинний ефір целюлози, то вона може застосовуватися для забезпечення наявності в композиції

відповідно до винаходу простого водорозчинного ефіру целюлози.

Таким чином, подальшим аспектом даного винаходу є забезпечення способу приготування фармацевтичної композиції, який включає змішування засобу із простим водорозчинним ефіром целюлози та/або складним ефіром простого водорозчинного ефіру целюлози й необов'язково з іншими ексципієнтами, де засіб, простий водорозчинний ефір целюлози, складний ефір простого водорозчинного ефіру целюлози й необов'язкові наповнювачі є такими, як описано вище щодо першого аспекту здійснення винаходу. Підходящі способи змішування компонентів композиції є такими, як описано вище.

Засіб має антипроліферативну дію й, отже, композиції відповідно до даного винаходу є корисними для лікування станів, таких як описані в міжнародній заявці на патент WO 96/33980. Наприклад, композиція за винаходом є корисною для лікування багатьох розповсюджених злоякісних новоутворень у людей, таких як злоякісні новоутворення легень (включаючи дрібноклітинний рак легень й недрібноклітинний рак легень), молочної залози, передміхурової залози, яєчників, прямої кишки, шлунково-кишкового тракту, головного мозку (включаючи гліому й аденому гіпофіза), голови й шиї, сечового міхура, підшлункової залози, стравоходу, шлунка, нирок, шкіри (включаючи злоякісну меланому), жіночих статевих органів (включаючи шийку матки, ендометрій, піхву, зовнішні жіночі статеві органи й матку) і рак щитовидної залози й для лікування ряду лейкозів, злоякісних новоутворень лімфоїдної тканини й солідних пухлин, таких як рак і саркоми. Також очікують, що композиції за винаходом є придатними для лікування інших захворювань, зв'язаних з надлишковою клітинною проліферацією, таких як доброякісна гіперплазія шкіри, наприклад псоріаз, і доброякісна гіпертрофія передміхурової залози (BPH).

Подальшим аспектом даного винаходу є забезпечення фармацевтичної композиції відповідно до винаходу, як описано вище, для застосування як лікарський засіб.

Засіб, який міститься в композиціях за винаходом, має антипроліферативну дію, таку як протиракова дія, яка, як вважають, є наслідком його інгібуючої дії по відношенню до erbB1 рецепторної тирозинкінази. Отже, композиція за винаходом, як вважають, є корисною для лікування захворювань або медичних станів, опосередкованих тільки erbB1 рецепторними тирозинкіназами або частково ними опосередкованими, тобто композиція за винаходом може застосовуватися для одержання інгібуючої дії по відношенню до erbB1 рецепторної тирозинкінази в теплокровної тварини, яка має потребу в такому лікуванні. Таким чином, композиція за винаходом забезпечує спосіб лікування проліферації злоякісних клітин, який характеризується інгібуванням erbB1 рецепторних тирозинкіназ, тобто композиція за винаходом може застосовуватися для одержання антипроліферативної дії, опосередкованої інгібуванням тільки erbB1 рецепторної тирозинкінази або частково ним опосередкованим. Отже, активна речовина за винаходом, як вважають, є корисною для лікування псоріазу та/або злоякісного новоутворення шляхом забезпечення антипроліферативної дії, особливо для лікування злоякісних новоутворень, чутливих до erbB1 рецепторної тирозинкінази, таких як злоякісні новоутворення, описані вище.

У варіанті здійснення винаходу забезпечується фармацевтична композиція відповідно до винаходу, як описано вище, для застосування для одержання антипроліферативної дії в теплокровної тварини (переважно в людини). В іншому варіанті здійснення забезпечується фармацевтична композиція відповідно до винаходу, як описано вище, для застосування для лікування злоякісного новоутворення. В подальшому варіанті здійснення забезпечується фармацевтична композиція відповідно до винаходу для застосування для запобігання або лікування пухлин, які чутливі до інгібування erbB1 рецепторної тирозинкінази.

Подальший варіант здійснення даного винаходу забезпечує застосування композиції відповідно до винаходу, як описано вище, для приготування лікарського засобу для застосування для одержання антипроліферативної дії в теплокровної тварини (переважно в людини).

Подальший варіант здійснення даного винаходу забезпечує застосування композиції відповідно до винаходу, як описано вище, для приготування лікарського засобу для застосування для лікування злоякісного новоутворення.

Подальший варіант здійснення даного винаходу забезпечує спосіб інгібування швидкості осадження засобу з розчину в шлунково-кишковому тракті пацієнта, що має потребу в цьому засобі, який передбачає пероральне введення вказаному пацієнтові композиції відповідно до першого варіанта здійснення даного винаходу, як описано вище.

Подальший варіант здійснення даного винаходу забезпечує застосування композиції відповідно до першого варіанта здійснення винаходу, як описано вище, для приготування лікарського засобу для інгібування швидкості осадження засобу з розчину в шлунково-кишковому тракті теплокровного ссавця (переважно людини).

Подальший варіант здійснення даного винаходу забезпечує застосування простого водорозчинного ефіру целюлози або складного ефіру або простого водорозчинного ефіру для приготування лікарського засобу, який містить засіб, для інгібування швидкості осадження засобу з розчину в шлунково-кишковому тракті теплокровного ссавця (переважно людини).

Подальший варіант здійснення даного винаходу забезпечує спосіб зменшення варіабельності біодоступності засобу серед пацієнтів та/або його концентрації в плазмі в пацієнта, що має потребу в засобі, який передбачає пероральне введення вказаному пацієнтові фармацевтичної композиції відповідно до першого варіанта здійснення даного винаходу, як описано вище.

Подальший варіант здійснення даного винаходу забезпечує застосування фармацевтичної композиції відповідно до першого варіанта здійснення даного винаходу, як описано вище, для приготування лікарського засобу для зменшення непостійності між пацієнтами біодоступності засобу та/або його концентрації в плазмі крові.

Подальший варіант здійснення даного винаходу забезпечує застосування простого водорозчинного ефіру целюлози або складного ефіру або простого водорозчинного ефіру целюлози для приготування лікарського засобу, який містить засіб, для зменшення непостійності між пацієнтами біодоступності засобу та/або його концентрації в плазмі крові.

У вищеописаних варіантах здійснення винаходу засіб може вводитися разом із простим водорозчинним ефіром целюлози або складним ефіром простого водорозчинного ефіру целюлози, альтернативно засіб і простий ефір целюлози або його складний ефір можуть вводитися окремо у вигляді окремих дозованих форм, які містять відповідно засіб і целюлозу. Однак, як правило, засіб і простий водорозчинний ефір целюлози або складний ефір простого водорозчинного ефіру целюлози вводяться разом, наприклад у вигляді фізичної суміші, у підходящій пероральній дозованій формі, такої як таблетка, гранула або капсула.

Відповідно до подальшого варіанта здійснення винаходу, забезпечується набір, який містить одиничну дозовану форму, яка містить засіб, і одиничну дозовану форму, яка містить простий водорозчинний ефір целюлози або складний ефір простого водорозчинного ефіру целюлози, необов'язково з інструкціями із застосування набору. Одиничні дозовані форми в наборі можуть вводитися пацієнтові одночасно або послідовно, як описано вище.

Подальший варіант здійснення даного винаходу забезпечує застосування простого водорозчинного ефіру целюлози або складного ефіру простого водорозчинного ефіру целюлози для інгібування осадження засобу з водного розчину. Більш переважно, застосування відповідно до цього варіанта здійснення даного винаходу зменшує швидкість осадження засобу з водного розчину, яке індукується зміною значення рН розчину, переважно підвищенням значення рН, у порівнянні зі швидкістю осадження засобу з ідентичного водного розчину при відсутності простого водорозчинного ефіру целюлози або складного ефіру простого водорозчинного ефіру целюлози. Ще більш переважне застосування відповідно до цього варіанта здійснення винаходу інгібує осадження засобу з водного розчину в умовах in-vivo, в процесі переходу засобу зі шлунка пацієнта в ділянки шлунково-кишкового тракту з підвищеними значеннями рН, з яких відбувається всмоктування засобу (основним місцем розташування якого, як вважають, є верхні відділи кишечника). Як вказано у винаході, простий водорозчинний ефір целюлози або складний ефір простого водорозчинного ефіру целюлози підходяще змішують із засобом, забезпечуючи фармацевтичну композицію, як описано у винаході. Отже, у варіанті здійснення винаходу забезпечується застосування простого водорозчинного ефіру целюлози або складного ефіру простого водорозчинного ефіру целюлози у фармацевтичній композиції, пристосованій до перорального введення (підходяще твердої фармацевтичної композиції, такої як таблетка або капсула), для інгібування осадження засобу з водного розчину в умовах in-vivo після введення фармацевтичної композиції пацієнтові.

Необхідна доза композиції за винаходом для лікування або профілактики конкретного проліферативного захворювання обов'язково змінюється, наприклад, залежно від організму, який піддається лікуванню, і тяжкості захворювання, яке піддається лікуванню. Переважно денна доза засобу, яка вводиться, знаходиться в інтервалі, наприклад, 0,5-15мг на кг ваги тіла. Більш переважно, денна доза композиції, що вводиться, яка містить засіб, знаходиться в інтервалі, наприклад, 1-10мг на кг ваги тіла. Передбачена стандартна доза композиції, яка містить засіб, знаходиться в інтервалі, наприклад, 1-1000мг, підходяще 100-750мг, найбільш підходяще 200-600мг, переважно близько 250мг. Підходящі співвідношення засобу до простого водорозчинного ефіру целюлози або складного ефіру простого водорозчинного ефіру целюлози в таких стандартних дозованих формах є такими, як описано вище.

Далі винахід ілюструється прикладами, які його не обмежують, у яких засіб являє собою вільно-основну форму формули I.

У прикладах використані такі скорочення:

ВЕРХ: вискоєфективна рідинна хроматографія

ACN: ацетонітрил.

HPMC: гідроксипропілметилцелюлоза.

На Фігурі 1 показана швидкість осадження засобу після розчинення таблеток із плівковим покриттям, які містять засіб, у кислому середовищі й наступному зсуві значення рН до 6,5. Точки, позначені квадратами, стосуються значень для таблеток із плівковим покриттям, описаним у прикладі 1, точки, позначені трикутниками, стосуються значень для таблеток із плівковим покриттям, описаним у прикладі 2, і точки у вигляді ромбів стосуються значень осадження засобу окремо.

На Фігурі 2 показана швидкість осадження засобу з розчину після розчинення й зсуву значення рН (i) композиції, яка містить суміш засобу й метилцелюлози (приклад 3 - точки, позначені ромбами) і (ii) композиції, яка містить суміш засобу й гідроксипропілцелюлози (приклад 5 - точки, позначені квадратами), у порівнянні з осадженням засобу окремо.

На Фігурі 3 показана дія підвищення кількості HPMC по відношенню до засобу в композиції на швидкість осадження засобу після розчинення й зсуву значення рН до 6,5. Точками у вигляді ромбів позначені значення для композиції із прикладу 9 (75мг HPMC), точками у вигляді квадратів позначені значення для композиції із прикладу 7 (8,16мг HPMC) і точками у вигляді трикутників позначені значення для контрольного зразка засобу окремо. У кожному випадку на Фігурі 3 використали 250мг засобу.

На Фігурі 4 показана додаткова дія змочувального засобу разом із простим водорозчинним ефіром целюлози на швидкість осадження засобу після зсуву значення рН до 6,5. Точками у вигляді трикутників позначені % засобу в розчині після зсуву значення рН композиції, яка містить засіб й HPMC (8,16мг). Точками у вигляді ромбів позначені значення дії композиції, яка містить засіб, HPMC (8,16мг) і хлорид бензалконію (1,5мг) на швидкість осадження засобу після зсуву значення рН. Точками у вигляді квадратів позначені значення для

контрольного зразка, який містить засіб окремо. У кожному випадку на Фігурі 4 композиції містили 250мг засобу.
Приклад 1: Склад таблетки з покриттям

5	Ядро таблетки	
	Засіб	250,0мг
	Моногідрат лактози ²	163,5мг
	Мікрокристалічна целюлоза ⁴	50,0мг
	Кроскармелоза натрію ⁵	20,0мг
10	Повідон ³	10,0мг
	Лаурилсульфат натрію ⁶	1,5мг
	Стеарат магнію ⁷	5,0мг
15	Покриття таблетки	
	Гідроксипропілметилцелюлоза ¹	8,16мг
	Поліетиленгліколь 300 ⁸	1,60мг
	Тальк ⁹	1,18мг
	Діоксид титану ⁹	1,18мг
20	Жовтий залізооксидний пігмент ⁹	0,04мг

Склад із прикладу готували за допомогою звичайного вологого гранулювання, пресування й нанесення плівкового покриття. Засіб, моногідрат лактози, мікрокристалічну целюлозу й кроскармелозу натрію змішували разом у високозсувному грануляторі, одержуючи гомогенну суміш. Потім до порошків додавали водний розчин повідону й лаурилсульфату натрію, перемішуючи до одержання підходящої вологої маси. Вологі гранули пропускали через підходяще сито для видалення більших частинок, потім висушували. Після цього висушені гранули пропускали через додаткове сито й гомогенізували з попередньо подрібненим стеаратом магнію. Отримані гранули спресовували в ядра таблеток, які потім покривали, використовуючи звичайну чашкову машину для нанесення покриття. Плівкове покриття наносили за допомогою напилювання водної суспензії гідроксипропілметилцелюлози, поліетиленгліколю 300, тальку, діоксиду титану й жовтого залізооксидного пігменту на ядра таблеток.

Таблетки тестували, використовуючи спосіб осадження шляхом зсуву значення рН, докладно описаний нижче.

Приклад 2: Склад таблетки з покриттям

35	Ядро таблетки	
	Засіб	250,0мг
	Моногідрат лактози ²	163,5мг
	Мікрокристалічна целюлоза ⁴	50,0мг
	Кроскармелоза натрію ⁵	20,0мг
40	Повідон ³	10,0мг
	Лаурилсульфат натрію ⁶	1,5мг
	Стеарат магнію ⁷	5,0мг
45	Покриття таблетки	
	Гідроксипропілметилцелюлоза ¹	7,65мг
	Поліетиленгліколь 300 ⁸	1,5мг
	Діоксид титану ¹⁰	0,50мг
	Жовтий залізооксидний пігмент ¹⁰	0,90мг
50	Червоний залізооксидний пігмент ¹⁰	0,90мг

Примітки: У прикладах 1 й 2 використали наступні ексципієнти:

- [1] HPMC 606 клас 2910, динамічна в'язкість 6сП (виміряна при 2% мас./об., у воді при 20°C) від Shin Etsu).
- [2] моногідрат лактози - Pharmatose (від DMV International, Veghel, Голландія),
- [3] Plasdone повідон K29-K32 (International Speciality Products, Wayne, Нью Джерсі, США).
- [4] Avicel мікрокристалічна целюлоза (від FMC International, Філадельфія, Пенсільванія, США).
- [5] Ac-Di.Sol (FMC International, Філадельфія, Пенсільванія, США).
- [6] Лаурилсульфат натрію, Albright й Wilson, Oldbury, Великобританія.
- [7] Стеарат магнію від Mallinckrodt, St Louis, Міссурі, США.
- [8] Поліетиленгліколь 300, Reagent Chemical Services Ltd (Runcorn Великобританія).
- [9] Жовтий залізооксидний пігмент, діоксид титану, тальк і частину HPMC606 одержували від Opaspray Yellow M-1-22842, від Colorcon Ltd, Dartford, Kent, Великобританія.
- [10] Червоний і жовтий залізооксидні пігменти, діоксид титану й частину HPMC 606 одержували від Opaspray Brown M-1-25092, Colorcon Ltd, Dartford, Kent, Великобританія.

Склад, описаний вище, готували за допомогою аналогічних до описаних в прикладі 1 способів вологого гранулювання, пресування й нанесення плівкового покриття. Плівкове покриття наносили, використовуючи концентрат, який містить червоний залізооксидний пігмент, жовтий залізооксидний пігмент і діоксид титану

(Opaspray Brown M-1-25092, від Colorcon). Концентрат розводили в основі, яка містить воду, поліетиленгліколь 300 й НМРС, одержуючи плівкове покриття, яке потім наносили на ядра таблеток у чашковій машині для нанесення покриттів.

Таблетки тестували, використовуючи спосіб осадження шляхом зсуву значення рН, докладно описаний нижче.

Спосіб розчинення й зсуву рН

Склади, описані в прикладах вище, розчиняли в середовищі, яке містить 500мл 0,07н. НСІ (рН приблизно 1,5) і хлорид натрію (0,2% мас./об.) впродовж 1 години при 37°C (швидкість перемішування 100об./хв.). Зразок 5мл вносили на 60 хвилин і середовище замінювали. За допомогою ВЕРХ аналізу (описаного нижче) цього зразка підтверджували, що 100% засобу знаходиться у розчині.

Потім додавали 10мл 2,5М KH_2PO_4 /16,72% (мас./об.) розчину NaOH для зсуву значення рН до 6,5. Потім відбирали 5мл зразків за допомогою пластмасового шприца через 2, 5, 15, 30, 45 й 60 хвилин після встановлення значення рН і середовище замінювали після відбору кожного зразка. Кожен зразок центрифугували (14,000об./хв.) при температурі навколишнього середовища впродовж 15 хвилин і потім аналізували за допомогою ВЕРХ, використовуючи наступні умови:

Елюент:	38% АСН/62% вода/0,6% ацетат амонію
колонка:	10см3мм (внутрішній діаметр) INERTSIL ODS-3 ¹¹ . (із захисним пристосуванням)
визначення при довжині хвилі:	247нм
швидкість потоку:	0,9мл/хв
об'єм, який вводять:	20мкл
час утримання:	приблизно 6 хвилин

Посилання [11]: колонка від Nichrom, що містить гранули 3мм.

Порівняльний приклад 1

Спосіб осадження при зсуві значення рН, описаний вище, повторювали, однак при цьому використали 250мг засобу окремо.

Результати

На Фігурі 1 показані профілі осадження при зсуві значення рН для складів, описаних у прикладах 1 й 2 й у порівняльному прикладі 1. Результати свідчать про те, що швидкість осадження засобу після зсуву значення рН до 6,5 сповільнюється для композицій відповідно до даного винаходу (приклади 1 й 2) у порівнянні із засобом окремо, вказуючи на те, що перенасиченість зберігається більш тривалий час, якщо засіб знаходиться в композиції відповідно до даного винаходу.

Тест осадження при зсуві рН моделює дію зміни значення рН від низьких до високих значень, оскільки засіб переміщується з кислого середовища шлунка в лужне середовище верхніх відділів кишечника, де, як вважають, знаходиться ділянка найвищого характерного всмоктування засобу. На Фігурі 1 чітко видно, що композиції відповідно до даного винаходу істотно зменшують швидкість осадження засобу з розчину після зсуву значення рН до 6,5. Це, як вважають, забезпечує поліпшення фармакокінетичних властивостей, наприклад, підвищує всмоктування та/або біодоступність і може зменшувати непостійність між пацієнтами біодоступності засобу та/або його концентрації в плазмі.

Приклад 3-13

Композиції, описані нижче, готували шляхом зважування необхідної кількості засобу й ексципієнта(ів) у ступці. Потім компоненти перемішували за допомогою товкачика до одержання візуально гомогенної суміші.

Приклад 3

Засіб 250мг

Метилцелюлоза 8,16мг

Приклад 4

Засіб 250мг

Карбоксиметилцелюлоза натрію 8,16мг

Приклад 5

Засіб 250мг

Гідроксипропілцелюлоза 8,16мг

Приклад 6

Засіб 250мг

Гідроксіетилцелюлоза 8,16мг

Приклад 7

Засіб 250мг

Гідроксипропілметилцелюлоза 8,16мг

Приклад 8

Засіб 250мг

Гідроксипропілметилцелюлоза 100мг

Приклад 9

Засіб 250мг

Гідроксипропілметилцелюлоза 75мг

Приклад 10

- Засіб 250мг
Гідроксипропілметилцелюлоза 25мг
Приклад 11
- 5 Засіб 250мг
Ацетатсукцинат гідроксипропілметилцелюлози 8,16мг
Приклад 12
Засіб 250мг
Фталат гідроксипропілметилцелюлози 8,16
- 10 мг
Приклад 13
Засіб 250мг
Гідроксипропілметилцелюлоза 8,16мг
Лаурилсульфат натрію 1,5мг
- 15 Приклад 14
Композицію, яка містить:
Засіб 250мг;
Гідроксипропіл метилцелюлозу 8,16мг; і
Хлорид бензалконію 1,5мг
- 20 готували in-situ у кислому середовищі дослідження розчинення при зсуві значення рН (як описано вище для прикладів 1 й 2) шляхом приготування композиції, яка містить засіб (250мг) і гідроксипропілметилцелюлозу (8,16мг), використовуючи спосіб, описаний у прикладі 7 вище. Потім цю композицію додавали до кислого розчинюючого середовища в дослідженні рН-залежного розчинення й, для зручності, додавали хлорид бензалконію до розчинюючого середовища, яке містить засіб, гідроксипропілметилцелюлозу. Композицію,
- 25 описану вище, також можна одержати шляхом додавання хлориду бензалконію безпосередньо до суміші засобу й гідроксипропілметилцелюлози. Цей спосіб є більш підходящим для одержання великих партій композиції.
- Порівняльні приклади 2-4
Наступні порівняльні композиції, які містять засіб, готували у вигляді суміші, використовуючи спосіб, аналогічний до описаного вище в прикладах 3-13
- 30 Порівняльний приклад 2
Засіб 250мг
Ацетатфталат целюлози 8,16мг
Порівняльний приклад 3
Засіб 250мг
- 35 Етилцелюлоза 8,16мг
Порівняльний приклад 4
Засіб 250мг
Ацетат целюлози 8,16мг
Контрольний зразок
- 40 Контрольний зразок, який містить 250мг засобу окремо, готували для порівняння з композиціями з вищеописаних прикладів 3-13.
- Всі ексципієнти, які використовувалися в прикладах 3-14 й у порівняльних прикладах 2-4, є комерційно доступними й мають такі характеристики:
- Гідроксипропілметилцелюлоза являла собою Pharmacoat 606, від Shin-Etsu, в'язкість 6сП (2% мас./об., водний розчин при 20°C, як визначалося за допомогою способу згідно із Фармакопеею США (USP) USP 24, NF 19, 2000, стор. 843-844 й USP 24, NF 19, 2000 стор.2002-2003).
- 45 Хлорид бензалконію одержували від Fluka.
Метилцелюлоза являла собою Methocel MC, в'язкість 10-25сП (2% мас./об., розчин у воді 20°C), від Fluka.
Гідроксипропілцелюлоза від Aldrich, середнє значення MM 370000. В'язкість 150-400сП (веретено Брукфілда
- 50 #2, 60об./хв., 2% мас./об., у воді, 25°C).
- Карбоксиметилцелюлоза натрію являла собою Luxara 1316PA (від Arthur Branwell & Co Ltd). Ступінь заміщення 0,8-0,95. В'язкість 900-1500сП (1% мас./об., розчин).
- Ацетатфталат целюлози від Aldrich, необхідна в'язкість 45-90сП при 25°C, фактична в'язкість зразка 66,20сП при 25°C.
- 55 Етилцелюлоза від Fisher.
Ацетат целюлози від Fisher, в'язкість 75-100сП (6% мас./об., розчин в 95% ацетоні/воді при 25°C).
- HPMC ацетатсукцинат являв собою Aqoat AS-LG від Shin-Etsu. Кінематична в'язкість 2,4-3,6мм²/с (виміряна за допомогою способу, описаного в "Фармацевтичних наповнювачах" (Японія) 1993).
- 60 HPMC фталат являв собою HP55 від Shin-Etsu. В'язкість 410⁻⁵мм²/с (10мас.% у суміші рівних вагових кількостей метанолу й метиленхлориду, виміряна відповідно до способу USP/NF, описаного в USP 24, NF 19, 2000 стор.2002-2003).
- Гідроксietилцелюлоза від Aldrich. Необхідна в'язкість 80-125сП (2% мас./об., розчину у воді при 25 °C. Фактична в'язкість 107сП. MM приблизно 250000.
- 65 Композиції відповідно до прикладів 3-14 і порівняльних прикладів 2-4 досліджували за допомогою способу розчинення при зсуві значення рН, аналогічного до описаного в прикладах 1 й 2, за винятком того, що:

(i) Кожну композицію зважували у флаконі й додавали до 450мл кислого розчинюючого середовища. Потім флакон промивали додатково 50мл свіжого кислого середовища й промивання додавали до основного розчинюючого середовища для забезпечення повного перенесення композиції (загальний об'єм кислого середовища = 500мл).

(ii) Для прикладів 7 й 13, композицію із прикладів розчиняли в 50мл кислого середовища в мірній колбі й отриманий розчин переносили в посудину для розчинення, яка містить 400мл кислого розчинюючого середовища. Колбу додатково промивали 50мл кислого середовища для забезпечення повного перенесення композиції в посудину для розчинення. Цей спосіб також застосовували для вимірювання профілю розчинення при зсуві значення рН для контрольного зразка, який містить 250мг засобу окремо.

(iii) У прикладі 14, для зручності, додавали хлорид бензалконію в посудину для розчинення, яка містить засіб й НРМС у кислому розчинюючому середовищі (див. опис прикладу 14).

(iv) Зразки розчинюючого середовища із прикладів 3, 5, 9 й 14 і контрольний зразок (засіб окремо) відбирали через 60 хвилин (кисле середовище приблизно рН 1,5 для визначення кількості засобу в розчині перед зсувом рН). Після цього подальші зразки відбирали через 60 хвилин після встановлення значення рН, як описано в прикладах 1 й 2. Для прикладів, які залишилися, і порівняльних прикладів, відбір зразків припиняли через 5 хвилин після встановлення значення рН від 1,5 до 6,5.

Результати

Дія простих водорозчинних ефірів целюлози

У таблиці 1 наведені результати дослідження розчинення при зсуві значення рН для прикладів, описаних вище, які містять засіб (250мг) і 8,16мг простого водорозчинного ефіру целюлози або складного ефіру простого водорозчинного ефіру целюлози. Також у таблиці 1 представлені результати для контрольного зразка засобу окремо й дані порівняльних прикладів 2-4. У третій колонці таблиці вказаний % засобу, який залишається розчиненим у кислому розчинюючому середовищі через 60 хвилин (ті випадки, для яких вказане значення >100%, є наслідком експериментальної похибки, пов'язаної з ВЕРХ аналізом). У колонках 4 й 5 вказаний % засобу в розчині через 2 й 5 хвилин після зсуву значення рН до 6,5.

Таблиця 1				
Приклад	Композиція	% засобу у розчині через 60хв у кислому середовищі (~рН 1,5)	% засобу в розчині через 2хв після доведення значення рН до 6,5	% засобу в розчині через 5хв після доведення значення рН до 6,5
3	Засіб, Метилцелюлоза	102,7	82,6	71,3
4	Засіб, Натрійкарбосиметилцелюлоза	101,0	42,9	48,3
5	Засіб, Гідроксипропілцелюлоза	103,7	78,5	30,7
6	Засіб, Гідроксietилцелюлоза	102,2	41,1	19,0
7	Засіб, Гідроксипропілметилцелюлоза	99,5	24,6	18,3
Порівн. 2	Засіб, Ацетатфталат целюлози	104,4	16,8	8,0
Порівн. 3	Засіб, Етилцелюлоза	101,4	15,3	7,0
Порівн. 4	Засіб, Ацетат целюлози	103,4	11,1	6,5
Контроль	Тільки засіб	102,6	6,5	6,9

В таблиці 1 чітко видно, що приклади 3-7 відповідно до даного винаходу інгібують осадження засобу з розчину при зсуві значення до рН 6,5 у порівнянні з контрольним зразком, який містить засіб окремо. У прикладі 3 (метилцелюлоза + засіб) 71,3% засобу ще залишалося в розчині через 5 хвилин після зсуву рН до 6,5 у порівнянні з тільки 6,9% для контрольного зразка. З таблиці 1 також видно, що композиції відповідно до порівняльних прикладів 2-4, які містять водонерозчинні похідні целюлози, не виявляють істотної дії на інгібування осадження засобу в порівнянні з контрольним зразком засобу окремо.

На Фігурі 2 показана помітна дія на зменшення осадження засобу із прикладів 3 й 5 у порівнянні з контрольним зразком засобу окремо. З Фігури 2 видно, що осадження засобу істотно зменшується навіть через 60 хвилин після зсуву рН до 6,5, при використанні відносно невеликої кількості простого водорозчинного ефіру целюлози в порівнянні із засобом окремо. Через 60 хвилин після зсуву значення рН до 6,5, приблизно 15% засобу залишалося в розчині в прикладах 3 й 5 (композиції, які містять засіб і метилцелюлозу або гідроксипропілцелюлозу), тоді як менше ніж 5% засобу знаходилося в розчині для контрольного зразка засобу окремо.

У таблиці 2 показана дія підвищеної кількості простого водорозчинного ефіру целюлози, НРМС, у композиціях, які містять засіб, на швидкість осадження засобу з розчину після зсуву значення рН до 6,5.

Таблиця 2				
Приклад	Композиція	% засобу в розчині через 60хв у кислому середовищі ~рН1,5	% засобу в розчині через 2хв після доведення значення рН до 6,5	% засобу в розчині через 5хв після доведення значення рН до 6,5
8	Засіб (250мг), Гідроксипропілметилцелюлоза (100мг)	96,9	69,7	56,3
π	Засіб (250мг), Гідроксипропілметилцелюлоза (75мг)	90,0	85,6	79,5

10	Засіб (250мг), Гідроксипропілметилцелюлоза (25мг)	98,8	67,5	55,0
7	Засіб (250мг), Гідроксипропілметилцелюлоза (8,16мг)	99,5	24,6	18,3
Контроль	Тільки засіб (250мг)	102,6	6,5	6,9

У таблиці 2 показано, що спостерігається помітне зменшення швидкості осадження засобу при підвищених рівнях НРМС у композиції. Особливо істотне зменшення осадження засобу спостерігається для композиції із прикладу 9 (вагове співвідношення засобу до НРМС приблизно 3,3:1).

На Фігурі 3 порівняні профілі розчинення при зсуві значення для прикладів 7 й 9 з контрольним зразком, який містить засіб окремо. На Фігурі 3 чітко видно, що підвищення рівня НРМС істотно інгібує осадження засобу в порівнянні з контрольним зразком, який містить засіб окремо.

Дія складних ефірів простих водорозчинних ефірів целюлози

У таблиці 3 порівняні дані розчинення при зсуві значення рН засобу окремо (контроль) з відповідними значеннями для композицій, які містять засіб і складний ефір простих водорозчинних ефірів целюлози із прикладів 11 й 12 ентросоліюбельного полімеру. У таблиці 3 також наведені дані, отримані для порівняльних прикладів 2 й 4, які містять складні водонерозчинні ефіри целюлози. У таблиці 3 для кожної композиції вміст засобу становить 250мг, а наповнювача - 8,16мг.

Таблиця 3				
Приклад	Композиція	% засобу в розчині через 60хв у кислому середовищі ~рН 1,5	% засобу в розчині через 2хв після доведення значення рН до 6,5	% засобу в розчині через 5хв після доведення значення рН до 6,5
11	Засіб, Ацетатсукцинат гідроксипропілметилцелюлози	103,9	39,2	22,8
12	Засіб, Фталат гідроксипропілметилцелюлози	104,1	26,4	11,9
Порівн. 2	Засіб, Ацетатфталат целюлози	104,4	16,8	8,0
Порівн. 3	Засіб, Ацетат целюлози	103,4	11,1	6,5
Контроль	Засіб	102,6	6,5	6,9

В таблиці 3 чітко видно, що для композицій відповідно до винаходу, які містять складний ефір простого водорозчинного ефіру целюлози, істотно зменшується швидкість осадження засобу в порівнянні із засобом окремо або композиціями з порівняльних прикладів.

Дія змочувальних засобів

У таблиці 4 порівняні дані розчинення при зсуві значення рН для композицій із прикладів 13 й 14, які містять змочувальний засіб і простий водорозчинний ефір целюлози, з такою ж композицією без змочувального засобу (приклад 7). У таблиці 4 також наведені дані для контрольного зразка засобу окремо. У таблиці 3 для кожної вказаної композиції вміст засобу становить 250мг, а вміст гідроксипропілметилцелюлози - 8,16мг, і в прикладах 13 й 14 змочувальний засіб міститься в кількості 1,5мг.

Таблиця 4				
Приклад	Композиція	% засобу в розчині через 60хв у кислому середовищі ~рН 1,5	% засобу в розчині через 2хв після доведення значення рН до 6,5	% засобу в розчині через 5хв після доведення значення рН до 6,5
14	Засіб, Гідроксипропілметилцелюлоза, Хлорид бензалконію	102,9	68,2	44,2
13	Засіб, Гідроксипропілметилцелюлоза, Лаурилсульфат натрію	101,4	41,6	21,9
7	Засіб, Гідроксипропілметилцелюлоза	99,5	24,6	18,3
Контроль	Засіб	102,6	6,5	6,9

З таблиці 4 видно, що включення змочувального засобу в композицію разом із простим водорозчинним ефіром целюлози має помітну дію на зменшення швидкості осадження засобу після зсуву значення рН до 6,5. Зокрема, включення катіоногенної поверхнево-активної речовини, такої як хлорид бензалконію, у композицію приводить до несподіваного зменшення швидкості осадження засобу.

На Фігурі 4 також показана дія включення змочувального засобу в композиції відповідно до даного винаходу. На Фігурі 4 показане помітне зменшення осадження засобу, якщо застосовується композиція із прикладу 14, яка містить НРМС і катіоногенну поверхнево-активну речовину хлорид бензалконію в порівнянні із застосуванням НРМС окремо або з контрольним зразком, який містить засіб окремо.

Формула винаходу

1. Фармацевтична композиція, яка містить 4-(3'-хлор-4'-фтораніліно)-7-метокси-6-(3-морфолінопропокси)хіназолін або його фармацевтично прийнятну сіль (засіб) і простий водорозчинний ефір целюлози або складний ефір простого водорозчинного ефіру целюлози.

2. Фармацевтична композиція відповідно до пункту 1, яка містить засіб і простий водорозчинний ефір целюлози, де простий водорозчинний ефір целюлози вибраний з гідроксietилцелюлози, гідроксипропілцелюлози, гідроксипропілметилцелюлози й водорозчинної солі карбоксиметилцелюлози.

3. Фармацевтична композиція відповідно до пункту 1, яка містить засіб і складний ефір простого водорозчинного ефіру целюлози, де складний ефір простого водорозчинного ефіру целюлози являє собою складний ефір гідроксипропілметилцелюлози або гідроксипропілцелюлози, який несе одну або більше складноєфірних груп, вибраних з ацетату, сукцинату, фталату, ізофталату, терефталату й тримелітату.

4. Фармацевтична композиція відповідно до пункту 1, у якій простий водорозчинний ефір целюлози або складний ефір простого водорозчинного ефіру целюлози вибраний з гідроксипропілцелюлози, гідроксietилцелюлози, метилцелюлози, карбоксиметилцелюлози натрію й ацетатсукцинату гідроксипропілметилцелюлози.

5. Фармацевтична композиція відповідно до пункту 1, яка містить засіб і гідроксипропілметилцелюлозу.

6. Фармацевтична композиція відповідно до пункту 1 або пункту 2, у якій простий водорозчинний ефір целюлози не являє собою гідроксипропілметилцелюлозу.

7. Фармацевтична композиція відповідно до будь-якого з попередніх пунктів, у якій вагове співвідношення засобу і водорозчинного простого ефіру целюлози або складного ефіру простого водорозчинного ефіру целюлози становить від 40:1 до 2,5:1.

8. Фармацевтична композиція відповідно до будь-якого з попередніх пунктів, яка додатково містить змочувальний засіб.

9. Фармацевтична композиція відповідно до пункту 8, у якій змочувальний засіб вибраний з фармацевтично прийнятної катіоногенної або аніоногенної поверхнево-активної речовини.

10. Фармацевтична композиція відповідно до пункту 8, у якій змочувальний засіб являє собою C_8 - C_{20} -алкілсульфат лужного металу.

11. Фармацевтична композиція відповідно до будь-якого з попередніх пунктів, яка містить засіб, простий водорозчинний ефір целюлози та/або складний ефір простого водорозчинного ефіру целюлози, змочувальний засіб й один або більше наповнювачів, в'яжучих, дезінтеграторів або змащувальних речовин.

12. Фармацевтична композиція, яка містить:

(а) від 10 до 80 частин 4-(3'-хлор-4'-фтораніліно)-7-метокси-6-(3-морфолінопропокси)хіназоліну або його фармацевтично прийнятної солі (засобу);

(b) від 0,05 до 5 частин змочувального засобу, вибраного з аніоногенної поверхнево-активної речовини;

(с) від 10 до 60 частин одного або більше наповнювачів, вибраних з лактози, маніту й мікрокристалічної целюлози;

(d) від 1 до 10 частин одного або більше дезінтеграторів, вибраних з карбоксиметилцелюлози натрію, карбоксиметилцелюлози кальцію, кроскармелози натрію, кросповідону й натрійкрохмальгліколяту;

(е) від 1 до 20 частин в'яжучого, вибраного з полівінілпіролідону й гідроксипропілметилцелюлози; і

(f) 0-3 частини змащувальної речовини,

де всі частини являють собою вагові частини й сума частин (а)+(b)+(c)+(d)+(e)+(f) = 100,

і де принаймні один з компонентів, вибраний з (d) або (е), містить простий водорозчинний ефір целюлози, вибраний з гідроксипропілметилцелюлози й карбоксиметилцелюлози натрію.

13. Фармацевтична композиція відповідно до будь-якого з попередніх пунктів, яка являє собою тверду фармацевтичну композицію, придатну для перорального введення.

14. Фармацевтична композиція відповідно до будь-якого з попередніх пунктів, у якій засіб являє собою 4-(3'-хлор-4'-фтораніліно)-7-метокси-6-(3-морфолінопропокси)хіназолін.

15. Тверда лікарська форма, яка містить:

(i) ядро, яке містить 4-(3'-хлор-4'-фтораніліно)-7-метокси-6-(3-морфолінопропокси)хіназолін або його фармацевтично прийнятну сіль (засіб);

(ii) покриття, яке містить складний ефір простого водорозчинного ефіру целюлози або простий водорозчинний ефір целюлози.

16. Тверда лікарська форма відповідно до пункту 15, яка являє собою таблетку, пілюлю або гранулу, придатну для перорального введення, яка містить ядро, покрите плівковим покриттям, де:

ядро містить:

від 45 до 55% засобу;

від 25 до 40% лактози;

від 5 до 15% мікрокристалічної целюлози;

від 2 до 6% дезінтегратора;

від 1 до 5% повідону;

від 0,05 до 1% додецилсульфату натрію; і

від 0,1 до 4% змащувальної речовини,

і де плівкове покриття містить:

від 0,5 до 3% водорозчинного простого ефіру целюлози;

від 0 до 0,5% пластифікатора;

від 0 до 0,5% допоміжного диспергувального засобу;

від 0 до 0,5% глушника; і

від 0 до 0,5% барвника,

де всі % являють собою вагові значення, виходячи із загальної ваги композиції.

17. Тверда лікарська форма відповідно до пункту 15 або 16, у якій засіб являє собою 4-(3'-хлор-4'-фтораніліно)-7-метокси-6-(3-морфолінопропокси)хіназолін.

18. Спосіб одержання фармацевтичної композиції, який включає змішування 4-(3'-хлор-4'-фтораніліно)-7-метокси-6-(3-морфолінопропокси)хіназоліну або його фармацевтично прийнятної солі із простим водорозчинним ефіром целюлози та/або складним ефіром простого водорозчинного ефіру целюлози.

19. Спосіб інгібування швидкості осадження засобу з розчину в шлунково-кишковому тракті пацієнта, що має потребу в цьому засобі, який передбачає пероральне введення вказаному пацієнтові композиції відповідно до будь-якого з пунктів 1-14 або твердої лікарської форми відповідно до будь-якого з пунктів 15-17, де засіб визначений у пункті 1.

20. Спосіб зменшення варіабельності біодоступності засобу у пацієнтів та/або його концентрації в плазмі пацієнта, що має потребу в цьому засобі, який передбачає пероральне введення вказаному пацієнтові композиції відповідно до будь-якого з пунктів 1-14 або твердої лікарської форми відповідно до будь-якого з пунктів 15-17, де засіб визначений у пункті 1.

21. Застосування простого водорозчинного ефіру целюлози або складного ефіру простого водорозчинного ефіру целюлози для інгібування осадження засобу з водного розчину, де засіб визначений у пункті 1.

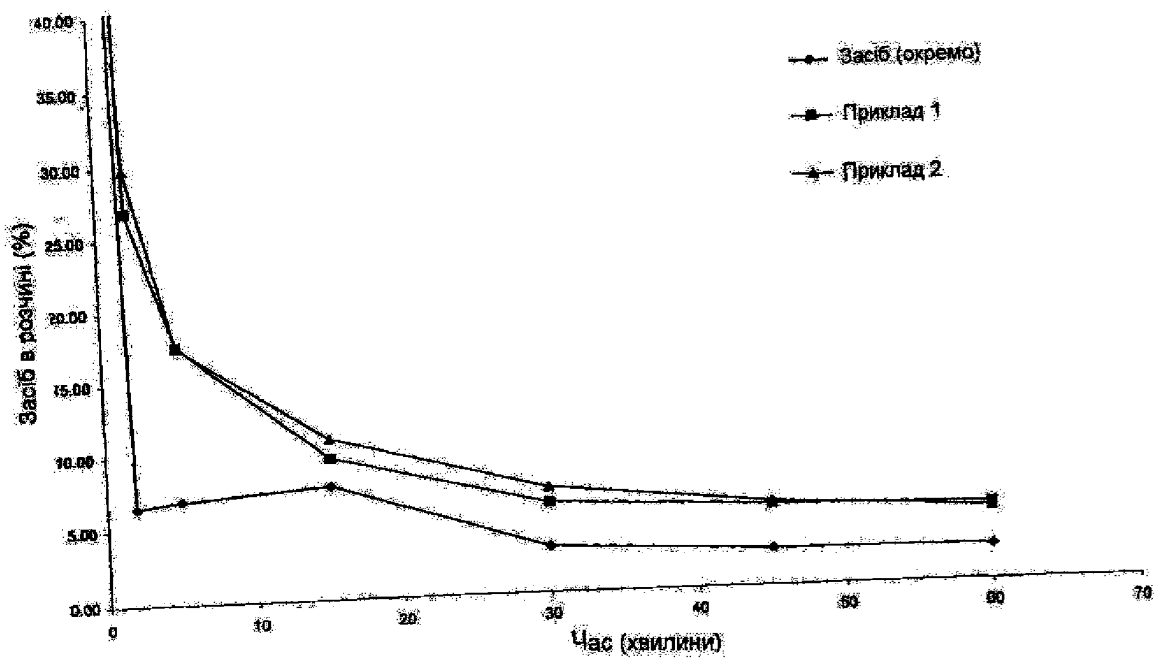
U A

7 6 3 2 5

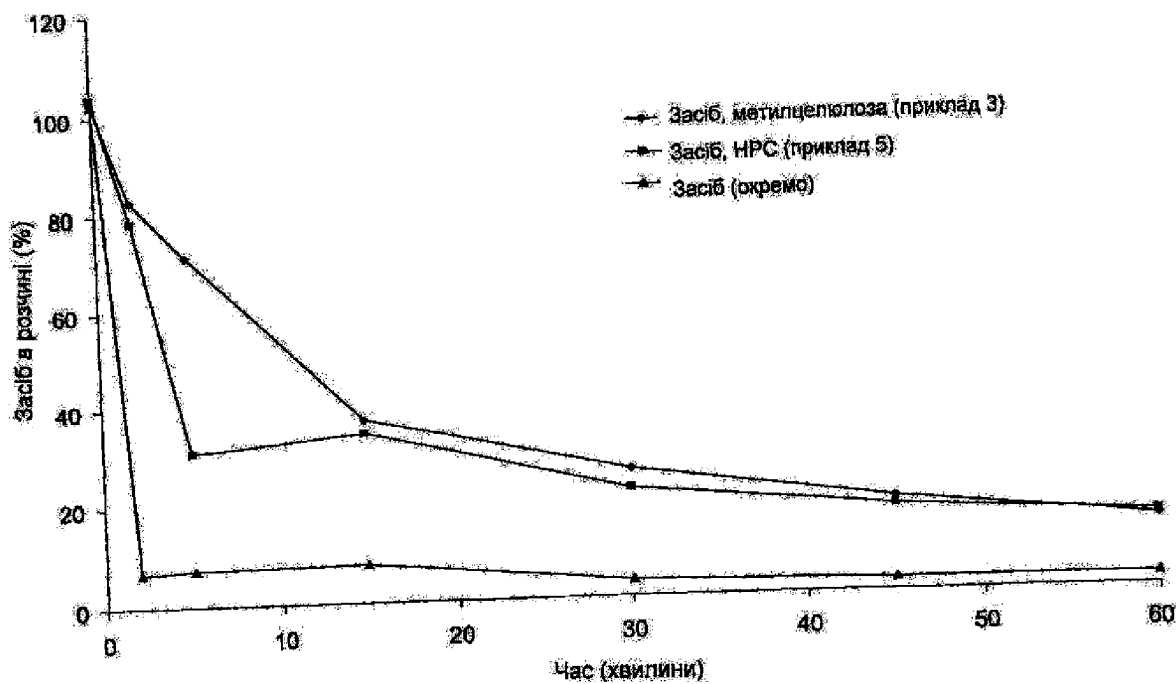
C 2

U A 7 6 3 2 5 C 2

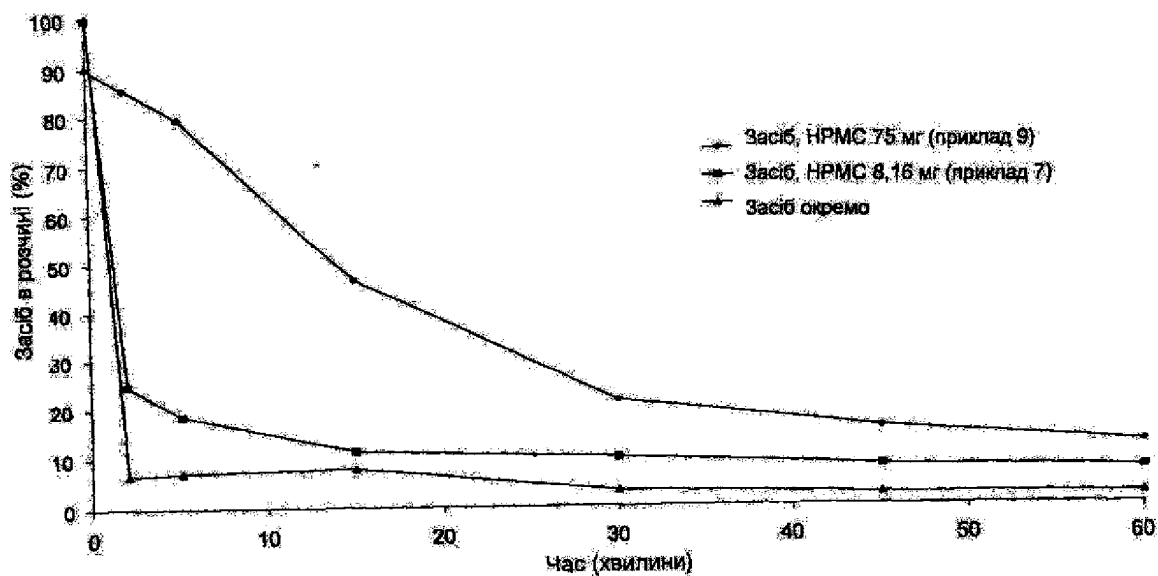
Фігура 1



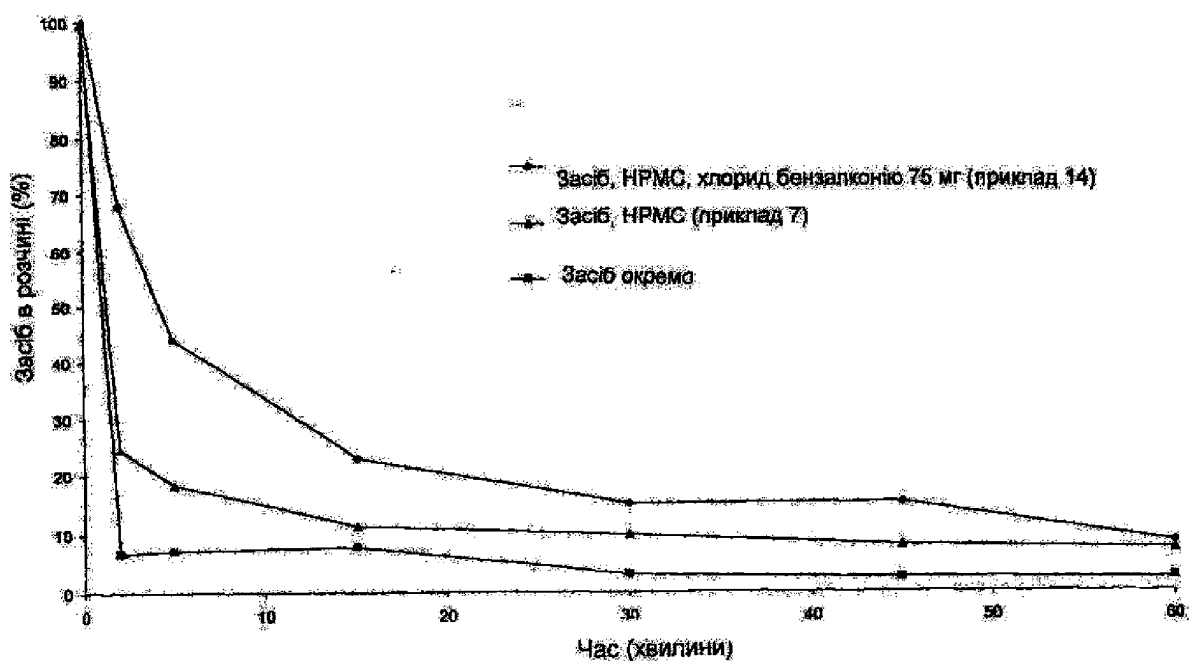
Фігура 2



Фігура 3



Фігура 4



Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2006, N 7, 15.07.2006. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.