



(19) **UA** (11) **78 741** (13) **C2**
(51)МПК

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 20040705884, 25.11.2002

(24) Дата начала действия патента: 25.04.2007

(30) Приоритет: 20.12.2001 DE 101 64 510.4

(46) Дата публикации: 24.04.2007 А61К 9/28
20070101CFI20070115RHUA А61К
9/20 20070101CLI20070115RHUA
А61К 31/70
20070101CLI20070115RHUA А61P
35/00 20070101CLI20070115BHUA

(86) Заявка РСТ:

РСТ/EP02/13252, 20021125

(72) Изобретатель:

Хайль Вольфганг, DE,
Тильштам Ульф, SE,
Липп Ральф, DE,
Так Йоханнес-Вильгельм, DE

(73) Патентовладелец:

ШЕРИНГ АКЦИЕНГЕЗЕЛЬШАФТ, DE

(54) ТАБЛЕТИРОВАННАЯ КОМПОЗИЦИЯ С БЫСТРЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ СВЕРХЧИСТОЙ ФЛУДАРЫ И ЕЕ ПРИМЕНЕНИЕ

(57) Реферат:

В заявке описана таблетированная композиция с быстрым высвобождением действующего вещества. В качестве действующего вещества она содержит Флудару со степенью чистоты >99,19% (сверхчистую Флудару) с определенным составом остаточных примесей.

Официальный бюлетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2007, N 5, 25.04.2007. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.

У
А
7
8
7
4
1
C
2

У
А
7
8
7
4
1
C
2



(19) **UA** (11) **78 741** (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: 20040705884, 25.11.2002

(24) Effective date for property rights: 25.04.2007

(30) Priority: 20.12.2001 DE 101 64 510.4

(46) Publication date: 24.04.2007A61K 9/28
 20070101CFI20070115RHUA A61K
 9/20 20070101CLI20070115RHUA
 A61K 31/70
 20070101CLI20070115RHUA A61P
 35/00 20070101CLI20070115BHUA

(86) PCT application:
 PCT/EP02/13252, 20021125

(72) Inventor:

Heil Wolfgang, DE,
 Tilstam Ulf, SE,
 Lipp Ralph, DE,
 Tack Johannes-Wilhelm, DE

(73) Proprietor:

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, DE

(54) **FAST RELEASING TABLET FORMULATION CONTAINING ULTRAPURE FLUDARA AND ITS USE**

(57) Abstract:

The invention relates to a fast releasing tablet formulation containing >99.19 % of pure Fludara (ultrapure Fludara) as an active substance in a defined composition of remaining impurities.

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2007, N 5, 25.04.2007. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.

U
A
7
8
7
4
1
C
2

U
A
7
8
7
4
1
C
2



(19) **UA** (11) **78 741** (13) **C2**
(51)МПК

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВИНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
20040705884, 25.11.2002

(24) Дата набуття чинності: 25.04.2007

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької конвенції : 20.12.2001 DE 101 64 510.4

(46) Публікація відомостей про видачу патенту (деклараційного патенту): 24.04.2007 А61К 9/28
20070101CFI20070115RHUA А61К
9/20 20070101CLI20070115RHUA
А61К 31/70
20070101CLI20070115RHUA А61P
35/00 20070101CLI20070115BHUA

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки відповідно до договору РСТ:
РСТ/EP02/13252, 20021125

(72) Винахідник(и):
Хайль Вольфганг , DE,
Тільштам Ульф , SE,
Ліпп Ральф , DE,
Так Йоханнес-Вільгельм , DE

(73) Власник(и):
ШЕРІНГ АКЦІЕНГЕЗЕЛЬШАФТ, DE

(54) ТАБЛЕТОВАНА КОМПОЗИЦІЯ ІЗ ШВИДКИМ ВИВІЛЬНЕННЯМ НАДЧИСТОЇ ФЛУДАРИ ТА ЇЇ ЗАСТОСУВАННЯ

(57) Реферат:
У заявці описана таблетована композиція із швидким вивільненням діючої речовини, яка

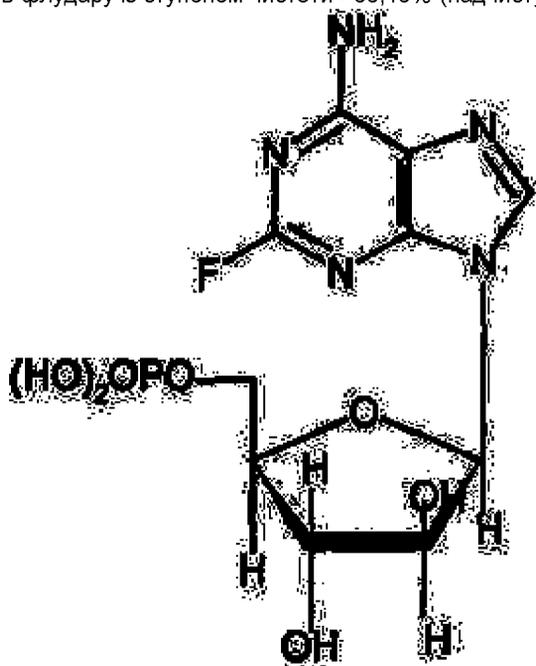
містить Флудару із ступенем чистоти >99,19% (надчисту Флудару) з певним складом залишкових домішок.

U
A
7
8
7
4
1
C
2

U
A
7
8
7
4
1
C
2

Опис винаходу

Даний винахід стосується таблетованої композиції із швидким вивільненням діючої речовини, як яку вона містить флудару із ступенем чистоти >99,19% (надчисту флудару)



с певним складом залишкових домішок.

Таблетування композиції на основі флудари із ступенем чистоти <98% уже відомі з рівня техніки. Композиції різного складу і рекомендоване їх дозування, описані крім іншого в наступних роботах [7 Modern Pharmaceitics, глави 9 й 10, під ред. Banker й Rhodes, 1979; Liebenann й ін., Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, 1981; Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 2-е вид., 1976]. У патенті US 3903297 як приклад описана таблетована композиція, яка крім діючої речовини містить лактозу, мікрокристалічну целюлозу, колоїдний діоксид кремнію й стеарат магнію (приклад 2). У цьому ж патенті як приклад описана також композиція, яка може містити натрієву сіль кроскармелози (приклад 5). У заявці WO 00/71134 у загальних рисах описані таблетовані композиції, які містять лактозу, мікрокристалічну целюлозу, колоїдний діоксид кремнію, натрієву сіль кроскармелози й стеарат магнію. До складу однієї з подібних композицій може також входити хіміотерапевтична речовина.

Із заявки WO 97/40846 відомі матеріали для нанесення на таблетки покриттів, які містять гідроксипропілметилцелюлозу, діоксид титану й барвники, наприклад залізооксидні барвники.

Із заявки WO 00/50423 відомі швидкокорозчинні таблетовані композиції, які містять лактозу, мікрокристалічну целюлозу, натрієву сіль кроскармелози й інші матеріали.

В US 6197785, EP 1065206, EP 819430, EP 1065204 й EP 985666 описані таблетовані композиції для перорального застосування, які містять лактозу, мікрокристалічну целюлозу, колоїдний діоксид кремнію, стеарат магнію, натрієву сіль кроскармелози, тальк й інші матеріали. Як діючу речовину такі композиції можуть містити, зокрема, флудару.

Композиції, які як діючу речовину містять флудару із ступенем чистоти >99,5% й у яких така діюча речовина характеризується певним складом присутніх у ній домішок, дотепер не були відомі.

Діюча речовина флудари із ступенем чистоти >99,19% відома із заявки WO 99/29710. Однак й у цій заявці не міститься ніяких відомостей про конкретний склад чистої флудари, яка присутня в лікарській композиції.

Виходячи з вищевикладеного, в основу даного винаходу була покладена задача запропонувати стабільну таблетовану композицію, які містила б флудару з високим ступенем чистоти та із строго визначеною концентрацією в ній залишкових домішок й яка була б швидкокорозчинною й завдяки цьому швидко вивільняла б діючу речовину.

При створенні винаходу було встановлено, що застосування в складі таблетованої композиції як діючої речовини флудари із ступенем чистоти >99,19% у не мікронізованій, а в просіяній формі із строго визначеною концентрацією в ній залишкових домішок дозволяє подолати недоліки відомих таблеток.

Вміст діючої речовини в запропонованій у винаході таблетованій композиції становить від 5 до 100 мг, переважно від 8 до 75 мг, більш переважно від 10 до 50 мг, найбільш переважно від 10 до 20 мг.

До числа переважних речовин (ад'ювантів і добавок), які включаються до складу лікарської композиції, належать лактоза, колоїдний діоксид кремнію, мікрокристалічна целюлоза (Avicel), натрієва сіль кроскармелози (натрійкарбоксиметилцелюлоза) й стеарат магнію. Разом з тим до складу лікарської композиції можна включати й інші відомі фахівцям речовини, які використовуються в технології приготування лікарських засобів.

Загальний вміст подібних використовуваних у технології приготування лікарських засобів речовин (ад'ювантів і добавок) у складі таблетки становить від 100 до 250 мг, переважно від 120 до 200 мг, найбільш переважно від 130 до 180 мг.

Відповідно до цього об'єктом даного винаходу є таблетована композиція із швидким вивільненням діючої речовини, яка містить флудару як діючу речовину із ступенем чистоти >99,19% у кількості від 1 до 100 мг у сполученні з моногідратом лактози, колоїдним діоксидом кремнію, мікрокристалічною целюлозою (Avicel), натрієвою сіллю кроскармелози (натрійкарбоксиметилцелюлозою) і стеаратом магнію і яка відрізняється тим, що процентний вміст домішок у флударі не перевищує наступних значень:

0,02% 2-фтор-9-(β-D-арабінофуранозил)-9H-пурин-6-аміну,
0,12% 6-аміно-9-(5-O-фосфоно-β-D-арабінофуранозил)-9H-пурин-2-олу,
0,02% 2-фтор-9H-пурин-6-аміну,
0,02% 6-аміно-9H-пурин-2-олу,
0,05% 2-фтор-9-(5-O-фосфоно-β-D-рибофуранозил)-9H-пурин-6-аміну,
0,1% 9-(3,5-O-дифосфоно-β-D-арабінофуранозил)-2-фтор-9H-пурин-6-аміну,
0,1% 9-(2,5-O-дифосфоно-β-D-арабінофуранозил)-2-фтор-9H-пурин-6-аміну,
0,02% 2-фтор-9-(5-O-фосфоно-β-D-арабінофуранозил)-9H-пурин-6-аміну,
0,06% 2-етокси-9-(5-O-фосфоно-β-D-арабінофуранозил)-9H-пурин-6-аміну,
0,02% 2-(6-аміно-9H-пурин-2-іл)-9-(5-O-фосфоно-β-D-арабінофуранозил)-9H-пурин-6-аміну й
O,O'-біс[2-(6-аміно-2-фтор-9H-пурин-9-іл)-5-дезоксид-α-D-арабінофураноз-5-іл]фосфату,
0,1% 9-(2-хлор-2-дезоксид-5-фосфоно-β-D-арабінофуранозил)-2-фтор-9H-пурин-6-аміну й
0,1% 9-(2,5-ангідро-β-D-арабінофуранозил)-2-фтор-9H-пурин-6-аміну.

Переважна таблетована композиція із швидким вивільненням діючої речовини, яка містить як діючу речовину флудару із ступенем чистоти >99,19% у кількості від 1 до 70,00 мг разом з моногідратом лактози в кількості від 50 до 100 мг, колоїдним діоксидом кремнію в кількості від 0,1 до 5 мг, мікрокристалічною целюлозою (Avicel) у кількості від 40 до 100 мг, натрієвою сіллю кроскармелози (натрійкарбоксиметилцелюлозою) у кількості від 1 до 10 мг і стеаратом магнію в кількості від 0,5 до 10 мг.

До особливо переважних належать ті таблетовані композиції із швидким вивільненням діючої речовини, які містять як діючу речовину флудару із ступенем чистоти >99,19% у кількості від 1 до 50,00 мг разом з моногідратом лактози в кількості від 60 до 90 мг, колоїдним діоксидом кремнію в кількості від 0,5 до 1 мг, мікрокристалічною целюлозою (Avicel) у кількості від 50 до 90 мг, натрієвою сіллю кроскармелози (натрійкарбоксиметилцелюлозою) у кількості від 1,5 до 5 мг і стеаратом магнію в кількості від 1 до 3 мг.

Найбільш переважною є таблетована композиція із швидким вивільненням діючої речовини, яка містить як діючу речовину флудару із ступенем чистоти >99,19% у кількості 10 мг разом з моногідратом лактози в кількості 74,75 мг, колоїдним діоксидом кремнію в кількості 0,75 мг, мікрокристалічною целюлозою (Avicel) у кількості 60,00 мг, натрієвою сіллю кроскармелози (натрійкарбоксиметилцелюлозою) у кількості 3,00 мг і стеаратом магнію в кількості від 1,5 до 2,00 мг.

Переважні також ті композиції, які містять флудару як діючу речовину із ступенем чистоти >99,37%.

Більше переважні ті композиції, які містять флудару як діючу речовину із ступенем чистоти >99,57%.

До особливо переважних належать ті композиції, які містять флудару як діючу речовину із ступенем чистоти >99,80%.

Найбільш переважні ті композиції, які містять флудару як діючу речовину із ступенем чистоти >99,85%.

Запропоновані у винаході композиції за загальновідомими методами переробляють у пресувальні маси, з яких потім пресують серцевини таблеток. На такі серцевини таблеток далі можна наносити покриття за загальновідомими методами. Для нанесення покриттів у принципі можуть використовуватися всі відомі фахівцям з їх застосування в цих цілях матеріали. Одне із переважних покриттів може містити, наприклад, такі компоненти: гідроксипропілметилцелюлозу в кількості від 1 до 5 мг, переважно від 1 до 3 мг, найбільш переважно 2,250 мг,

тальк у кількості від 0,1 до 1 мг, переважно від 0,1 до 0,8 мг, найбільш переважно 0,450 мг,
діоксид титану в кількості від 0,1 до 5 мг, переважно 0,1 до 2 мг, найбільш переважно 1,187 мг,
жовтий залізооксидний барвник у кількості від 0,01 до 0,1 мг, переважно від 0,01 до 0,05 мг, найбільш переважно 0,036 мг, і

червоний залізооксидний барвник у кількості від 0,01 до 0,1 мг, переважно від 0,01 до 0,05 мг, найбільш переважно 0,036 мг.

Подібні покриття також є об'єктом даного винаходу.

Запропоновані у винаході таблетовані композиції можуть використовуватися для одержання медикаменту, призначеного для лікування раку.

Відповідно до цього даний винахід стосується також застосування запропонованих у ньому композицій для одержання медикаменту, призначеного для лікування раку.

У наступних прикладах описаний спосіб одержання запропонованих у винаході таблетованих композицій з надчистою флударою, а також дається порівняльний аналіз флудари звичайного складу із ступенем чистоти <98% із флударою, ступінь чистоти якої становить >99,19%.

Приклад 1

Одержання таблетованої композиції

Для одержання запропонованої у винаході таблетованої композиції діючу речовину флудару (флударабіну

фосфат) спочатку просіюють, після чого разом з моногідратом лактози, мікрокристалічною целюлозою (Avicel) і колоїдним діоксидом кремнію переробляють у приблизно 30%-ну суху суміш. Цю суміш потім також просіюють. Якість, відповідно величину частинок перевіряють шляхом ситового аналізу. Після цього до сухої суміші на наступних стадіях змішування послідовно додають натрієву сіль кроскармелози (натрійкарбоксиметилцелюлозу) і стеарат магнію. Отриману пресувальну масу спресовують у серцевини таблеток. Отримана таким шляхом таблетована композиція містить, наприклад, такі окремі компоненти:

надчиста флудара із ступенем чистоти >99,19%	10,00мг
моногідрат лактози	74,75мг
колоїдний діоксид кремнію	0,75мг
мікрокристалічна целюлоза (Avicel)	60,00мг
натрієва сіль кроскармелози (натрійкарбоксиметилцелюлоза)	3,00мг
стеарат магнію	1,5-2,00мг

На завершення на серцевини таблеток наносять лакове плівкове покриття з водної суспензії. Подібне плівкове покриття містить, наприклад, такі компоненти:

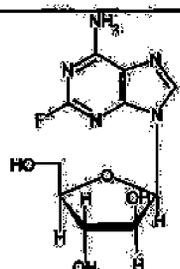
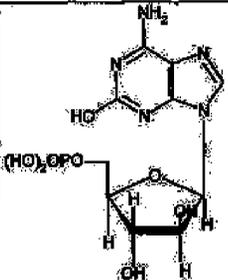
гідроксипропілметилцелюлоза	2,250мг
тальк	0,450мг
діоксид титану	1,187мг
залізооксидний барвник, жовтий	0,036мг
залізооксидний барвник, червоний	0,036мг

Загальна маса таблетки становить 154 мг.

Отримані таким шляхом таблетки із плівковим покриттям (філм-таблетки) можна направляти на подальшу переробку. Так, наприклад, фільм-таблетки можна упаковувати в алюмінієві блістерні упаковки, що забезпечує стабільність складу композиції.

Приклад 2

У цьому прикладі флудара традиційного складу із ступенем чистоти <98% (97,67%) порівнюється із флударою, ступінь чистоти якої становить >99,19%, відповідно >99,57%, і з очищеною іонітом флударою, ступінь чистоти якої становить 99,19%. Отримані результати наведені нижче в таблиці.

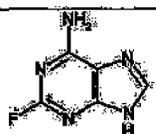
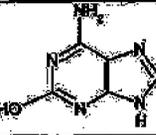
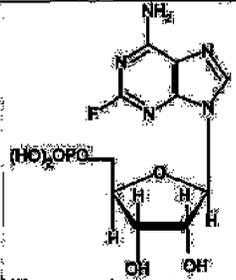
Сполука №	Структурна формула	Хімічна назва за ІЮПАК	Вміст домішок [%]				
			флудара із ступенем чистоти <98%	флудара після очищення на іонітобмінній колонії	парсія 1	парсія 2	парсія 3
1		2-фтор-9-(β-D-арабінофуранозил)-9H-пурин-6-амін	0,14	0,01	0,02	0,01	0,01
2		6-аміно-9-(5-O-фосфоно-β-D-арабінофуранозил)-9H-пурин-2-он	1,38	0,33	0,11	0,09	0,12

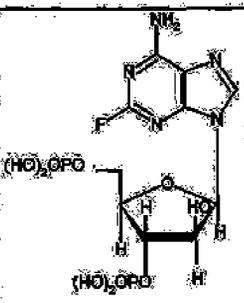
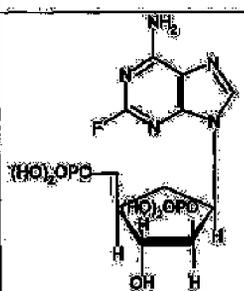
надчиста флудара

U A 7 8 7 4 1 C 2

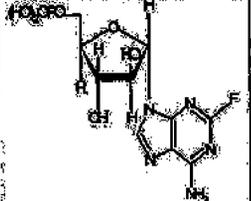
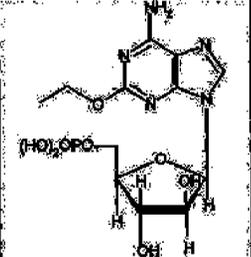
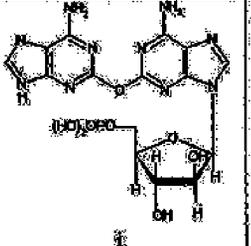
U A 7 8 7 4 1 C 2

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Сполука №	Структурна формула	Хімічна назва за ІЮПАК	Вміст домішок [%]				
			флуора із ступенем чистоти <98%	флуора після очищення на іонобмінній колонії	партия 1 ^а	партия 2 ^а	партия 3 ^а
3		2-фтор-9H-пурин-6-амін	0,03	0,05	0,02	0,02	0,02
4		6-аміно-9H-пурин-2-он	0,25	0,02	<0,02	0,02	<0,02
5		2-фтор-9-(5-О-фосфоно-β-D-рибофуранозил)-9H-пурин-6-амін	0,02	0,02	0,04	0,03	0,05

Сполука №	Структурна формула	Хімічна назва за ІЮПАК	Вміст домішок [%]				
			флуора із ступенем чистоти <98%	флуора після очищення на іонобмінній колонії	партия 1 ^а	партия 2 ^а	партия 3 ^а
6		9-(3,5-О-дифосфоно-β-D-арабінофуранозил)-2-фтор-9H-пурин-6-амін	0,06	0,06	0,1	0,09	0,08
7		9-(2,5-О-дифосфоно-β-D-арабінофуранозил)-2-фтор-9H-пурин-6-амін	0,03	0,02	0,1	0,09	0,08

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Сполука №	Структурна формула	Хімічна назва за ІЮПАК	Вміст домішок [%]				
			флуора із ступенем чистоти <98%	флуора після очищення на іонообмінній колонці	партия 1	партия 2	партия 3
8		2-фтор-9-(5-О-фосфоро-β-D-арабінофуранозил)-9H-пурін-6-амін	0,02	0,01	<0,02	<0,02	<0,02
9		2-(2-окса-2-етил)-9-(5-О-фосфоро-β-D-арабінофуранозил)-9H-пурін-6-амін	0,26	0,02	0,06	0,01	0,01
10		2-(6-аміно-9H-пурін-2-іл)-9-(5-О-фосфоро-β-D-арабінофуранозил)-9H-пурін-6-амін	0,05	0,14	0,02	0,02	0,02
11		O,O'-біс[2-(6-аміно-2-фтор-9H-пурін-9-іл)-5-дезоксі-β-D-арабінофураноз-5-ил]фосфат, амонієва сіль	0,05	0,01	0,06	0,03	0,1
12		9-(2-хлор-2-дезоксі-5-фосфоро-β-D-арабінофуранозил)-2-фтор-9H-пурін-5-амін	0,05	0,01	0,06	0,03	0,1

5
10
15
20
25

Список №	Структурна формула	Хімічна назва за ІЮПАК	Вміст домішок (%)				
			флудару із ступенем чистоти <98%	флудару після очищення на іонообмінній колонії	партия 1	партия 2	партия 3
13		9-(2,5-дифосфо-β-D-арабінофуранозил)-2-фтор-9H-пурин-6-амін	0,04	0,12	0,06	0,03	0,1
Загальний вміст домішок в %		2,33	0,81	<0,63	<0,43	<0,63	
Ступінь чистоти в %		97,67	99,19	>99,37	>99,57	>99,37	

30
35

Отримані в цьому прикладі результати свідчать про те, що композиція з комерційно доступною флударою (флударою з максимальним ступенем чистоти 97,67%) або композиція з очищеною іонітом флударою (флударою з максимальним ступенем чистоти 99,19%) містить значно більшу кількість побічних продуктів як забруднюючих домішок в порівнянні із запропонованою у винаході композицією з надчистою флударою (флударою із ступенем чистоти від >99,37% до >99,57%).

Традиційні методи очищення, такі, наприклад, як винятково ефективна іонообмінна хроматографія, дозволяють одержати продукт лише з порівняно помірним ступенем чистоти.

Запропоновані у винаході композиції із флударою містять отриману через утворення натрієвої солі надчисту флудару, як це вже описано в заявці WO 99/29710. Флудару із ще більш високим ступенем чистоти можна одержати через утворення калієвої солі (ступінь чистоти 99,8%) або літєвої солі (ступінь чистоти 99,85%).

Формула винаходу

40
45
50
55
60
65

1. Таблетована композиція із швидким вивільненням діючої речовини, яка містить як діючу речовину флудару із ступенем чистоти >99,19 % у кількості від 1 до 100 мг у сполученні з моногідратом лактози, колоїдним діоксидом кремнію, мікрокристалічною целюлозою (Avicel), натрієвою сіллю кроскармелози (натрійкарбоксиметилцелюлозою) і стеаратом магнію, яка відрізняється тим, що процентний вміст домішок у флударі не перевищує наступних значень:

- 0,02 % 2-фтор-9-(β -D-арабінофуранозил)-9H-пурин-6-аміну,
- 0,12 % 6-аміно-9-(5-О-фосфоно- β -D-арабінофуранозил)-9H-пурин-2-олу,
- 0,02 % 2-фтор-9H-пурин-6-аміну,
- 0,02 % 6-аміно-9H-пурин-2-олу,
- 0,05 % 2-фтор-9-(5-О-фосфоно- β -D-рибофуранозил)-9H-пурин-6-аміну,
- 0,1 % 9-(3,5-О-дифосфоно- β -D-арабінофуранозил)-2-фтор-9H-пурин-6-аміну,
- 0,1 % 9-(2,5-О-дифосфоно- β -D-арабінофуранозил)-2-фтор-9H-пурин-6-аміну,
- 0,02 % 2-фтор-9-(5-О-фосфоно- β -D-арабінофуранозил)-9H-пурин-6-аміну,
- 0,06 % 2-етокси-9-(5-О-фосфоно- β -D-арабінофуранозил)-9H-пурин-6-аміну,
- 0,02 % 2-(6-аміно-9H-пурин-2-іл)-9-(5-О-фосфоно- β -D-арабінофуранозил)-9H-пурин-6-аміну й О,О'-біс[2-(6-аміно-2-фтор-9H-пурин-9-іл)-5-дезоксид- α -D-арабінофураноз-5-іл]фосфату,
- 0,1 % 9-(2-хлор-2-дезоксид-5-фосфоно- β -D-арабінофуранозил)-2-фтор-9H-

пурин-6-аміну й
0,1 % 9-(2,5-ангідро-β-D-арабінофуранозил)-2-фтор-9H-пурин-6-аміну.

2. Таблетована композиція із швидким вивільненням діючої речовини за п. 1, яка містить як діючу речовину флудару із ступенем чистоти >99,19 % у кількості від 1 до 70 мг разом з моногідратом лактози в кількості від 50 до 100 мг, колоїдним діоксидом кремнію в кількості від 0,1 до 5 мг, мікрокристалічною целюлозою (Avicel) у кількості від 40 до 100 мг, натрієвою сіллю кроскармелози (натрійкарбоксиметилцелюлозу) у кількості від 1 до 10 мг і стеаратом магнію в кількості від 0,5 до 10 мг.

3. Таблетована композиція із швидким вивільненням діючої речовини за п. 1 або 2, яка містить як діючу речовину флудару із ступенем чистоти >99,19 % у кількості від 1 до 50 мг разом з моногідратом лактози в кількості від 60 до 90 мг, колоїдним діоксидом кремнію в кількості від 0,5 до 1 мг, мікрокристалічною целюлозою (Avicel) у кількості від 50 до 90 мг, натрієвою сіллю кроскармелози (натрійкарбоксиметилцелюлозою) у кількості від 1,5 до 5 мг і стеаратом магнію в кількості від 1 до 3 мг.

4. Таблетована композиція із швидким вивільненням діючої речовини за будь-яким з пп. 1-3, яка містить як діючу речовину флудару із ступенем чистоти >99,19 % у кількості 10 мг разом з моногідратом лактози в кількості 74,75 мг, колоїдним діоксидом кремнію в кількості 0,75 мг, мікрокристалічною целюлозою (Avicel) у кількості 60,00 мг, натрієвою сіллю кроскармелози (натрійкарбоксиметилцелюлозою) у кількості 3,00 мг і стеаратом магнію в кількості від 1,5 до 2,00 мг.

5. Таблетована композиція із швидким вивільненням діючої речовини за будь-яким з пп. 1-4, яка містить як діючу речовину флудару із ступенем чистоти >99,37 %.

6. Таблетована композиція із швидким вивільненням діючої речовини за будь-яким з пп. 1-5, яка містить як діючу речовину флудару із ступенем чистоти >99,57 %.

7. Таблетована композиція із швидким вивільненням діючої речовини за будь-яким з пп. 1-6, яка містить як діючу речовину флудару із ступенем чистоти >99,80 %.

8. Таблетована композиція із швидким вивільненням діючої речовини за будь-яким з пп. 1-7, яка містить як діючу речовину флудару із ступенем чистоти >99,85 %.

9. Таблетована композиція із швидким вивільненням діючої речовини за будь-яким з пп. 1-8, яка відрізняється тим, що на серцевині таблеток нанесене покриття, яке містить наступні компоненти: гідроксипропілметилцелюлозу в кількості від 1 до 5 мг, тальк у кількості від 0,1 до 1 мг, діоксид титану в кількості від 0,1 до 5 мг, жовтий залізооксидний барвник у кількості від 0,01 до 0,1 мг і червоний залізооксидний барвник у кількості 0,01 до 0,1 мг.

10. Таблетована композиція із швидким вивільненням діючої речовини за будь-яким з пп. 1-9, яка відрізняється тим, що на серцевині таблеток нанесене покриття, яке містить наступні компоненти: гідроксипропілметилцелюлозу в кількості від 1 до 3 мг, тальк у кількості від 0,1 до 0,8 мг, діоксид титану в кількості від 0,1 до 2 мг, жовтий залізооксидний барвник у кількості від 0,01 до 0,05 мг і червоний залізооксидний барвник у кількості від 0,01 до 0,05 мг.

11. Таблетована композиція із швидким вивільненням діючої речовини за будь-яким з пп. 1-10, яка відрізняється тим, що на серцевині таблеток нанесене покриття, яке містить наступні компоненти: гідроксипропілметилцелюлозу в кількості 2,250 мг, тальк у кількості 0,450 мг, діоксид титану в кількості 1,187 мг, жовтий залізооксидний барвник у кількості 0,036 мг і червоний залізооксидний барвник у кількості 0,036 мг.

12. Застосування таблетованої композиції за будь-яким з пп. 1-11 для одержання медикаменту, призначеного для лікування раку.

Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2007, N 5 25.04.2007. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.