



(51) МПК
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: **2009115782/15**, **25.09.2007**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
25.09.2007

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
27.09.2006 EP 06121371.6

(43) Дата публикации заявки: **10.11.2010** Бюл. № 31

(45) Опубликовано: **20.12.2012** Бюл. № 35

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **WO 2006/089781 A1**, **31.08.2006**. **WO 2006/079539 A1**, **03.08.2006**. **RU 2210368 C1**, **20.08.2003**. **WO 0141762 A2**, **14.06.2001**.
Промышленная технология лекарств. / Под ред. В.И.Чуешова. - Харьков: "Основа", изво УкрФА, 1999, т.2, с.340, 341. RU 2121835 C1, 20.11.1998.

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: **27.04.2009**

(86) Заявка РСТ:
EP 2007/060165 (25.09.2007)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2008/037716 (03.04.2008)

Адрес для переписки:
105082, Москва, Спартаковский пер., 2, стр. 1, секция 1, этаж 3, "ЕВРОМАРКПАТ"

(72) Автор(ы):

БРЮНО Натали (FR)

(73) Патентообладатель(и):

НОВАРТИС АГ (CH)

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩИЕ НИЛОТИНИБ ИЛИ ЕГО СОЛЬ

(57) Реферат:

Настоящее изобретение относится к медицине и описывает фармацевтические композиции в форме капсулы, включающие гранулы, содержащие терапевтический агент в виде однородной смеси по крайней мере с одним фармацевтически приемлемым эксципиентом, где указанный терапевтический агент означает пиримидиламинобензамидный агент как 4-метил-3-[[4-(3-пиридинил)-2-пиримидинил]амино]-N-[5-(4-метил-1Н-

имидазол-1-ил)-3-(трифторметил)фенил] бензамид (нилотиниб) или его фармацевтически приемлемую соль, где предпочтительно указанный nilotinib является моногидратом гидрохлорида и где указанная гранула дополнительно включает ПАВ, где предпочтительно концентрация указанного ПАВ составляет от 0 до 1% в расчете на массу указанной фармацевтической композиции и где указанная фармацевтическая композиция включает замасливатель, и

концентрация указанного замасливателя не превышает 1% в расчете на массу фармацевтической композиции. Описан также способ получения фармацевтических

композиций. Данные композиции обеспечивают биодоступность лекарственных агентов при пероральном введении. 3 н. и 9 з.п. ф-лы, 2 пр., 2 табл.

RU 2469707 C2

RU 2469707 C2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: **2009115782/15, 25.09.2007**

(24) Effective date for property rights:
25.09.2007

Priority:

(30) Convention priority:
27.09.2006 EP 06121371.6

(43) Application published: **10.11.2010 Bull. 31**

(45) Date of publication: **20.12.2012 Bull. 35**

(85) Commencement of national phase: **27.04.2009**

(86) PCT application:
EP 2007/060165 (25.09.2007)

(87) PCT publication:
WO 2008/037716 (03.04.2008)

Mail address:

**105082, Moskva, Spartakovskij per., 2, str. 1,
seksija 1, ehtazh 3, "EVROMARKPAT"**

(72) Inventor(s):

BRJuNO Natali (FR)

(73) Proprietor(s):

NOVARTIS AG (CH)

(54) PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING NILOTINIB OR ITS SALTS

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention refers to medicine and describes pharmaceutical compositions in the form of a capsule consisting of granules containing a therapeutic agent in the form of a homogenous mixture with at least one pharmaceutically acceptable excipient wherein said therapeutic agent means pyrimidylaminobenzamide agent as 4-methyl-3-[[4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidyl]amino]-N-[5-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)-3-(trifluoromethyl)phenyl] benzamide (nilotinib) or its pharmaceutically acceptable salt, preferentially wherein said

nilotinib is hydrochloride monohydrate, and whereon said granule additionally means a surfactant wherein the surfactant concentration additionally means 0 to 1% at weight of said pharmaceutical composition, and wherein said pharmaceutical composition contains a lubricant does not exceed 1% at weight of said pharmaceutical composition. What is also described is a method for preparing pharmaceutical compositions.

EFFECT: compositions provide bioavailability of the therapeutic agents in the oral introduction.

12 cl, 2 ex, 2 tbl

Область изобретения

Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей лекарственный агент формулы I (см. ниже), например нилотиниб. Указанную фармацевтическую композицию получают методом влажной грануляции, при этом получают гранулы, которыми затем заполняют капсулу.

Предпосылки создания настоящего изобретения

Нилотиниб означает 4-метил-3-[[4-(3-пиридинил)-2-пиримидинил]амино]-N-[5-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)-3-(трифторметил)фенил]бензамид. Прежде всего используют моногидрат гидрохлорида нилотиниба. Указанные лекарственные агенты используют в качестве ингибиторов активности протеинтирозинкиназы (ТК) Src-Abl. Примеры состояний, которые можно лечить указанными лекарственными агентами, включают, без ограничения перечисленным, хронический миелолейкоз и стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта.

В настоящее время существует потребность в разработке состава нилотиниба и других лекарственных агентов, описанных в данном контексте, т.е. состава фармацевтических композиций, прежде всего твердых пероральных лекарственных форм, обеспечивающих доставку лекарственного агента пациенту, нуждающемуся в таком лечении. Проблема при получении таких композиций заключается в физикохимических свойствах указанных лекарственных агентов. Нилотиниб и его соли плохо растворяются в воде, поэтому возникают проблемы при переработке и доставке таких агентов (т.е. обеспечение биодоступности при пероральном введении). Цель настоящего изобретения заключается в получении и разработке типичного примера достижения указанной цели, т.е. фармацевтической композиции в виде твердой пероральной лекарственной формы, пригодной для проглатывания пациентом.

Краткое изложение сущности настоящего изобретения

Настоящее изобретение относится к новой фармацевтической композиции, которая включает терапевтический агент формулы I, например нилотиниб или его соль. Указанные фармацевтические композиции получают в виде твердых пероральных лекарственных формы, прежде всего в виде капсул. Капсулы заполняют гранулами терапевтического агента в смеси с внешней фазой, включающей по крайней мере один фармацевтически приемлемый эксципиент. Гранулы предпочтительно получают методом влажной грануляции. Терапевтический агент и любые фармацевтически приемлемые эксципиенты, например ПАВ, увлажняют очищенной водой (или органическими растворителями) и получают влажную массу, затем высушивают и получают гранулы. Предпочтительный пример ПАВ включает полоксамер, такой как полоксамер 188. Было установлено, что использование ПАВ позволяет снизить концентрацию других эксципиентов (таких, как замасливатели).

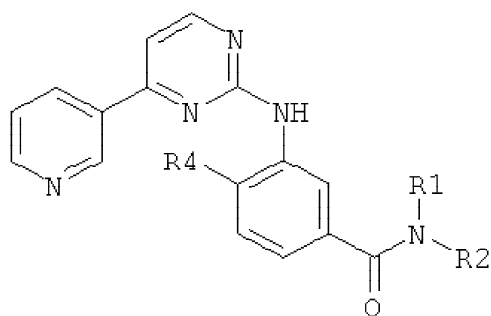
В другом типичном варианте осуществления настоящего изобретения способ влажной грануляции для получения гранул включает следующие стадии: а) получение порошкообразной смеси терапевтического агента (например, нилотиниба или его соли) по крайней мере с одним фармацевтически приемлемым эксципиентом, б) добавление в порошкообразную смесь жидкости для грануляции при перемешивании и получение влажной массы, в) грануляция влажной массы и получение влажных гранул и г) сушка влажных гранул.

Подробное описание настоящего изобретения

Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, включающим терапевтический агент. Указанные фармацевтические композиции получают влажной

грануляцией терапевтического агента в смеси с жидкостью для грануляции, при этом получают гранулы или гранулированную смесь. Гранулы или гранулированную смесь затем инкапсулируют в твердые желатиновые капсулы, прессуют в таблетки или смесью заполняют пакетики и получают твердые пероральные лекарственные формы.

Термин "терапевтический агент", используемый в данном контексте, означает пиримидиламинобензамиды формулы I:



(I)

где

R_1 означает водород, (низш.)алкил, (низш.)алкокси(низш.)алкил, ацилокси(низш.)алкил, карбокси(низш.)алкил, (низш.)алкоксикарбонил(низш.)алкил или фенил(низш.)алкил,

R_2 означает водород, (низш.)алкил, необязательно замещенный одним или более одинаковыми или различными заместителями R_3 , циклоалкил, бензоциклоалкил, гетероциклил, арильную группу или моно- или бициклическую гетероарильную группу, не содержащую или содержащую один, два или три атома азота в цикле, и не содержащую или содержащую один атом кислорода, и не содержащую или содержащую один атом серы, при этом указанные группы в каждом случае являются незамещенными или моно- или полизамещенными,

и R_3 означает гидроксигруппу, (низш.)алкоксигруппу, ацилоксигруппу, карбоксигруппу, (низш.)алкоксикарбонил, карбамоил, N-моно- или N,N-дизамещенный карбамоил, аминогруппу, моно- или дизамещенную аминогруппу, циклоалкил, гетероциклил, арильную группу, или моно- или бициклическую гетероарильную группу, не содержащую или содержащую один, два или три атома азота в цикле, и не содержащую или содержащую один атом кислорода и не содержащую или содержащую один атом серы, при этом указанные группы в каждом случае являются незамещенными или моно- или полизамещенными,

или где R_1 и R_2 вместе образуют алкилен, содержащий четыре, пять или шесть атомов углерода, необязательно моно- или дизамещенный (низш.)алкилом, циклоалкилом, гетероциклилом, фенилом, гидроксигруппой, (низш.)алкоксигруппой, аминогруппой, моно- или дизамещенной аминогруппой, оксогруппой, пиридилом, пирозинилом или пиримидинилом, бензалкилен, содержащий четыре или пять атомов углерода, оксаалкилен, содержащий один атом кислорода и три или четыре атома углерода, или азаалкилен, содержащий один атом азота и три или четыре атома углерода, где атом азота незамещен или замещен (низш.)алкилом, фенил(низш.)алкилом, (низш.)алкоксикарбонил(низш.)алкилом, карбокси(низш.)алкилом, карбамоил(низш.)алкилом, N-моно- или N,N-дизамещенным карбамоил(низш.)алкилом, циклоалкилом, (низш.)алкоксикарбонилом, карбоксигруппой, фенилом, замещенным фенилом, пиридином, пиримидинилом или пирозинилом,

R_4 означает водород, (низш.)алкил или галоген,

и N-оксид, а также фармацевтически приемлемые соли указанного соединения. Указанные терапевтические агенты пригодны для получения фармацевтической композиции, предназначенной для лечения киназозависимых заболеваний, прежде всего заболеваний, зависящих от киназ Vcr-Ab1 и Tie-2, например лекарственных средств для лечения одного или более пролиферативных заболеваний.

В термине "терапевтический агент" "(низш.)" означает заместитель, содержащий семь и включающий до семи, прежде всего четыре и до четырех атомов углерода, причем указанные заместители содержат прямую или разветвленную цепь с одним или более разветвлениями.

Если в данном контексте соединения, соли и т.п. указаны во множественном числе, то можно использовать также соединение, соль и т.п. в единственном числе.

Любые асимметричные атомы углерода существуют в (R)-, (S)- или (R,S)-конфигурации, например в (R)- или (S)-конфигурации. Таким образом, соединения находятся в форме смесей изомеров или в форме индивидуальных изомеров, например энантиомерно чистых диастереомеров. Настоящее изобретение включает также применение любых возможных таутомеров соединений формулы I.

(Низш.)алкил означает, например алкил, включающий от одного до семи, например от одного до четырех, атомов углерода, и является группой с прямой или разветвленной цепью, например, (низш.)алкил означает бутил, такой как n-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, пропил, такой как n-пропил или изопропил, этил или метил. Например, (низш.)алкил означает метил, пропил или трет-бутил.

(Низш.)ацил означает, например, формил или (низш.)алкилкарбонил, прежде всего ацетил.

Арильная группа означает ароматический заместитель, который присоединен к молекуле через связь с атомом углерода ароматического кольца. Типичный пример включает арил, который означает ароматический заместитель, содержащий от шести до четырнадцати атомов углерода, прежде всего фенил, нафтил, тетрагидронафтил, флуоренил или фенантренил, и указанный арил незамещен или замещен одним или более, например, от одного до трех, прежде всего одним или двумя заместителями, которые прежде всего выбирают из аминогруппы, моно- или дизамещенной аминогруппы, галогена, (низш.)алкила, замещенного (низш.)алкила, (низш.)алкенила, (низш.)алкинила, фенила, гидроксигруппы, гидроксигруппы в виде простого или сложного эфира, нитрогруппы, цианогруппы, карбоксигруппы, карбоксигруппы в виде сложного эфира, алканоила, бензоила, карбамоила, N-моно- или N,N-дизамещенного карбамоила, амидиногруппы, гуанидиногруппы, уреидогруппы, меркаптогруппы, сульфогруппы, (низш.)алкилтиогруппы, фенилтиогруппы, фенил(низш.)алкилтиогруппы, (низш.)алкилфенилтиогруппы, (низш.)алкилсульфинила, фенилсульфинила, фенил(низш.)алкилсульфинила, (низш.)алкилфенилсульфинила, (низш.)алкилсульфонила, фенилсульфонила, фенил(низш.)алкилсульфонила, (низш.)алкилфенилсульфонила, галоген(низш.)алкилмеркаптогруппы, галоген(низш.)алкилсульфонила, такого как прежде всего трифторметансульфонил, дигидроксиборагруппы (-B(OH)₂), гетероциклила, моно- или бициклической гетероарильной группы и (низш.)алкилендиоксигруппы, присоединенной к соседним атомам углерода в цикле, такой как метилендиоксигруппа. Арил, например, означает фенил, нафтил или тетрагидронафтил, который в каждом случае либо не замещен, либо независимо замещен одним или двумя заместителями, которые выбирают из группы, включающей галоген, прежде всего фтор, хлор или бром, гидроксигруппу, гидроксигруппу,

этерифицированную (низш.)алкилом, например метилом, галоген(низш.)алкилом, например трифторметилом, или фенилом, (низш.)алкилендиоксигруппой, присоединенной к двум соседним атомам углерода, например метилендиоксигруппой, (низш.)алкилом, например метилом или пропилом, галоген(низш.)алкилом, например трифторметилом, гидрокси(низш.)алкилом, например гидроксиметилом или 2-гидрокси-2-пропилом, (низш.)алкокси(низш.)алкилом, например метоксиметилом или 2-метоксиэтилом, (низш.)алкоксикарбонил(низш.)алкилом, например метоксикарбонилметилом, (низш.)алкинилом, таким как 1-пропинил, карбоксигруппой в виде сложного эфира, прежде всего (низш.)алкоксикарбонил, например метоксикарбонил, н-пропоксикарбонил или изопропоксикарбонил, N-моно-замещенный карбамоил, прежде всего, карбамоилом, монозамещенным (низш.)алкилом, например метилом, н-пропилом или изопропилом, аминогруппой, (низш.)алкиламиногруппой, например метиламиногруппой, ди(низш.)алкиламиногруппой, например диметиламиногруппой или диэтиламиногруппой, (низш.)алкиленаминогруппой, например пирролидиногруппой или пиперидиногруппой, (низш.)оксаалкиленаминогруппой, например морфолиногруппой, (низш.)азаалкиленаминогруппой, например пиперазиногруппой, ациламиногруппой, например ацетиламиногруппой или бензоиламиногруппой, (низш.)алкилсульфонил, например метилсульфонил, сульфамойлом или фенилсульфонил.

Циклоалкильная группа означает, например, циклопропил, циклопентил, циклогексил или циклогептил и является не замещенной или замещенной одним или более, прежде всего одним или двумя заместителями, которые выбирают из группы определенных выше заместителей для арильной группы, например (низш.)алкилом, таким как метил, (низш.)алкоксигруппой, такой как метоксигруппа или этоксигруппа, или гидроксигруппой, и кроме того, оксогруппой или группой, конденсированной с бензольным циклом, такой как бензоциклопентил или бензоциклогексил.

Замещенный алкил означает алкил, как указано выше, прежде всего (низш.)алкил, например метил, содержащий один или более, прежде всего до трех заместителей, выбранных из группы, включающей галоген, прежде всего фтор, аминогруппу, N-(низш.)алкиламиногруппу, N,N-ди(низш.)алкиламиногруппу, N-(низш.)алканоиламиногруппу, гидроксигруппу, цианогруппу, карбоксигруппу, (низш.)алкоксикарбонил и фенил(низш.)алкоксикарбонил. Прежде всего, предпочтителен трифторметил.

Моно- или дизамещенная аминогруппа означает прежде всего аминогруппу, замещенную одним или двумя заместителями, которые независимо выбирают из другого (низш.)алкила, такого как метил, гидрокси(низш.)алкила, такого как 2-гидроксиэтил, (низш.)алкокси(низш.)алкила, такого как метоксиэтил, фенил(низш.)алкила, такого как бензил или 2-фенилэтил, (низш.)алканоила, такого как ацетил, бензоила, замещенного бензоила, где фенильный заместитель прежде всего замещен одним или более, например одним или двумя, заместителями, которые выбирают из группы, включающей нитрогруппу, аминогруппу, галоген, N-(низш.)алкиламиногруппу, N,N-ди(низш.)алкиламиногруппу, гидроксигруппу, цианогруппу, карбоксигруппу, (низш.)алкоксикарбонил, (низш.)алканоил и карбамоил, и фенил(низш.)алкоксикарбонил, где фенильный заместитель незамещен или прежде всего замещен одним или более, например одним или двумя, заместителями, которые выбирают из группы, включающей нитрогруппу, аминогруппу, галоген, N-(низш.)алкиламиногруппу, N,N-ди(низш.)алкиламиногруппу,

гидроксигруппу, цианогруппу, карбоксигруппу, (низш.)алкоксикарбонил, (низш.)алканоил и карбамоил, и указанная группа означает, например, N-(низш.)алкиламиногруппу, такую как N-метиламиногруппу, гидрокси(низш.)алкиламиногруппу, такую как 2-гидроксиэтиламиногруппу или 2-гидроксипропил, (низш.)алкокси(низш.)алкил, такой как метоксиэтил, фенил(низш.)алкиламиногруппу, такую как бензиламиногруппа, N,N-ди(низш.)алкиламиногруппа, N-фенил(низш.)алкил-N-(низш.)алкиламиногруппа, N,N-ди(низш.)алкилфениламиногруппа, (низш.)алканоиламиногруппа, такая как ацетиламиногруппа, или заместитель выбирают из группы, включающей бензоиламиногруппу и фенил(низш.)алкоксикарбониламиногруппу, где фенильный заместитель в каждом случае не замещен или прежде всего замещен нитрогруппой или аминогруппой, или также галогеном, аминогруппой, N-(низш.)алкиламиногруппой, N,N-ди(низш.)алкиламиногруппой, гидроксигруппой, цианогруппой, карбоксигруппой, (низш.)алкоксикарбонил, (низш.)алканоилом, карбамоилом или аминокарбониламиногруппой. Дзамещенная аминогруппа означает также (низш.)алкиленаминогруппу, например пирролидиногруппу, 2-оксопирролидиногруппу или пиперидиногруппу, (низш.)оксаалкиленаминогруппу, например морфолиногруппу или (низш.)азаалкиленаминогруппу, например пиперазиногруппу или N-замещенную пиперазиногруппу, такую как N-метилпиперазиногруппа или N-метоксикарбонилпиперазиногруппа.

Галоген означает прежде всего фтор, хлор, бром или иод, прежде всего фтор, хлор или бром.

Гидроксигруппа в виде простого эфира означает прежде всего C₈-C₂₀алкилоксигруппу, такую как n-децилоксигруппа, (низш.)алкоксигруппу, такую как метоксигруппа, этоксигруппа, изопропилоксигруппа или трет-бутилоксигруппа, фенил(низш.)алкоксигруппу, такую как бензилоксигруппа, фенилоксигруппа, галоген(низш.)алкоксигруппу, такую как трифторметоксигруппа, 2,2,2-трифторэтоксигруппа или 1,1,2,2-тетрафторэтоксигруппа, или (низш.)алкоксигруппу, которая замещена моно- или бициклическим гетероарил, включающим один или два атома азота, например, означает (низш.)алкоксигруппу, которая замещена имидазолилом, таким как 1H-имидазол-1-ил, пирролил, бензимидазолилом, таким как 1-бензимидазолил, пиридил, прежде всего 2-, 3- или 4-пиридил, пиримидинил, прежде всего 2-пиримидинил, пиазинил, изохинолинил, прежде всего 3-изохинолинил, хинолинил, индолил или тиазолил.

Гидроксигруппа в виде сложного эфира означает прежде всего (низш.)алканоилоксигруппу, бензоилоксигруппу, (низш.)алкоксикарбонилоксигруппу, такую как трет-бутоксикарбонилоксигруппа, или фенил(низш.)алкоксикарбонилоксигруппу, такую как бензилоксикарбонилоксигруппа.

Карбоксигруппа в виде сложного эфира означает прежде всего (низш.)алкоксикарбонил, такой как трет-бутоксикарбонил, изопропоксикарбонил, метоксикарбонил или этоксикарбонил, фенил(низш.)алкоксикарбонил или фенилоксикарбонил.

Алканоил означает алкилкарбонил, прежде всего (низш.)алканоил, например ацетил.

N-моно- или N,N-дзамещенный карбамоил означает прежде всего замещенный одним или двумя заместителями, которые независимо выбирают из группы, включающей (низш.)алкил, фенил(низш.)алкил и гидрокси(низш.)алкил или (низш.)алкилен, окса(низш.)алкилен или аза(низш.)алкилен, необязательно

замещенный по концевому атому азота.

Моно- или бициклическая гетероарильная группа, не включающая или включающая один, два или три атома азота в цикле и не включающая или включающая один атом кислорода, и не включающая или включающая один атом серы, и указанные группы в каждом случае не замещены или моно- или полизамещены, означает гетероциклический остаток, который содержит ненасыщенные связи в цикле, связывающем гетероарильный заместитель с остальным фрагментом молекулы формулы I, и означает, например, цикл, где в связывающем цикле, но необязательно также в любом конденсированном цикле по крайней мере один атом углерода замещен на гетероатом, который выбирают из азота, кислорода и серы, где связывающий цикл, например, содержит от пяти до двенадцати, например пять или шесть, атомов в цикле, и который не замещен или замещен одним или более, прежде всего, одним или двумя заместителями, которые выбирают из группы, определенной выше для арильного заместителя, прежде всего, например, (низш.)алкилом, таким как метил, (низш.)алкоксигруппой, такой как метоксигруппа или этоксигруппа, или гидроксигруппой. Например, моно- или бициклическую гетероарильную группу выбирают из группы, включающей 2Н-пирролил, пирролил, имидазолил, бензимидазолил, пиразолил, индазолил, пуринил, пиридил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, 4Н-хинолизинил, изохинолил, хинолил, фталазинил, нафтиридинил, хиноксалил, хиназолинил, хиннолинил, птеридинил, индолизинил, 3Н-индолил, индолил, изоиндолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, триазолил, тетразолил, фуразанил, бензо[d]пиразолил, тиенил и фуранил. Например, моно- или бициклическую гетероарильную группу выбирают из группы, содержащей пирролил, имидазолил, такой как 1Н-имидазол-1-ил, бензимидазолил, такой как 1-бензимидазолил, индазолил, прежде всего 5-индазолил, пиридил, прежде всего 2-, 3- или 4-пиридил, пиримидинил, прежде всего 2-пиримидинил, пиразинил, изохинолинил, прежде всего 3-изохинолинил, хинолинил, прежде всего 4- или 8-хинолинил, индолил, прежде всего 3-индолил, тиазолил, бензо[d]пиразолил, тиенил и фуранил. В одном варианте осуществления настоящего изобретения пиридинильный заместитель замещен гидроксигруппой в орто-положении к атому азота и, следовательно, группа существует по крайней мере частично в форме соответствующего таутомера, которым является пиридин-N(1H)2-он. В другом варианте пиримидинильный заместитель замещен гидроксигруппой в положении 2 и в положении 4 и, следовательно, группа существует в нескольких таутомерных формах, например в форме пиримидин-(1H,3H)-2,4-диола.

Гетероциклил означает, прежде всего, пяти-, шести- или семичленную гетероциклическую систему, содержащую один или два гетероатома, которые выбирают из азота, кислорода и серы, и указанная система является ненасыщенной или полностью или частично насыщенной и не замещена или замещена, прежде всего, (низш.)алкилом, таким как метил, фенил(низш.)алкилом, таким как бензил, оксогруппой или гетероарилом, таким как 2-пиперазинил, и гетероциклил означает прежде всего 2- или 3-пирролидинил, 2-оксо-5-пирролидинил, пиперидинил, N-бензил-4-пиперидинил, N-(низш.)алкил-4-пиперидинил, N-(низш.)алкилпиперазинил, морфолинил, например 2- или 3-морфолинил, 2-оксо-1Н-азепин-3-ил, 2-тетрагидрофуранил или 2-метил-1,3-диоксолан-2-ил.

Соли прежде всего означают фармацевтически приемлемые соли соединений формулы I.

Указанные соли получают, например, в виде кислотно-аддитивных солей, например

органических или неорганических кислот соединений формулы I, содержащих основной атом азота, прежде всего в виде фармацевтически приемлемых солей. Пригодные неорганические кислоты включают, без ограничения перечисленным, галогенводородные кислоты, такие как соляная кислота, серная кислота или фосфорная кислота. Пригодными органическими кислотами являются, например, карбоновая, фосфоновая, сульфоновая или сульфаминовая кислоты, например уксусная кислота, пропионовая кислота, октановая кислота, декановая кислота, додекановая кислота, гликолевая кислота, молочная кислота, фумаровая кислота, янтарная кислота, адипиновая кислота, пимелиновая кислота, субериновая кислота, азелаиновая кислота, яблочная кислота, винная кислота, лимонная кислота, аминокислоты, такие как глутаминовая кислота или аспарагиновая кислота, малеиновая кислота, гидроксималеиновая кислота, метилмалеиновая кислота, циклогексанкарбоновая кислота, адамантанкарбоновая кислота, бензойная кислота, салициловая кислота, 4-аминосалициловая кислота, фталевая кислота, фенилуксусная кислота, миндальная кислота, коричная кислота, метан- или этансульфоновая кислота, 2-гидроксиэтансульфоновая кислота, этан-1,2-дисульфоновая кислота, бензенсульфоновая кислота, 2-нафталинсульфоновая кислота, 1,5-нафталиндисульфоновая кислота, 2-, 3- или 4-метилбензенсульфоновая кислота, метилсерная кислота, этилсерная кислота, додецилсерная кислота, N-циклогексилсульфаминовая кислота, N-метил-, N-этил- или N-пропилсульфаминовая кислота или другие органические протонные кислоты, такие как аскорбиновая кислота.

В присутствии отрицательно заряженных заместителей, таких как карбоксигруппа или сульфогруппа, образуются также соли оснований, например соли металлов или аммониевые соли, такие как соли щелочных металлов или соли щелочноземельных металлов, например соли натрия, калия, магния или кальция, или аммониевые соли аммиака или пригодных органических аминов, таких как третичные моноамины, например триэтиламин или три(2-гидроксиэтил)амин, или гетероциклических оснований, например N-этилпиперидина или N,N'-диметилпиперазина.

Если одна и та же молекула содержит основную и кислотную группы, то соединение формулы I образует внутренние соли.

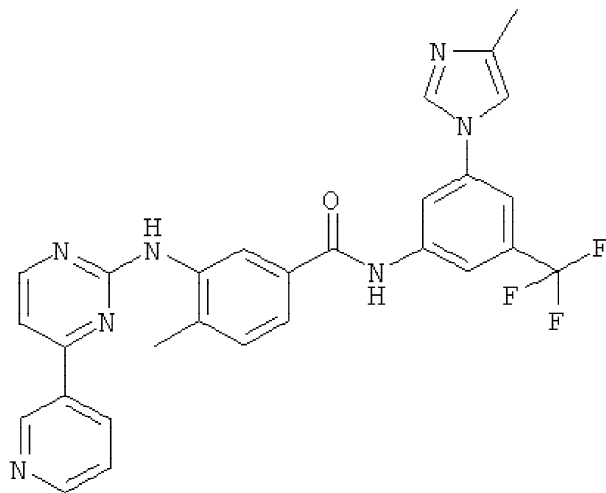
Для выделения или очистки также можно использовать фармацевтически неприемлемые соли, например пикраты или перхлораты. Для лечения используют только фармацевтически приемлемые соли или соединения в свободной форме (если их можно получить в виде фармацевтических препаратов), следовательно, прежде всего, используют указанные соединения.

Принимая во внимание аналогичные свойства новых соединений в свободной форме и в форме солей, включая соли, которые можно использовать в качестве промежуточных соединений, например, при очистке или идентификации новых соединений, в настоящем описании любая ссылка на соединения в свободной форме также означает соответствующие соли.

Соединения формулы I по настоящему изобретению и способ их получения описаны в заявке WO 04/005281, опубликованной 15 января 2004 года, которая включена в настоящее изобретение в качестве ссылки. Прежде всего в качестве терапевтического агента по настоящему изобретению используют 4-метил-3-[[4-(3-пиридинил)-2-пиримидинил]амино]-N-[5-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)-3-(трифторметил)фенил]бензамид (нилотиниб) следующей структуры:

5

10



15

Предпочтительной солью nilотиниба является моногидрат гидрохлорида nilотиниба или гидрат гидрохлорида 4-метил-N-[3-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)-5-(трифторметил)фенил]-3-[(4-пиридин-3-илпиримидин-2-ил)амино]бензамида.

20

Пригодные соли nilотиниба и полиморфные формы более подробно описаны в заявках WO 2007/015870 и WO 2007/015871.

25

Термин "фармацевтическая композиция", использованный в настоящем описании, означает, например, смесь, содержащую определенное количество терапевтического агента, например терапевтически эффективное количество терапевтического агента в фармацевтически приемлемом носителе, предназначенную для введения

30

млекопитающему, например человеку, для лечения киназозависимых заболеваний. Термин "фармацевтически приемлемый", использованный в настоящем описании, относится к соединениям, материалам, композициям и/или лекарственным формам, которые по мнению врачей пригодны для контактирования с тканями

35

млекопитающих, прежде всего тканями человека, и которые не оказывают значительной токсичности, раздражения, не вызывают аллергические реакции и другие проблемы, связанные с осложнениями, и указанные соединения характеризуются достаточно высоким соотношением польза/риск.

40

Концентрация терапевтического агента в фармацевтической композиции составляет определенное значение, например, равное терапевтически эффективному количеству, которое зависит от скорости абсорбции, инактивации и выведения из организма лекарственного средства, а также от других факторов, известных специалистам в данной области техники. Кроме того, следует понимать, что величина дозы

45

значительно изменяется в зависимости от тяжести состояния, подлежащего лечению. Необходимо также понимать, что для любого конкретного реципиента следует подбирать соответствующий курс лечения в течение определенного времени с учетом индивидуальной потребности и мнения врача, который вводит фармацевтические

50

композиции пациенту или назначает введение фармацевтических композиций. Терапевтический агент можно вводить однократно или многократно в виде разделенных доз, которые вводят через различные периоды времени. Таким образом, необходимое количество, например необходимое терапевтически эффективное количество, определяет специалист в данной области медицины.

Например, доза терапевтического агента изменяется в интервале от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 100 мг на килограмм массы тела реципиента в сут. В другом варианте можно вводить более низкие дозы, например

от 0,5 мг до 100 мг, от 0,5 мг до 50 мг или от 0,5 мг до 20 мг на килограмм массы тела в сут. Эффективный интервал доз фармацевтически приемлемых солей рассчитывают с учетом массы вводимого активного агента. Если соль сама проявляет активность, то эффективную дозу определяют с учетом массы соли, как описано выше или по другим известным методикам.

Термин "немедленное высвобождение", использованный в данном контексте, означает быстрое высвобождение большей части терапевтического агента, например более приблизительно 50%, приблизительно 55%, приблизительно 60%, приблизительно 65%, приблизительно 70%, приблизительно 75%, приблизительно 80% или приблизительно 90% в течение относительно короткого периода времени, например 1 ч, 40 мин, 30 мин или 20 мин после перорального введения. Прежде всего, немедленное высвобождение предпочтительно означает высвобождение по крайней мере приблизительно 80% или менее терапевтического агента в течение тридцати мин после перорального введения. Предпочтительные условия немедленного высвобождения для конкретного терапевтического агента определяет специалист в данной области медицины.

Термин "эксципиент", использованный в данном контексте, означает фармацевтически приемлемый ингредиент, который обычно используют в фармацевтике для получения гранул и/или твердых пероральных лекарственных форм. Примеры эксципиентов включают, без ограничения перечисленным, связующие вещества, дезинтегрирующие агенты, замасливатели, глиданты, стабилизаторы, наполнители и разбавители. Специалист в данной области техники может выбрать один или более вышеупомянутых эксципиентов для обеспечения конкретных требуемых свойств гранул и/или твердой пероральной лекарственной формы по обычной методике и без дополнительных экспериментов. Количество каждого применяемого эксципиента изменяется в известных пределах. Методики и эксципиенты, применяемые для получения пероральных лекарственных форм, описаны в следующих публикациях, включенных в настоящее описание в качестве ссылки. См. "The Handbook of Pharmaceutical Excipients", 4-е изд., ред. Rowe и др., American Pharmaceuticals Association (2003), и Remington: "The Science and Practice of Pharmacy", 20-е изд., ред. Gennaro, Lippincott Williams & Wilkins (2000).

Термин "влажная грануляция", использованный в настоящем описании, означает общий способ с использованием жидкости для грануляции в процессе грануляции, в результате которого получают гранулы, как описано в книге Remington: "The Science and Practice of Pharmacy", 20-е изд., гл.45 (2000), которая включена в настоящее описание в качестве ссылки.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения способ влажной грануляции включает стадии перемешивания, увлажнения и растирания, т.е. стадии обработки влажной массы, грануляции (т.е. растирание в случае перемешивания с высоким сдвигом), сушки и просеивания. Указанные стадии более подробно описаны ниже.

Способ влажной грануляции начинается с образования порошкообразной смеси терапевтического агента по крайней мере с одним фармацевтически приемлемым эксципиентом, прежде всего ПАВ, при перемешивании с использованием, например, оборудования для фармацевтической грануляции, при перемешивании вышеупомянутых компонентов (т.е. до образования гомогенной смеси компонентов) в пригодном контейнере, при этом получают смесь. Примеры оборудования для фармацевтической грануляции включают, без ограничения перечисленным,

грануляторы с высоким сдвигом (например, фирмы Hobart, Collette, Beken) в комбинации с вибрационным гранулятором, высокоскоростные смесители/грануляторы (например, фирмы Diosna, Fielder, Collette-Gral) и грануляторы с псевдооживленным слоем (например, фирмы Aeromatic, Glatt), дополнительно
5 оснащенные оборудованием для просеивания. Эксципиенты, которые используют на начальной стадии перемешивания с терапевтическим агентом, включают, например, ПАВ, связующие вещества, наполнители, дезинтегрирующие агенты, разбавители и любые их комбинации. Прежде всего, в порошковой смеси используют ПАВ.

10 Примеры фармацевтически приемлемых ПАВ включают, без ограничения перечисленным, блок-сополимеры полиоксиэтилена и полиоксипропилена (также известные как полуксамеры), алкилсульфаты (например, лаурилсульфат натрия, стеарилсульфат натрия, олеилсульфат натрия и цетилсульфат натрия),
15 алкиларилсульфонаты (например, додецилбензенсульфонат натрия и сульфосукцинаты диалкилнатрия), полиэтиленгликоли и полисорбаты. Термин "полуксамер", использованный в данном контексте, означает по крайней мере один полимер формулы:

$\text{HO}(\text{C}_2\text{H}_4)_a(\text{C}_3\text{H}_6\text{O})_b(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_a\text{H}$, где "a" и "b" означают число полиоксиэтиленовых и
20 полиоксипропиленовых звеньев соответственно. Прежде всего, применяют полуксамер 188, у которого значения a и b составляют 75 и 30 соответственно. ПАВ содержится в концентрации от 0 до приблизительно 1% в расчете на массу композиции (например, массу содержимого капсулы).

25 Примеры фармацевтически приемлемых дезинтегрирующих агентов включают, без ограничения перечисленным, крахмалы, глины, целлюлозы, альгинаты, смолы, сшитые полимеры, например сшитый поливинилпирролидон или кросповидон, например POLYPLASDONE XL фирмы International Specialty Products (Wayne, Нью-Джерси), сшитая натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы или кроскармелозы,
30 например AC-DI-SOL фирмы FMC, и сшитая кальциевая соль карбоксиметилцеллюлозы, полисахариды сои и гуаровая камедь. Дезинтегрирующий агент содержится в концентрации от приблизительно 0 до приблизительно 50% в расчете на массу композиции (например, массу содержимого капсулы).

35 Примеры фармацевтически приемлемых связующих веществ включают, без ограничения перечисленным, крахмалы, целлюлозы и их производные, например микрокристаллическая целлюлоза, например AVICEL PH фирмы FMC (Филадельфия, Пенсильвания), гидроксипропилцеллюлоза, гидроксилэтилцеллюлоза и гидроксилпропилметилцеллюлоза, например METHOCEL фирмы Dow Chemical Corp.
40 (Мидленд, Мичиган), сахароза, декстроза, кукурузный сироп, полисахариды, повидон и желатин. Связующее вещество содержится в концентрации от приблизительно 0 до приблизительно 50% в расчете на массу композиции (например, массу содержимого капсулы).

45 Примеры фармацевтически приемлемых наполнителей и фармацевтически приемлемых разбавителей включают, без ограничения перечисленным, сахарную пудру, прессованный сахар, декстраты, декстрин, декстрозу, лактозу, маннит, микрокристаллическую целлюлозу, порошкообразную целлюлозу, сорбит и сахарозу.
50 Наполнитель содержится в концентрации от приблизительно 0 до приблизительно 80% в расчете на массу композиции (например, массу содержимого капсулы).

В процессе автоматического заполнения капсул наблюдаются проблемы, связанные со слипанием капсул по настоящему изобретению. Неожиданно было установлено, что капсулы, содержащие моногидрат лактозы в количестве менее

приблизительно 40% в расчете на массу композиции, не слипаются. Следовательно, в одном варианте настоящего изобретения используют капсулы, как описано в данном контексте, содержащие моногидрат лактозы в количестве менее приблизительно 40 мас.% в расчете на общую массу капсулы, более предпочтительно менее
5 приблизительно 25 мас.%, наиболее предпочтительно в количестве менее приблизительно 20 мас.% в расчете на массу внешней фазы капсулы.

Следующая стадия включает увлажнение порошкообразной смеси при добавлении жидкости для грануляции при перемешивании порошкообразной смеси, при этом
10 получают влажную массу. Например, в порошкообразную смесь добавляют от 10 мас.% до 35 мас.% жидкости для грануляции. В другом варианте в порошкообразную смесь добавляют от 10 мас.% до 15 мас.% жидкости для грануляции. Жидкостью для грануляции, например, является фармацевтически приемлемая и летучая жидкость. Примеры пригодных жидкостей для грануляции включают, без ограничения
15 перечисленным, воду (например, очищенная вода), органические растворители (например, метанол, этанол, изопропанол, ацетон) в отдельности или в комбинации. Пример комбинации жидкости для грануляции включает смесь воды, этанола и изопропанола.

20 В еще одном варианте способ влажной грануляции начинается с обработки порошкообразного терапевтического агента.

В процессе получения влажной массы жидкостью для грануляции, которую добавляют в порошок, является растворитель, содержащий или не содержащий один или несколько растворенных эксципиентов, например связующее вещество и/или ПАВ.
25 Независимо от способа получения влажной массы, после ее получения порошкообразную смесь увлажняют жидкостью для грануляции. В одном варианте в качестве жидкости для грануляции используют очищенную воду.

Затем после обработки жидкостью для грануляции влажную массу необязательно
30 просеивают, при этом получают мокрые или влажные гранулы. Влажную массу, например, просеивают через сито с размером ячеек от 5 до 10 мм, например через сито с размером ячеек 6 или 8 меш. Наиболее пригодный размер ячеек сита выбирает специалист в данной области техники в соответствии с размером гранул.

В еще одном варианте вместо сита можно применять измельчители. Примеры
35 измельчителей включают, без ограничения перечисленным, осциллятор Стокса, тарельчатый гранулятор Колтона, измельчитель Фитцпатрика, вихревую дробилку Стокса.

В другом варианте вместо сита или измельчителя применяют высокоскоростной
40 смеситель, снабженный, например, рубильным лезвием. В этом случае стадию грануляции называют растиранием, которое, например, позволяет объединить в одну стадию процесс получения влажной массы и грануляции.

Мокрые гранулы затем, например, высушивают. Например, мокрые гранулы помещают на поддоны и переносят в сушильный шкаф. В еще одном варианте мокрые
45 гранулы помещают в сушильный блок, в котором обеспечивается поток циркулирующего воздуха и термостатированный нагрев. В другом варианте мокрые гранулы сушат в сушилке с псевдоожиженным слоем. В указанном варианте мокрые гранулы суспендируют и перемешивают в потоке теплого воздуха, при этом мокрые
50 гранулы высушивают в потоке воздуха. Например, температуру воздуха поддерживают в интервале от приблизительно комнатной температуры до приблизительно 90°C, например 70°C. Мокрые гранулы высушивают, при этом потери при сушке (ПС) составляют величину, менее или равную приблизительно 5%,

например менее 2%, например от 0,5% до 2% в расчете на массу композиции.

В другом варианте процесс грануляции и высушивания проводят в одном аппарате (например, смеситель с высоким сдвигом с двойной стенкой для высушивания способом Zanchetta Roto P или Turbosphere Moritz).

Высушивание проводят внутри аппарата для фармацевтической грануляции или в другом аппарате.

После высушивания гранулы просеивают, т.е. сушат в аппарате с ситами в отдельности или в комбинации по крайней мере с одним эксципиентом. На этой стадии получают гранулы с более равномерным распределением гранул по размерам, пригодные для дальнейшей переработки в твердую пероральную лекарственную форму.

Гранулы перерабатывают в смеси с дополнительными фармацевтически приемлемыми эксципиентами, при этом получают однородную смесь, которую затем перерабатывают в пероральную форму, например в твердые пероральные лекарственные формы, такие как таблетки, пилюли, пастилки, мини-таблетки, капсулы или пакетики. Термин "внешняя фаза", использованный в данном контексте, означает дополнительные эксципиенты, которые добавляют в гранулы до переработки в конечную лекарственную форму. Любые используемые дополнительные эксципиенты просеивают отдельно от гранул или одновременно с просеиванием гранул, как описано для вышеупомянутой стадии высушивания с просеиванием. Специалист подбирает необходимый размер частиц для каждого компонента, который необходим для получения конкретной фармацевтической композиции. Например, пригодные размеры частиц составляют величину, равную или менее 1000 мкм, 750 мкм, 500 мкм или 250 мкм. Стадию получения гранул с внешней фазой в виде однородной смеси проводят с использованием любых стандартных фармацевтических способов, например, при смешивании, прессовании, совместном измельчении, уплотнении или при получении тонкоизмельченной смеси.

Готовую смесь затем, например, прессуют в таблетку (например, с использованием машины для таблетирования) или смесью заполняют капсулу или пакетик (например, с использованием машины для инкапсулирования). Для инкапсулирования готовой смеси можно использовать любые стандартные капсулы. Примеры таких капсул включают твердые желатиновые капсулы, например CONI-SNAP, производства фирмы Capsugel of Morris Plains, Нью-Джерси. Пригодные размеры таких капсул включают, без ограничения перечисленным, размеры от 00 до 5. Фармацевтические композиции в форме капсул содержат, например, от 5 мг до 500 мг терапевтического агента в одной капсуле, например 25 мг, 50 мг, 100 мг или 200 мг терапевтического агента в одной капсуле.

Стандартным фармацевтически приемлемым эксципиентом для добавления во внешнюю фазу является глидант. Указанный эксципиент облегчает движение смеси в потоке в аппаратуре для переработки.

Примеры фармацевтически приемлемых глидантов включают, без ограничения перечисленным, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, крахмалы, тальк, трехосновный фосфат кальция, стеарат алюминия, карбонат магния, оксид магния и порошкообразную целлюлозу. Глидант содержится в концентрации от приблизительно 0 до 10 мас.%, например от 0 до 10 мас.%, в другом варианте приблизительно 1 мас.%, например 1 мас.%, в расчете на общую массу фармацевтической композиции.

Еще одним стандартным фармацевтически приемлемым эксципиентом, который

добавляют во внешнюю фазу, является замасливателем. Указанный эксципиент позволяет исключить прилипание продукта в процессе переработки. Хотя замасливатель повышает производительность, он может привести к высвобождению терапевтического агента из лекарственной формы. В большинстве случаев замасливателем является гидрофобное вещество, и, следовательно, он замедляет или снижает высвобождение терапевтического агента из лекарственной формы с немедленным высвобождением. Неожиданно было установлено, что включение ПАВ в процессе влажной грануляции приводит к повышению эффективности переработки гранул, что позволяет уменьшить количество замасливателя. Указанное снижение концентрации замасливателя приводит к получению фармацевтической композиции с улучшенным профилем растворения по сравнению с обработкой в отсутствие ПАВ. Очевидно, что применение замасливателя в связи с его гидрофобностью позволяет исключить доступ воды в другие эксципиенты и, следовательно, снизить скорость солюбилизации. Например, в типичном варианте настоящего изобретения концентрация замасливателя составляет менее 1% в расчете на массу фармацевтической композиции, например 0,5%.

Примеры замасливателей, например фармацевтически приемлемых замасливателей, включают, без ограничения перечисленным, тальк, стеарат магния, стеарат алюминия, стеарат кальция, карбонат магния, полиэтиленгликоль, глицерилбегенат, стеариновую кислоту, гидрированный касторил, глицерил моностеарат и стеарил fumarat натрия. Замасливатель содержится в концентрации от приблизительно 0 до 10%, например 0 до 10%, в другом варианте приблизительно 2%, например 2%, в расчете на общую массу фармацевтической композиции.

Следующие примеры представлены для иллюстрации настоящего изобретения и не ограничивают объем настоящего изобретения. В указанных примерах описаны только методы для применения настоящего изобретения на практике.

Количество ингредиентов в массовых процентах (мас.%) в расчете на массу фармацевтической композиции, использованных в каждом примере, приведены в соответствующих таблицах, после соответствующего описания примера. При расчете массы фармацевтической композиции в капсуле (т.е. массы содержимого капсулы) не учитывают массу оболочки капсулы.

Пример 1

В качестве терапевтического агента в указанном примере использовали моногидрат гидрохлорида нилотиниба. Указанный терапевтический агент характеризуется низкой растворимостью в водной среде. Кроме того, указанный терапевтический агент характеризуется слабой гигроскопичностью.

Таблица 1		
Состав композиции, пример 1		
Ингредиенты	Количество в капсуле (мг)	Количество, мас. %
Гранула		
Моногидрат гидрохлорида нилотиниба	220,60	55,2
Полоксамер 188	3,18	0,8
Моногидрат лактозы	78,47	19,6
Поливинилпирролидон	15,91	4
Внешняя фаза		
Моногидрат лактозы	77,64	19,4
Коллоидный диоксид кремния	2,10	0,5
Стеарат магния	2,10	0,5
Итого:	400,0	

Моногидрат гидрохлорида нилотиниба, моногидрат лактозы и поливинилпирролидон перемешивали в смесителе с высоким сдвигом, при этом получали порошкообразную смесь. Полоксамер 188 растворяли в очищенной воде и затем добавляли в порошкообразную смесь для ее увлажнения. Затем указанную смесь растирали и высушивали в сушилке с псевдооживленным слоем и получали гранулы. Моногидрат лактозы и коллоидный диоксид кремния (в качестве части внешней фазы) просеивали вместе с гранулами в вибрационном грануляторе через сито с размером ячеек 0,8 мм. Смесь снова перемешивали в контейнерном смесителе. Стеарат магния отдельно просеивали через сито с размером ячеек 0,9 мм и добавляли в смесь для окончательного перемешивания. Полученной смесью заполняли капсулы.

Можно предположить, что из-за низкой гигроскопичности моногидрата гидрохлорида нилотиниба оболочки заполненных твердых желатиновых капсул будут деформироваться в течение времени. Неожиданно было установлено, что при визуальном наблюдении в процессе ускоренного старения (т.е. при выдерживании капсулы при высокой температуре и высокой относительной влажности (75% при 40°C)) физическая стабильность заполненных твердых желатиновых капсул в основном не изменяется. Предпочтительно для обеспечения указанной стабильности содержание воды в капсулах должно составлять достаточно низкую величину, чтобы при высушивании капсул в течение 10 мин при 80°C потери массы составляли менее 3,0%.

В процессе автоматического заполнения капсул наблюдаются проблемы в связи со слипанием капсул по настоящему изобретению. Неожиданно было установлено, что капсулы, содержащие моногидрат лактозы в количестве менее приблизительно 40 мас.% в расчете на общую массу капсулы, не слипаются.

Пример 2

Профиль растворения

Растворение капсул определяли с использованием корзиночного метода в соответствии со стандартом, как описано европейской фармакопеей 2.9.3 "Dissolution test for solid dosage forms" и фармакопеей США <711> "Dissolution" при 100 об/мин в 1000 мл 0,1 н. HCl. Количество растворенного лекарственного вещества (%) определяли методом УФ-спектроскопии. Указанный метод характеризуется селективностью, точностью и линейностью.

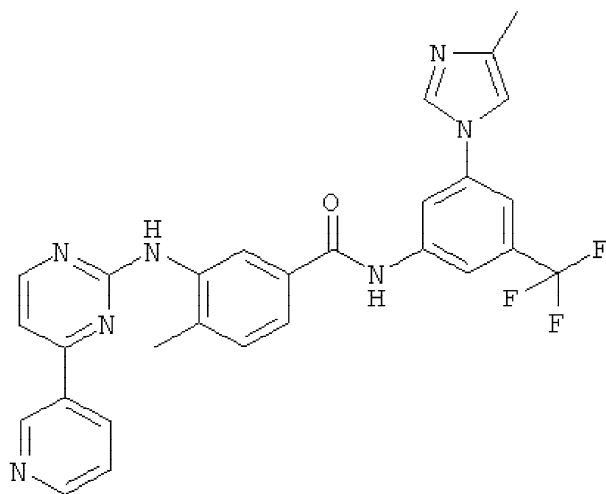
Результаты растворения капсулы, пример 1		Таблица 2
Время (мин)	Среднее количество растворенного моногидрата гидрохлорида нилотиниба, %	
5	29,8	
Время (мин)	Среднее количество растворенного моногидрата гидрохлорида нилотиниба, %	
15	97,2	
30	98,5	
60	99,1	

Следует понимать, что, хотя настоящее изобретение подробно описано в данном контексте, представленные варианты не ограничивают объем настоящего изобретения, который определен в следующей формуле изобретения. Другие объекты, преимущества и модификации включены в объем указанной формулы изобретения.

Формула изобретения

1. Фармацевтическая композиция в форме капсулы, включающей: гранулы, содержащие терапевтический агент в виде однородной смеси по крайней

мере с одним фармацевтически приемлемым эксципиентом, где указанный терапевтический агент означает пиримидиламинобензамидный агент как 4-метил-3-[[4-(3-пиридинил)-2-пиримидинил]амино]-N-[5-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)-3-(трифторметил)фенил]бензамид (нилотиниб) следующей структуры:



или его фармацевтически приемлемая соль, предпочтительно где указанный nilотиниб является моногидратом гидрохлорида, и где указанная гранула дополнительно включает ПАВ, предпочтительно где концентрация указанного ПАВ составляет от 0 до 1% в расчете на массу указанной фармацевтической композиции, и

где указанная фармацевтическая композиция включает замасливатель, и концентрация указанного замасливателя не превышает 1% в расчете на массу фармацевтической композиции.

2. Фармацевтическая композиция по п.1, где указанным замасливателем является стеарат магния.

3. Фармацевтическая композиция по п.1, где указанным ПАВ является поллоксамер.

4. Фармацевтическая композиция по любому из п.п.1-3, в которой содержится моногидрат лактозы в количестве менее приблизительно 40% в расчете на массу композиции.

5. Способ получения фармацевтической композиции, который заключается в проведении следующих стадий:

получение порошкообразной смеси терапевтического агента, как описано в п.1, или его фармацевтически приемлемой соли по крайней мере с одним фармацевтически приемлемым эксципиентом,

получение влажной массы и растирание порошкообразной смеси в присутствии жидкости для грануляции с получением влажных гранул, и сушка влажных гранул с получением гранул.

6. Способ по п.5, где жидкость для грануляции содержит воду.

7. Способ по п.6, где содержание жидкости для грануляции составляет приблизительно от 10% до приблизительно 25% в расчете на массу порошкообразной смеси.

8. Способ по п.5, дополнительно включающий стадию просеивания гранул.

9. Способ по п.5, где влажные гранулы высушивают, при этом потери при сушке составляют величину, менее или равную приблизительно 2% в расчете на массу влажных гранул до сушки.

10. Способ по п.5, где указанная порошкообразная смесь включает ПАВ.

11. Способ по п.10, где указанным ПАВ является полоксамер, предпочтительно где указанным полоксамером является полоксамер 188.

12. Фармацевтическая композиция, со следующей формулой

5

Ингредиенты	Количество в капсуле (мас.%/мас.%)
Гранула	
Моногидрат гидрохлорида нилотиниба	55,2%
Полоксамер 188	0,8%
10 Моногидрат лактозы	19,6%
Поливинилпирролидон	4%
Внешняя фаза	
Моногидрат лактозы	19,4%
Коллоидный диоксид кремния	0,5%
15 Стеарат магния	0,5%,

где количество выражено в процентах в расчете на общую массу состава.

20

25

30

35

40

45

50