

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **025198**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2016.11.30

(21) Номер заявки
201390913

(22) Дата подачи заявки
2011.12.20

(51) Int. Cl. *A61K 9/28* (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ТАБЛЕТКА, СПОСОБ ЕЁ ПОЛУЧЕНИЯ И СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ РАКА**

(31) **61/424,967**

(32) **2010.12.20**

(33) **US**

(43) **2014.04.30**

(86) **PCT/US2011/066021**

(87) **WO 2012/088033 2012.06.28**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
НОВАРТИС АГ (СН)

(72) Изобретатель:
**ДеМарини Дуглас Дж., Ле Нгокдип Т.,
Энрикес Франциско, Ван Лихун (US)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) US-A1-20100240613
US-A1-20080254131
WO-A1-2011047238

(57) Описана фармацевтическая таблетка, содержащая лекарственное средство, представляющее собой сольват диметилсульфоксида N-{3-[3-циклопропил-5-(2-фтор-4-йодфениламино)-6,8-диметил-2,4,7-триоксо-3,4,6,7-тетрагидро-2H-пиридо[4,3-d]пиримидин-1-ил]фенил}ацетамида в количестве, выбранном из около 0,5635, около 1,127 и около 2,254 мг; 25-89 мас.%, одного или более разбавителей, содержащих около 5 мас.% или менее воды; и несольватированное лекарственное средство в количестве, не превышающем 20%. Раскрыты также способ лечения рака введением указанной таблетки и способ ее получения.

B1

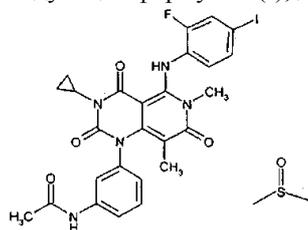
025198

025198

B1

Область техники

Настоящее изобретение относится к твердым пероральным фармацевтическим дозированным формам, а именно таблеткам, капсулам, содержащим сольват диметилсульфоксида N-{3-[3-циклопропил-5-(2-фтор-4-йодфениламино)-6,8-диметил-2,4,7-триоксо-3,4,6,7-тетрагидро-2H-пиридо[4,3-d]пиримидин-1-ил]фенил}ацетамида, представленный следующей формулой (I), далее обозначенный как соединение А



(Соединение А)

Предшествующий уровень техники

N-{3-[3-Циклопропил-5-(2-фтор-4-йодфениламино)-6,8-диметил-2,4,7-триоксо-3,4,6,7-тетрагидро-2H-пиридо[4,3-d]пиримидин-1-ил]фенил}ацетамид в виде несольватированного соединения (далее обозначено как соединение В) является соединением, которое описано и заявлено вместе с фармацевтически приемлемыми солями и сольватами, как применяемое в качестве ингибитора активности МЕК, особенно при лечении рака, в международной заявке № PCT/JP2005/011082, имеющей дату международной подачи 10 июня 2005 г.; международной публикации № WO 2005/121142 и датой международной публикации 22 декабря 2005 г., полное содержание которой включено в данное описание посредством ссылки. Соединение В является соединением примера 4-1. Соединение В может быть получено, как описано в международной заявке № PCT/JP2005/011082. Соединение В может быть получено, как описано в публикации патента США № 2006/0014768, опубликованной 19 января 2006 г., полное содержание которой включено в данное описание посредством ссылки. Соединение В является соединением примера 4-1.

Соответственно соединение В имеет форму сольвата диметилсульфоксида или соединения А, как описано в данном описании. Соответственно соединение В имеет форму сольвата, выбранного из гидрата, уксусной кислоты, этанола, нитрометана, хлорбензола, 1-пентанола, изопропилового спирта, этиленгликоля и 3-метил-1-бутанола. Сольваты и соли могут быть получены специалистом в данной области техники, например, с помощью описания, приведенного в международной заявке № PCT/JP2005/011082 или публикации патента США № US 2006/0014768. Соединение А получают в примере 4-149 из публикации патента США № US 2006/0014768.

Твердые пероральные фармацевтические дозированные формы являются популярными и широко применяемыми формами лекарственных средств для отпуска фармацевтически активных соединений. Множество таких форм известно, включая таблетки, капсулы, гранулы, пастилки и порошки.

Однако составление приемлемой твердой пероральной фармацевтической дозированной формы в коммерческом масштабе не является простым. При введении *in vivo* каждое фармацевтическое соединение действует единственным образом в отношении терапевтических уровней лекарственного средства. Кроме того, фармацевтически активные соединения, особенно противонепластические соединения, часто связаны с нежелательными побочными эффектами, такими как токсичность (например, генотоксичность, тератогенность) и нежелательные физические или психологические проявления. Кроме уравнивания уникальных химических свойств лекарственных средств со свойствами эксципиентов, лекарственное средство должно вводиться в определенном количестве, которое достаточно для обеспечения желаемого терапевтического уровня лекарственного средства, но меньше количества, которое вызывает нежелательный профиль побочных эффектов, или в пределах терапевтического диапазона для этого конкретного лекарственного средства. Более того, композиция и способ получения должны быть такими, чтобы сохранять целостность твердой дозированной формы до применения. Твердая дозированная форма также должна обладать приемлемыми свойствами растворения и дезинтеграции для того, чтобы обеспечивать желаемый профиль при применении. Фармацевтически активные соединения с низкой растворимостью и/или в сольватированной форме могут создавать определенные проблемы при получении высококачественных твердых дозированных форм. Эти проблемы включают недостаточное и неустойчивое воздействие при *in vivo* введении и десольватирование, которое приводит к выделению несольватированного соединения, что может придавать плохие фармакодинамические свойства.

Было бы желательно получить соединения А в твердой пероральной фармацевтической дозированной форме в коммерческом масштабе с желаемым фармакодинамическим профилем.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к твердым пероральным фармацевтическим дозированным формам, а именно таблеткам, соответственно капсулам, содержащим терапевтически эффективное количество соединения А. Настоящее изобретение также относится к способу получения твердых пероральных фармацевтических дозированных форм, а именно таблеток, а именно капсул, содержащих соединение А.

Другой аспект настоящего изобретения относится к твердым пероральным фармацевтическим дозированным формам, а именно таблеткам, соответственно капсулам, содержащим соединение А, которые составлены с использованием эксципиентов, а именно разбавителей, которые, по существу, не содержат воду, которые в данном описании и в формуле изобретения включают безводные варианты не безводных эксципиентов. Такие твердые пероральные фармацевтические дозированные формы демонстрируют улучшенные свойства. Такие улучшенные свойства помогают обеспечивать безопасное и эффективное лечение.

Другой аспект настоящего изобретения относится к фармацевтической таблетке, содержащей терапевтически эффективное количество соединения А, где таблетку получают прессованием сухой смеси, а именно прямым прессованием или сухим гранулированием. Такие фармацевтические таблетки демонстрируют улучшенные свойства. Такие улучшенные свойства помогают обеспечивать безопасное и эффективное лечение. Изобретение также относится к способу прямого прессования и сухого гранулирования фармацевтических таблеток, содержащих соединение А.

Другой аспект настоящего изобретения относится к пероральным фармацевтическим таблеткам с пленочной оболочкой, содержащим соединение А, а именно пленочной оболочкой, которая является водной пленочной оболочкой, содержащей пленкообразующий полимер и воду в качестве носителя, а также содержащей пигмент или краситель, соответственно пигмент или краситель, содержащий оксид железа. Такие таблетки демонстрируют улучшенные свойства. Такие улучшенные свойства помогают обеспечивать безопасное и эффективное лечение.

Другой аспект настоящего изобретения относится к твердым пероральным фармацевтическим дозированным формам, а именно таблеткам, соответственно капсулам, содержащим соединение А в количестве, выбранном из 0,5, 1 и 2 мг, к массе соединения В. Такие твердые пероральные фармацевтические дозированные формы демонстрируют улучшенные свойства. Такие улучшенные свойства помогают обеспечивать безопасное и эффективное лечение.

Другой аспект настоящего изобретения относится к твердым пероральным фармацевтическим дозированным формам, а именно таблеткам, соответственно капсулам, содержащим соединение А, где соединение А находится в микронизированной форме. Такие твердые пероральные фармацевтические дозированные формы демонстрируют улучшенные свойства. Такие улучшенные свойства помогают обеспечивать безопасное и эффективное лечение.

Другой аспект настоящего изобретения относится к твердым пероральным фармацевтическим дозированным формам, а именно таблеткам, соответственно капсулам, содержащим соединение А, в которых по меньшей мере 50% частиц соединения А имеют размер частиц 30 мкм или менее, соответственно по меньшей мере 50% частиц соединения А имеют размер частиц 10 мкм или менее, соответственно по меньшей мере 50% частиц соединения А имеют размер частиц 5 мкм или менее. Такие твердые пероральные фармацевтические дозированные формы демонстрируют улучшенные свойства. Такие улучшенные свойства помогают обеспечивать безопасное и эффективное лечение.

Другой аспект настоящего изобретения относится к твердым пероральным фармацевтическим дозированным формам, а именно таблеткам, соответственно капсулам, содержащим соединение А, в которых количество несольватированного соединения (или соединения В, как описано в данном описании) не превышает около 20%, подходяще, количество несольватированного соединения не превышает около 15%, подходяще, количество несольватированного соединения не превышает около 10%, подходяще, количество несольватированного соединения не превышает около 5%, подходяще, количество несольватированного соединения не превышает около 2%. Такие твердые пероральные фармацевтические дозированные формы демонстрируют улучшенные свойства. Такие улучшенные свойства помогают обеспечивать безопасное и эффективное лечение.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения рака у млекопитающих, включая человека, где способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, твердой пероральной фармацевтической дозированной формы, а именно таблетки, соответственно капсулы по настоящему изобретению, которая содержит количество соединения А, выбранное из 0,5, 1 и 2 мг, к массе соединения В.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу ингибирования МЕК у человека, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, твердой пероральной фармацевтической дозированной формы, а именно таблетки, соответственно капсулы по настоящему изобретению, которая содержит количество соединения А, выбранное из 0,5, 1 и 2 мг, к массе соединения В.

Также в настоящее изобретение включены способы совместного введения твердой пероральной фармацевтической дозированной формы по настоящему изобретению с другими активными ингредиентами, а именно другими активными ингредиентами, которые являются противоопластическими агентами.

Краткое описание фигур

На фиг. 1 изображены данные воздействия (AUC) для соединения А в доклинических исследованиях на крысиной модели.

На фиг. 2 изображены данные стабильности для 1 мг таблеток, содержащих соединение А, помещенных в четыре различных типа условий хранения.

Подробное описание изобретения

Соединение А представляет составительную фармацевтических композиций уникальность при попытках составить это соединение в подходящую твердую пероральную фармацевтическую дозированную форму, а именно таблетку, соответственно капсулу, в пределах терапевтического диапазона для соединения А, в частности, в коммерческом масштабе. Такая уникальность включает, но не ограничивается ими, тенденцию соединения к возвращению к нерастворимой десольватированной форме под воздействием влаги во время процесса составления, медленное растворение соединения из твердых дозированных форм, и то, что соединение А может испытывать фотонестабильность.

Значительная реализация этих проблем будет оказывать неблагоприятное действие на *in vivo* введение соединения А.

Желательно получить соединение А в форме таблеток в коммерческом масштабе, так как таблетки обеспечивают большую точность дозирования, удобство введения, повышенную прочность и стабильность во время хранения, более короткое время производства и экономичное и эффективное хранение, упаковку и транспортировку. К сожалению, фотонестабильность соединения А является потенциальной проблемой для таблетированных форм.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к твердым пероральным фармацевтическим дозированным формам, которые содержат соединение А, а именно твердой дозированной форме, которая представляет собой таблетку соответственно в твердой дозированной форме, которая представляет собой капсулу, где указанные твердые дозированные формы получают в коммерческом масштабе.

Было обнаружено, что соединение А может испытывать фотонестабильность. Потенциально неприемлемые уровни фоторазложения являются очень важными, так как продукты фотокатализируемого разложения могут быть потенциально токсичными.

Было обнаружено, что таблетки соединения А, которые покрыты водной окрашенной пленочной оболочкой, а именно окрашенной пленочной оболочкой, содержащей оксид железа, например Opadry® желтой или розовой, демонстрирует улучшенную фотостабильность. Такая улучшенная стабильность позволяет снизить уровни продуктов фотокатализируемого разложения, образующихся под воздействием света. Такая улучшенная стабильность позволяет обеспечивать безопасное и эффективное лечение.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таблеткам, содержащим соединение А, которые покрыты водной окрашенной пленочной оболочкой. Соответственно такие таблетированные формы получают в коммерческом масштабе. Такие таблетки помогают обеспечивать безопасное и эффективное лечение.

Было обнаружено, что соединение А может вызывать токсическое действие при введении в высоких дозах. Было обнаружено, что соединение А при введении в количестве, выбранном из около 0,5, 1 и 2 мг по отношению к количеству соединения В, достаточно для получения желаемого терапевтического уровня лекарственного средства, но меньше, чем количество, которое вызывает неприемлемые побочные эффекты, или находится в пределах терапевтического диапазона для соединения А.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таблеткам, содержащим соединение А в количестве, выбранном из около 0,5, 1 и 2 мг по отношению к количеству соединения В. Такой состав таблеток помогает обеспечивать безопасное и эффективное лечение.

Было обнаружено, что соединение А претерпевает десольватирование во время обработки и составления, что приводит к образованию несольватированного соединения В. Соединение В намного менее растворимо, чем соединение А, что отрицательно влияет на его фармакодинамику при высвобождении из фармацевтической композиции. Было обнаружено, что фармацевтические композиции, а именно таблетки, соответственно капсулы, в которых количество десольватированного соединения В не превышает 20%, подходяще не превышает 15%, подходяще не превышает 10%, подходяще не превышает 5%, подходяще не превышает 2%, по сравнению с соединением А, имеют приемлемый профиль выделения/фармакодинамики.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таблеткам, содержащим соединение В в количестве, которое не превышает около 20%, подходяще, около 15%, подходяще, около 10%, подходяще, около 5%, подходяще, около 2% от количества соединения А. Такие таблетки помогают обеспечивать безопасное и эффективное лечение.

Было обнаружено, что соединение А может демонстрировать плохое воздействие и абсорбцию при *in vivo* введении. Было обнаружено, что фармацевтические композиции, а именно таблетки, соответственно капсулы, в которых соединение А микронизировано, а именно где по меньшей мере 50% частиц соединения А имеют размер 30 мкм или менее, соответственно по меньшей мере 50% частиц соединения А имеют размер 10 мкм или менее, соответственно по меньшей мере 50% частиц соединения А имеют

размер 5 мкм или менее, дают приемлемый профиль воздействия/абсорбции.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таблеткам, содержащим соединение А в микронизированной форме, а именно по меньшей мере 50% частиц соединения А имеют размер 30 мкм или менее, соответственно по меньшей мере 50% частиц соединения А имеют размер 10 мкм или менее, соответственно по меньшей мере 50% частиц соединения А имеют размер 5 мкм или менее. Такие таблетки помогают обеспечивать безопасное и эффективное лечение.

В данном описании термин "улучшенные свойства" и его производные охватывают несколько преимуществ фармакокинетического профиля *in vivo* выделения соединения А из композиции, а именно твердой пероральной фармацевтической дозированной формы, соответственно капсулы, а именно таблетки, в которой применяется данный аспект настоящего изобретения, при сравнении с композицией, в которой не использован данный аспект настоящего изобретения, а именно где композицию производят в промышленном масштабе. Примеры улучшенных свойств включают повышенную пероральную биодоступность, улучшенную физическую и химическую стабильность, улучшенную фотостабильность, подходящий фармакокинетический профиль, улучшенный фармакокинетический профиль и подходящую скорость растворения.

В данном описании термин "лекарственное средство" или "активный ингредиент" и его производные, если не указано иное, означают соединение А, или диметилсульфоксид N-{3-[3-циклопропил-5-(2-фтор-4-йодфениламино)-6,8-диметил-2,4,7-триоксо-3,4,6,7-тетрагидро-2H-пиридо[4,3-d]пиримидин-1-ил]фенил}ацетамида.

В данном описании термин "соединение В" и его производные означают N-{3-[3-циклопропил-5-(2-фтор-4-йодфениламино)-6,8-диметил-2,4,7-триоксо-3,4,6,7-тетрагидро-2H-пиридо[4,3-d]пиримидин-1-ил]фенил}ацетамид в виде свободного или несолевого и несольватированного соединения. Соединение В также относится к количеству свободного или несолевого и несольватированного соединения в количестве соединения А.

Термин "коммерческий масштаб" и его производные в данном описании означают получение партии больше около 20 кг прямым прессованием смеси, соответственно более 50 кг, соответственно более 75 кг или партии объемом, подходящим для получения по меньшей мере около 50000 твердых пероральных фармацевтических дозированных форм, а именно таблеток, соответственно капсул, а именно по меньшей мере 75000 твердых пероральных фармацевтических дозированных форм, а именно таблеток, соответственно капсул, а именно по меньшей мере 100000 твердых пероральных фармацевтических дозированных форм, а именно таблеток, соответственно капсул.

Термин "эффективное количество" и его производные означает количество лекарственного средства или активного ингредиента, которое вызывает биологическую или медицинскую реакцию ткани, системы, животного или человека, которая ожидается, например, исследователем или клиницистом. Более того, термин "терапевтически эффективное количество" означает любое количество, которое, по сравнению с соответствующим пациентом, который не получил такое количество, дает улучшенное лечение, заживление, профилактику или облегчение заболевания, расстройства или побочного эффекта, или снижение скорости развития заболевания или расстройства. Термин также включает количества, эффективные для улучшения нормальной физиологической функции.

В данном описании термин "композиция" и его производные, если не указано иное, относится к твердым пероральным фармацевтическим дозированным формам, а именно таблеткам, соответственно капсулам по настоящему изобретению, содержащим соединение А.

Термин "совместное введение" в данном описании означает либо одновременное введение, либо любой тип отдельного последовательного введения твердой пероральной фармацевтической дозированной формы, содержащей соединение А, и другого активного агента или агентов, известных для применения в лечении рака, включая химиотерапию и радиационную терапию. Термин "другой активный агент или агенты" в данном описании включает любое соединение или терапевтическое средство, известное или демонстрирующее предпочтительные свойства при введении пациенту, нуждающемуся в лечении рака. В данном описании "другой активный агент или агенты" применяют взаимозаменяемо с "другим противонепластическим средством или средствами". Предпочтительно, если введение не является одновременным, соединения вводят с незначительным временным интервалом друг от друга. Более того, не имеет значения, вводят ли соединения в одинаковой дозированной форме, например одно соединение может вводиться инъекцией и другое соединение может вводиться перорально. Соответственно "совместное введение" включает, по существу, твердую пероральную фармацевтическую дозированную форму, содержащую соединение А, и вторую фармацевтическую дозированную форму, содержащую другой активный агент. Соответственно "совместное введение" включает, по существу, твердую пероральную фармацевтическую дозированную форму, содержащую соединение А, вторую фармацевтическую дозированную форму, содержащую другой активный агент, и третью фармацевтическую дозированную форму, содержащую другой активный агент.

Обычно любое противонепластическое средство, которое обладает активностью против подвергаемой лечению восприимчивой опухоли, может вводиться совместно при лечении рака по настоящему изобретению. Примеры таких агентов можно найти в *Cancer Principles and Practice of Oncology* by V.T.

Devita and S. Hellman (editors), 6th edition (February 15, 2001, Lippincott Williams & Wilkins Publishers. Специалисту в данной области техники будет понятно, какое сочетание агентов будет полезным на основании конкретных характеристик лекарственных средств и подвергаемого лечению рака. Конкретные противонеопластические агенты, применяемые по настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими, антимиотрубочные средства, такие как дитерпеноиды и алкалоиды барвинка; платиновые координационные комплексы; алкилирующие средства, такие как азотистые иприты, оксазафосфорины, алкилсульфонаты, нитрозомочевины и триазены; антибиотики, такие как антрациклины, актиномицины и блеомицины; ингибиторы топоизомеразы II, такие как эпидофиллотоксины; антиметаболиты, такие как аналоги пурина и пиримидина и антифолатные соединения; ингибиторы топоизомеразы I, такие как камптотецины; гормоны и аналоги гормонов; ингибиторы пути трансдукции сигнала; ингибиторы нерецепторного ангиогенеза тирозинкиназы; иммунотерапевтические средства; проапоптозные средства; ингибиторы подачи сигнала клеточного цикла; ингибиторы протеасомы; и ингибиторы метаболизма рака.

Примеры дополнительного активного средства или средств (противонеопластического средства) для применения в сочетании или для совместного введения с изобретенной фармацевтической дозированной формой, включают химиотерапевтические средства.

Антимиотрубочные или антимиотические агенты представляют собой фазоспецифичные средства, активные против микротрубочек раковых клеток во время фазы М или митоза клеточного цикла. Примеры антимиотрубочных агентов включают, но не ограничиваются ими, дитерпеноиды и алкалоиды барвинка.

Дитерпеноиды, которые получают из природных источников, представляют собой фазоспецифичные противораковые средства, которые работают в G₂/М фазах клеточного цикла. Полагают, что дитерпеноиды стабилизируют β-тубулиновую субъединицу микротрубочек через связывание с этим белком. Оказывается, что разложение белка ингибируется остановленным митозом с последующей смертью клеток. Примеры дитерпеноидов включают, но не ограничиваются ими, паклитаксел и его аналог доцетаксел.

Паклитаксел, 4,10-диацетат 2-бензоат 13-эфир 5β,20-эпокси-1,2α,4,7β,10β,13α-гексагидротакс-11-ен-9-она с (2R,3S)-N-бензоил-3-фенилизосерином, представляет собой природный продукт дитерпена, выделенный из тиса тихого *Taxus brevifolia* и коммерчески доступен в виде раствора для инъекций TAXOL®. Он является членом семейства таксанов терпенов. Он был впервые выделен в 1971 Wani et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 93:2325. 1971), который охарактеризовал его структуру химическим и рентгеновским кристаллографическим методами. Один из механизмов его активности относится к способности паклитаксела связывать тубулин, тем самым ингибируя рост раковых клеток. Schiff et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 77:1561-1565 (1980); Schiff et al., *Nature*, 277:665-667 (1979); Kumar, *J. Biol. Chem.*, 256: 10435-10441 (1981). Обзор синтеза и противораковой активности некоторых производных паклитаксела представлен в D.G.I. Kingston et al., *Studies in Organic Chemistry vol. 26*, статья озаглавлена "New trends in Natural Products Chemistry 1986", Attaur-Rahman, P.W. Le Quesne, Eds. (Elsevier, Amsterdam, 1986), p. 219-235.

Паклитаксел одобрен для клинического применения в лечении не поддающегося лечению рака яичников в Соединенных Штатах Америки (Markman et al., *Yale Journal of Biology and Medicine*, 64:583, 1991; McGuire et al., *Ann. Intern. Med.*, 111:273, 1989) и для лечения рака молочной железы (Holmes et al., *J. Nat. Cancer Inst.*, 83:1797, 1991). Он является потенциальным кандидатом для лечения неоплазм в коже (Einzig et al., *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 20:46) и карцином головы и шеи (Forastire et al., *Sem. Oncol.*, 20:56, 1990). Данное соединение также является потенциальным для лечения поликистозного заболевания почек (Woo et al., *Nature*, 368:750. 1994), рака легких и малярии. Лечение пациентов паклитакселем вызывает подавление деятельности костного мозга (множество последовательностей клеточных поколений, Ignoff, R.J. et al., *Cancer Chemotherapy Pocket Guide.*, 1998), связанное с длительностью дозирования выше предельной концентрации (50 нМ) (Kearns, C.M. et al., *Seminars in Oncology*, 3(6), p.16-23, 1995).

Доцетаксел, N-трет-бутиловый эфир (2R,3S)-N-карбоксо-3-фенилизосерина, 13-эфир с тригидратом 4-ацетат-2-бензоата 5β-20-эпокси-1,2α,4,7β,10β,13α-гексагидротакс-11-ен-9-она, коммерчески доступен в виде раствора для инъекций TAXOTERE®. Доцетаксел показан для лечения рака молочной железы. Доцетаксел является полусинтетическим производным паклитаксела, полученным с использованием природного предшественника, 10-деацетилбаккатина III, экстрагированного из иголок тиса европейского. Токсичностью, ограничивающей дозу, является нейтропения.

Алкалоиды барвинка представляют собой фазоспецифичные противонеопластические средства, полученные из растения барвинок. Алкалоиды барвинка действуют на М фазе (митоз) клеточного цикла через связывание специфически с тубулином. Следовательно, связанная молекула тубулина не способна полимеризоваться в микротрубочки. Полагают, что митоз останавливается в метафазе с последующей смертью клеток. Примеры алкалоидов барвинка включают, но не ограничиваются ими, винбластин, винкрестин и винорелбин.

Винбластин, сульфат винкалейкобластина, коммерчески доступен как VELBAN® в виде раствора для инъекций. Хотя он имеет возможное показание в качестве терапии второй линии различных твердых

опухолей, в первую очередь он показан при лечении рака яичек и различных лимфом, включая болезнь Ходжкина; и лимфоцитарных и гистиоцитарных лимфом. Миелодепрессия является ограничивающим дозу побочным эффектом винбластина.

Винкристин, сульфат 22-оксовинкалейкобластина, коммерчески доступен как ONCOVIN® в виде раствора для инъекций. Винкристин показан для лечения острых лейкозиев, а также находит применение в лечении ходжкинских и не ходжкинских злокачественных лимфом. Облысение и неврологическое действие являются наиболее частыми побочными эффектами винкрестина, в меньшей степени возникает миелодепрессия и желудочно-кишечный мукозит.

Винорелбин, [R-(R*,R*)-2,3-дигидроксипутандиоат (1:2)(соль)] 3',4'-дидегидро-4'-деокси-С'-норвинкалейкобластина, коммерчески доступен в виде раствора для инъекций тартрата винорелбина (NAVELBINE®), представляет собой полусинтетический алкалоид барвинка. Винорелбин показан в качестве единственного агента или в сочетании с другими химиотерапевтическими средствами, такими как цисплатин, при лечении различных твердых опухолей, особенно немелкоклеточного рака легких, распространенного рака молочной железы и гормонорезистентного рака предстательной железы. Миелодепрессия является наиболее частым ограничивающим дозу побочным эффектом винорелбина.

Координационные комплексы платины представляют собой нефазоспецифичные противораковые средства, которые интерактивны с ДНК. Комплексы платины проникают в опухолевые клетки, претерпевают гидратацию и образуют внутри- и межклеточные поперечные связи с ДНК, вызывая побочные биологические эффекты в опухоли. Примеры координационных комплексов платины включают, но не ограничиваются ими, цисплатин и карбоплатин.

Цисплатин, цис-диаминдихлорплатина, коммерчески доступен как PLATINOL® в виде раствора для инъекций. Цисплатин, в первую очередь, показан при лечении метастатического рака яичек и яичников и распространенного рака мочевого пузыря. Основным ограничивающим дозу побочным эффектом цисплатина является нефротоксичность, которая может контролироваться гидратацией и диурезом, и ототоксичность.

Карбоплатин, платина диамин[1,1-циклобутандикарбоксилат(2-)-O,O'], коммерчески доступен как PARAPLATIN® в виде раствора для инъекций. Карбоплатин, в первую очередь, показан при первой и второй линиях лечения распространенной карциномы яичников. Подавление деятельности костного мозга является ограничивающей дозу токсичностью карбоплатина.

Алкилирующие агенты представляют собой нефазоспецифичные противораковые средства и являются сильными электрофилами. Обычно алкилирующие агенты образуют ковалентные связи, через алкилирование, с ДНК через нуклеофильные группы ДНК молекулы, такие как фосфатные, аминокислотные, гидроксильные, гидроксильные и имидазольные группы. Такое алкилирование разрушает функцию нуклеиновой кислоты, что приводит к гибели клетки. Примеры алкилирующих агентов включают, но не ограничиваются ими, азотистые иприты, такие как циклофосфамид, мелфалан и хлорамбуцил; алкилсульфонаты, такие как бусульфан; нитрозомочевины, такие как кармустин; и триазены, такие как дакарбазин.

Циклофосфамид, моногидрат 2-оксида 2-[бис-(2-хлорэтил)амино]тетрагидро-2H-1,3,2-оксазафосфорина, коммерчески доступен в виде раствора для инъекций или таблеток как CYTOXAN®. Циклофосфамид показан в качестве единственного агента или в сочетании с другими химиотерапевтическими средствами, при лечении злокачественных лимфом, множественной миеломы и лейкозиев. Облысение, тошнота, рвота и лейкопения являются наиболее частыми ограничивающими дозу побочными эффектами циклофосфамида.

Мелфалан, 4-[бис-(2-хлорэтил)амино]-L-фенилаланин, коммерчески доступен в виде раствора для инъекций или таблеток как ALKERAN®. Мелфалан показан для паллиативного лечения множественной миеломы и неоперабельной эпителиальной карциномы яичников. Подавление деятельности костного мозга является наиболее частым ограничивающим дозу побочным эффектом мелфалана.

Хлорамбуцил, 4-[бис-(2-хлорэтил)амино]бензолбутановая кислота, коммерчески доступен в форме таблетки как LEUKERAN®. Хлорамбуцил показан для паллиативного лечения хронической лимфатической лейкозиев и злокачественных лимфом, таких как лимфосаркома, гигантофолликулярная лимфома и болезнь Ходжкина. Подавление деятельности костного мозга является наиболее частым ограничивающим дозу побочным эффектом хлорамбуцила.

Бусульфан, диметансульфонат 1,4-бутандиола, коммерчески доступен в форме таблетки как MYLERAN®. Бусульфан показан для паллиативного лечения хронической миелогенной лейкозиев. Подавление деятельности костного мозга является наиболее частым ограничивающим дозу побочным эффектом бусульфана.

Кармустин, 1,3-[бис-(2-хлорэтил)-1-нитрозомочевина, коммерчески доступен в виде отдельных флаконов лиофилизированного материала как BiCNU®. Кармустин показан для паллиативного лечения в виде отдельного агента или в сочетании с другими средствами против опухолей мозга, множественной миеломы, болезни Ходжкина и неходжкинской лимфомы. Отложенная миелодепрессия является наиболее частым ограничивающим дозу побочным эффектом кармустина.

Дакарбазин, 5-(3,3-диметил-1-триазено)имидазол-4-карбоксамид, коммерчески доступен в виде от-

дельных флаконов материала как DTIC-Dome®. Дакарбазин показан для лечения метастатической злокачественной меланомы и в сочетании с другими средствами для второй линии лечения болезни Ходжкина. Тошнота, рвота и анорексия являются наиболее частыми ограничивающими дозу побочными эффектами дакарбазина.

Противонеопластические антибиотики являются нефазоспецифичными средствами, которые связывают или интеркалируют с ДНК. Обычно такое действие дает стабильные комплексы ДНК или разрыв нитей, что нарушает обычную функцию нуклеиновой кислоты, приводя к гибели клетки. Примеры противонеопластических антибиотиков включают, но не ограничиваются ими, актиномицины, такие как дактиномицин, антроциклины, такие как даунорубин и доксорубин; и блеомицины.

Дактиномицин, также известный как актиномицин D, коммерчески доступен в форме инъекций как COSMEGEN®. Дактиномицин показан для лечения опухоли Уилма и рабдомиосаркомы. Тошнота, рвота и анорексия являются наиболее частыми ограничивающими дозу побочными эффектами дактиномицина.

Даунорубин, гидрохлорид (8S-цис)-8-ацетил-10-[(3-амино-2,3,6-тридеокси- α -L-ликогексопиранозил)окси]-7,8,9,10-тетрагидро-6,8,11-тригидрокси-1-метокси-5,12-нафтацендиона, коммерчески доступен в липосомной форме для инъекций как DAUNOXOME® или в форме инъекций как CERUBIDINE®. Даунорубин показан для ремиссии в лечении острой нелимфоцитарной лейкемии и распространенной, связанной с ВИЧ, саркомы Капоши. Миелодепрессия является наиболее частым ограничивающим дозу побочным эффектом даунорубина.

Доксорубин, гидрохлорид 7,8,9,10-тетрагидро-6,8,11-тригидрокси-1-метокси-5,12-нафтацендиона (8S,10S)-10-[(3-амино-2,3,6-тридеокси- α -L-ликогексопиранозил)окси]-8-гликолоила, коммерчески доступен в форме инъекций как RUBEX® или ADRIAMYCIN RDF®. Доксорубин, в первую очередь, показан для лечения острой лимфоцитарной лейкемии и острой миелобластной лейкемии, но также является полезным компонентом при лечении некоторых твердых опухолей и лимфом. Миелодепрессия является наиболее частым ограничивающим дозу побочным эффектом доксорубина.

Блеомицин, смесь цитотоксичных гликопептидных антибиотиков, выделенных из штамма *Streptomyces verticillus*, коммерчески доступен как BLENOXANE®. Блеомицин показан для паллиативного лечения, в виде отдельного средства или в сочетании с другими средствами, плоскоклеточной карциномы, лимфом и карцином яичек. Легочная и кожная токсичность являются наиболее частыми ограничивающими дозу побочными эффектами блеомицина.

Ингибиторы топоизомеразы II включают, но не ограничиваются ими, эпиподофиллотоксины.

Эпиподофиллотоксины представляют собой фазоспецифичные противонеопластические средства, полученные из растения мандрагоры. Эпиподофиллотоксины обычно поражают клетки в S и G₂ фазах клеточного цикла образованием трехчастного комплекса с топоизомеразой II и ДНК, вызывая разрыв цепочек ДНК. Разрывы цепочек аккумулируются и происходит смерть клеток. Примеры эпиподофиллотоксинов включают, но не ограничиваются ими, этопозид и тенипозид.

Этопозид, 4'-деметилэпиподофиллотоксин 9-[4,6-O-(R)-этилиден- β -D-гликопиранозид], коммерчески доступен в форме раствора для инъекций или капсул как VePESID® и широко известен как VP-16. Этопозид показан в качестве единственного средства или в сочетании с другими химиотерапевтическими средствами при лечении рака яичек и немелкоклеточного рака легких. Миелодепрессия является наиболее частым побочным эффектом этопозиды. Случаи лейкопении являются более тяжелыми, чем тромбоцитопения.

Тенипозид, 4'-деметилэпиподофиллотоксин 9-[4,6-O-(R)-тенилиден- β -D-гликопиранозид], коммерчески доступен в форме раствора для инъекций как VUMON® и широко известен как VM-26. Тенипозид показан в качестве единственного средства или в сочетании с другими химиотерапевтическими средствами при лечении острой лейкемии у детей. Миелодепрессия является наиболее частым ограничивающим дозу побочным эффектом тенипозиды. Тенипозид может вызывать лейкопению и тромбоцитопению.

Антиметаболические неопластические агенты представляют собой фазоспецифичные противонеопластические средства, которые действуют на S фазе (синтез ДНК) клеточного цикла через ингибирование синтеза ДНК или ингибирование основного синтеза пурина или пиримидина, тем самым ограничивая синтез ДНК. Следовательно, S фаза не проходит и наступает смерть клеток. Примеры антиметаболических противонеопластических средств включают, но не ограничиваются ими, фторурацил, метотрексат, цитарабин, мекаптопурин, тиогуанин и гемцитабин.

5-Фторурацил, 5-фтор-2,4-(1H,3H)пиримидиндион, коммерчески доступен как фторурацил. Введение 5-фторурацила приводит к ингибированию синтеза тимидилата, а также включается в РНК и ДНК. Результатом обычно является смерть клеток. 5-фторурацил показан в качестве единственного средства или в сочетании с другими химиотерапевтическими средствами при лечении карцином молочной железы, толстой кишки, прямой кишки, желудка и поджелудочной железы. Миелодепрессия и мукозит являются ограничивающими дозу побочными эффектами 5-фторурацила. Другие аналоги фторпиримидина включают 5-фтордеоксиуридин (флосуридин) и монофосфат 5-фтордеоксиуридина.

Цитарабин, 4-амино-1- β -D-арабинофуранозил-2(1H)-пиримидин, коммерчески доступен как CYTOSAR-U® и широко известен как Ага-С. Полагают, что цитарабин демонстрирует специфичность к

фазам клеток на S фазе через ингибирование цепи ДНК удлинением цепи через концевое включение цитарабина в растущую цепь ДНК. Цитарабин показан в качестве единственного средства или в сочетании с другими химиотерапевтическими средствами при лечении острой лейкемии. Другие аналоги цитидина включают 5-азациитидин и 2',2'-дифтордеоксицитидин (гемцитабин). Цитарабин вызывает лейкопению, тромбоцитопению и мукозит.

Меркаптопурин, моногидрат 1,7-дигидро-6Н-пурин-6-тиона, коммерчески доступен как PURINETHOL®. Меркаптопурин демонстрирует специфичность в отношении фаз клеток на S-фазе через ингибирование синтеза ДНК еще не определенным механизмом. Меркаптопурин показан в качестве единственного средства или в сочетании с другими химиотерапевтическими средствами при лечении острой лейкемии. Миелодепрессия и желудочно-кишечный мукозит являются ожидаемыми побочными эффектами меркаптопурина при высоких дозах. Полезным аналогом меркаптопурина является азатиоприн.

Тиогуанин, 2-амино-1,7-дигидро-6Н-пурин-6-тион, коммерчески доступен как TABLOID®. Тиогуанин демонстрирует специфичность в отношении фаз клеток на S-фазе через ингибирование синтеза ДНК еще не определенным механизмом. Тиогуанин показан в качестве единственного средства или в сочетании с другими химиотерапевтическими средствами при лечении острой лейкемии. Миелодепрессия, включая лейкопению, тромбоцитопению и анемию, является наиболее частым ограничивающим дозу побочным эффектом при введении тиогуанина. Однако могут возникать желудочно-кишечные побочные эффекты, которые ограничивают дозу. Другие аналоги пурина включают пентостатин, эритрогидроксиприониладенин, фосфат флударабина и кладрибин.

Гемцитабин, моногидрохлорид 2'-деокси-2',2'-дифторцитидина (β -изомер), коммерчески доступен как GEMZAR®. Гемцитабин демонстрирует специфичность в отношении фаз клеток на S-фазе и блокирует развитие клеток через G1/S связи. Гемцитабин показан в сочетании с цисплатином при лечении местно распространенного немелкоклеточного рака легких, и отдельно при лечении местно распространенного рака поджелудочной железы. Миелодепрессия, включая лейкопению, тромбоцитопению и анемию, является наиболее частым ограничивающим дозу побочным эффектом при введении гемцитабина.

Метотрексат, N-[4[[2,4-диамино-6-птеридинил)метил]метиламино]бензоил]-L-глутаминовая кислота, коммерчески доступен в виде метотрексата натрия. Метотрексат демонстрирует специфичность в отношении фаз клеток на S-фазе через ингибирование синтеза ДНК, восстановление и/или репликацию через ингибирование редуктазы дегидрофолиевой кислоты, которая требуется для синтеза нуклеотидов пурина и тимидилата. Метотрексат показан в качестве единственного средства или в сочетании с другими химиотерапевтическими средствами при лечении хлоркарциномы, менингеальной лейкозы, неходжкинской лимфомы и карцином молочной железы, головы, шеи, яичников и мочевого пузыря. Миелодепрессия (лейкопения, тромбоцитопения и анемия) и мукозит являются ожидаемыми побочными эффектами при введении метотрексата.

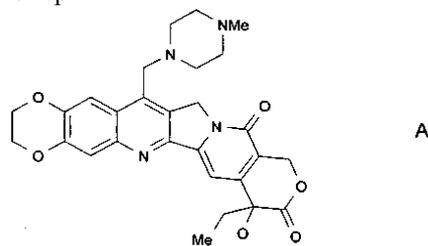
Камптотецины, включая камптотecin и производные камптотецина, доступны или разрабатываются в качестве ингибиторов топоизомеразы I. Полагают, что цитотоксичное действие камптотецинов связано с его активностью по ингибированию топоизомеразы I. Примеры камптотецинов включают, но не ограничиваются ими, иринотекан, топотекан, и различные оптические формы 7-(4-метилпиперазинометил)-10,11-этилендиокси-20-камптотецина описаны ниже.

Иринотекан HCl, гидрохлорид (4S)-4,11-диэтил-4-гидрокси-9-[(4-пиперидинопиперидино)карбонилокси]-1Н-пирано[3',4',6,7]инодолизино[1,2-b]хинолин-3,14(4Н,12Н)-диона, коммерчески доступен в виде раствора для инъекций CAMPTOSAR®.

Иринотекан является производным камптотецина, которое связывается, вместе с его активным метаболитом SN-38, с комплексом топоизомеразы I - ДНК. Полагают, что цитотоксичность возникает в результате невосстановимых разрывов двойных нитей, вызванных взаимодействием третичного комплекса топоизомеразы I:ДНК:иринотекан или SN-38 с репликационными ферментами. Иринотекан показан для лечения метастатического рака толстой кишки или прямой кишки. Ограничивающие дозу побочные эффекты иринотекана HCl включают миелодепрессию, включая нейтропению, и ЖК эффекты, включая диарею.

Топотекан HCl, моногидрохлорид (S)-10-[(диметиламино)метил]-4-этил-4,9-дигидрокси-1Н-пирано[3',4',6,7]инодолизино[1,2-b]хинолин-3,14(4Н,12Н)-диона, коммерчески доступен в виде раствора для инъекций HUCAMTIN®. Топотекан является производным камптотецина, которое связывается с комплексом топоизомеразы I - ДНК и предотвращает повторное лигирование разрывов одинарных нитей, вызванных топоизомеразой I в ответ на скручивающее усилие молекулы ДНК. Топотекан показан для лечения второй линии метастатической карциномы яичников и мелкоклеточного рака легких. Ограничивающие дозу побочные эффекты топотекана HCl включают миелодепрессию, первичную нейтропению.

Также интересным является производное камптотецина формулы А ниже, включая рацемическую смесь (R,S), а также R- и S-энантиомеры



известное под химическим названием "7-(4-метилпиперазинометил)-10,11-этилендиокси-20(R,S)-камптотедин (рацемическая смесь) или "7-(4-метилпиперазинометил)-10,11-этилендиокси-20(R)-камптотедин (R-энантиомер) или "7-(4-метилпиперазинометил)-10,11-этилендиокси-20(S)-камптотедин (S-энантиомер). Это соединение и родственные соединения описаны, включая способы их получения, в патентах США 6063923; 5342947; 5559235; 5491237 и рассматриваемой патентной заявке США № 08/977,217, поданной 24 ноября 1997.

Гормоны и аналоги гормонов являются полезными соединениями для лечения рака, в которых существует отношение между гормоном(ами) и ростом и/или отсутствием роста рака. Примеры гормонов и аналогов гормонов, применяемых при лечении рака, включают, но не ограничиваются ими, адренокортикостероиды, такие как преднизон и преднизолон, которые применяются при лечении злокачественной лимфомы и острой лейкемии у детей; аминоклотиетимид и другие ингибиторы ароматазы, такие как анастрозол, летразол, воразол и экземестан, применяемые при лечении адренокортикальной карциномы и гормонозависимой карциномы молочной железы, содержащей рецепторы эстрогена; прогестрины, такие как мегестрол ацетат, применяемый при лечении гормонозависимого рака молочной железы и эндометриальной карциномы; эстрогены, андрогены и антиандрогены, такие как флутамид, нилутамид, бикалутамид, ципротерон ацетат и 5 α -редуктазы, такие как финастерид и дутастерид, применяемые при лечении карциномы простаты и злокачественной гипертрофии простаты; антиэстрогены, такие как тамоксифен, торемифен, ралоксифен, дролоксифен, йодоксифен, а также селективные модуляторы рецептора эстрогена (SERMS), как описаны в патентах США 5681835, 5877219 и 6207716, применяемые при лечении гормонозависимой карциномы молочной железы и других восприимчивых видов рака; и гонадотропин-высвобождающий гормон (GnRH) и его аналоги, которые стимулируют выделение лейтинизирующего гормона (LH) и/или фолликулостимулирующего гормона (FSH) для лечения карциномы простаты, например агонисты и антагонисты LHRH, такие как гoserелина ацетат и лупролид.

Ингибиторы пути трансдукции сигнала включают такие ингибиторы, которые блокируют или ингибируют химический процесс, который вызывает межклеточные изменения. В данном описании таким изменением является пролиферация или дифференциация клеток. Ингибиторы трансдукции сигнала, применяемые по настоящему изобретению, включают ингибиторы тирозинкиназ рецептора, нерецепторных тирозинкиназ, блокаторов домена SH2/SH3, серин/треонинкиназ, киназ фосотидилинозита-3, сигналов мио-инозита и Ras онкогенов.

Некоторые тирозинкиназы белка катализируют фосфорилирование специфических тирозильных остатков в различных белках, вовлеченных в регулирование роста клеток. Такие тирозинкиназы белка могут быть широко классифицированы в качестве рецепторных и нерецепторных киназ.

Рецепторные тирозинкиназы включают трансмембранные белки, имеющие внеклеточный домен связывания лиганда, трансмембранный домен и домен тирозинкиназы. Рецепторные тирозинкиназы включены в регулирование роста клеток и обычно называются рецепторами фактора роста. Было показано, что неправильная или неконтролируемая активация многих из этих киназ, искаженная активность киназы рецептора фактора роста, например чрезмерная экспрессия или мутация, вызывает неконтролируемый рост клеток. Следовательно, искаженная активность таких киназ связана с ростом злокачественной ткани. Следовательно, ингибиторы таких киназ могут обеспечивать способы лечения рака. Рецепторы фактора роста включают, например, рецептор фактора роста эпителия (EGFr), рецептор фактора роста тромбоцитов (PDGFr), erbB2, erbB4, рецептор фактора роста сосудистого эпителия (VEGFr), тирозинкиназа с доменами гомологии иммуноглобулиноподобных и эпидермальных факторов роста (TIE-2), рецептор фактора роста инсулина-I (IGFI), колоннестимулирующий фактор макрофага (cfms), BTK, ckit, cmet, рецепторы фактора роста фибробласта (FGF), рецепторы Trk (TrkA, TrkB и TrkC), рецепторы эфрина (eph) и RET протоонкоген. Несколько ингибиторов рецепторов роста находятся на стадии разработки и включают антагонисты лиганда, антитела, ингибиторы тирозинкиназы и антисмысловые нуклеотиды. Рецепторы фактора роста и агенты, который ингибируют функцию рецептора фактора роста описаны, например, у Kath, John C., Exp. Opin. Ther. Patents (2000) 10 (6): 803-818; Shawver et al., DDT Vol. 2, No. 2 February 1997 и Lofts, F.J. et al., "Growth factor receptors as targets", New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy, ed. Workman, Paul and Kerr, David, CRC press 1994, London.

Тирозинкиназы, которые не являются киназами рецептора фактора роста, называют нерецепторными

ми тирозинкиназами. Нерцепторные тирозинкиназы для применения по настоящему изобретению, которые являются мишенями или потенциальными мишенями противораковых лекарственных средств, включают cSrc, Lck, Fyn, Yes, Jak, cAbl, FAK (киназа фокальной адгезии), тирозинкиназа Брутона и Src-Abl. Такие нерцепторные киназы и агенты, которые ингибируют функцию нерцепторной тирозинкиназа, описаны у Sinh, S. and Corey, S.J., (1999) *Journal of Hematotherapy and Stem Cell Research* 8 (5): 465-80; and Bolen, J.B., Brugge, J.S., (1997) *Annual review of Immunology*, 15: 371-404.

Блокаторы домена SH2/SH3 являются агентами, которые разрушают связывание SH2 или SH3 домена в различных ферментах или адаптерных белков включая, субъединицу PI3-K p85, киназы семейства Src, адаптерные молекулы (Shc, Crk, Nek, Grb2) и Ras-GAP. SH2/SH3 домены в качестве мишеней для противораковых лекарственных средств описаны у Smithgall, T.E. (1995), *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*. 34(3), 125-32.

Ингибиторы серин/треонинкиназ, включают блокаторы каскада MAP киназы, которые включают блокаторы Raf киназ (rafk), митоген- или внеклеточно регулируемых киназ (МЕК) и внеклеточно регулируемых киназ (ERK); и блокаторы семейства протеинкиназы C включают блокаторы PKC (альфа, бета, гамма, эпсилон, мию, лямбда, йота, зета). Семейство киназ IкВ (IкKa, IкKb), семейство киназ PKB, члены семейства киназ akt, киназы PDK1 TGF бета рецептора. Такие серин/треонинкиназы и их ингибиторы описаны у Yamamoto, T., Taya, S., Kaibuchi, K., (1999), *Journal of Biochemistry*, 126(5), 799-803; Brodt, P., Samani, A., and Navab, R. (2000), *Biochemical Pharmacology*, 60, 1101-1107; Massague, J., Weis-Garcia, F. (1996) *Cancer Surveys*, 27: 41-64; Philip, P.A., and Harris, A.L. (1995), *Cancer Treatment and Research*, 78: 3-27; Lackey, K. et al., *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, (10), 2000, 223-226; патенте США 6268391; Pearce, L.R. et al., *Nature Reviews Molecular Cell Biology* (2010), 11, 9-22 и Martinez-lacaci, L., et al., *Int. J. Cancer* (2000), 88(1), 44-52.

Соответственно фармацевтически активное соединение по настоящему изобретению применяют в сочетании с ингибитором B-Raf. Соответственно N-{3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид или его фармацевтически приемлемая соль, описанные и заявленные в международной заявке № PCT/US2009/042682, имеющей международную дату подачи 4 мая 2009, полное содержание которой включено в данное описание посредством ссылки. N-{3-[5-(2-Амино-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид может быть получен, как описано в международной заявке № PCT/US2009/042682.

Соответственно фармацевтически активное соединение по настоящему изобретению применяют в сочетании с ингибитором Akt. Соответственно N-{(1S)-2-амино-1-[(3,4-дифторфенил)метил]этил}-5-хлор-4-(4-хлор-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-2-фуранкарбоксамид или его фармацевтически приемлемая соль, описанные и заявленные в международной заявке № PCT/US2008/053269, имеющей международную дату подачи 7 февраля 2008; номер международной публикации WO 2008/098104 и дату международной публикации 14 августа 2008, полное содержание которой включено в данное описание посредством ссылки. N-{(1S)-2-амино-1-[(3,4-дифторфенил)метил]этил}-5-хлор-4-(4-хлор-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-2-фуранкарбоксамид является соединением примера 224 и может быть получен, как описано в международной заявке № PCT/US2008/053269.

Соответственно фармацевтически активное соединение по настоящему изобретению применяют в сочетании с ингибитором Akt. Соответственно N-{(1S)-2-амино-1-[(3-фторфенил)метил]этил}-5-хлор-4-(4-хлор-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид или его фармацевтически приемлемая соль, описанные и заявленные в международной заявке № PCT/US2008/053269, имеющей международную дату подачи 7 февраля 2008; номер международной публикации WO 2008/098104 и дату международной публикации 14 августа 2008, полное содержание которой включено в данное описание посредством ссылки. N-{(1S)-2-Амино-1-[(3-фторфенил)метил]этил}-5-хлор-4-(4-хлор-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид является соединением примера 96 и может быть получен, как описано в международной заявке № PCT/US2008/053269. Соответственно N-{(1S)-2-амино-1-[(3-фторфенил)метил]этил}-5-хлор-4-(4-хлор-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид имеет форму гидрохлорида. Соль может быть получена специалистом в данной области техники из описания в международной заявке № PCT/US2010/022323, имеющей международную дату подачи 28 января 2010 г..

Ингибиторы членов семейства фосфотидилинозит-3 киназы, включая блокаторы PI3-киназы, ATM, ДНК-ПК и Ku, также могут применяться по настоящему изобретению. Такие киназы описаны у Abraham, R.T. (1996), *Current Opinion in Immunology*. 8 (3) 412-8; Canman, C.E., Lim, D.S. (1998), *Oncogene* 17 (25) 3301-3308; Jackson, S.P. (1997), *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. 29 (7): 935-8 и Zhong, H. et al., *Cancer res*, (2000), 60(6), 1541-1545.

Также интерес для настоящего изобретения представляют ингибиторы подачи сигнала миоинозита, такие как блокаторы фосфолипазы C и аналоги миоинозита. Такие ингибиторы подачи сигнала описаны у Powis, G., and Kozikowski A., (1994) *New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy* ed., Paul Workman and David Kerr, CRC press 1994, London.

Другой группой ингибиторов пути трансдукции сигнала являются ингибиторы Ras онкогена. Такие ингибиторы включают фарнезилтрансферазу, геранил-геранил трансферазу и СААХ протеазы, а также

антисмысловые олигонуклеотиды, рибозимы и иммунотерапию. Было показано, что такие ингибиторы блокируют активацию *ras* в клетках, содержащих дикий мутант *ras*, тем самым действуя в качестве антипролиферативных агентов. Ингибирование *Ras* онкогена описано у Scharovsky, O.G., Rozados, V.R., Gervasoni, S.I., Matar, P. (2000), *Journal of Biomedical Science*, 7(4) 292-8; Ashby, M.N. (1998), *Current Opinion in Lipidology*, 9 (2) 99-102 и *BioChim. Biophys. Acta*, (1989) 1423(3): 19-30.

Как указано выше, антагонисты антитела к связыванию лиганда киназы рецептора также могут служить в качестве ингибиторов трансдукции сигнала. Эта группа ингибиторов пути трансдукции сигнала включает применение гуманизованных антител к внеклеточному домену связывания лиганда тирозинкиназы рецептора. Например, Imclone C225 EGFR специфическое антитело (см. Green, M.C. et al., *Monoclonal Antibody Therapy for Solid Tumors*, *Cancer Treat. Rev.*, (2000), 26(4), 269-286); Herceptin® erbB2 антитело (см. Tyrosine Kinase Signalling in Breast cancer:erbB Family Receptor Tyrosine Kinases, *Breast cancer Res.*, 2000, 2(3), 176-183); и 2C8 VEGFR2 специфическое антитело (см. Brekken, R.A. et al., *Selective Inhibition of VEGFR2 Activity by a monoclonal Anti-VEGF antibody blocks tumor growth in mice*, *Cancer Res.* (2000), 60, 5117-5124).

Ингибиторы ангиогенеза нереперторной киназы также могут применяться по настоящему изобретению. Ингибиторы ангиогенеза родственных VEGFR и TIE2 описаны выше в качестве ингибиторов трансдукции сигнала (оба рецептора являются рецепторами тирозинкиназы). Ангиогенез, как правило, связан с подачей сигнала erbB2/EGFR, так как было показано, что ингибиторы erbB2 и EGFR ингибируют ангиогенез, в первую очередь, экспрессию VEGF. Следовательно, ингибиторы нереперторной тирозинкиназы могут применяться в сочетании с соединениями по настоящему изобретению. Например, анти-VEGF антитела, которые не распознают VEGFR (рецептор тирозинкиназы), но связываются с лигандом; низкомолекулярные ингибиторы интегрин (альфа ν бета₃), которые будут ингибировать ангиогенез; эндостатин и ангиостатин (не-RTK) также могут быть полезными в сочетании с описанными соединениями (см. Bruns C.J. et al. (2000), *Cancer Res.*, 60: 2926-2935; Schreiber A.B., Winkler M.E., and Derynck R. (1986), *Science*, 232: 1250-1253; Yen L et al. (2000), *Oncogene* 19: 3460-3469).

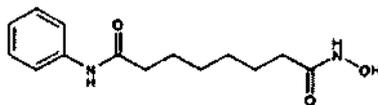
Агенты, применяемые в иммунотерапевтических режимах, также могут применяться в сочетании с соединениями формулы (I). Существует множество иммунологических стратегий для создания иммунной реакции. Эти стратегии в основном находятся в области противоопухолевых вакцин. Эффективность иммунологических подходов может быть сильно улучшена при объединенном ингибировании сигнальных путей с использованием низкомолекулярного ингибитора. Обсуждение метода иммунологической/противоопухолевой вакцины против erbB2/EGFR представлено у Reilly R.T. et al. (2000), *Cancer Res.* 60: 3569-3576 и Chen Y., Hu D., Eling D.J., Robbins J., and Kipps T.J. (1998), *Cancer Res.* 58: 1965-1971.

Агенты, применяемые в проапоптозных режимах (например, bcl-2 антисмысловые олигонуклеотиды) также могут применяться в сочетании по настоящему изобретению. Члены bcl-2 семейства белков блокируют апоптоз. Поэтому положительная регуляция bcl-2 связана с хеморезистентностью. Исследования показали, что эпидермальный фактор роста (EGF) стимулирует антиапоптозные члены семейства bcl-2 (т.е. mcl-1). Поэтому стратегии, созданные для отрицательной регуляции экспрессии bcl-2 в опухолях, продемонстрировали клиническую пользу и в настоящее время находятся в фазах II/III испытаний, а именно Genta's G3139 bcl-2 антисмысловый олигонуклеотид. Такие проапоптозные стратегии с использованием стратегии антисмыслового олигонуклеотида для bcl-2 описаны у Water J.S. et al. (2000), *J. Clin. Oncol.* 18: 1812-1823 и Kitada S. et al. (1994), *Antisense Res. Dev.* 4: 71-79.

Ингибиторы сигналов клеточного цикла ингибируют молекулы, вовлеченные в контроль клеточного цикла. Семейство протеинкиназ, называемое циклин-зависимыми киназами (CDK) и их взаимодействие с семейством белков, названных циклинами, контролирует развитие через цикл эукариотической клетки. Активация координат и деактивация различных комплексов циклин/CDK необходимы для нормального развития через клеточный цикл. Несколько ингибиторов сигналов клеточного цикла находятся в стадии разработки. Например, примеры циклин-зависимых киназ, включая CDK2, CDK4 и CDK6, и их ингибиторы описаны, например, в Rosania et al., *Exp. Opin. Ther. Patents* (2000) 10 (2):215-230. Далее, p21 WAF1/CIP1 был описан в качестве сильного и универсального ингибитора циклин-зависимых киназ (CDK) (Ball et al., *Progress in Cell Cycle Res.*, 3: 125 (1997)). Соединения, которые известны как вызывающие экспрессию p21 WAF1/CIP1, вовлечены в подавление пролиферации клеток и обладают действием, подавляющим опухоль (Richon et al., *Proc. Nat Acad. Sci. U.S.A.* 97(18): 10014-10019 (2000)), и включены в качестве ингибиторов сигналов клеточного цикла. Ингибиторы гистондеацетилазы (HDAC) вовлечены в транскрипционную активацию p21WAF1/CIP1 (Vigushin et al., *Anticancer Drugs*, 13(1): 1-13 (Jan 2002)) и являются подходящими ингибиторами сигналов клеточного цикла для применения по настоящему изобретению. Примеры таких ингибиторов HDAC включают следующее.

1. Вориностат, включая его фармацевтически приемлемые соли; Marks et al., *Nature Biotechnology* 25, 84 to 90 (2007); Stenger, *Community Oncology*, 4, 384-386 (2007).

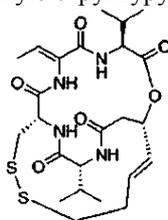
Воринонат имеет следующую химическую структуру и название:



N-гидрокси-N'-фенилоктандиамид.

2. Ромидепсин, включая его фармацевтически приемлемые соли; Vinodhkumar et al., *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 62 (2008), 85-93.

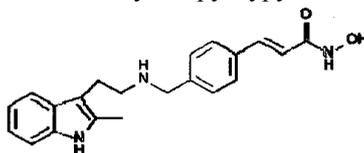
Ромидепсин имеет следующую химическую структуру и название:



(1S,4S,7Z,10S,16E,21R)-7-этилиден-4,21-ди(пропан-2-ил)-2-окса-12,13-дитиа-5,8,20,23-тетразабицикло[8.7.6]трикоз-16-ен-3,6,9,19,22-пентон.

3. Панобинонат, включая его фармацевтически приемлемые соли; *Drugs of the Future*, 32(4): 315-322 (2007).

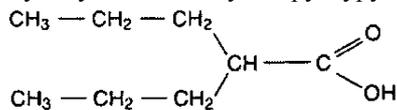
Панобинонат имеет следующую химическую структуру и название:



(2E)-N-гидрокси-3-[4-({[2-(2-метил-1H-индол-3-ил)этил]амино}метил)фенил]акриламид.

4. Вальпроевая кислота, включая ее фармацевтически приемлемые соли; Gottlicher, et al., *EMBO J.*, 20(24): 6969-6978 (2001).

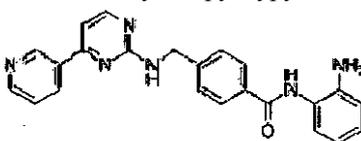
Вальпроевая кислота имеет следующую химическую структуру и название:



2-пропилпентановая кислота.

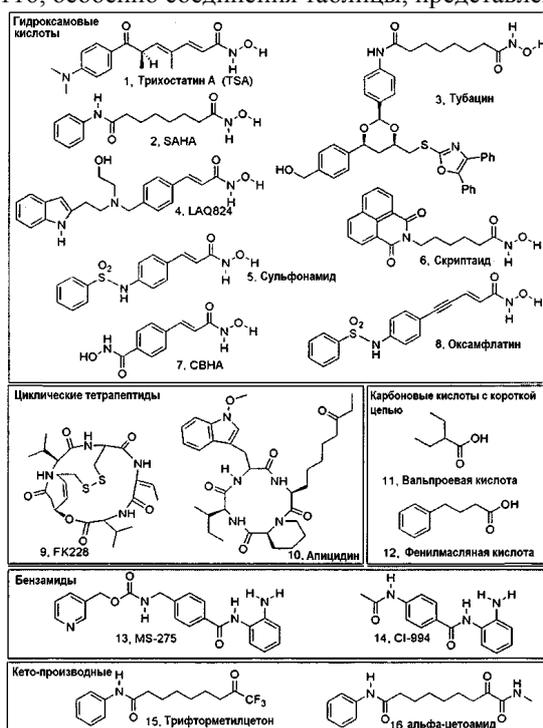
5. Моцетиностат (MGCD0103), включая его фармацевтически приемлемые соли; Balasubramanian et al., *Cancer Letters*, 280: 211-221 (2009).

Моцетиностат имеет следующую химическую структуру и название:



N-(2-аминофенил)-4-[[[4-пиридин-3-илпиримидин-2-ил)амино]метил]бензамид.

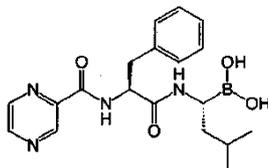
Другие примеры таких ингибиторов HDAC включены в Bertrand European Journal of Medicinal Chemistry, 45, (2010), 2095-2116, особенно соединения таблицы, представленной ниже.



Ингибиторы протеасомы являются лекарственными средствами, которые блокируют действие протеасом, клеточных комплексов, которые разрывают белки, такие как белок р53. Несколько ингибиторов протеасомы продаются или исследуются для применения при лечении рака. Подходящие ингибиторы протеасомы для применения по настоящему изобретению включают:

1. Бортезомиб (Velcade®), включая его фармацевтически приемлемые соли; Adams J., Kauffman M. (2004), Cancer Invest, 22 (2): 304-11.

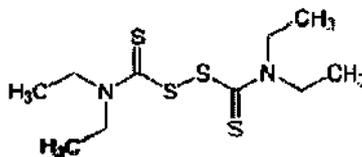
Бортезомиб имеет следующую химическую структуру и название:



[(1R)-3-метил-1-((2S)-3-фенил-2-[(пирозин-2-илкарбонил)амино]пропаноил)амино)бутил]боронованная кислота.

2. Дисульфирам, включая его фармацевтически приемлемые соли; Vouma et al. (1998). J. Antimicrob. Chemother, 42(6): 817-20.

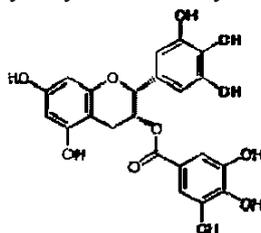
Дисульфирам имеет следующую химическую структуру и название:



1,1',1'',1'''-дисульфандиил-бис-(карбонотионилнитрило)тетразтан.

3. Галлат эпигаллокатехина (EGCG), включая его фармацевтически приемлемые соли; Williamson et al., (December 2006), The Journal of Allergy and Clinical Immunology, 118(6): 1369-74.

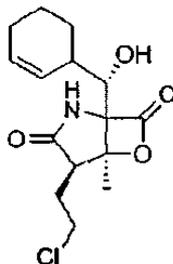
Галлат эпигаллокатехина имеет следующую химическую структуру и название:



[(2R,3R)-5,7-дигидрокси-2-(3,4,5-тригидрофенил)хроман-3-ил]-3,4,5-тригидроксибензоат.

4. Салиноспорамид А, включая его фармацевтически приемлемые соли; Feling et al., (2003), *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 42 (3): 355-7.

Салиноспорамид А имеет следующую химическую структуру и название:



(4R,5S)-4-(2-хлорэтил)-1-((1S)-циклогекс-2-енил(гидрокси)метил)-5-метил-6-окса-2-азабицикло[3.2.0]гептан-3,7-дион.

Ингибиторы метаболизма рака.

Многие опухолевые клетки показали заметно отличающийся метаболизм от метаболизма нормальных тканей. Например, скорость гидролиза, метаболического процесса, который превращает глюкозу в пируват, повышается, и образованный пируват восстанавливается до лактата, быстрее, чем последующее окисление в митохондрию через цикл трикарбоновой кислоты (ТСА). Этот эффект часто виден даже в аэробных условиях и известен как эффект Варбурга.

Лактатдегидрогеназа А (LDH-A), изоформа лактатдегидрогеназы, экспрессируется в мышечных клетках, играет ключевую роль в метаболизме опухолевой клетки, осуществляя восстановление пирувата до лактата, который затем может быть экспортирован из клетки. Было показано, что фермент положительно регулируется во многих типах опухолей. Изменение метаболизма глюкозы, описанное в эффекте Варбурга, является критическим для роста и пролиферации раковых клеток, и было показано, что разрушение LDH-A с использованием РНК-и приводит к снижению пролиферации клеток и росту опухоли в моделях ксенотрансплантата; D.A. Tennant et al., *Nature Reviews*, 2010, 267; P. Leder, et al., *Cancer Cell*, 2006, 9, 425.

Ингибиторы метаболизма рака, включая ингибиторы LDH-A, подходят для применения в сочетании с соединениями по настоящему изобретению.

Термин "сухая смесь" и его производные в данном описании относятся к составленным частицам, которые содержат соединение А и/или разбавители, и/или связующие агенты, и/или лубриканты, и/или дезинтегранты так, что частицы подходят для применения в получении твердых пероральных фармацевтических дозированных форм, а именно таблеток, соответственно капсул, и которые получают сухим смешиванием или сухим гранулированием. Возможно вводить сухую смесь непосредственно пациенту, который нуждается в этом, в виде лекарственного средства. Однако полагают, что сухая смесь наиболее подходит для получения твердых пероральных фармацевтических дозированных форм, а именно таблеток, соответственно капсул, как указано выше.

Термин "твердая пероральная фармацевтическая дозированная форма" и "твердая дозированная форма" и его производные в данном описании, если не указано иное, относятся к конечному фармацевтическому препарату, который содержит соединение А, такому как: таблетки, капсулы, гранулы, пастилки, саше и порошки (включая любые из указанных препаратов в оболочке), а именно таблеткам, соответственно капсулам, которые подходят для *in vivo* введения.

Если говорится, что эксципиент для использования в настоящем изобретении, по существу, не содержит воду, то подразумевается, что эксципиент может содержать незначительные количества воды, например около 5 мас.% или менее, подходяще около 2,5 мас.% или менее, подходяще около 1 мас.% или менее. В этом аспекте изобретения полагают, что очень незначительные количества воды могут быть в компоненте эксципиента, не оказывая неблагоприятного действия на эффективность твердой дозированной формы, а именно таблетки, соответственно капсулы.

Соответственно твердые пероральные фармацевтические дозированные формы по настоящему изобретению содержат соединение А, разбавитель (также известный наполнителем или объемобразующим агентом), а также связующий агент и/или лубрикант, и/или дезинтегрант. Специалисту в данной области техники будет понятно, что данный материал может обеспечивать одну или более функций в композиции таблетки, хотя материал обычно включают для первичной функции. Доля разбавителя, связующего агента, лубриканта и дезинтегранта, указанная в данном описании и в формуле изобретения, дана к массе таблетки.

Разбавители обеспечивают объем, например, для получения таблетки практичного размера для обработки. Разбавители также могут быть технологической добавкой, например, обеспечивать улучшенные физические свойства, такие как текучесть, прессуемость и твердость таблетки. Из-за относительно высокой доли разбавителя и количества непосредственного контакта между разбавителем и активным соеди-

нением в обычной фармацевтической композиции, взаимодействие разбавителя с активным соединением является особой заботой специалиста по составлению композиций. Примеры разбавителей подходящих для применения по настоящему изобретению включают или представленные ниже, или их безводную версию: растворимые в воде наполнители и не растворимые в воде наполнители, такие как фосфат кальция (например, ди- и триосновный, гидратированный или безводный), сульфат кальция, карбонат кальция, карбонат магния, каолин, лактоза, которая, по существу, не содержит воду, соответственно высушенная распылением или безводная лактоза (вместе названную лактоза в данном описании), целлюлоза (например, микрокристаллическая целлюлоза, порошковая целлюлоза), предварительно желатинизированный крахмал, крахмал, лактит, маннит, сорбит, мальтодекстрин, порошковый сахар, прессуемый сахар, сахароза, декстроза и инозит. Разбавители, по существу, не содержащие воду, подходят для таблеток по настоящему изобретению. В одном варианте осуществления настоящего изобретения разбавитель состоит из одного или обоих маннита и микрокристаллической целлюлозы.

Твердые пероральные фармацевтические дозированные формы по настоящему изобретению обычно содержат от около 25 до около 89% одного или более разбавителей.

Один аспект настоящего изобретения относится к твердым пероральным фармацевтическим дозированным формам, где твердые дозированные формы составляют с использованием разбавителя или разбавителей, которые, по существу, не содержат воду.

Один аспект настоящего изобретения относится к фармацевтическим таблеткам, где таблетки составляют с использованием разбавителя или разбавителей, которые, по существу, не содержат воду.

Один аспект настоящего изобретения относится к фармацевтическим капсулам, где капсулы составляют с использованием разбавителя или разбавителей, которые, по существу, не содержат воду.

Связующие агенты придают когезивные свойства порошковому материалу. Примеры связующих агентов, подходящих для применения по настоящему изобретению, включают либо представленные ниже, либо их безводные варианты: гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC), гидроксипропилцеллюлозу (HPC), гидроксипропилцеллюлозу (HEC) и этилцеллюлозу (EC), поливинилпирролидон. Связующие агенты, которые, по существу, не содержат воду, подходят для таблеток по настоящему изобретению. В одном варианте осуществления настоящего изобретения связующим агентом является гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC) или гипомеллоза.

Твердые пероральные фармацевтические дозированные формы по настоящему изобретению обычно содержат вплоть до около 2-8% связующего агента, например около 2, около 3, около 4, около 5, около 6, около 7 и около 8% мас./мас.

Один аспект настоящего изобретения относится к твердым пероральным фармацевтическим дозированным формам, где твердая дозированная форма составлена с использованием связующего агента или связующих агентов, которые, по существу, не содержат воду.

Один аспект настоящего изобретения относится к фармацевтическим таблеткам, где таблетки составляют с использованием связующего агента или связующих агентов, которые, по существу, не содержат воду.

Один аспект настоящего изобретения относится к фармацевтическим капсулам, где капсулы составляют с использованием связующего агента или связующих агентов, которые, по существу, не содержат воду.

Лубриканты обычно применяют для улучшения обработки, например для предотвращения прилипания материала композиции к производственному оборудованию, снижения межчастичного трения, улучшения скорости текучести композиции и/или способствования удалению композиций из производственного оборудования. Примеры лубрикантов, подходящих для применения по настоящему изобретению, включают представленные ниже или их безводные варианты: тальк, стеараты (например, стеарат магния, стеарат кальция, стеарат цинка, пальмитостеарат), стеариновую кислоту, гидрированные растительные масла, беганат глицерила, полиэтиленгликоль, полимеры оксида этилена (например, CARBO-WAX), жидкий парафин, лаурилсульфат натрия, лаурилсульфат магния, олеат натрия, стеарилфумарат натрия, DL-лейцин и производные диоксида кремния (например, коллоидный диоксид кремния, пирогенетический диоксид кремния и силикоалюминат натрия). Лубриканты, которые, по существу, не содержат воды, подходят для таблеток по настоящему изобретению. В одном варианте осуществления настоящего изобретения лубрикантом является стеарат магния.

Твердые пероральные фармацевтические дозированные формы по настоящему изобретению обычно содержат вплоть до 2% лубриканта. Композиция соответственно содержит вплоть до около 1%, подходяще вплоть до 0,75% лубриканта.

Один аспект настоящего изобретения относится к твердым пероральным фармацевтическим дозированным формам, где твердые дозированные формы составляют с использованием лубриканта или лубрикантов, которые, по существу, не содержат воду.

Один аспект настоящего изобретения относится к фармацевтическим таблеткам, где таблетки составляют с использованием лубриканта или лубрикантов, которые, по существу, не содержат воду.

Один аспект настоящего изобретения относится к фармацевтическим капсулам, где капсулы составляют с использованием лубриканта или лубрикантов, которые, по существу, не содержат воду.

Дезинтегранты применяют для способствования разрушению или разложению композиции после введения. Примеры дезинтегрантов, подходящих для применения по настоящему изобретению, включают представленные ниже или их безводные варианты: крахмалы, целлюлозы, камеди, поперечно сшитые полимеры и шипучие агенты, такие как кукурузный крахмал, картофельный крахмал, предварительно желатинизированный крахмал, модифицированный кукурузный крахмал, натрийкроскармеллозу, кросповидон, гликолят крахмала натрия, Veegum HV, метилцеллюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, целлюлозу, коллоидный диоксид кремния, модифицированную целлюлозную камедь (например, Ac-Di-Sol R), агар, бентонит, монтмориллонит, природную губку, катионообменные смолы, ионообменные смолы (например, полиакрин калий), альгиновую кислоту и альгинаты, гуаровую камедь, цитрусовую мякоть, карбоксиметилцеллюлозу и ее соли, такие как лаурилсульфат натрия, алюмосиликат магния, водный алюмосиликат, бикарбонат натрия в смеси с подкислителем, таким как винная кислота или лимонная кислота. Дезинтегранты, которые, по существу, не содержат воды, подходят для таблеток по настоящему изобретению. В одном варианте осуществления настоящего изобретения дезинтегрант включает один или более из натрийкроскармеллозы, лаурилсульфата натрия и коллоидного диоксида кремния.

Твердые пероральные фармацевтические дозированные формы по настоящему изобретению обычно содержат от 2 до около 5% дезинтегранта, подходяще около 2, около 3, около 4 и около 5% мас./мас. Композиции соответственно содержат около 3% дезинтегранта.

Один аспект настоящего изобретения относится к твердым пероральным фармацевтическим дозированным формам, где твердые дозированные формы составляют с использованием дезинтегранта или дезинтегрантов, которые, по существу, не содержат воду.

Один аспект настоящего изобретения относится к фармацевтическим таблеткам, где таблетки составляют с использованием дезинтегранта или дезинтегрантов, которые, по существу, не содержат воду.

Один аспект настоящего изобретения относится к фармацевтическим капсулам, где капсулы составляют с использованием дезинтегранта или дезинтегрантов, которые, по существу, не содержат воду.

При введении *in vivo*, каждое фармацевтическое соединение действует уникально в отношении терапевтических уровней лекарственного средства. Более того, фармацевтически активные соединения часто связывают с нежелательными побочными эффектами, такими как токсичность (например, генотоксичность, тератогенность), и нежелательными физическими или психологическими проявлениями. Кроме уравнивания химических свойств лекарственного средства и эксципиентов, лекарственное средство необходимо вводить в определенном количестве, которое достаточно для получения желаемого терапевтического уровня лекарственного средства, но меньше количества, которое вызывает неприемлемый профиль побочных эффектов, или в пределах терапевтического диапазона для данного конкретного лекарственного средства. Один вариант настоящего изобретения относится к введению соединения А в количестве, достаточном для получения желаемого терапевтического эффекта и приемлемого профиля побочных эффектов.

Концентрация дозирования.

Множество исследований с использованием N-{3-[3-циклопропил-5-(2-фтор-4-йодфениламино)-6,8-диметил-2,4,7-триоксо-3,4,6,7-тетрагидро-2H-пиридо[4,3-d]пиримидин-1-ил]фенил}ацетамида проводят на животных моделях в попытке установить диапазон выбора доз для исследований на человеке. Животные модели включают следующие.

Фармакокинетика и метаболизм у животных.

Фармакокинетика, абсорбцию, распределение, метаболизм и выведение N-{3-[3-циклопропил-5-(2-фтор-4-йодфениламино)-6,8-диметил-2,4,7-триоксо-3,4,6,7-тетрагидро-2H-пиридо[4,3-d]пиримидин-1-ил]фенил}ацетамида и его сольватов, включая сольват диметилсульфоксида (вместе обозначены как "соединение" для применения при описании животных моделей или клинических исследований на человеке), исследуют в ряде *in vitro* испытаний и в *in vivo* пероральных (зонд) и ВВ испытаниях на мышах Balb/c, крысах Sprague Dawley (если не указано иное), собаках бигль и яванских макаках с использованием не меченого и [¹⁴C]-меченого соединения. Список этих испытаний включен вместе с полученными позднее результатами клинических исследований на человеке в табл. 1 ниже. Для *in vivo* испытаний применяют различные композиции. Для перорального дозирования вводят растворы или суспензии. Кроме того проводили некоторые исследования фармакокинетики и токсичности с использованием микронизированного соединения, включая 13-недельные исследования токсичности на крысах и собаках.

Таблица 1

Список исследований фармакокинетики и метаболизма продукта с "соединением"

Тип исследования	Путь введения	Доза (мг/кг) [мг/м ²]	Форма	Вид	Число/ группа
Однократная доза	ВВ или ПО	0,3-3	А/В/Н ^{SO} L	Мышь	3F
	ВВ или ПО	0,3-10	А/В/Н ^{SO} L	Крыса	3M
	ВВ или ПО	0,3	А/Н ^{SO} L	Собака	3M
	ВВ или ПО	0,3	В	Обезьяна	3M
	Эскалация дозы	ПО	3, 10, 30, 100 [24, 80, 240, 800]	Н ^{SO} L	Крыса
Эскалация дозы	ПО	0,013-3 [0,25-60]	В	Собака	1M/1F
Токсикокинетика повторяющейся дозы					
вплоть до 13 недель	ПО	[0,125 вплоть до 24]	В	Крыса	Вплоть до 18M/F
вплоть до 13 недель	ПО	[0,1510]	В	Собака	Вплоть до 6M/6F
Распределение					
Связывание белка плазмы	In vitro	5 мкМ	А	Неклинические виды	НП
Ассоциация клеток крови		0,5,5 нг/мл		Человек	
Ррр субстрат и пассивная проницаемость	In vitro	вплоть до 5 мкМ	В/[¹⁴ С]В	Человек	НП
Ингибирование Ррр/OATP1B1/1B3	In vitro	вплоть до 50 мкМ	В	Человек	НП
BCRP субстрат; пассивная проницаемость и ингибирование	In vitro	вплоть до 100 мкМ	[¹⁴ С]В/В	Человек	НП
Проницаемость в MDCKII-MDR1	In vitro	0,115-11,5 мкМ	В	Человек	НП
QWBA	ПО	1[8]	[¹⁴ С]В	Крыса	7M
Концентрации в крови, плазме и печени	ПО	1[8]	[¹⁴ С]В	Крыса	15M/15F
Концентрации в крови и плазме	ПО	0,5 [10]	[¹⁴ С]В	Собака	3M/3F
Метаболизм					
Стабильность человеческой крови	In vitro	5 мг/мл	В	Человек	НП
Собственный клиренс	In vitro	вплоть до 10 мкМ	А или В	Неклинические виды	НП
Метаболическая стабильность и профилирование				Человек	
Окислительный метаболизм	In vitro	5 мкМ	[¹⁴ С]В	Человек	НП
Окислительная биоактивация	In vitro	10 мкМ	[¹⁴ С]В	Человек	НП
Печеночный метаболизм	In vitro	12,5 мкМ	[¹⁴ С]В	Неклинические виды	НП
Печеночный метаболизм (IPRL)	In situ	30	[¹⁴ С]В	Крыса	5
Ингибирование CYP (проводят 3 исследования)	In vitro	0,01-50 мкМ	А или В	Человек	НП

Активация FXR	In vitro	0,0002-10 мкМ	В	Крыса и человек	НП
Индукция CYP	In vitro	0,01-10 мкМ	В	Человек	3
Индукция CYP	ПО	0,1, 0,3, 1 [0,8, 2,4, 8]	В	Крыса	4М
Выведение					
Удаление из организма	ПО	1 [8]	[¹⁴ C]В	Крыса	3М/3Ф 3М (BDC)
Удаление из организма	ПО	0,5 [10]	[¹⁴ C]В	Собака	3М/3Ф

A = Соединение (исходная форма);

B = соединение (солюват диметилсульфоксид);

H = соединение (солюват уксусной кислоты);

[¹⁴C] = [¹⁴C]-меченое соединение (солюват ДМСО);

BCRP = белок резистентности рака молочной железы;

BDC = канолированный желчный тракт;

CYP = цитохром P450;

HEK = почки эмбриона человека;

BB = внутривенно;

M = мужской пол;

F = женский пол;

НП = не применимо;

MDCKII-MDR1 = почки собак Мадин-Дарби тип II - мультилекарственная резистентность I;

OATP = полипептид, транспортирующий органический анион;

Pgp = P-гликопротеин;

PXR = рецептор Прегнан X;

QWBA = количественная ауторадиография всего тела;

SOL = композиция в виде раствора;

ПО = перорально.

Примечание: пероральные дозы вводят через зонд (с использованием суспензий, если не указано иное).

Фармакокинетика повторяющейся дозы.

Сравнительные исследования системного воздействия Comparative systemic exposure (AUC_{0-t} и C_{max}) в течение 13 недель у крыс представлены в табл. 2. Исследования интервала доз у крыс в дозах вплоть до 1 мг/кг/сутки в течение 14 дней и в дозах вплоть до 0,5 мг/кг/сутки (или 10 мг/кг/сутки) в течение 10 дней проводили до исследований.

Таблица 2

Сравнительная оценка среднего системного воздействия
после перорального введения соединения крысам, собакам и человеку

Вид (длительность)	Доза (мг/м ² /сутки)	Пол	C _{max} (нг/мл)		AUC (нг·ч/мл)	
			Конец исследования	Отношение животное/человек ^а	Конец исследования	Отношение животное/человек ^а
Крыса (3 недели)	0,125	M	1,78	0,08	35,0	0,10
		F	3,33	0,14	60,2	0,17
	0,25	M	3,50	0,15	64,2	0,18
		F	6,28	0,27	126	0,35
	0,5 (MTD)	M	7,78	0,33	129	0,36
		F	13,0	0,56	211	0,59
	1 (MTD)	M	13,3	0,57	218	0,61
		F	29,4	1,26	460	1,28
Крыса (13 недель)	0,125	F	5,30	0,23	102	0,28
	0,25 (MTD)	M	5,34	0,23	95,4	0,27
		F	8,03	0,34	158	0,44
	0,5	M	15,4 ^b	0,66	277 ^b	0,77
		F	HP	HP	HP	HP
1,0	M	HP	HP	HP	HP	
Собака (3 недели)	0,3	F	7,19	0,31	120	0,33
	0,4 ^c	F	11,6	0,50	211	0,59
	0,5 (MTD) ^c	F	12,3	0,53	205	0,57
		M	9,37	0,40	159	0,44
	0,75 ^c	M	19,0 ^d	0,82	282 ^d	0,78
1,5 ^{c,e}	M	HP	HP	HP	HP	
Собака (13 недель)	0,15	M	2,32	0,10	45,6	0,13
		F	2,71	0,12	51,8	0,14
	0,3	M	5,15	0,22	95,5	0,27
		F	7,24	0,31	107	0,30
	0,45 (NOAEL) ^f	M	8,42	0,36	128	0,36
		F	9,78	0,42	150	0,42
Человек	2 мг	M и F	23,3	HP	360	HP

HP = Не применимо;

HP = не рассчитано.

Примечание: данные являются средними (n=3), если не указано иное. Выделенные жирным шрифтом значения являются максимально переносимой дозой (MTD) или уровнем отсутствия наблюдаемых нежелательных эффектов (NOAEL), как указано.

а. Отношения даны к среднему воздействию у человека на 15 день при ежедневном дозировании в дозе 2 мг.

а. Данные, полученные у 2 крыс.

б. Данные, полученные у 5 собак.

с. Данные, полученные у 4 собак.

д. Для собак, которым дают 1,5 мг/м²/сутки, последним днем дозирования был 7 день.

е. Собаки получают 0,6 мг/м²/сутки в течение первых 11, 12 дней, приблизительно 7 дней перерыв и затем 0,45 мг/м²/сутки в течение оставшегося исследования.

Исследования *in vivo* токсикологии проводят на крысах Sprague Dawley и собаках бигль через пероральный зонд (табл. 3). Исследования проводят с использованием сольвата ДМСО соединения, составленного в виде суспензии в 1,5% гидроксипропилметилцеллюлозе, 5% манните и 0,2% лаурилсульфате натрия. Для всех исследований токсикологии дозы указаны к площади поверхности тела (мг/м²). Как правило, для превращения доз мг/м² в мг/кг разделите дозу на 8 для крыс и на 20 для собак.

Таблица 3

Исследования токсикологии для соединения

Тип исследования	Путь введения	Доза [мг/м ²]	Форма	Вид	Число/ группа
Однократная доза					
Эскалация дозы	ПО	24, 80, 240, 800	Н	Крыса	3М
Эскалация дозы	ПО	3, 10, 60	В	Собака	1М/Ф
Повторяющаяся доза					
3 суток	ПО	2, 4, 24, 240	Н	Крыса	5М
14 суток (проводят 4 исследования)	ПО	0, 8-24	Н	Крыса	Вплоть до 4М/4Ф
3 недели	ПО	0, 125, 0, 25, 0, 5, 1	В	Крыса	10-16 М/Ф
13 недель ^а	ПО	М: 0, 25, 0, 5, 1, 0 Ф: 0, 125, 0, 25, 0, 5	В	Крыса	12-18 М/Ф
10 суток	ПО	2, 5, 5, 10	В	Собака	1 М/Ф
3 недели	ПО	М: 0, 5, 0, 75, 1, 5 Ф: 0, 3, 0, 4, 0, 5	В	Собака	3-5 М/Ф
13 недель ^а	ПО	0, 15, 0, 3, 0, 6/0, 45	В	Собака	4-6М/Ф
Генотоксичность					
Эймс	In vitro	1, 5-2500 мг/планшет	В	НП	НП
Лимфома у мыши	In vitro	5-150 мг/мл	В	НП	НП
Микроядро	ПО	7, 3, 14, 4	В	Крыса	7М

В = Соединение (сольват диметилсульфоксида);

Н = соединение (сольват уксусной кислоты);

М = мужской;

Ф = женский;

НП = не применимо.

^а - 13 недельное исследование повторяющейся дозы с последующим 4-недельным периодом восстановления.

На основе результатов, полученных на животных моделях, проводят клинические исследования на человеке интервала доз для однократной дозы и многократной дозы.

Фармакокинетика, метаболизм продукта и фармакодинамика у человека.

Предварительные данные ФК получают у пациентов с твердыми опухолями после однократного и повторяющегося перорального введения таблеток соединения. Часть первого исследования у человека (ФТИН), относящаяся к эскалации дозы включает введение соединения в одном из 3 основных режимах дозирования:

QD дозирование с обозначенной дозой в течение 21 дня с последующими 7 днями без лекарственного средства;

введение ударной дозы (LD) на день 1 и день 2 или только на день 1 с последующим непрерывным

QD дозированием обозначенной дозы или

введение непрерывного QD дозирования без ударной дозы.

Фармакокинетика однократной дозы.

Фармакокинетика однократной дозы (день 1) соединения оценивают после перорального введения таблеток соединения в условиях голодания в проходящем исследовании ФТИН и предварительные результаты показаны в табл. 4. Концентрации соединения в плазме были не измеримы для всех пациентов в течение 24-часового периода, особенно для пациентов, которым вводили низкие дозы 0,125-0,50 мг. Как правило, значения AUC (0-24) и C_{max} были дозопропорциональны вплоть до 6 мг, ниже дозопропорциональных после 8 мг и больше дозопропорциональных после 10 мг дозы. У большинства пациентов образцы брали вплоть до 24 ч после однократной дозы, и период полураспада и AUC(0-inf) не могли быть рассчитаны. Среднее значение T_{max} варьируется от 1,0 до 3,0 ч. Средняя вариабельность (CV%) при воздействии варьируется от 13 до 68% для C_{max} и от 12 до 56% для AUC(0-24) для всех режимов дозирования.

Таблица 4

Предварительные параметры фармакокинетики после введения однократной дозы соединения (день 1)

Доза (мг)	N	AUC (0-24) (нг*час/мл)	C _{max} (нг/мл)	T _{max} (час)	C24 (нг/мл)
0,125	2 ^a	НП	0,62, 0	0,50, НП	0,0
0,25	1 ^a	НП	0,34	1,03	0
0,5	2	2,13, 9,69	0,85, 1,21	1,5, 1,5	0, 0,31
1,0	2	13,5, 12,2	1,71, 1,96	1,5, 1,5	0,38, 0,27
2,0	3	56,2 (33%) (44,2-77,4)	6,83 (26%) (5,40-8,81)	1,5 (1,5-2,0)	1,49 (27%) (1,15-1,93)
2,5	9	71,1 (25%) (47,3-95,9)	9,68 (32%) (6,70-16,2)	1,5 (1,0-2,0)	1,81 (34%) (1,25-3,10)
3,0	12	81,4 (54%) (27,6-188)	11,5 (62%) (2,82-22,9)	1,25 (0,5-3,0)	3,35 (101%) (0,75-13,4)
4,0	3	223 (24%) (167-275)	27,1 (35%) (16,3-34,2)	1,0 (1,0-1,0)	8,77 (60%) (5,53-14,9)
6,0 ^b	10	197 (46%) (96,7-320)	23,2 (50%) (6,91-37,2)	1,5 (1,05-8,08)	6,58 (41%) (3,4-11,1)
8,0 ^b	7	161 (56%) (62,9-308)	14,9 (68%) (4,28-32,0)	3,0 (1,0-24,0)	5,81 (50%) (2,98-12,1)
10,0 ^b	4	884 (12%) (773-979)	78,7 (13%) (65,1-87,8)	1,5 (1,0-2,0)	25,5 (15%) (21,0-29,0)

Аббревиатуры: BQL = ниже предела количественного определения исследования;
НП = не применимо.

Примечание: параметры фармакокинетики перечислены как отдельные, если количество пациентов ≤ 2 ;

перечислены как средние (CV%) и интервал, если количество пациентов > 2 ;

T_{max} указано как среднее (интервал);

T_{1/2} не показано, так как конечная фаза не может быть идентифицирована;

g. пациенты в группе с низкой дозой имели ограниченные образцы (≤ 3 определенных образцов) и AUC не указана; один пациент имеет BQL для всех образцов;

h. вводят в ударной дозе на день 1.

Фармакокинетика многократной дозы.

Фармакокинетику повторяющейся дозы (день 15) соединения оценивают после перорального введения таблеток соединения в условиях голодания в исследовании FTIN, и предварительные результаты изображены в табл. 5. Соединение аккумулируется при повторяющемся со средней степенью аккумуляции в рекомендуемой дозе 2 мг QD 6,6. Средние значения AUC(O-tau) и C_{max} на день 15 обычно повышают дозопропорциональным образом (т.е. 2-кратное повышение дозы, дающее 2-кратное увеличение воздействия). Из-за длительной фазы оценки эффективный период полураспада (T_{1/2, eff}) приблизительно 5 дней рассчитывают на основе степени аккумуляции. Вариабельность между пациентами (CV%) при воздействии составляет от 27 до 50% для C_{max} и от 20 до 41% для AUC (0-24) для всех режимов дозирования.

Таблица 5

Предварительные параметры фармакокинетики после введения многократной дозы соединения (день 15)

Доза (мг)	N	AUC (0-24) (нг. ч/мл)	C _{max} (нг/мл)	T _{max} (час)	C24 (нг/мл)	AR	T _{1/2, eff} (сутки)
0,125	2	17,8, 14,6	1,21, 1,58	1,0, 1,5	0,66, 0,58	НП	НП
0,25	1	31,1	2,08	1,5	1,16	НП	НП
0,50	2	60,1, 98,9	3,91, 5,38	2,1, 1,0	2,21, 4,29	28,3, 10,2	19,2, 6,7
1	2	243, 95,2	15,8, 7,96	0,75, 1,5	8,44, 19,1	18,1, 7,8	12,2, 5,1
2 ^a	12	376 (20%) (255-500)	23,0 (27%) (14,1-32,9)	1,75 (1,0-3,0)	12,3 (19%) (8,26-16,9)	6,57 (36%) (4,0-11,5)	4,20 (39%) (2,43, 7,61)
2,5 ^a	15	448 (41%) (215-865)	26,7 (50%) (12,4-63,2)	2,0 (1,0-24)	17,0 (53%) (6,86-40,5)	8,14 (42%) (3,23-14,1)	5,29 (45%) (1,87-9,40)
3 ^a	14	575 (36%) (259-968)	35,8 (39%) (15,6-60,9)	2,10 (0,5-10,0)	19,5 (42%) (7,77-35,5)	7,17 (64%) (1,50-17,8)	4,60 (72%) (0,63-12,0)
4	2 ^b	549, 946	43,8, 62,8	1,5, 1,0	42,8, 8,01	2,42, 3,45	1,30, 2,02

Аббревиатуры: AR = степень аккумуляции;

НП = не применимо;

T_{1/2, eff} = эффективный период полураспада.

Примечание: параметры фармакокинетики перечислены как отдельные, если количество пациентов ≤ 2 ;

перечислены как средние (CV%) и (min-max), если количество пациентов > 2 ;

T_{max} указано как среднее (интервал);

i. включает пациентов на ударном и непрерывном режимах дозирования.

j. Пациент 1210 исключен из анализа из-за отказа от лекарственного средства.

Дополнительные образцы крови берут перед дозированием на день 15 цикла 1 и день 1 других циклов в части 2 и части 3 для оценки стабильного состояния через уровни соединения. Средние остаточные концентрации после повторяющегося дозирования вплоть до 10 циклов в количестве от 10,0 до 18,9 нг/мл после 2,0 мг и от 7,8 до 17,3 нг/мл после 2,5 мг. Средняя (CV%) остаточная концентрация на день 15 после повторяющегося дозирования 2,5 мг соединения составляла 16,8 нг/мл (54%) и варьируется от 0,68 до 49,0 нг/мл.

После обзора всех доступных данных дозу 2 мг, вводимую один раз в сутки, выбирают на основе переносимости, соотношения воздействие-ответ с фармакодинамическими маркерами в биопсии опухоли, и клинической активности. 0,5 мг дозу также выбирают для получения нижнего предела интенсивности дозирования, например, при сочетании с другим противонепластическим соединением или в случаях, когда снижении дозы необходимо из-за токсичности.

Фотостабильность продукта лекарственного средства.

Во время разработки композиции соединения А было обнаружено, что уровень двух продуктов разложения, полученных при RRT=0,81 и RRT=0,87 (анализ ВЭЖХ) превышает предел ИСН для некалцифицированных примесей 0,5% при воздействии непосредственно условий освещения ICH Q1B.

Действие покрытия на воздействие света.

Таблетки без покрытия, 0,5, 1 и 2 мг подвергают воздействию условий ИСН фотостабильности и тестируют для получения основной информации о примесях для сравнения. Данные в табл. 6 показывают, что примесей при RRT=0,81 и RRT=0,87 больше чем 0,5% для сердцевинки таблетки перед нанесением оболочки.

Композиция исследуемой оболочки дана в табл. 7. Среди пяти исследованных композиций оболочки, Opadry® белая обеспечивает наименьшую защиту для количества 1 мг, что показывают уровни примесей, по существу, такие же, как для таблеток без оболочки. Тестируют две различные композиции Opadry® розовой и Opadry® желтой, и все обеспечивают достаточную защиту от света.

Данные для 1 мг показали, что обе композиции Opadry® розовой и желтой обеспечивают достаточную защиту от света. Такая защита не меняется, когда количество красителя снижают от 4 до 2% мас./мас. При защите Opadry® розовой или желтой, все таблетки с оболочкой демонстрируют хорошую фотостабильность даже под воздействием прямого света (таблетки в чашке Петри).

Таблица 6

Воздействие света на сердцевину (без оболочки) таблеток в чашке Петри

Количество (мг)	Примеси (% площади)		
	RRT=0,81	RRT=0,87	RRT=0,89
0,5	0,73	0,90	0,07
1	0,50	0,61	<0,05
2	0,80	0,58	0,07

Таблица 7

Композиция оболочек

Компонент	Композиция Opadry (% масс./масс.)				
	Белый (OY-S-28876)	Розовый 1 (YS-1-14762-A)	Розовый 2 (03B140009)	Желтый 1 (YS-1-12525-A)	Желтый 2 (03B120006)
Гипромеллоза 3SP	-	29,50	~	32,58	-
Гипромеллоза 6SP	63,00	29,50	63,00	32,58	63,00
Диоксид титана	30,00	31,04	29,00	21,79	28,00
Макроголь/ПЭГ400	7,00	8,00	7,00	8,00	7,00
Полисорбат 80	--	1,00	-	1,00	-
Оксид железа красный	-	0,96	1,00	-	-
Оксид железа желтый	-	-	-	4,05	2,00

Таблица 8

Воздействие света на таблетку в оболочке в чашке Петри				
Количество (мг)	Оболочка	Примеси (% площади)		
		RRT=0,81	RRT=0,87	RRT=0,89
0,5	Белый	2,0	0,40	Н.О.
	Желтый-2	0,94	0,08	Н.О.
	Розовый-1	0,16	0,19	Н.О.
	Розовый-2	0,14	0,16	<0,05
1	Белый	0,58	0,44	<0,05
	Желтый-1	0,10	0,13	Н.О.
	Желтый-2	0,10	0,13	Н.О.
	Розовый-2	0,07	0,06	Н.О.
2	Розовый-1	0,09	<0,05	Н.О.

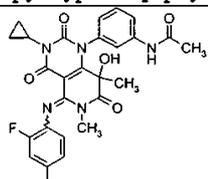
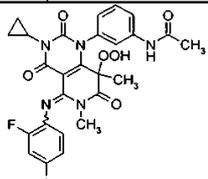
Н.О. = не определено.

Характеристика примесей.

Хотя три вида примесей наблюдали во время исследований фотостабильности, примеси при RRT=0,81 и RRT=0,87 присутствуют в значительных количествах, и уровень примеси RRT=0,89 ниже порога идентификации ICH. Структуры RRT=0,81 и RRT=0,87 определены и представлены в табл. 9. Они обозначены как примесь I и примесь II соответственно.

Таблица 9

Структуры примесей

Кодовое название	Структурная формула
Примесь I (RRT 0,81)	
Примесь II (RRT 0,87)	
RRT 0,89	Структура не определена

С учетом результатов, показанных в табл. 6-8, цвет оболочки таблетки играет важную роль в защите соединения А от разложения светом. Цветные покрытия могут предотвращать вызванное светом образование примесей, либо физически блокируя вредные волны, либо обеспечивая химическую защиту (захватывающие окисляющие радикалы).

Розовая и желтая Opadry® содержат оксид железа, а белая Opadry® не содержит; оболочки из цветных пленок, содержащих оксид железа, предотвращает вызванное светом образование примесей в таблетках, содержащих соединение А.

В качестве альтернативы пленочным оболочкам, содержащим краситель (не белым), таблетки без оболочки, таблетки, покрытые воском, таблетки в белой оболочке и подобные могут быть помещены в защитные светоустойчивые блистерные упаковки или светоустойчивые бутылки, сохраняющие лекарственное средство от воздействия света.

Размер частиц.

Преимущество микронизации лекарственного вещества и применение определенных дезинтегрантов для улучшения воздействия подтверждается доклиническим исследованием DMPK. Вариабельность доклинических данных воздействия с использованием немикронизированного лекарственного вещества, суспендированного в 0,5% метилцеллюлозе ("немикронизированное" в табл. 10 ниже) полагают неприемлемой (внутри и между исследованиями). Для тестирования того, возникает ли вариабельность в воздействии из-за вариабельности однородности дозы, а также площади поверхности суспендированных твердых веществ, проводят эксперимент для определения физической стабильности суспензий, полученных с немикронизированным и микронизированным лекарственным веществом; и с и без определенных дезинтегрантов. Результаты этого эксперимента позволяют предположить, что для обеспечения приемлемой воспроизводимости дозы суспензии необходимо применять микронизированное лекарственное вещество. Соответственно микронизированное лекарственное вещество применяют с определенным дезинтегрантом или определенными дезинтегрантами. Суспензия, полученная из немикронизированного лекарственного вещества и без определенного дезинтегранта показала быстрое образование осадка и увеличение размера частиц.

Суспензию получают из микронизированного лекарственного вещества, суспендированного в носителе, содержащем 5% маннит, 1,5% гипромеллозу и 0,2% лаурилсульфат натрия ("микронизированная" в

табл. 10 ниже). Получают две концентрации: 26,9 и 134,4 мкг/мл и дозируют в один день. На третий день суспензию 134,4 мкг/мл снова дозируют вместе со свежеприготовленной суспензией такой же концентрации. В табл. 10 суммированы данные воздействия (AUC), и на фиг. 1 показаны результаты доклинических исследований.

Таблица 10

Воздействие в доклиническом исследовании на крысах

Состав	Площадь под кривой (нгхч/мл) - среднее (с.о.) или [интервал] дозы (мг/м ²)					
	1	3	5	10	20	30
Немикронизированное ¹				102 [69-140]		
Немикронизированное ¹				311 [296-333]	1081 [576-1352]	505 [397-628]
Микронизированное С ²	День 1	140 (14)		1712 (158)		
	День 3			1646 (403)		
	День 3 NB			1888 (340)		

НП = новая партия суспензии.

1. Немикронизированное лекарственное вещество суспензировано в 0,5% метилцеллюлозы.

2. Микронизированное лекарственное вещество суспензировано в 1,5% гипромеллозе, 0,2% лаурилсульфата натрия, 5% маннита.

Фиг. 1 - данные воздействия для соединения А в доклинических исследованиях.

Данные в табл. 10 и на фиг. 1 показывают, что среднее воздействие и воспроизводимость значительно улучшаются при применении микронизированной суспензии, полученной из микронизированного лекарственного вещества. Соответственно микронизированное лекарственное вещество присутствует в композиции с определенным дезинтегрантом или определенными дезинтегрантами, соответственно выбранными из одного или более из лаурилсульфата натрия, коллоидного диоксида кремния и натрийкроскармеллозы.

Термин "микронизированная" в данном описании имеет значение, стандартное для данной области техники, означающее обработку частиц лекарственного средства, например, измельчением, крошением и/или размолом, до значительно меньшего размера частиц по сравнению с тем, который был получен естественным образом при химическом синтезе. Соответственно в данном описании по меньшей мере 50% частиц имеют размер 30 мкм или менее, подходяще по меньшей мере 50% частиц имеют размер 10 мкм или менее, подходяще по меньшей мере 50% частиц имеют размер 5 мкм или менее.

Подходящее распределение размеров частиц для частиц лекарственного средства согласно настоящему изобретению следующее:

X10: NLT 0,46 мкм

X50: 1,0-4,2 мкм

X90: NMT 10,6 мкм

В одном варианте осуществления настоящего изобретения обнаружено, что методы влажного гранулирования или таблетирования с использованием значительной концентрации воды не подходит для получения таблеток соединения А, особенно в коммерческом масштабе, так как при контакте с водой во время процесса составления композиции соединение А может превратиться в соединение В, которое значительно менее растворимо. Были проведены эксперименты для определения приемлемого уровня десольватированного соединения В в фармацевтической дозированной форме и подходящих методов составления композиций.

Десольватирование.

Содержание ДМСО по ВЭЖХ.

Метод ВЭЖХ с градиентным элюированием применяют для определения содержания ДМСО в таблетках, содержащих соединение А. Конкретные условия хроматографии суммированы в табл. 11.

Таблица 11

Конкретное содержание ДМСО инструмент ВЭЖХ/условия хроматографии

Подробности аналитической колонки (тип, размер частиц и габариты)	Atlantis ТЗ, 250×4,6 мм, 5 мкм (или утвержденная альтернатива)		
Температура колонки	40°C		
Подвижная фаза А	100% вода		
Подвижная фаза В	100% ацетонитрил		
Скорость потока	1,0 мл/мин		
Длина волны детектора	UV при 195 нм		
Анализ содержимого и примесей			
Профиль градиента	Время (мин)	%А	%В
	0,0	100	0
	6,0	100	0
	7,0	20	80
	10,0	20	80
	10,1	100	0
30,0	100	0	
Объем впрыска	5 мкл		
Время сбора данных/время отчета	10 мин		
Время прогона	30 минут		

Данные стабильности для 1 мг таблеток, содержащих соединение А, полученных в основном по примеру 2, помещают в четыре разных типа условий хранения (30 единиц счета в HDPE бутылках с десикантом), которые представлены в табл. 12 и на фиг. 2.

Таблица 12

Условия хранения	Время (месяцы)	Тест			
		Содержание (% заявленного значения)	Содержание ДМСО (% соединения А)	% десольватирования (рассчитанный) *	Растворение (% выделенного) средний (мин. - макс.)
Спецификация		90,0-110,0%	9,0-13,5	НМТ 20%	Соответствие USP Q=75% в течение 30 мин
Исходная	0	99,1	11,3	0	95 (92-98)
25°C/60% ОВ	3	98,8	11,0	2,65	97 (93-101)
	6	100,6	10,8	4,42	92 (90-95)
30°C/75% ОВ	3	98,5	10,9	3,54	91 (85-98)
	6	99,9	10,6	6,19	95 (91-100)
40°C/75% ОВ	1	98,7	10,8	4,42	94 (91-98)
	3	99,3	10,2	9,73	94 (89-99)
	6	100,6	9,2	18,58	93 (90-96)
50°C (комнатная)	1	99,3	10,3	8,85	94 (90- 7)
	3	99,8	9,5	15,93	96 (93-100)

* десольватирования = (исходное содержание ДМСО-текущее содержание ДМСО)×100/исходное содержание ДМСО.

Фиг. 2 - данные стабильности для 1 мг таблеток, содержащих соединение А.

Экстраполированные результаты показывают, что нижний предел содержания ДМСО составляет менее около 2% десольватирования, подходяще, менее около 4% десольватирования, подходяще, менее около 8% десольватирования. Соответственно содержание ДМСО не меньше, чем эквивалент около 5% десольватирования во время срока годности таблетки, подходяще, около 10% десольватирования, подходяще, около 15% десольватирования, подходяще, около 20% десольватирования. Следовательно, было обнаружено, что сухое непосредственное прессование и сухое гранулирование являются подходящими методами составления композиций.

Твердые пероральные фармацевтические дозированные формы, а именно таблетки, соответственно капсулы по настоящему изобретению обычно имеют размер вплоть до 1 г, подходяще от около 140 мг до около 175 мг. Эти твердые дозированные формы содержат соединение А в количестве, выбранном из 0,5, 1 и 2 мг к массе соединения В. Композиции таблеток по настоящему изобретению могут иметь множество форм, включая: круглую, модифицированную круглую, ромбовидную, модифицированную капсулу, модифицированный овал, овал и шестигранную, и могут необязательно иметь наклон.

Таблетки.

Выбор конкретных типов и количества эксципиентов и применяемые методы таблетирования зависят от других свойств соединения А и эксципиентов, например прессуемости, текучести, размера частиц, совместимости и плотности. Таблетки могут быть получены способами, известными в данной области техники, включая сухое прямое прессование и сухое гранулирование, и тип используемых эксципиентов варьируется в зависимости от конкретного применяемого способа. Было обнаружено, что сухое прямое прессование особенно подходит для получения высокопрочных, низкломких таблеток, содержащих низкие концентрации соединения А (например, менее около 1,5%, подходяще менее 1%), в масштабе, подходящем для коммерческого производства. Подходящие таблетки, полученные сухим прямым прессованием, включают сухую смесь, содержащую соединение А и один или более эксципиентов, связующих агентов и дезинтегрантов, смешанных с дополнительным наполнителем, связующим агентом, дезинтегрантом и/или лубрикантом с получением прессуемой смеси, которую прессуют для получения таблеток.

В настоящее изобретение включены фармацевтические композиции в форме таблеток, соответственно полученные в коммерческом масштабе, которые содержат соединение А, где таблетку получают прямым прессованием с использованием разбавителя или разбавителей, которые, по существу, не содержат воды. Также в настоящее изобретение включены такие фармацевтические композиции, которые содержат пленочную оболочку, где пленочная оболочка содержит окрашенный пигмент.

Также в настоящее изобретение включены фармацевтические композиции, которые содержат соединение А, где таблетку получают сухим прямым прессованием, соответственно в коммерческом масштабе, с использованием разбавителя или разбавителей, которые, по существу, не содержат воды, и частицы соединения А микронизированы.

Микронизация соединения А улучшает биологическое воздействие через повышение удельной площади поверхности частиц, а также обеспечивает приемлемую однородность содержимого твердой дозированной формы с низкой дозой.

Кроме того, применение поверхностно-активного вещества, как описано в данном описании, дополнительно улучшает биологическое воздействие через повышение смачиваемости микронизированного соединения А.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения таблетки по настоящему изобретению содержат:

- (i) от около 0,3 до 1,5% соединения А;
- (ii) от около 25 до около 89% разбавителя;
- (iii) вплоть до около 8% связующего агента, подходяще вплоть до около 5%;
- (iv) вплоть до около 2% лубриканта, подходяще вплоть до около 0,75%;
- (v) от 2 до около 8% дезинтегранта, подходяще 3%;

В представленных выше вариантах осуществления разбавителем соответственно является сочетание маннита и микрокристаллической целлюлозы, связующим агентом соответственно является НРМС, лубрикантом соответственно является стеарат магния, и дезинтегрантом соответственно является сочетание лаурилсульфата натрия, коллоидного диоксида кремния и натрийкроскармеллозы.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения таблетки покрывают пленочной оболочкой, полученной из водного пленочного покрытия. Водное пленочное покрытие, подходящее для применения по настоящему изобретению, содержит пленкообразующий полимер, воду в качестве носителя и, необязательно, один или более адъювантов, известных в области получения пленочных покрытий. Подходяще, пленочное покрытие содержит окрашенный пигмент.

Предпочтительно окрашенный пигмент содержит оксид железа.

Пленкообразующий полимер выбирают так, чтобы получить покрытия с механическими свойствами (например, механической прочностью, гибкостью), отвечающими требованиям эффективности, таким, как необходимо для окружающей среды предполагаемого применения (например, профиль растворения в желудочно-кишечных жидкостях), и/или применения (например, вязкость раствора). Примеры подходящих пленкообразующих полимеров включают целлюлозные полимеры (например, простые эфиры целлюлозы, такие как НРМС, НРС, МС, ЕС, НЕС, САР, сульфат натрийэтилцеллюлозы, карбоксиметилцеллюлоза и подобные); поливинилпирролидон; зеин; и акриловые полимеры (например, сополимеры метакриловой кислоты/сложного эфира метакриловой кислоты, такие как сополимеры метакриловой кислоты/метилметакрилата, и подобные). Целлюлозные полимеры предпочтительны по настоящему изобретению, особенно простые эфиры целлюлозы и, более конкретно, НРМС и НРС. Полимеры обычно представлены в виде растворов или водных дисперсий водного или органического растворителя. Однако полимеры могут быть представлены в сухой форме, отдельно или в порошковой смеси с другими компонентами (например, пластификатором и/или красителем), которые пользователь превращает в раствор или дисперсию смешиванием с водным носителем.

Композиция водного пленочного покрытия также содержит воду в качестве носителя для других компонентов для облегчения их доставки на поверхность таблетки. Носитель может необязательно содержать один или более растворимых в воде растворителей, например спиртов (например, метанол, изо-

пропанол, пропанол) и кетонов (например, ацетон). Специалист в данной области техники может выбрать подходящий носитель для обеспечения хорошего взаимодействия между пленкообразующим полимером и носителем для получения хороших свойств пленки. Как правило, взаимодействие полимер-носитель подбирают так, чтобы получить максимальное расширение полимерной цепи для получения пленок, имеющих наивысшую когезивную прочность и, следовательно, механические свойства. Компоненты также выбирают так, чтобы получить хорошее расположение пленкообразующего полимера на поверхности таблетки, и чтобы получить когерентную и адгерентную пленку.

Композиция водного пленочного покрытия может необязательно содержать один или более адьювантов, известных в данной области техники, таких как пластификаторы, красители, агенты для уменьшения вязкости, вторичные пленкообразующие полимеры, агенты для повышения текучести, поверхностно-активные вещества (например, для облегчения распределения), мальтодекстрины и полидекстрозы.

Пластификаторы обеспечивают гибкость пленки, что позволяет снизить растрескивание пленки и улучшить адгезию к таблетке. Подходящие пластификаторы обычно имеют высокую степень совместимости с пленкообразующим полимером и такую достаточную долговечность, чтобы свойства покрытия обычно были стабильными. Примеры подходящих пластификаторов включают глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоли (например, с молекулярной массой от 200 до 20000, включая ПЭГ от Union Carbide 400, 4000, 6000, 8000 и 20000), триацетат глицерина (он же триацетин), ацетилованный моноглицерид, сложные эфиры цитрата (например, триэтилцитрат, ацетилтриэтилцитрат, трибутилцитрат, ацетилтрибутилцитрат), сложные эфиры фталата (например, диэтилфталат), минеральное масло и гидрированный сироп глюкозы. В одном варианте осуществления настоящего изобретения пластификатор выбирают из полиэтиленгликолей, триацетина, пропиленгликоля, глицерина и их смесей.

Было обнаружено, что соединение А является чувствительным к фоторазложению. Пленочное покрытие, подходящим образом окрашенное пленочное покрытие является предпочтительным для улучшения стабильности.

Композиция водного пленочного покрытия обычно содержит от около 5 до около 25%, подходяще от около 5 до около 20% твердых веществ покрытия в носителе. В подходящих вариантах осуществления твердые вещества обычно включают от около 25 до около 70 мас.%, предпочтительно от около 60 до около 70 мас.% пленкообразующего полимера, от около 5 до около 10 мас.%, более подходяще от около 6 до около 8 мас.% пластификатора и от около 20 до около 35 мас.% пигмента и красителя. В подходящих вариантах осуществления краситель составляет от около 0,5 до 3 мас.%.

Множество подходящих композиций водного пленочного покрытия является коммерчески доступным. Композиция водного пленочного покрытия может быть в виде раствора или дисперсии. Альтернативно, композиция может быть в сухой форме, которая может быть объединена с компонентами носителя в соответствии с инструкцией производителя до покрытия таблетки. Соответственно композиции водных пленочных покрытий коммерчески доступны от Colorcon, Inc. из West Point, PA, под торговым названием OPADRY и OPADRY II (неограничивающие примеры включают Opadry Pink YS-1-14762-A или 03B140009, Opadry Yellow YS-1-12525-A или 03B120006). Эти композиции доступны в виде сухих композиций покрытий, которые могут быть разведены в воде непосредственно перед применением.

Таблетки также подходящим образом покрывают для получения однородного покрытия без крапчатости. Таблетки обычно покрывают так, чтобы получить увеличение массы сухой таблетки от около 2 до около 5%, подходяще, от около 2,5 до 4%.

Сердцевины таблетки без покрытия покрывают композицией водного пленочного покрытия способами, известным в данной области техники, с использованием коммерчески доступного оборудования (например, Thomas Accela-Cota, Vector Hi-Coater, Compu-Lab 36). Как правило, способ обычно включает обкатку или лакировку в барабане таблеток в ванне или суспендирование таблеток в воздушной подушке (псевдооживленный слой), и периодическое или непрерывное (предпочтительно непрерывное) распыление тумана распыленных капель композиции покрытия на таблетки, смачивание капель, распределение и приклеивание на поверхность таблеток с получением адгерентного и когерентного пленочного покрытия. Таблетки обычно нагревают от около 40 до 50°C, подходяще от около 45 до 50°C, например, воздухом, имеющим температуру вплоть до около 85°C, подходяще от около 65 до 80°C.

Изобретенные твердые пероральные фармацевтические дозированные формы могут вводиться в терапевтически эффективных количествах для лечения или профилактики болезненного состояния, например, как описано в указанной выше международной заявке № PCT/JP2005/011082, и публикации патента США № US 2006/0014768.

Способ ингибирования активности МЕК у человека по настоящему изобретению включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества твердой пероральной фармацевтической дозированной формы по настоящему изобретению.

В изобретении также представлено применение соединения А для производства твердой пероральной фармацевтической дозированной формы по настоящему изобретению.

В изобретении также представлено применение соединения А для производства твердой пероральной фармацевтической дозированной формы по настоящему изобретению, предназначенной для лечения рака.

В изобретении также представлено применение соединения А для производства твердой пероральной фармацевтической дозированной формы по настоящему изобретению, предназначенной для ингибирования МЕК.

В изобретении также представлена твердая пероральная фармацевтическая дозированная форма для применения в качестве ингибитора МЕК, которая содержит соединение А и фармацевтически приемлемый носитель по настоящему изобретению.

В изобретении также представлена твердая пероральная фармацевтическая дозированная форма для применения при лечении рака, которая содержит соединение А и фармацевтически приемлемый носитель по настоящему изобретению.

В изобретении также представлена твердая пероральная фармацевтическая дозированная форма для применения для ингибирования МЕК, которая содержит соединение А и фармацевтически приемлемый носитель по настоящему изобретению.

Без дальнейших исследований полагают, что специалист в данной области техники, используя представленное описание, сможет применять настоящее изобретение в его полном объеме. Поэтому представленные ниже примеры являются исключительно иллюстративными и не ограничивают объем настоящего изобретения.

Все эксципиенты, используемые в настоящем изобретении, являются стандартными фармацевтическими эксципиентами, доступными от множества производителей, хорошо известными в данной области техники.

Примеры

Примеры 1-3. Получение таблетки.

Сухим прямым прессованием получают таблетки, содержащие соединение А и ингредиенты, представленные в табл. 13.

Таблица 13

Компонент	Количество (мг, на соединение В)		
	0,5	1	2
Соединение А, микроинизированное ¹	0,5635	1,127	2,254
Лаурилсульфат натрия	0,017	0,034	0,068
Коллоидный диоксид кремния	0,010	0,020	0,040
Маннит	95,47	101,509	106,95
Микрокристаллическая целлюлоза	36,25	38,75	41,25
Гипромеллоза	7,25	7,75	8,25
Натрийкроскармеллоза	4,35	4,65	4,95
Стеарат магния	1,09	1,16	1,24
Opadry Розовый YS-1-14762-A	НП	НП	4,95
Opadry Желтый YS-1-12525-A	4,35	НП	НП
Opadry Белый OY-S-28876	НП	4,65	НП
Очищенная вода ²	-	-	-
Общая масса таблетки	149,35	159,65	169,95

НП = не присутствует в композиции.

Примечание.

1. Количество соединения А, требуемое для достижения заявленного значения соединения В (свободное или несольватированное соединение), рассчитывают с использованием фактора молекулярной конверсии 0,8873 для отношения соединения В (несольватированного) к соединению А (ДМСО сольват), и оно основано на значении чистоты из сертификата анализа. Следовательно, корректируют количество маннита.

2. Воду удаляют во время обработки.

Смешивание.

Микроинизированное лекарственное вещество, лаурилсульфат натрия, диоксид кремния, натрийкроскармеллозу, микрокристаллическую целлюлозу и гипромеллозу просеивают, при необходимости, переносят в подходящий бункерный смеситель и смешивают. Стеарат магния просеивают, при необходимости, переносят в бункерный смеситель и смешивают в течение дополнительного времени.

Прессование.

Смазанную смесь прессуют на роторном таблеточном прессе до целевой массы для каждого состава (145, 155 и 165 мг, соответствующих 0,5, 1 и 2 мг соответственно). Прессованные таблетки отбирают для мониторинга без остановки процесса отдельных изменений массы, внешнего вида, твердости, толщины, хрупкости и дезинтеграции.

Покрытие.

На сердцевине таблеток распыляют водную суспензию Opadry® розовый YS-1-14762-A) (для количества 2 мг), Opadry® желтый YS-1-12525-A (для количества 0,5 мг) или Opadry® белый OY-S-28876 (для количества 1 мг). Нанесение покрытия продолжают до тех пор, пока не будет достигнут целевой

прирост массы приблизительно 3%. Затем таблетки сушат и ссыпают в HDPE контейнеры с пластиковыми мешками и пакеты с осушителями, и хранят до упаковки.

Хотя предпочтительные варианты осуществления настоящего изобретения проиллюстрированы выше, следует понимать, что настоящее изобретение не ограничено точными инструкциями, представленными в данном описании, и что права на все модификации, возникающие в объеме прилагаемой формулы изобретения, зарезервированы.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая таблетка, содержащая:

а) лекарственное средство, которое представляет собой сольват диметилсульфоксида N-{3-[3-циклопропил-5-(2-фтор-4-йодфениламино)-6,8-диметил-2,4,7-триоксо-3,4,6,7-тетрагидро-2H-пиридо[4,3-d]пиримидин-1-ил]фенил}ацетамида, в количестве, выбранном из около 0,5635, около 1,127 и около 2,254 мг; где

б) таблетка содержит от около 25 до около 89 мас.% одного или более разбавителей, выбранных из микрокристаллической целлюлозы, порошковой целлюлозы, предварительно желатинизированного крахмала, крахмала, лактозы, дикальций фосфата, лактита, маннита, сорбита и мальтодекстрина, где разбавители содержат около 5 мас.% или менее воды; и

с) количество несольватированного лекарственного средства не превышает около 20%.

2. Фармацевтическая таблетка по п.1, где количество несольватированного лекарственного средства не превышает около 15%.

3. Фармацевтическая таблетка по п.1, где количество несольватированного лекарственного средства не превышает около 10%.

4. Фармацевтическая таблетка по п.1, где количество несольватированного лекарственного средства не превышает около 5%.

5. Фармацевтическая таблетка по п.1, где количество несольватированного лекарственного средства не превышает около 2%.

6. Фармацевтическая таблетка по любому из предшествующих пунктов, где частицы лекарственного средства микронизированы.

7. Фармацевтическая таблетка по любому из предшествующих пунктов, где по меньшей мере 50% частиц лекарственного средства имеют размер частиц 30 мкм или менее.

8. Фармацевтическая таблетка по любому из предшествующих пунктов, где по меньшей мере 50% частиц лекарственного средства имеют размер частиц 5 мкм или менее.

9. Фармацевтическая таблетка по любому из предшествующих пунктов, где таблетка имеет пленочное покрытие.

10. Фармацевтическая таблетка по любому из предшествующих пунктов, где таблетка имеет пленочное покрытие и где пленочное покрытие содержит краситель.

11. Фармацевтическая таблетка по любому из предшествующих пунктов, где таблетка имеет пленочное покрытие и где пленочное покрытие содержит краситель, который содержит оксид железа.

12. Способ лечения рака у человека, нуждающегося в таком лечении, который включает введение такому человеку терапевтически эффективного количества фармацевтической таблетки по любому из предшествующих пунктов.

13. Способ получения фармацевтических таблеток, содержащих количество лекарственного средства, которое представляет собой сольват диметилсульфоксида N-{3-[3-циклопропил-5-(2-фтор-4-йодфениламино)-6,8-диметил-2,4,7-триоксо-3,4,6,7-тетрагидро-2H-пиридо[4,3-d]пиримидин-1-ил]фенил}ацетамида, выбранное из около 0,5635, около 1,127 и около 2,254 мг, включающий стадии смешивания

сольвата диметилсульфоксида N-{3-[3-циклопропил-5-(2-фтор-4-йодфениламино)-6,8-диметил-2,4,7-триоксо-3,4,6,7-тетрагидро-2H-пиридо[4,3-d]пиримидин-1-ил]фенил}ацетамида;

одного или более разбавителей, где разбавители содержат около 5 мас.% или менее воды; и

дополнительных разбавителей, с получением смеси; и

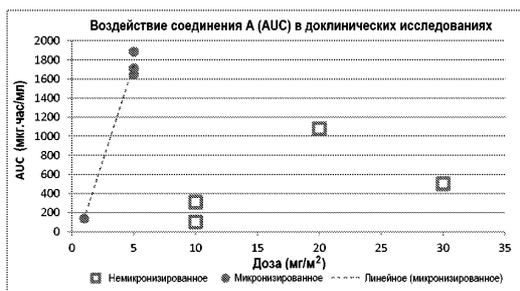
прессования смеси в таблетки;

при условии, что

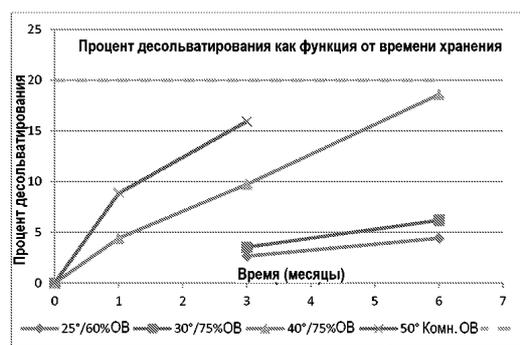
каждая таблетка содержит сольват диметилсульфоксида N-{3-[3-циклопропил-5-(2-фтор-4-йодфениламино)-6,8-диметил-2,4,7-триоксо-3,4,6,7-тетрагидро-2H-пиридо[4,3-d]пиримидин-1-ил]фенил}ацетамида в количестве, выбранном из около 0,5635, около 1,127 и около 2,254 мг;

каждая таблетка содержит от около 25 до около 89 мас.% одного или более разбавителей, где разбавители содержат около 5 мас.% или менее воды; и количество несольватированного лекарственного средства не превышает около 20%.

14. Способ по п.13, где таблетку получают в масштабе, подходящем для получения по меньшей мере около 50000 таблеток.



Фиг. 1



Фиг. 2

