

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201691231** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2016.10.31

(51) Int. Cl. *A61K 9/16* (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2014.12.11

(54) **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ**

(31) **61/915,606**

(32) **2013.12.13**

(33) **US**

(86) **PCT/IB2014/066820**

(87) **WO 2015/087283 2015.06.18**

(71) Заявитель:
НОВАРТИС АГ (СН)

(72) Изобретатель:
Рибейро Сьюзи (СН)

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

(57) Настоящее изобретение относится к твердым фармацевтическим лекарственным формам, включающим в себя лекарственное вещество 3-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-1-{6-[4-(4-этилпиперазин-1-ил)фениламин]пиримидин-4-ил}-1-метилмочевину или любую его фармацевтически приемлемую соль. Оно также относится к способам получения указываемых твердых фармацевтических лекарственных форм.

201691231
A1

201691231
A1

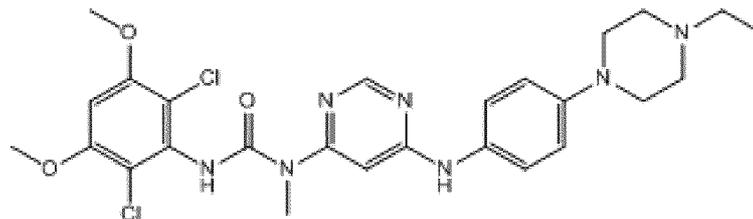
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫОписание

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение относится к твердым фармацевтическим лекарственным формам, включающим в себя лекарственное вещество 3-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-1-{6-[4-(4-этилпиперазин-1-ил)-фениламин]-пиримидин-4-ил}-1-метилмочевину или любую его фармацевтически приемлемую соль. Оно также относится к способам получения указанных твердых фармацевтических лекарственных форм.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

3-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-1-{6-[4-(4-этилпиперазин-1-ил)-фениламин]-пиримидин-4-ил}-1-метилмочевина (описываемое в заявке с номером USSN 11/570983, поданной 23 июня 2005 г. и включенной в качестве ссылки во всей своей полноте в настоящее описание) характеризуется структурой, описываемой формулой I:



I

Соединение Формулы I (упоминаемое в контексте настоящего изобретения и далее в качестве Соединения) является ингибитором протеинкиназы и может использоваться при лечении пролиферативных заболеваний, опосредованных протеинкиназами. В частности, соединение ингибирует рецепторы FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4.

Несколько кристаллических и аморфных форм Соединения и способы получения указанных форм описываются в патентном документе с номером WO 2011/071821 и включаются в качестве ссылки во всей своей полноте в настоящее описание.

КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Поскольку каждый активный фармацевтический ингредиент (API) имеет свои специфические физические, химические и фармакологические характеристики, удовлетворяющая требованиям

фармацевтическая композиция и лекарственная форма должны в индивидуальном порядке разрабатываться для каждого нового АРІ.

Дизайн фармацевтической композиции, фармацевтическая лекарственная форма, а также жизнеспособный с коммерческой точки зрения способ производства фармацевтического соединения представляются в особенности затруднительными (в частности) по следующим причинам:

Кристаллы соединения в свободной форме, а также в некоторых его солевых формах характеризуются игольчатой морфологией и образуют очень объемистый и рыхлый порошок, который является плохо текучим и трудно обрабатываемым для машин фармацевтического производства.

Кроме того, мочевиная связь соединения склонна к гидролизу, приводящему к разложению соединения на «анилиновый продукт деструкции» и «аминопиримидиновый продукт деструкции». Следовательно, любое присутствие остаточной воды в самом препарате или в его наполнителях, дополняющих состав фармацевтической композиции или любых водных сред, используемых в производстве лекарственного препарата, может приводить к химической деструкции соединения.

Поэтому представляется затруднительным дизайн фармацевтической композиции или лекарственной формы для Соединения, которая является стабильной и имеет приемлемый размер для того, чтобы ее можно было легко проглатывать. К тому же представляется затруднительным дизайн способа производства, который может надежно производиться в промышленном масштабе.

В виду указываемых выше трудностей авторами настоящего изобретения предпринята попытка компактизовать объемистое Соединение вместе с наполнителями без использования водной среды. Однако, полученный в результате лекарственный препарат выявил высокий уровень содержания продуктов разложения. Могут иметь место различные коренные причины данной проблемы разложения. Изобретателем произведены многочисленные экспериментальные испытания с целью определения причины. Неожиданно было обнаружено, что применение механических напряжений на стадиях способа полусухого прессования (например,

на валках) приводит к образованию продуктов гидролитического разложения, таким образом, приводит к проблемам со стабильностью. В отличие от этого, при парадоксальных испытаниях, проведенных изобретателем по уплотнению соединения вместе со связующими веществами и разрыхлителями путем влажного гранулирования с целью избежать механического напряжения, как оказалось, значительно улучшается профиль стабильности, несмотря на то, что в качестве гранулирующих жидкостей использовались водные среды.

Принимая во внимание данные неожиданные результаты, то есть тот факт, что механические нагрузки, имеющие место в результате компактизации/сжатия, следует избегать, влажное гранулирование с использованием водных сред, связующих веществ, дезинтеграторов позволяет производить уплотнение, не вызывая проблем со стабильностью, авторы настоящего изобретения при этом обеспечивают настоящее изобретение в его следующих аспектах.

В соответствии с первым аспектом настоящего изобретения, приводятся капсулы для перорального введения, включающие в себя

(a) лекарственное вещество 3-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-1-{6-[4-(4-этилпиперазин-1-ил)-фениламин]-пиримидин-4-ил}-1-метилмочевину или его любую фармацевтически приемлемую соль,

(b) одно или несколько связующих веществ, и

(c) один или несколько разрыхлителей.

В соответствии со вторым аспектом настоящего изобретения предлагается фармацевтическая композиция, содержащая в своем составе

(a) лекарственное вещество 3-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-1-{6-[4-(4-этилпиперазин-1-ил)-фениламин]-пиримидин-4-ил}-1-метилмочевину или его любую фармацевтически приемлемую соль,

(b) одно или несколько связующих веществ, и

(c) один или несколько разрыхлителей,

в которой указываемая композиция характеризуется объемной плотностью, составляющей, по меньшей мере, 0,4 г/мл. Предпочтительно, указываемая композиция изготавливается с

помощью способа, свободного от стадии сжатия и компактизации.

В соответствии с третьим аспектом, приводится способ получения капсул, свободный от стадии сжатия и компактизации, в соответствии с определением по первому аспекту, включающий в себя технологическую операцию влажного гранулирования.

В соответствии с четвертым аспектом, предлагается капсула, которая может быть получена с помощью способа, свободного от стадии сжатия и компактизации в соответствии с третьим аспектом.

В соответствии с пятым аспектом, приводится способ получения фармацевтической композиции, свободный от стадии сжатия и компактизации, в соответствии с определением по второму аспекту, а также для получения капсулы с помощью машинного инкапсулирования указываемой фармацевтической композиции, включающий в себя технологическую стадию влажного гранулирования.

В соответствии с шестым аспектом изобретения приводится фармацевтическая композиция, которая может быть получена с помощью способа, свободного от стадии сжатия и компактизации в соответствии с пятым аспектом, и капсула, которая может быть получена с помощью способа, свободного от стадии сжатия и компактизации, дополнительно включающего в себя дополнительную стадию инкапсулирования.

Указываемые выше аспекты обеспечивают следующие преимущества:

Посредством уплотнения объемистого лекарственного вещества и вспомогательных веществ путем влажного гранулирования (1) композиция в количестве, относящемся к дозе соединения до 125 мг, может быть помещена в капсулы размера 0 или меньшего размера; и (2) становится возможным внесение композиции в капсулы с помощью машины; и (3) препарат становится более доступным для легкого проглатывания пациентами.

Посредством избегания механических напряжений образование продуктов разложения лекарственного вещества сводится к минимуму.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В дальнейшем описание настоящего изобретения в большей мере

детализовано и сопровождается примерами.

В аспектах настоящего изобретения лекарственное вещество 3-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-1-{6-[4-(4-этилпиперазин-1-ил)-фениламин]-пиримидин-4-ил}-1-метилмочевина, далее также упоминаемое как Соединение, присутствует в свободной форме или в форме любой фармацевтически приемлемой соли, соли, комплексного соединения, со-кристалла, гидрата или его сольвата.

В рамках одного варианта осуществления Соединение присутствует в форме свободного основания.

В рамках другого варианта осуществления Соединение присутствует в виде фосфатной соли; в рамках еще одного варианта осуществления - в виде монофосфатной соли; в рамках еще одного варианта осуществления - в виде безводной монофосфатной соли.

В рамках одного варианта осуществления соединение присутствует в виде безводной монофосфатной соли в полиморфной форме, характеризуемой по данным кривой XRPD (рентгеновской порошковой дифракции), содержащей характеристический пик (2 тета) при температуре приблизительно 15° или $15,0^\circ \pm 0,2^\circ$; которая дополнительно содержит один или несколько характеристических пиков (2 тета), выбранных из пиков приблизительно при $13,7^\circ$, приблизительно при $16,8^\circ$, приблизительно при $21,3^\circ$ и приблизительно при $22,4^\circ$; также дополнительно содержит один или несколько характеристических пиков (2 тета), выбранных из пиков приблизительно при $9,2^\circ$, приблизительно при $9,6^\circ$, приблизительно при $18,7^\circ$, приблизительно при $20,0^\circ$, приблизительно при $22,9^\circ$ и приблизительно при $27,2^\circ$, в соответствии с описанием в патентной публикации с номером WO 2011/071821 A1, обозначаемой как «форма А». В последнем описании изобретения приводится способ приготовления данной формы (Пример 3) и более подробная информация о характеристиках данной Формы (Пример 5 В) включается в данное описание в качестве ссылки.

В аспектах настоящего изобретения лекарственное вещество, то есть Соединение, присутствует в фармацевтической композиции или в содержимом капсулы в количестве, по меньшей мере 3%, предпочтительно 3-80%, составляющем 3-70%, 3-60%, 3-50%, или 3-

40%, предпочтительно, 3,0-40%, 3,5-40%, или составляющем 3,8-40%, предпочтительно, 6-70%, 8-70%, 10-70%, 15-70%, 20-70%, предпочтительно 6-60%, 8-60%, 10-60%, 15-60%, 20-60%, предпочтительно, 3,9±1%, 9,7±2% или 31,6±5% масс. лекарственного вещества в форме его свободного основания в расчете на общую массу композиции или содержимого капсулы, соответственно. Приводимые выше количества, относятся к лекарственному веществу в виде свободного основания, т.е. не включая любые возможные солеобразующие противоионы.

В аспектах настоящего изобретения связующие вещества включают в себя сахара (например, глюкозу, сахарозу), желатин, натуральные смолы (например, аравийскую камедь, трагакант), сорбит, мальтодекстрин, альгинат натрия или производные альгината, поливинилпирролидон (ПВП, например, известные под торговой маркой PVP K 30 PH производства компании ISP Corp.) и целлюлозу в различных ее формах (например, микрокристаллическую целлюлозу), а также их производные (например, метилцеллюлозу, этилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу). Предпочтительно, связующее представляет собой производное целлюлозы (например, метилцеллюлозу, этилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу), более предпочтительно, представляет собой гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ), еще более предпочтительно, представляет собой целлюлозу HP-M 603 (например, производства компании Dow Chemical Corp).

Термин «связующее» в контексте настоящего изобретения используется в значении, установленном для него в фармацевтической области, например, в качестве промотора липких прессовок, который позволяет формировать гранулы и который гарантирует, что гранулы могут быть сформированы обладающими требуемой механической прочностью.

Авторы настоящего изобретения наблюдали повышенный начальный уровень высвобождения лекарственного вещества *in vitro* в том случае, когда композиция содержит ГПМЦ в качестве связующего вещества, по сравнению с композициями, не содержащими

связующее вещество. Это свидетельствует о том, что ГПМЦ, в особенности целлюлоза НР-М 603 является предпочтительным связующим для осуществления настоящего изобретения.

В аспектах настоящего изобретения связующее (связующие) присутствует (присутствуют) в составе фармацевтической композиции или в содержимом капсулы в количестве 0,1-70%, 0,5-70%, 0,5-60%, 0,5-50%, 0,5-40%, 0,5-30%, или 0,5-20%, предпочтительно, 0,5-20% или 0,5-10%, более предпочтительно 0,5-5% масс. в расчете на общую массу композиции или содержимого капсулы, соответственно. Приводимые выше диапазоны применимы для всех связующих, которые перечислены выше. Предпочтительно, связующее вещество представляет собой ГПМЦ и присутствует в количестве 0,5-10 или 0,5-5%, предпочтительно, присутствует в количестве $1\pm 0,5\%$, $2\pm 1\%$ или $3\pm 1\%$.

В аспектах настоящего изобретения разрыхлители включают в себя крахмал и его производные (например, карбоксиметилкрахмалы с низкой степенью замещения, такие как продукт под торговым наименованием Primogel® производства компании Generichem Corp., продукт под торговым наименованием Explotab® производства компании Edward Mendell Co., или продукт под торговым наименованием Tablo® производства компании Blanver), прежелатинизированный крахмал, картофельный, маисовый и кукурузный крахмалы), глины (например, продукт под торговым наименованием Veegum HV и бентонит), сшитую целлюлозу и ее производные (например, сшитую форму натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы (КМЦ), например, известную, как продукт под торговым наименованием AcDiSol® производства компании FMC Corp., продукт под торговым наименованием Nymcel ZSX производства компании Numa, продукт под торговым наименованием Primellose® производства компании Avebe, продукт под торговым наименованием Solutab® производства компании Blanver), поперечно-сшитый поливинилпирролидон (PVP XL), например, известный, как продукт под торговым наименованием Crospovidone® производства компании BASF Corp., продукт под торговым

наименованием Kollidon CL® производства компании BASF Corp., продукт под торговым наименованием Polyplasdone XL® производства компании ISP Chemicals LLC. Предпочтительно, разрыхлитель представляет собой сшитый поливинилпирролидон. Предпочтительно, размер частиц указываемого сшитого ПВП характеризуется 40-90% (масс./масс.) содержанием частиц в остатке на сите размера 63 мкм, например, 68%, 5-80% (масс./масс.) содержанием частиц, в остатке на сите размера 125 мкм, например, 42%, 0-30% (масс./масс.) содержанием частиц в остатке на сите размера 250 мкм, например, 15%.

Термин «разрыхлитель» в контексте настоящего изобретения используется в значении, установившемся для него в фармацевтической области, например, в качестве вспомогательного агента для разрушения гранул или таблеток на более мелкие фрагменты при контакте с жидкостью с целью способствовать быстрому растворению лекарственного вещества.

В рамках предпочтительного варианта осуществления настоящего изобретения разрыхлителем является сшитый ПВП (PVP XL). Неожиданно было обнаружено, что, в опытах, в которых лекарственный препарат экстрагировали для аналитических целей, Соединение А поддается экстракции с наибольшей эффективностью из композиции, в которой разрыхлителем является ПВП (PVP XL).

В аспектах настоящего изобретения разрыхлитель (разрыхлители) присутствует (присутствуют) в составе фармацевтической композиции или в содержимом капсулы в количестве, 0,5-50%, 1-30%, 1-25%, 1-20%, 1-15% или 1-12%, предпочтительно 1-12%, более предпочтительно 1-4% масс. в расчете на общую массу композиции или содержимого капсулы, соответственно. Приводимые выше диапазоны применимы для всех разрыхлителей, которые перечислены выше. Предпочтительно, разрыхлитель представляет собой сшитый ПВП (PVP XL) и присутствует в количестве 1-30%, 1-25%, 1-20%, 1-15%, 1-12%, 1-10%, 1-5%, 1-4% или 1-3,5%, предпочтительно, 1-4%, более предпочтительно $2 \pm 1\%$, $2,5 \pm 1\%$ или $3 \pm 1\%$, еще более предпочтительно приблизительно 2,3%, приблизительно 2,5% или

приблизительно 3,3%.

Все данные значения процентного содержания являются значениями массового процентного содержания и приводятся в расчете на общую массу композиции или содержимого капсулы.

В соответствии с первым аспектом настоящее изобретение относится к капсуле для перорального введения, включающей в себя

(a) лекарственное вещество 3-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-1-{6-[4-(4-этилпиперазин-1-ил)-фениламин]-пиримидин-4-ил}-1-метилмочевину или его любую фармацевтически приемлемую соль,

(b) одно или несколько связующих веществ, и

(c) один или несколько разрыхлителей.

Не обязательно указываемая капсула может дополнительно включать в себя

(d) один или несколько наполнителей, предпочтительно выбираемых из группы, включающей в себя микрокристаллическую целлюлозу, лактозу и/или маннит, предпочтительно, в количестве 10-95% масс. в расчете на общую массу содержимого капсулы,

(e) один или несколько смазывающих веществ, предпочтительно, стеарат магния в количестве 0,1-3%, предпочтительно 0,2-2% масс. в расчете на общую массу содержимого капсулы, и/или

(f) один или несколько скользящих агентов, предпочтительно, коллоидный диоксид кремния (коллоидный кремнезем), предпочтительно, в количестве 0,1-2%, предпочтительно 0,1-0,5% масс. в расчете на общую массу содержимого капсулы.

Капсула может представлять собой твердую капсулу или мягкую капсулу, предпочтительно, изготавливаемую из желатина и, необязательно, включающую в себя красители, технологические вспомогательные средства (например, лаурилсульфат натрия) и/или консерванты. Предпочтительно, капсула представляет собой твердую желатиновую капсулу.

Размер капсулы может варьироваться в диапазоне от 0 (объем тела 0,69 мл), 1, 2, 3 или 4 (объем тела 0,20 мл). Предпочтительно, для осуществления настоящего изобретения капсула размера 0 используется для дозировки 125 мг, капсула

размера 1 используется для дозировки 100 мг, капсулы размера 3 или 4 используются для дозировки 25 мг. Размеры капсулы в контексте настоящего изобретения обозначаются как стандартизированные размеры двусоставных твердых капсул для нужд промышленной фармацевтической практики, например, размер капсулы «1» характеризуется объемом приблизительно 0,5 мл, например, составляющим 0,48-0,50 мл, характеризуется длиной в закрытом состоянии, составляющей приблизительно 19-20 мм, например, составляющей 19,4 мм, и характеризуется внешним диаметром, составляющим приблизительно 7 мм, например, составляющим 6,6 или 6,9 мм.

Одним из преимуществ настоящего изобретения является то, что могут быть использованы относительно малые размеры капсулы, которая основана на уплотненной фармацевтической композиции, в соответствии с более подробным описанием ниже, что позволяет обеспечивать требуемые высокие дозы (например, до 125 мг на единицу) лекарственного вещества в виде легко проглатываемых лекарственных форм.

Согласно второму аспекту изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей в себя

(a) лекарственное вещество 3-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-1-[6-[4-(4-этилпиперазин-1-ил)-фениламин]-пиримидин-4-ил]-1-метилмочевину или его любую фармацевтически приемлемую соль,

(b) одно или несколько связующих веществ, и

(c) один или несколько разрыхлителей.

в котором указываемая композиция имеет объемную плотность, составляющую, по меньшей мере, 0,4 г/мл, предпочтительно, составляющую, по меньшей мере, 0,5 г/мл, по меньшей мере, составляющую 0,6 г/мл, или составляющую 0,7 г/мл. Предпочтительно, указываемая фармацевтическая композиция изготавливается с помощью способа, свободного от стадии сжатия и компактизации, предпочтительно с помощью способа, включающего в себя стадию влажной грануляции.

Не обязательно, указываемая фармацевтическая композиция дополнительно может включать в себя

(d) один или несколько наполнителей, предпочтительно, выбираемых из группы, включающей в себя микрокристаллическую целлюлозу, лактозу и/или маннит, предпочтительно, в количестве 10-95% масс. в расчете на общую массу содержимого капсулы, и/или

(e) один или несколько смазывающих веществ, предпочтительно, стеарат магния в количестве 0,1-3%, предпочтительно 0,2-2% масс. в расчете на общую массу содержимого капсулы, и/или

(f) один или несколько скользящих агентов, предпочтительно, коллоидный диоксид кремния (коллоидный кремнезем), предпочтительно, в количестве 0,1-2%, предпочтительно 0,1-0,5% масс. в расчете на общую массу содержимого капсулы.

Благодаря использованию удовлетворяющих требованиям связующих веществ и разрыхлителей, объемное лекарственное вещество может быть подвергнуто уплотнению до такой степени, что, по меньшей мере, 250 мг фармацевтической композиции в соответствии с настоящим изобретением может быть помещено в капсулы размера 1 с объемом тела 0,5 мл, или в капсулу меньшего размера.

Таким образом, объемная плотность фармацевтической композиции в соответствии с настоящим изобретением представляет собой «насыпную плотность» до заполнения капсул и составляет, по меньшей мере, 0,4 г/мл, 0,5 мкг/мл, 0,6 мкг/мл, 0,7 мкг/мл, 0,8 г/мл, 0,9 г/мл, 1,0 мкг/мл, 1,1 мкг/мл или составляет 1,2 г/мл, в качестве альтернативы, объемная плотность фармацевтической композиции в соответствии с настоящим изобретением представляет собой «объемную насыпную плотность» после заполнения капсул и составляет, по меньшей мере, 0,4 г/мл, 0,5 мкг/мл, 0,6 мкг/мл, 0,7 мкг/мл, 0,8 мкг/мл, 0,9 г/мл, 1,0 мкг/мл, 1,1 мкг/мл или 1,2 г/мл, предпочтительно, составляет, по меньшей мере, 0,4 г/мл. В качестве альтернативы, объемная плотность фармацевтической композиции в соответствии с настоящим изобретением представляет собой «насыпную плотность после утряски» и составляет, по меньшей мере, 0,5 г/мл, 0,6 мкг/мл, 0,7 мкг/мл, 0,8 мкг/мл, 0,9 г/мл, 1,0 г/мл, 1,1 мкг/мл или 1,2 г/мл, предпочтительно, составляет, по меньшей мере, 0,5 г/мл, составляет, по меньшей мере,

мере, 0,6 г/мл, или составляет, по меньшей мере, 0,7 г/мл.

Предпочтительно, объемная плотность фармацевтической композиции в соответствии с настоящим изобретением представляет собой «насыпную плотность после утряски» и составляет, по меньшей мере, 0,5 г/мл, 0,6 мкг/мл, 0,7 мкг/мл, 0,8 мкг/мл, 0,9 г/мл, 1,0 г/мл, 1,1 мкг/мл или составляет 1,2 г/мл, предпочтительно, составляет, по меньшей мере, 0,5 г/мл, по меньшей мере, составляет, 0,6 г/мл, или составляет, по меньшей мере, 0,7 г/мл, более предпочтительно, составляет, по меньшей мере, 0,6 г/мл.

«Объемную насыпную плотность» часто также называют «плотность в свободном состоянии» или «исходной насыпной плотности» или «объемная плотность в рыхлом состоянии», то есть плотность, которой обладает порошковое тело в результате его простого высыпания в приемную емкость. «Насыпную плотность после утряски» часто также называют «объемной плотностью в консолидированном состоянии», измеряемой в соответствии со стандартными методами в соответствии с определением фармакопеи, например, Европейской Фармакопеи с использованием стандартизированного оборудования (например, градуированного цилиндра объемом 250 мл (с ценой деления до 2 мл) с массой, составляющей 220 ± 44 г, а также устройства для отстаивания, способного производить в течение 1 минуты, либо номинально 250 ± 15 просеиваний с высоты $3 \pm 0,2$ мм, или номинально 300 ± 15 просеиваний с высоты 14 ± 2 мм. Опора градуированного цилиндра вместе с держателем имеет массу 450 ± 10 г. В соответствии с указанным стандартным методом осуществляют 500 и 1250 просеиваний для одного того же образца порошка (100 г) и определяются соответствующие объемы V_{500} и V_{1250} . Если разница между V_{500} и V_{1250} меньше или равна 2 мл, объем V_{1250} является объемом просеивания. Если разница между объемами V_{500} и V_{1250} превышает 2 мл, необходимо повторить просеивания с шагом, таким как в случае 1250, пока разница между последующими измерениями не станет меньшей или равной 2 мл. Насыпная плотность после утряски затем представляет собой вес 100 г образца, деленный на

(конечный) объем V1250.

Поскольку к удивлению авторов настоящего изобретения было обнаружено, что применение механических напряжений (например, в ходе стадии вальцевания) приводит к генерации продуктов разложения, как известно, вследствие реакций гидролиза лекарственного вещества, представляется важным для настоящего изобретения дизайн производственного способа, который позволяет избежать существенного механического напряжения на стадии технологической операции сжатия и/или компактизации. По существу, свободный от стадии сжатия и свободный от стадии компактизации способ в соответствии с настоящим изобретением представляет собой способ, посредством которого компоненты композиции в процессе получения композиции и сама конечная композиция подвергаются механическим воздействиям, в не килоньютоновском диапазоне (кН), предпочтительно, не превышающим 10 кН, предпочтительно, не превышающим 4 кН, более предпочтительно, не превышающим 1 кН. В одном из вариантов такого по существу свободного от стадии сжатия и свободного от стадии компактизации способа включает в себя стадию влажного гранулирования. Низкие уровни механических напряжений, потенциально вызываемые смесителями высокой скорости сдвига, просеивающих мельниц или за счет замешивания, как правило, присутствующие на стадии мокрой грануляции, принимаются в соответствии с настоящим изобретением незначительными. Также принимаются незначительными низкоэнергетические компактизирующие усилия (как правило, в интервале 10-100 Н), которые накладываются в процессе наполнения капсул с целью мягкой компактизации порошковой смеси с образованием так называемой «пробки» из порошка, или «затычки». Примерами наличия значительного механического напряжения являются стадия вальцевой компактизации (типичные специфические компактизирующие усилия составляют приблизительно 4-80 кН/см, более характерно, составляют 10-64 кН/см длины вальца) и стадия сжатия таблетки (типичные специфические компактизирующие усилия составляют приблизительно 5 кН - 100 кН или более).

Соответственно, в третьем аспекте настоящее изобретение

относится к способу изготовления капсул, свободному от стадии сжатия и компактизации, в соответствии с определением по первому аспекту настоящего изобретения, включающему в себя технологическую стадию влажного гранулирования, предпочтительно при этом влажное гранулирование осуществляется с использованием водной гранулирующей жидкости, предпочтительно, воды.

Более конкретно, способ, свободный от стадии сжатия и компактизации в соответствии с третьим аспектом характеризуется следующими технологическими стадиями:

(1) влажное гранулирование лекарственного вещества 3-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-1-{6-[4-(4-этилпиперазин-1-ил)-фениламин]-пиримидин-4-ил}-1-метилмочевины или его любой фармацевтически приемлемой соли с одним или несколькими связующими веществами и одним или более разрыхлителями, а также водной гранулирующей жидкостью, предпочтительно с водой, и необязательно одним или более дополнительными фармацевтическими наполнителями с целью получения гранул,

(2) смешивание гранул, полученных на стадии 1, с дополнительными фармацевтическими наполнителями, например, смазывающими веществами (предпочтительно, с коллоидным диоксидом кремния или кремнеземом) и смазочными агентами (предпочтительно, стеаратом магния) и необязательно дополнительными наполнителями (предпочтительно, маннитом или лактозой) или разрыхлителями (предпочтительно, с PVP XL) с целью получения фармацевтической композиции.

(3) машинная-инкапсуляция фармацевтической композиции, полученной на стадии 2, в капсулы, предпочтительно, в твердые желатиновые капсулы.

В четвертом аспекте, приводятся капсулы, получаемые в результате указываемого способа.

Термин «машинная инкапсуляция» используется в контексте настоящего изобретения для выделения способа в соответствии с настоящим изобретением из любых процессов, в которых капсулы заполняют вручную или с помощью простых элементов оборудования (например, пластмассовых пластинок с предварительно просверленными отверстиями) и простых устройств загрузки. С

помощью таких лабораторных приемов наполнения могут быть получены лишь небольшие количества капсул, как правило, 50-5,000 капсул в час. Вместо этого «машинная инкапсуляция» в контексте настоящего изобретения, относится к заполнению в промышленных масштабах с помощью таких машин, как шнековая машина для наполнения, в которой задействуется кольцевая система или система Zanasi в качестве дозирующей трубки, или машина дозаторного типа, или аппарат конструкции Höfliger & Karg в качестве дозирочного диска, а также пальчиковая трамбовочная машина. С такими полуавтоматическими или полностью автоматическими машинами капсулы могут быть изготовлены с производительностью, составляющей, как правило, 5,000-150,000 капсул в час (кап./ч).

В соответствии с пятым аспектом, приводится способ получения фармацевтической композиции, свободный от стадии сжатия и компактизации в соответствии с определением по второму аспекту и для изготовления капсулы с помощью машинного инкапсулирования указываемой фармацевтической композиции, включающий в себя технологическую стадию влажного гранулирования, при этом указываемую стадию влажного гранулирования, предпочтительно, осуществляют с использованием водной гранулирующей жидкости, предпочтительно, воды.

Более конкретно, способ, свободный от стадии сжатия и компактизации в соответствии с пятым аспектом характеризуется следующими технологическими стадиями:

(1) влажное гранулирование лекарственного вещества 3-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-1-{6-[4-(4-этилпиперазин-1-ил)-фениламин]-пиримидин-4-ил}-1-метилмочевины или любой ее фармацевтически приемлемой соли с одним или несколькими связующими веществами, и одним или более разрыхлителями, и водной гранулирующей жидкостью, предпочтительно, с водой, и, необязательно, с одним или более дополнительными фармацевтическими наполнителями с целью получения гранул,

(2) смешивание гранул, полученных на стадии 1, с дополнительными фармацевтическими наполнителями с целью получения фармацевтической композиции.

В дополнение к этому, приводится способ изготовления капсулы, свободный от стадии сжатия и компактизации, включающий в себя стадии 1 и 2 в соответствии с пятым аспектом, в соответствии с описанием выше, и дополнительно включающий в себя стадию

(3) машинного инкапсулирования фармацевтической композиции, получаемой на стадии 2 в капсулы, предпочтительно твердые желатиновые капсулы.

В шестом аспекте приводится фармацевтическая композиция, которую можно получать по способу, свободному от стадии сжатия и компактизации в соответствии с пятым аспектом.

В качестве модификации шестого аспекта приводится капсула, которую можно получать по способу, свободному от стадии сжатия и компактизации в соответствии с пятым аспектом включающим в себя стадию машинного капсулирования 3,

В качестве дополнительного аспекта, приводится единица дозы, включающая капсулу в соответствии с первым аспектом или фармацевтическую композицию в соответствии со вторым аспектом в виде капсулы. Более конкретно, единица дозы в соответствии с этим дополнительным аспектом включает в себя лекарственное вещество, то есть Соединение в форме его свободного основания в количестве 1-150 мг, предпочтительно, в количестве 10-125 мг, более предпочтительно, в количестве 10 мг, в количестве 25 мг, в количестве 100 мг или в количестве 125 мг.

В качестве дополнительного аспекта приводится капсула в соответствии с первым аспектом, в которой капсула имеет размер 0 и содержит до 100 мг, или до 125, или до 150 мг, предпочтительно, содержит до 125 мг, более предпочтительно, содержит 100 мг - 150 мг лекарственного вещества, еще более предпочтительно, содержит 100 мг или 125 мг, еще более предпочтительно, содержит 125 мг соединения или любой из его фармацевтически приемлемых солей, в которой доза препарата рассчитывается в форме свободного основания Соединения.

В качестве дополнительного аспекта приводится капсула в соответствии с первым аспектом, в которой капсула имеет размер 1 и содержит до 100 мг, или содержит до 125, или содержит до 150

мг, предпочтительно, содержит до 100 мг, более предпочтительно, содержит 50 мг - 100 мг, еще более предпочтительно, содержит 100 мг Соединения или любой из его фармацевтически приемлемых солей, в которой доза препарата рассчитывается в форме свободного основания Соединения.

В качестве дополнительного аспекта приводится капсула в соответствии с первым аспектом, в которой капсула имеет размер 2 и содержит до 50 мг, или содержит до 75, или содержит до 100 мг, предпочтительно, содержит до 50 мг, более предпочтительно, содержит 25 мг - 50 мг, еще более предпочтительно, содержит 50 мг Соединения или любой из его фармацевтически приемлемых солей, в которой доза препарата рассчитывается в форме свободного основания Соединения.

В качестве еще одного аспекта приводится капсула в соответствии с первым аспектом, в которой капсула имеет размер 3 или 4 и содержит до 10 мг, или содержит 25, или содержит до 50 мг, предпочтительно, содержит вплоть до 25 мг, предпочтительно, содержит 25 мг Соединения или любой из его фармацевтически приемлемых солей, в которой доза препарата рассчитывается в форме свободного основания Соединения.

Ниже приводятся предпочтительные варианты осуществления настоящего изобретения:

Капсула для перорального введения, содержащая:

(a) 3-40% масс. лекарственного вещества 3-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-1-{6-[4-(4-этилпиперазин-1-ил)-фениламин]-пиримидин-4-ил}-1-метилмочевины в форме его свободного основания, присутствующего в виде моно-фосфатной соли,

(b) 0,5-5% масс. гидроксипропилметилцеллюлозы, и

(c) 1-4% масс. поперечно сшитого поливинилпирролидона, в расчете на общий вес содержимого капсулы.

Капсула для перорального введения, содержащая:

(a) 3-40% масс. лекарственного вещества 3-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-1-{6-[4-(4-этилпиперазин-1-ил)-фениламин]-пиримидин-4-ил}-1-метилмочевины в форме его свободного основания, присутствующего в виде моно-фосфатной соли,

(b) 0,5-5% масс. гидроксипропилметилцеллюлозы, и

(с) 1-4% масс. поперечно сшитого поливинилпирролидона, и, необязательно, дополнительно содержащая,

(d) 10-95% масс. целлюлозы, лактозы и/или маннита в расчете на общую массу содержимого капсулы.

В рамках предпочтительного варианта осуществления диапазон содержания лекарственного вещества составляет 26,6-36,6%.

В рамках предпочтительного варианта осуществления диапазон содержания гидроксипропилметилцеллюлозы составляет 2-4%.

В рамках предпочтительного варианта осуществления диапазон содержания поперечно сшитого поливинилпирролидона составляет 2-4%.

В рамках наиболее предпочтительного варианта осуществления в настоящем изобретении приводится

Капсула для перорального введения, содержащая:

(a) 26,6-36,6% масс. лекарственного вещества 3-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-1-{6-[4-(4-этилпиперазин-1-ил)-фениламин]-пиримидин-4-ил}-1-метилмочевины в форме его свободного основания, присутствующего в виде моно-фосфатной соли,

(b) 2-4% масс. гидроксипропилметилцеллюлозы,

(с) 2-4% масс. поперечно сшитого поливинилпирролидона, и, необязательно дополнительно содержащая,

(d) 10-95% масс. целлюлозы, лактозы и/или маннита в расчете на общую массу содержимого капсулы.

Капсула для перорального введения, содержащая:

(a) 3-40% масс. лекарственного вещества 3-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-1-{6-[4-(4-этилпиперазин-1-ил)-фениламин]-пиримидин-4-ил}-1-метилмочевины в форме его свободного основания, присутствующего в виде моно-фосфатной соли,

(b) 0,5-5% масс. гидроксипропилметилцеллюлозы,

(с) 1-4% масс. поперечно сшитого поливинилпирролидона, и, необязательно, дополнительно содержащая,

(d) 10-95% масс. целлюлозы, лактозы и/или маннита

(e) 0,2-2% масс. стеарата магния, и

(f) 0,1-0,5% масс. коллоидного диоксида кремния,

в расчете на общую массу содержимого капсулы.

Капсула для перорального введения, содержащая, в основном

состоящая из или состоящая из:

(a) 3-15% масс. лекарственного вещества 3-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-1-{6-[4-(4-этилпиперазин-1-ил)-фениламин]-пиримидин-4-ил}-1-метилмочевины в форме его свободного основания, присутствующего в виде моно-фосфатной соли,

(b) 0,5-5% масс. гидроксипропилметилцеллюлозы,

(c) 1-4% масс. поперечно сшитого поливинилпирролидона, и, необязательно, дополнительно содержащая,

(d) 75-95% масс. целлюлозы, лактозы и/или маннита

(e) 0,2-2% масс. стеарата магния, и

(f) 0,1-0,5% масс. коллоидного диоксида кремния, в расчете на общую массу содержимого капсулы.

Капсула для перорального введения, содержащая, в основном состоящая из или состоящая из:

(a) 30-45% масс. лекарственного вещества 3-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-1-{6-[4-(4-этилпиперазин-1-ил)-фениламин]-пиримидин-4-ил}-1-метилмочевины в форме его свободного основания, присутствующего в виде моно-фосфатной соли,

(b) 0,5-5% масс. гидроксипропилметилцеллюлозы,

(c) 1-4% масс. поперечно сшитого поливинилпирролидона, и, необязательно, дополнительно содержащая,

(d) 35-65% масс. целлюлозы, лактозы и/или маннита

(e) 0,2-2% масс. стеарата магния, и

(f) 0,1-0,5% масс. коллоидного диоксида кремния, в расчете на общую массу содержимого капсулы.

Капсула для перорального введения, содержащая, в основном состоящая из или состоящая из:

(a) 30-45% масс. лекарственного вещества 3-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-1-{6-[4-(4-этилпиперазин-1-ил)-фениламин]-пиримидин-4-ил}-1-метилмочевины в форме его свободного основания, присутствующего в виде моно-фосфатной соли,

(b) 0,5-5% масс. гидроксипропилметилцеллюлозы,

(c) 1-4% масс. поперечно сшитого поливинилпирролидона, и, необязательно, дополнительно содержащая,

(d) 45-65% масс. целлюлозы, лактозы и/или маннита

(e) 0,2-2% масс. стеарата магния, и

(f) 0,1-0,5% масс. коллоидного диоксида кремния, в расчете на общую массу содержимого капсулы.

ПРИМЕРЫ

Далее настоящее изобретение описывается более подробно и конкретно со ссылкой на примеры, которые, однако, не предназначены для ограничения настоящего изобретения.

Пример 1: Производственный способ для дозировки 10, 25 и 100 мг.

В дальнейшем способ изготовления излагается для всех примеров дозировок. Соответствующие количества ингредиентов приводятся ниже в формулах в примерах 1,1, 1,2 и 1,3.

Получение композиции:

Соединение, которое присутствует в качестве монофосфата, целлюлозу МК-GR, молотую лактозу, PVP XL и целлюлозу НРМ603 предварительно смешивают во влажном вертикальном грануляторе с высоким усилием сдвига для получения сухой смеси.

Постепенно добавляют очищенную воду в качестве гранулирующей жидкости в количестве, составляющем приблизительно 35-37% внутренней фазы при скорости добавления до 600 г/мин.

Получаемую композицию гранулята перемешивают в течение приблизительно 3-4 мин.

Удовлетворяющее требованиям оборудование, используемое для данных технологических операций, представляет собой, например, аппарат Aeromatic Fielder GP150/Fiedler 65L (лопастное колесо настроено на 60-270 оборотов в минуту, предпочтительно, настроено на 150 оборотов в минуту и измельчитель настроен на 600-3,000 оборотов в минуту, предпочтительно, настроен на 1,500 оборотов в минуту), или аппарат Colette Gral 75L (лопастное колесо настроено на 203-306 оборотов в минуту, предпочтительно, настроено на 300 оборотов в минуту, и измельчитель настроен на 1,500-3,000 оборотов в минуту), или эквивалентное.

Замешанную массу гранулята просеивают через 3,0 мм ячейки в осцилляторе или вращающейся мельнице с ситами, например, в аппарате Alexander RAN 70, в аппарате Frewitt или в их эквивалентах, при 90-600 оборотах в минуту. Данная технологическая стадия является необязательной и может быть

опущена, предпочтительно, данную технологическую стадию выполняют.

Гранулы высушивают в сушилке с псевдооживленным слоем, например, в аппарате Aeromatic Fiedler MP1, в аппарате TR02, или в аппарате Glatt FBD или в его эквиваленте, при температуре воздуха на входе 55-65°C, предпочтительно, от 60° С, при температуре продукта 30-40°C и объемной подаче воздуха на входе 300-1,200 м³/ч. Конечная точка сушки обозначается считыванием данных по потере в массе при высушивании (LOD) ≤2,2%, достигаемым приблизительно через 30-45 мин.

В качестве альтернативы гранулы высушивают в сосуде Fiedler TK65 с температурой рубашки 45-65°C, с температурой крышки 48-68°C, лопастное колесо настроено на 60 оборотов в минуту, при вакууме 30-50 мбар, с целью достижения в течение 7 часов или менее конечной сушильной точки ≤2,2%.

Высушенные гранулы просеивают через 1,0 мм ячейки или альтернативно через 1016 мкм ячейки в ситовой мельнице с качающимся полосником или вращающимся лопастным колесом (например, в аппарате Alexander RAN 70, в аппарате Frewitt или в эквиваленте) при частоте приблизительно 47-177 оборотов в минуту в течение приблизительно 3 мин. Полученные высушенные и просеянные гранулы также упоминаемые в контексте настоящего изобретения как внутренняя фаза.

Вспомогательные вещества внешней фазы PVP XL, маннит (только для 10 и 25 мг дозировки), и продукт под торговым наименованием Aerosil 200 просеивают через 1,0 мм ячейки или альтернативно через 1016 мкм ячейки в ситовой мельнице с качающимся полосником или вращающимся лопастным колесом (например, в аппарате Alexander RAN 70, в аппарате Frewitt или в эквиваленте) при частоте приблизительно 47-177 оборотов в минуту, а затем комбинируют с внутренней фазой в удовлетворяющем требованиям контейнере.

При этом указываемые твердые вещества пластифицируют добавлением стеарата магния в качестве дополнительного вспомогательного вещества внешней фазы путем смешивания в

диффузионном (барабанного типа) смесителе или бункерном смесителе (например, в аппарате Bohle PM400, в аппарате Turbula или в эквиваленте) в течение приблизительно 5 мин при 4-25 оборотах в минуту, предпочтительно при 15 оборотах в минуту с целью получения конечной композиции, готовой для заполнения капсул.

Получение капсул:

Конечной композицией затем заполняют капсулы размера 1 с помощью инкапсуляционной машины, работающей по принципу дозирующей пластины или с дозирующей трубкой (например, аппарат Höfliger & Karg GKF 330, аппарат Bosch GKF 1500, аппарат Zanasi 12 E, аппарат Zanasi 40 E) со скоростью капсулирования, составляющей 10,000-100,000 кап./ч. Значения веса капсулы контролируют и капсулы подвергают процедуре обеспыливания.

Пример 1,1: Формула для дозировки 10 мг

Компонент	Состав в расчете на единицу [%]	Состав в расчете на единицу [мг/единица]	Количество в расчете на 100'000 единиц [кг/загрузка]
Соединение в форме монофосфата ^a	4,54 ^a	11,75 ^a	1,175 ^a
Целлюлоза МК-GR	8,49	22,00	2,200
Лактоза молотая	9,85	25,50	2,550
Целлюлоза НРМ603	0,77	2,00	0,200
Поливинилпирролидон XL	0,77	2,00	0,200
Очищенная вода ^b			
Общее количество внутренней фазы		63,25 мг	6,325 кг
Поливинилпирролидон XL	1,57	4,070	0,407
Маннит DC	72,22	187,05	18,705

Продукт под торговым наименованием Aerosil 200	0,30	0,78	0,078
Стеарат магния	1,49	3,850	0,385
Общее количество итоговой композиции	100,0%	259,0 мг	25,90 кг
Твердая желатиновая капсула, размер 1		76,0 мг	
Общая масса капсулы		335,0 мг	

^a Солевой фактор составляет 1,175, количество лекарственного вещества должно быть подбираться, если содержание $\leq 99,5\%$. Соответствующее компенсирование осуществляется путем корректировки содержания лактозы.

^b Вода, используемая в процессе гранулирования удаляется в процессе сушки.

Пример 1,2: Формула для дозировки 25 мг

Компонент	Состав в расчете на единицу [%]	Состав в расчете на единицу [мг/единица]	Количество в расчете на 100'000 единиц [кг/загрузка]
Целлюлоза МК-GR	11,34 ^a	29,375 ^a	2,9375 ^a
Лактоза молотая	21,24	55,00	5,500
Целлюлоза НРМ603	24,61	63,75	6,375
Поливинилпирролидон XL	1,93	5,00	0,50
Очищенная вода ^b	1,93	5,00	0,50
Общее количество внутренней фазы			
Поливинилпирролидон XL		158,125 мг	158,125 кг

Маннит DC	0,56	1,46	0,146
Продукт под торговым наименованием Aerosil 200	36,60	94,785	9,478
Стеарат магния	0,30	0,780	0,078
Общее количество итоговой композиции	1,49	3,85	0,385
Твердая желатиновая капсула, размер 1	100,0%	259,0 мг	25,90 кг
Общая масса капсулы		76,0 мг	
Целлюлоза МК-GR		335,0 мг	

^a Солевой фактор составляет 1,175, количество лекарственного вещества должно быть подбираться, если содержание $\leq 99,5\%$. Соответствующее компенсирование осуществляется путем корректировки содержания лактозы.

^b Вода, используемая в процессе гранулирования удаляется в процессе сушки.

Пример 1,3: Формула для дозировки 100 мг

Компонент	Состав в расчете на единицу [%]	Состав в расчете на единицу [мг/единица]	Количество в расчете на 100'000 единиц [кг/загрузка]
Целлюлоза МК-GR	11,34 ^a	29,375 ^a	2,9375 ^a
Лактоза молотая	21,24	55,00	5,500
Целлюлоза НРМ603	24,61	63,75	6,375
Поливинилпирролидон XL	1,93	5,00	0,50
Очищенная вода ^b	1,93	5,00	0,50
Общее количество внутренней фазы			
Поливинилпирролидон XL		158,125 мг	158,125 кг
Маннит DC	0,56	1,46	0,146

Продукт под торговым наименованием Aerosil 200	36,60	94,785	9,478
Стеарат магния	0,30	0,780	0,078
Общее количество итоговой композиции	1,49	3,85	0,385
Твердая желатиновая капсула, размер 1	100,0%	259,0 мг	25,90 кг
Общая масса капсулы		76,0 мг	
Целлюлоза МК-GR		335,0 мг	

^a Солевой фактор составляет 1,175, количество лекарственного вещества должно быть подбираться, если содержание $\leq 99,5\%$. Соответствующее компенсирование осуществляется путем корректировки содержания лактозы.

^b Вода, используемая в процессе гранулирования удаляется в процессе сушки.

Пример 2: Производственный способ для дозировки 25, 100, and 125 мг

В дальнейшем способ изготовления излагается для всех примеров дозировок. Соответствующие количества ингредиентов приводятся ниже в формулах в примерах 2,1, 2,2 и 2,3.

Получение композиции:

Целлюлозу МК-GR, лактозу (молотую), Соединение, целлюлозу НРМ 603 и поперечно-сшитый поливинилпирролидон (PVP XL) последовательно вносят во влажный вертикальный гранулятор с высоким усилием сдвига (например, в аппарат ТК Fiedler с нижним приводом, объемом 65 л) при норме объемного заполнения гранулятора, составляющей приблизительно 45-50%, пять компонентов затем смешивают при скорости 60-270 оборотов в минуту, предпочтительно смешивают при скорости 150 оборотов в минуту (настройки лопастного колеса) и при скорости 600-3,000, предпочтительно, при скорости 1,500 оборотов в минуту (настройки измельчителя) в течение приблизительно 5 мин с целью получения сухой смеси.

Постепенно добавляют очищенную воду в качестве гранулирующей жидкости в количестве, составляющем приблизительно 35-37% внутренней фазы при скорости добавления - 600 г/мин.

Очищенную воду добавляют в качестве гранулирующей жидкости при скорости подачи приблизительно 385 г/мин в течение 7 мин (внося до 2,7 кг воды) при установленном давлении распыления, составляющем 1,5 бар (лопастное колесо настроено на 60-270 оборотов в минуту, предпочтительно, настроено на 150 оборотов в минуту, и измельчитель настроен на 600-3,000 оборотов в минуту, предпочтительно, настроен на 1,500 оборотов в минуту).

Полученную композиция гранулята перемешивают в течение приблизительно 3 мин (лопастное колесо настроено на 60-270 оборотов в минуту, предпочтительно, настроено на 150 оборотов в минуту, и измельчитель настроен на 600-3,000 оборотов в минуту, предпочтительно, настроен на 1,500 оборотов в минуту).

Замешанную массу гранулята просеивают через 3,0 мм сито с помощью аппарата Comil при скорости 90-600 оборотов в минуту. Данная технологическая стадия является необязательной и может быть опущена, предпочтительно, данную технологическую стадию проводят.

Гранулы высушивают в сушилке с псевдооживленным слоем, например, в аппарате Glatt GPCG 15/30 или в эквиваленте, при температуре воздуха, составляющей 55-65°C, предпочтительно, при температуре, составляющей 60°C, при температуре продукта, составляющей приблизительно 30-40°C, и объемной скорости подачи воздуха на входе 300-1,200 м³/ч, с целью достижения конечной точки сушки ≤ 2,2%.

Высушенные гранулы просеивают через 800-1000 мкм ячейки в аппарате Comil. Полученные высушенные и просеянные гранулы также упоминаются в контексте настоящего изобретения как внутренняя фаза.

Вспомогательные вещества внешней фазы наполнителями PVP XL и Aerosil 200 просеивают через ячейки 900-1,000 мкм в аппарате Comil со скоростью приблизительно 50-150 оборотов в минуту, а затем в сочетании с внутренней фазой в удовлетворяющем

требованиям контейнере (например, в бункерном смесителе, в аппарате Turbula или в эквиваленте) путем смешивания при скорости 4-25 оборотов в минуту, предпочтительно, при скорости 17 оборотов в минуту в течение приблизительно 5 мин (33-66% порошкового наполнителя).

При этом указываемые твердые вещества пластифицируют путем добавления просеянного при 500 оборотах в минуту стеарата магния в качестве дополнительного вспомогательного вещества внешней фазы путем смешивания в диффузионном (барабанного типа) смесителе или в бункерном смесителе (например, в аппарате Bohle RM400, в аппарате Turbula или в эквиваленте) в течение приблизительно 3 мин при температуре приблизительно 17 оборотов в минуту с целью получения конечной композиции, готовой для заполнения капсул.

Изготовление капсул:

Конечную композицию затем помещают в твердые желатиновые капсулы (ТЖК) размером 0, 1 или 3 с помощью машин для инкапсулирования, функционирующих по принципу дозирующих пластин или по принципу дозирочной трубки (например, аппарат Höfliger & Карг GKF 330, аппарат Bosch GKF 1500, аппарат Zanasi 12 E, аппарат Zanasi 40 E) со скоростью инкапсулирования 10,000-100,000 кап./ч и без предварительного сжатия. Вес капсул контролируют и капсулы подвергают обеспыливанию.

Пример 2,1: Формула Формула для дозировки 25 мг

Компонент	Состав в расчете на единицу [%]	Состав в расчете на единицу [мг/единица]	Количество в расчете на 173'016 единиц [кг/загрузка]
Соединение в форме монофосфата ^a	37,18 ^a	29,38 ^a	5,084 ^a
Целлюлоза МК-GR	25,63	20,25	3,505
Лактоза молотая	29,43	23,25	4,024
Целлюлоза НРМ603	3,16	2,50	0,433

Поливинилпирролидон XL	3,16	2,50	0,433
Очищенная вода ^b			
Общее количество внутренней фазы		77,88 мг	13,48 кг
Поливинилпирролидон XL	0,10	0,08	0,0138
Продукт под торговым наименованием Aerosil 200	0,13	0,10	0,0177
Стеарат магния	1,20	0,95	0,164
Общее количество итоговой композиции	100,0%	79,01 мг	13,67 кг
Твердая желатиновая капсула, размер 1		48,00 мг	
Общая масса капсулы		127,01 мг	

^a Солевой фактор составляет 1,175, количество лекарственного вещества должно быть подбираться, если содержание $\leq 99,5\%$. Соответствующее компенсирование осуществляется путем корректировки содержания лактозы.

^b Вода, используемая в процессе гранулирования удаляется в процессе сушки.

Пример 2,2: Формула Формула для дозировки 100 мг

Компонент	Состав в расчете на единицу [%]	Состав в расчете на единицу [мг/единица]	Количество в расчете на 43'255 единиц [кг/загрузка]
Соединение в форме монофосфата ^a	37,18 ^a	117,5 ^a	5,084 ^a
Целлюлоза МК-GR	25,63	81,0	3,505
Лактоза молотая	29,43	93,0	4,024
Целлюлоза НРМ603	3,16	10,0	0,433
Поливинилпирролидон XL	3,16	10,0	0,433

Очищенная вода ^b			
Общее количество внутренней фазы		311,5 мг	13,48 кг
Поливинилпирролидон XL	0,10	0,32	0,0138
Продукт под торговым наименованием Aerosil 200	0,13	0,41	0,0177
Стеарат магния	1,20	3,80	0,164
Общее количество итоговой композиции	100,0%	316,03 мг	13,67 кг
Твердая желатиновая капсула, размер 1		76,00 мг	
Общая масса капсулы		392,0 мг	

^a Солевой фактор составляет 1,175, количество лекарственного вещества должно быть подбираться, если содержание $\leq 99,5\%$. Соответствующее компенсирование осуществляется путем корректировки содержания лактозы.

^b Вода, используемая в процессе гранулирования удаляется в процессе сушки.

Пример 2,3: Формула Формула для дозировки 125 мг

Компонент	Состав в расчете на единицу [%]	Состав в расчете на единицу [мг/единица]	Количество в расчете на 34'605 единиц [кг/загрузка]
Соединение в форме монофосфата ^a	37,18 ^a	146,875 ^a	5,084 ^a
Целлюлоза МК-GR	25,63	101,25	3,505
Лактоза молотая	29,43	116,25	4,024
Целлюлоза НРМ603	3,16	12,5	0,433
Поливинилпирролидон XL	3,16	12,5	0,433
Очищенная вода ^b			

Общее количество внутренней фазы		389,4 мг	13,48 кг
Поливинилпирролидон XL	0,10	0,40	0,0138
Продукт под торговым наименованием Aerosil 200	0,13	0,513	0,0177
Стеарат магния	1,20	4,75	0,164
Общее количество итоговой композиции	100,0%	395,03 мг	13,67 кг
Твердая желатиновая капсула, размер 1		96,00 мг	
Общая масса капсулы		491,0 мг	

^a Солевой фактор составляет 1,175, количество лекарственного вещества должно быть подбираться, если содержание $\leq 99,5\%$. Соответствующее компенсирование осуществляется путем корректировки содержания лактозы.

^b Вода, используемая в процессе гранулирования удаляется в процессе сушки.

Пример 3: Плотность и характеристики текучести смесей

Капсулы изготовляют в соответствии со способом, описываемым в примере 1, но в небольших количествах (менее 0,5 кг) и с использованием гранулятора объемом 1,7 л Mi-Pro с нижним приводом, сушилки Aeromatic с псевдооживленным слоем (объемом 1,0 л, Strea) и оборудования ручного управления Vonarase для заполнения капсул.

В Таблице 3 приводятся количества используемых компонентов, а также результаты измерений объемной плотности и плотности после утряски (в соответствии с Европейской Фармакопеей), а также результаты анализа сыпучести (индекс Карра, фактор Хаузнера) конечных смесей до заполнения капсулы. В Таблице 3 также приводятся результаты заполнения капсулы в отношении выхода и нормы браковки.

Таблица 3

Пример	3,1		3,2		3,3	
Дозировка	10 мг		25 мг		100 мг	
	мг	%	мг	%	мг	%
Компонент						
Внутренняя фаза (гранул)						
Соединение в виде монофосфата	11,75	3,89	29,38	9,73	117,50	36,72
Целлюлоза МК-GR	22,00	7,29	55,00	18,21	81,00	25,31
Лактоза молотая	25,50	8,45	63,75	21,11	93,00	29,06
Целлюлоза НРМ 603	2,00	0,66	5,00	1,66	10,00	3,13
PVP XL	2,00	0,66	5,00	1,66	10,00	3,13
Внешняя фаза						
PVP XL	4,70	1,56	1,70	0,56	0,50	0,16
Маннит DC	228,60	75,71	136,78	45,29	2,35	0,73
Продукт под торговым наименованием Aerosil 200	0,90	0,30	0,90	0,30	0,90	0,28
Стеарат магния	4,50	1,49	4,50	1,49	4,75	1,48
Общая масса конечной композиции	302,0	100	302,0	100	320,0	
ТЖК, размер 1	76		76		76	
Общая масса капсулы	378,0		378,0		396,0	
Плотность конечной композиции						
Объемная Плотность (мл/100г)	216					212
Объемная Плотность (г/мл)	0,463					0,472
Истекание V500 (мл/100г)	174					182
Истекание V1250 (мл/100г)	172					180

Насыпная плотность (г/мл)	0,581				0,556	
Сыпучесть						
Индекс Карра	20,37 хороший				15,10 очень хороший	
Фактор Хаузнера	1,26 удовлетворительный				1,18 хороший	
Выход						
Общее число капсул	1761		1784		1479	
Диапазон масс при сортировке (mg)	356- 400		356- 400		372- 420	
Размер капсулы в пределах сортировочного диапазона (%)	97,0		96,7		97,9	
Общее число случаев брака (%)	3,0		3,3		2,1	

Для всех смесей продемонстрирована объемная плотность (насыпная плотность) большая, чем 0,4 г/мл, и насыпная плотность, большая, чем 0,5 г/мл.

100 мг готовой композиции проявляют хорошие характеристики сыпучести с низким риском слипания, что выражается индексом Карра и фактором Хаузнера. Тем не менее, 10 мг и 25 мг композиции классифицируются как «удовлетворительные», характеризуясь потенциально более высоким риском возникновения проблем, связанных с сыпучестью.

Для всех дозировок обнаруживаются приемлемые значения выходов сортировки более 95%. Тем не менее, более высокие значения выхода и меньшее число случаев брака наблюдаются для 100 мг композиции.

Данные результаты демонстрируют превосходство 100 мг композиции перед 10 и 25 мг композиции.

100 мг композиции, в соответствии с описанием в данном Примере 3, и 100 мг композиции в соответствии с Примером 1, и все композиции в соответствии с Примером 2, таким образом, рассматриваются как предпочтительные варианты осуществления изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Капсула для перорального введения, содержащая

(а) лекарственное вещество 3-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-1-{6-[4-(4-этилпиперазин-1-ил)-фениламин]-пиримидин-4-ил}-1-метилмочевину или его любую фармацевтически приемлемую соль,

(b) одно или несколько связующих веществ, и

(c) один или несколько разрыхлителей.

2. Капсула по п.1, в которой указываемое лекарственное вещество присутствует в виде фосфатной соли, предпочтительно, присутствует в виде моно-фосфата, более предпочтительно, присутствует в виде безводного моно-фосфата, еще более предпочтительно, присутствует в виде безводной моно-фосфатной соли в полиморфной форме, характеризуемой пиком XRPD (2 тета) при $15,0^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$.

3. Капсула по любому из предшествующих пунктов, в которой одно указываемое связующее представляет собой производное целлюлозы, предпочтительно, гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ), более предпочтительно, Целлюлозу НР-М 603.

4. Капсула по любому из предшествующих пунктов, в которой один указываемый разрыхлитель представляет собой поперечно сшитый поливинилпирролидон (PVP XL).

5. Капсула по любому из предшествующих пунктов, содержащая, по меньшей мере 1%, предпочтительно, по меньшей мере, 2%, более предпочтительно 3-40% масс. лекарственного вещества в форме его свободного основания в расчете на общую массу содержимого капсулы.

6. Капсула по любому из предшествующих пунктов, содержащая 0,1-50%, предпочтительно 0,5-20%, более предпочтительно 0,5-5% масс. связующего вещества (веществ) в расчете на общую массу содержимого капсулы.

7. Капсула по любому из предшествующих пунктов, содержащая 0,1-30%, предпочтительно 1-12%, более предпочтительно 1-4% масс. разрыхлителя (разрыхлителей) в расчете на общую массу содержимого капсулы.

8. Фармацевтическая композиция, содержащая

(a) лекарственное вещество 3-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-1-{6-[4-(4-этилпиперазин-1-ил)-фениламин]-пиримидин-4-ил}-1-метилмочевину или его любую фармацевтически приемлемую соль,

(b) одно или несколько связующих веществ, и

(c) один или несколько разрыхлителей.

в котором указанная композиция имеет объемную плотность по меньшей мере 0,4 г/мл.

9. Фармацевтическая композиция по п.8, в которой указанная композиция изготавливается с помощью способа, свободного от стадии сжатия и компактизации.

10. Фармацевтическая композиция по п.8 или 9, в которой указанное лекарственное вещество присутствует в виде фосфатной соли, предпочтительно, в виде моно-фосфата, более предпочтительно, в виде безводного моно-фосфата, еще более предпочтительно, в виде безводной моно-фосфатной соли в полиморфной форме, характеризующейся пиком XRPD (2 тета) при $15,0^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$.

11. Фармацевтическая композиция по любому одному из пп. 8-10, в которой одно указываемое связующее вещество представляет собой производное целлюлозы, предпочтительно гидроксиметилпропилцеллюлозу (ГПМЦ), более предпочтительно, Целлюлозу НР-М 603.

12. Фармацевтическая композиция по любому одному из пп. 8-11, в которой один указываемый разрыхлитель представляет собой поперечно сшитый поливинилпирролидон (PVP XL).

13. Фармацевтическая композиция по любому одному из пп. 8-12, содержащая, по меньшей мере 1%, предпочтительно, по меньшей мере 2%, более предпочтительно 3-40% масс. лекарственного вещества в форме его свободного основания в расчете на общую массу композиции.

14. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 8-13, содержащая 0,1-50%, предпочтительно 0,5-20%, более предпочтительно 0,5-5% масс. связующего вещества (веществ) в

расчете на общую массу композиции.

15. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 8-14, содержащая 0,1-30%, предпочтительно 1-12%, более предпочтительно 1-4% масс. разрыхлителя (разрыхлителей) в расчете на общую массу композиции.

16. Способ получения капсул, описанных в любом из п.п.1-7, где способ свободен от стадии сжатия и компактизации и включает стадию влажного гранулирования.

17. Способ, свободный от стадии сжатия и компактизации по п. 16, в котором стадию влажного гранулирования проводят с использованием водной гранулирующей жидкости, предпочтительно, с водой.

18. Способ, свободный от стадии сжатия и компактизации по п. 16 или п.17, характеризующийся следующими технологическими стадиями:

(1) гранулирование лекарственного вещества 3-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-1-{6-[4-(4-этилпиперазин-1-ил)-фениламин]-пиримидин-4-ил}-1-метилмочевины или любой ее фармацевтически приемлемой соли с одним или несколькими связующими веществами, и одним или более разрыхлителями, и, необязательно, с одним или более дополнительными фармацевтическими наполнителями с целью получения гранул,

(2) смешивание гранул, полученных на стадии 1, с дополнительными фармацевтическими наполнителями с целью получения фармацевтической композиции.

(3) машинное инкапсулирование фармацевтической композиции, полученной на стадии 2 в капсулы, предпочтительно, в твердые желатиновые капсулы.

19. Капсула, которая может быть получена с помощью способа, свободного от стадии сжатия и компактизации по любому из пп. 16-18.

20. Способ получения фармацевтической композиции, описанной в любом из пп. 8-15, где способ свободен от стадии сжатия и компактизации и включает стадию влажного гранулирования.

21. Способ, свободный от стадии сжатия и компактизации по п. 20, в котором стадию влажного гранулирования проводят с

использованием водной гранулирующей жидкости, предпочтительно, воды.

22. Способ, свободный от стадии сжатия и компактизации по пп. 20 или 21, дополнительно характеризующийся следующими стадиями способа:

(1) гранулирование лекарственного вещества 3-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-1-{6-[4-(4-этилпиперазин-1-ил)-фениламин]-пиримидин-4-ил}-1-метилмочевина или любой его фармацевтически приемлемой соли с одним или несколькими связующими веществами, и одним или более разрыхлителями, и, необязательно, одним или более дополнительными фармацевтическими наполнителями с целью получения гранул.

(2) смешивание гранул, полученных на стадии 1, с дополнительными фармацевтическими наполнителями с целью получения указанной фармацевтической композиции.

23. Способ получения капсулы, свободный от стадии сжатия и компактизации, включающий стадии 1 и 2 по п. 22 и дополнительно включающий стадию

(3) машинной инкапсуляции фармацевтической композиции стадии 2 по п. 22 в капсулы, предпочтительно, в твердые желатиновые капсулы.

24. Фармацевтическая композиция, полученная способом свободным от стадии сжатия и компактизации в соответствии с пп.20- 22,

25. Капсула, которая может быть получена с помощью способа, свободного от стадии сжатия и компактизации по п. 23.

26. Капсула для перорального введения, по любому из пп. 1-7, 19 или 25, содержащая:

(a) 3-40% масс. лекарственного вещества 3-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-1-{6-[4-(4-этилпиперазин-1-ил)-фениламин]-пиримидин-4-ил}-1-метилмочевины в форме его свободного основания, присутствующего в виде его моно-фосфатной соли,

(b) 0,5-5% масс. гидроксипропилметилцеллюлозы, и

(c) 1-4% масс. поперечно сшитого поливинилпирролидона, в расчете на общую массу содержимого капсулы.

27. Капсула для перорального введения по любому из пп. 1-7,

19 или 25, содержащая:

(a) 3-40% масс. лекарственного вещества 3-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-1-{6-[4-(4-этилпиперазин-1-ил)-фениламин]-пиримидин-4-ил}-1-метилмочевины в форме его свободного основания, присутствующего в виде его моно-фосфатной соли,

(b) 0,5-5% масс. гидроксипропилметилцеллюлозы,

(c) 1-4% масс. поперечно сшитого поливинилпирролидона, и, необязательно, дополнительно содержащая

(d) 10-95% масс. целлюлозы, лактозы и/или маннита в расчете на общую массу содержимого капсулы.

28. Капсула для перорального введения по любому из пп. 1-7, 19 или 25, содержащая:

(a) 3-40% масс. лекарственного вещества 3-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-1-{6-[4-(4-этилпиперазин-1-ил)-фениламин]-пиримидин-4-ил}-1-метилмочевины в форме его свободного основания, присутствующего в виде моно-фосфатной соли,

(b) 0,5-5% масс. гидроксипропилметилцеллюлозы,

(c) 1-4% масс. поперечно сшитого поливинилпирролидона, и, необязательно, дополнительно содержащая,

(d) 10-95% масс. целлюлозы, лактозы и/или маннита,

(e) 0,2-2% масс. стеарата магния, и

(f) 0,1-0,5% масс. коллоидного диоксида кремния, в расчете на общую массу содержимого капсулы.

29. Капсула для перорального введения по любому из пп. 1-7, 19 или 25, содержащая, в основном состоящая из или состоящая из:

(a) 3-15% масс. лекарственного вещества 3-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-1-{6-[4-(4-этилпиперазин-1-ил)-фениламин]-пиримидин-4-ил}-1-метилмочевины в форме его свободного основания, присутствующего в виде моно-фосфатной соли,

(b) 0,5-5% масс. гидроксипропилметилцеллюлозы,

(c) 1-4% масс. поперечно сшитого поливинилпирролидона,

(d) 75-95% масс. целлюлозы, лактозы и/или маннита,

(e) 0,2-2% масс. стеарата магния, и

(f) 0,1-0,5% масс. коллоидного диоксида кремния, в расчете на общую массу содержимого капсулы.

30. Капсула для перорального введения по любому из пп. 1-7,

19 или 25, содержащая, в основном состоящая из или состоящая из:

- (a) 30-45% масс. лекарственного вещества 3-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-1-{6-[4-(4-этилпиперазин-1-ил)-фениламин]-пиримидин-4-ил}-1-метилмочевины в форме его свободного основания, присутствующего в виде моно-фосфатной соли,
 - (b) 0,5-5% масс. гидроксипропилметилцеллюлозы,
 - (c) 1-4% масс. поперечно сшитого поливинилпирролидона,
 - (d) 35-65% масс. целлюлозы, лактозы и/или маннита,
 - (e) 0,2-2% масс. стеарата магния, и
 - (f) 0,1-0,5% масс. коллоидного диоксида кремния,
- в расчете на общую массу содержимого капсулы.

По доверенности