



EESTI VABARIIK

PATENDIAMET

(11) **EE-EP 2 654 736 B1**

(51)

Int. Cl.

A61K 9/28 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

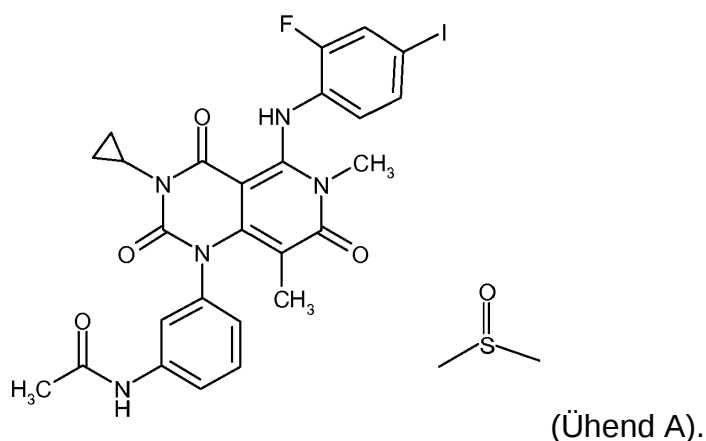
(12) **EESTIS KEHTIVA EUROOPA PATENDI
PATENDIKIRJELDUSE TÕLGE**

(10) Registreeringu number: E019683	(73) Patendiomanik:
(11) Patendikirjelduse tõlke number: EE-EP 2 654 736 B1	Novartis AG Lichtstrasse 35, 4056 Basel, CH
(30) Prioriteediandmed: 20.12.2010 US 201061424967 P	(72) Leiutise autorid:
(96) Euroopa patenditaotluse esitamise kuupäev: 20.12.2011	DeMARINI, Douglas, J. 1250 South Collegeville Road, Collegeville PA 19426, US
(96) Euroopa patendi-taotluse number: 11849974.8	LE, Ngocdiep, T. 1250 South Collegeville Road, Collegevill PA 19426, US
(97) Euroopa patendi väljaand-misest teatamise kuupäev: 01.07.2020	HENRIQUEZ, Francisco 1250 South Collegeville Road, Collegeville PA 19426, US
(97) Euroopa patendi number: EP 2 654 736	WANG, Lihong 1250 South Collegevill Road, Collegevill PA 19426, US
Patendikirjelduse tõlke esitamise kuupäev: 15.09.2020	(74) Patendivolinik:
Patendikirjelduse tõlke avalikustamise kuupäev: 16.11.2020	Leevi Markus Patendibüroo KÄOSAAR OÜ Tähe 94, 50107 Tartu, EE

(54) Uudne ravimkoostis

UUDNE RAVIMKOOSTIS**TEHNIKA VALDKOND**

Käesolev leiutis seostub tahkete suukaudselt manustatavate tableti vormis ravimvormidega, mis sisaldavad N-{3-[3-tsüklopropüül-5-(2-fluoro-4-jodo-
 5 fenüülamino)-6,8-dimetüül-2,4,7-triokso-3,4,6,7-tetrahüdro-2H-pürido[4,3-d]pürimidiin-1-üül]fenüül}atseetamiidi dimetüülsulfoksiidi solvaati, mida kujutab alljärgnev valem (I), ja mis on tähistatud alljärgnevalt kui ühend A:

**LEIUTISE TAUST**

- 10 N-{3-[3-tsüklopropüül-5-(2-fluoro-4-jodo-fenüülamino)-6,8d-metüül-2,4,7-triokso-
 3,4,6,7-tetrahüdro-2H-pürido[4,3-d]pürimidiin-1-üül]fenüül}atseetamiid kui
 solvaatimata ühend (alljärgnevalt ühend B) on ühend, mis on avaldatud ja taotletud
 koos selle farmatseutiliselt sobivate soolade ja solvaatidega kui kasulik MEK aktiivsuse
 inhibiitor ja täpsemalt vähi ravimiseks rahvusvahelises taotluses nr
 15 PCT/JP2005/011082, mille rahvusvaheliseks esitamiskuupäevaks on 10. juuni, 2005;
 rahvusvaheliseks publikatsiooni numberiks on WO 2005/121142 ning
 rahvusvaheliseks publitseerimiskuupäevaks on 22. detsember, 2005. Ühend B on
 näite 4-1 ühend. Ühendi B saab valmistada vastavalt rahvusvahelises taotluses nr
 PCT/JP2005/011082 kirjeldatule. Ühendi B saab valmistada viisil, mida on kirjeldatud
 20 Ameerika Ühendriikide patendipublikatsioonis nr US 2006/0014768, mis publitseeriti
 19. jaanuaril, 2006. Ühend B on näite 4-1 ühend.

Ühend B on võimalusel dimetüülsulfoksiidi solvaadi vormis või siin määratletud ühendina A. Võimalusel on ühend B alljärgnevate hulgast valitud solvaadi vormis: hüdraat, äädikhape, etanool, nitrometaan, klorobenseen, 1-pentanool,

isopropüülalkohol, etüleenglükool ja 3-metüül-1-butanool. Solvaadid ja soola vormid saab valmistada tehnika taseme tundja poolt, tuginedes näiteks kirjeldusele, mis on avaldatud rahvusvahelises taotluses nr PCT/JP2005/011082 või Ameerika Ühendriikide patendipublikatsioonis nr US 2006/0014768. Ühendi A valmistamist on kirjeldatud Ameerika Ühendriikide patendipublikatsiooni nr US 2006/0014768 näites 4-149.

Sobivad suukaudselt manustatavad farmatseutilised ravimvormid on populaarsed ja kasulikud ravimite vormid farmatseutiliste toimeainete manustamiseks. Teada on erinevad sellised vormid, k.a tabletid, kapslid, graanulid, losengid ja pulbrid.

Kuid sobiva tahke suukaudselt manustatava farmatseutilise ravimvormi tööstuslikus mahus tootmine ei ole lihtne. *In vivo* manustamisel omab iga farmatseutiline ühend terapeutiliste ravimi tasemete alusel unikaalset mõju. Lisaks seostatakse farmatseutilisi toimeaineid ja täpsemalt anti-neoplastilisi ühendeid sageli soovimatute kõrvaltoimetega, mille näideteks on toksilisus (näiteks genotoksilisus või teratogeensus) ja soovimatud füüsikalised või füsioloogilised sümptomid. Lisaks ravimi unikaalsete keemiliste omaduste tasakaalustamisele abiainete omaduste abil, tuleb ravim manustada määratletud koguses, millest piisab soovitud terapeutilise ravimi taseme võimaldamiseks, kuid mis on väiksem kui kogus, mis tekitab soovimatu kõrvaltoime profiili või mis jääb konkreetse ravimi terapeutilise akna piiridesse. Lisaks peab koostis ja tootmisprotsess olema selline, mis võimaldab integraalset tahket ravimvormi ja säilitab kuni kasutamiseni selle terviklikkuse. Tahke ravimvorm peab omama samuti sobivaid lahustuvuse ja lagunemise omadusi, võimaldades soovitud kasutusprofiili. Farmatseutilised toimeained, millel on halb lahustuvus ja/või mis on solvaadi vormis, võivad olla eriti komplitseeritud hea kvaliteediga tahkete ravimvormide valmistamiseks. Probleemideks on muuhulgas ebapiisav ja ebaühtlane kontakt pärast *in vivo* manustamist ja desolvatsioon, mis vabastab solvaatimata ühendi, millel omakorda võivad olla halvad farmakodünaamilised omadused.

Soovitavaks võib osutuda ühendi A kasutamine tahkes suukaudses farmatseutilises ravimvormis tööstuslikus mastaabis ja ühendil A on sobiv farmakodünaamiline profiil.

LEIUTISE KOKKUVÕTE

Käesolevas leiutises avaldatakse farmatseutilised tabletid, mida on kirjeldatud nõudluspunktides ja mis sisaldavad ühendi A terapeutiliselt efektiivset kogust.

Käesolevas leiutises avaldatakse samuti nõudluspunktides kirjeldatud protsess ühendit A sisaldavate farmatseutiliste tablettide valmistamiseks.

Täpsemalt, käesolevas leiutises avaldatakse farmatseutiline tablett, mis sisaldab:

a) ravimit, milleks on N-{3-[3-tsüklopropüül-5-(2-fluoro-4-jodofenüülamino)-6,8-dimetüül-2,4,7-triokso-3,4,6,7-tetrahydro-2H-pürido[4,3-d]pürimidiin-1-üül]fenüül}atseetamiidi dimetüülsulfoksiidi solvaat ja mis esineb alljärgnevate hulgast valitud koguses:

0,5 mg, 1 mg ja 2 mg N-{3-[3-tsüklopropüül-5-(2-fluoro-4-jodofenüülamino)-6,8-dimetüül-2,4,7-triokso-3,4,6,7-tetrahydro-2H-pürido[4,3-d]pürimidiin-1-üül]fenüül}atseetamiidi (massi alusel);

kus

b) tablett sisaldab 25% kuni 89% massist ühte või mitut abiainet ja abiained sisaldavad umbes 5% massist või vähem vett; ja

c) solvaatimata ravimi kogus ei ületa umbes 20%; ja

d) ravimi osakesed on mikroniseeritud.

Muud käesoleva leiutise teostused on avaldatud nõudluspunktides.

Veel üks käesoleva leiutise teostus seostub tahkete suukaudselt manustatavate farmatseutiliste ravimvormidega, mis on tableti vormis, mis omakord sisaldab ühendit A, mis on formuleeritud abiaineid kasutades ja mis on põhimõtteliselt veevabad ning mida on kirjeldatud siinses kirjelduses ja nõudluspunktides, k.a veevabade abiainet veevabade versioonidega. Sellised tahked suukaudselt manustatavad farmatseutilised ravimvormid omavad paremaid omadusi. Sellised paremad omadused aitavad kindlustada ohutut ja efektiivset ravi.

Lisaks on kirjeldatud farmatseutilist tabletti, mis sisaldab ühendi A terapeutiliselt efektiivset kogust ja tablett on valmistatud läbi kuiva segu pressimise ja võimalusel otse pressimise või kuiva granuleerimisega. Selline farmatseutiline tablett omab paremaid omadusi. Sellised paremad omadused aitavad kindlustada ohutut ja efektiivset ravi. Käesolev leiutis seostub samuti meetodiga farmatseutiliste tablettide, mis sisaldavad nõudluspunktides kirjeldatud ühendit A, valmistamisega läbi otsese pressimise ja kuivgranuleerimise.

Veel üks käesoleva leiutise teostus seostub kilekattega suukaudselt manustatavate farmatseutiliste tablettidega, mis sisaldavad ühendit A ja kilekatteks on võimalusel veepõhine kilekatte koostis, mis sisaldab kile moodustavat polümeeri ja kandeainena vett ning vajadusel samuti pigmenti või värvainet ja vastavalt vajadusele raudoksiidi sisaldavat pigmenti või värvainet. Sellised tabletid omavad paremaid omadusi. Sellised paremad omadused aitavad kindlustada ohutut ja efektiivset ravi.

Veel üks käesoleva leiutise teostus seostub tahkete suukaudselt manustatavate farmatseutiliste ravimvormidega, mis on tableti vormis ja sisaldavad ühendit A alljärgnevate hulgast valitud koguses: 0,5, 1 ja 2 mg ühendi B massist. Sellised tahked suukaudselt manustatavad farmatseutilised ravimvormid omavad paremaid omadusi. Sellised paremad omadused aitavad kindlustada ohutut ja efektiivset ravi.

Veel üks käesoleva leiutise teostus seostub tahkete suukaudselt manustatavate farmatseutiliste ravimvormidega, mis on tableti vormis ja sisaldavad ühendit A ja ühend A on mikroniseeritud vormis. Sellised tahked suukaudselt manustatavad farmatseutilised ravimvormid omavad paremaid omadusi. Sellised paremad omadused aitavad kindlustada ohutut ja efektiivset ravi.

Veel üks käesoleva leiutise teostus sisaldab tahke suukaudselt manustatava farmatseutilise ravimvormiga, mis on tablettide vormis, mis omakorda sisaldavad ühendit A ja kus vähemalt 50% ühendi A osakekestest omavad osakese suurust 30 mikronit või vähem ja eelistatult on vähemalt 50% ühendi A osakeste osakese suuruseks 10 mikronit või vähem ja eelistatumalt on vähemalt 50% ühendi A osakeste suuruseks 5 mikronit või vähem. Sellised tahked suukaudselt manustatavad farmatseutilised ravimvormid omavad paremaid omadusi. Sellised paremad omadused aitavad kindlustada ohutut ja efektiivset ravi.

Veel üks käesoleva leiutise teostus seostub tahkete suukaudselt manustatavate ravimvormidega, mis on tableti vormis, mis omakorda sisaldavad ühendit A, kus solvaatimata ühendi (või vastavalt siin kasutatule ühendi B) kogus ei ületa umbes 20% ja võimalusel ei ületa solvaatimata ühendi kogus umbes 15%, võimalusel ei ületa solvaatimata ühendi kogus umbes 10%, võimalusel ei ületa solvaatimata ühendi kogus umbes 5% või võimalusel ei ületa solvaatimata ühendi kogus umbes 2%. Sellised tahked suukaudselt manustatavad farmatseutilised ravimvormid omavad paremaid omadusi. Sellised paremad omadused aitavad kindlustada ohutut ja efektiivset ravi.

Käesolev leiutis seostub samuti nõudluspunktides kirjeldatud tabletiga, mis on mõeldud kasutamiseks vähi ravimiseks imetajal, k.a inimesel ja nimetatud meetod hõlmab seda vajavale patsiendile käesoleva leiutise tahke suukaudselt manustatava farmatseutilise ravimvormi ja eelistatult tableti manustamist ja see sisaldab

5 alljärgnevate hulgast valitud ühendi A kogust: 0,5, 1 ja 2 mg ühendi B massist.

Kirjeldatud on samuti meetodeid käesoleva leiutise tahke suukaudselt manustatava farmatseutilise ravimvormi manustamiseks koos täiendavate toimeainetega ja eelistatult on täiendvateks toimeaineteks anti-neoplastilised ained.

Jooniste lühikirjeldus

10 Joonis fig 1. Joonisel fig 1 on kujutatud ühendi A kontakti AUC andmeid roti mudeliga sooritatud eelkliinilistes katsetes.

Joonis fig 2. Joonisel fig 2 on kujutatud ühendit A sisaldavate 1 mg tablettide stabiilsuse andmeid, mida hoiti neljas erinevas hoiustamistingimuses.

LEIUTISE ÜKSIKASJALIK KIRJELDUS

15 Ühend A kujutab endast unikaalsete omadustega formulaatorit selle ühendi formuleerimisel sobivasse tahkesse suukaudselt manustatavasse ravimvormi ja võimalusel tabletti või kapslisse ühendi A terapeutilise akna piires ja eriti tööstuslikus mastaabis. Võimalike probleemide näideteks on muuhulgas ühendi tendents tootmisprotsessi käigus niiskusega kokku puutumisel lahustumatuks desolvaaditud

20 vormiks muutuda, ühendi aeglane lahustumine tahketest ravimvormidest ja ühendi A võimalik ebastabiilsus valgusega kokkupuutumisel.

Nende probleemide ulatuslikul esinemisel on negatiivne mõju ühendi A *in vivo* manustamisele.

Soovitav on ühendi A viimine tööstuslikul tasemel tableti vormi, kuna tabletid

25 võimaldavad paremat manustamise täpsust, mugavamat manustamist, paremat vastupidavust ja stabiilsust hoiustamisel, lühemat tootmisaega ja odavamat hoiustamist, pakendamist ja tarnimist. Kahjuks muutub ühendi A ebastabiilsus valguse käes tableti vormides potentsiaalseks probleemiks.

Üks käesoleva leiutise teostus on suunatud tahketele suukaudselt manustatavatele

30 farmatseutilistele ravimvormidele, mis sisaldavad ühendit A ja on tableti vormis. Võimalusel toodetakse need tahked ravimvormid tööstuslikus mastaabis.

On leitud, et ühend A võib olla vastuvõtlik valguse põhjustatud ebastabiilsusele. Valguse põhjustatud degradatsiooni sobimatute tasemete potentsiaal on eriti oluline, kuna valguse mõjul katalüseerunud lagunemissaadused võivad olla potentsiaalselt toksilised.

- 5 Nüüdseks on avastatud, et ühendi A tabletid, mis on kaetud veepõhise värvitud kilekattega ja eelistatult raudaoksiidi sisaldavad värvitud kilekattega, näiteks Opadry® Yellow või Pink värvainega, omavad paremat stabiilsust valguse käes. See paranenud stabiilsus võimaldab valguse toel katalüseeritud degradatsiooniproduktide tasemete vähenemist pärast valgusega kokku puutumist. Selline paranenud stabiilsus aitab
- 10 kindlustada ohutut ja efektiivsemat ravi.

Üheks käesoleva leiutise teostuseks on tabletid, mis sisaldavad ühendit A ning on kaetud veepõhise värvitud kilekattega. Eelistatult on need tabletid toodetud tööstuslikus mastaabis. Need tableti vormid aitavad kaasa ohutule ja efektiivsele ravile.

On leitud, et ühend A võib põhjustada suurte annustega manustamisel toksilisi toimeid.

- 15 Lisaks on leitud, et ühend A on umbes 0,5 mg, 1 mg ja 2 mg hulgast valitud koguses (ühendi B koguse põhjal) manustatuna piisav soovitud terapeutilise ravimi taseme tekitamiseks, kuid samas on see kogus liiga väike soovimatu kõrvaltoime profiili tekitamiseks või ühendi A terapeutilise akna piires.

- 20 Ühes käesoleva leiutise teostuses sisaldavad tabletid ühendit A koguses umbes 0,5 mg, 1 mg ja 2 mg (ühendi B koguse põhjal). Nende tablettide tugevus aitab võimaldada ohutut ja efektiivset ravi.

- On leitud, et ühend A võib läbida käitlemise ja valmistamise käigus desolvatsiooni, mille tulemuseks on solvaatimata ühendi B moodustumine. Ühend B on palju väiksema lahustuvusega kui ühend A, mis omab negatiivset mõju selle farmakodünaamikale
- 25 ravimkoostisest vabanemisel. On leitud, et tablettide vormis ravimkoostised, kus desolvaaditud ühendi B kogus ei ületa 20%, eelistatult 15%, eelistatult 10%, eelistatult 5% või eelistatult 2% ühendiga A võrreldes, võimaldavad sobivat vabanemise/farmakodünaamika profiili.

- Ühes käesoleva leiutise teostuses on avaldatud tabletid, mis sisaldavad ühendit B
- 30 koguses, mis ei ületa umbes 20%, eelistatult umbes 15%, eelistatult umbes 10%, eelistatult umbes 5% või eelistatult umbes 2% ühendi A kogusest. Sellised tabletid aitavad kaasa ohutule ja efektiivsele ravile.

On leitud, et ühend A võib omada pärast *in vivo* manustamist halba kontakti ja absorptsiooni. On leitud, et tablettide vormis ravimkoostised, kus ühend A on mikroniseeritud ja kus eelistatult on vähemalt 50% ühendi A osakekest 30 mikroni suurused või väiksemad, eelistatult on vähemalt 50% ühendi A osakekest 10 mikroni suurused või väiksemad ja veelgi eelistatult on vähemalt 50% ühendi A osakekest 5 mikroni suurused või väiksemad, annavad sobiva kontakti/absorptsiooni profiili.

Üks käesoleva leiutise teostus on suunatud tablettidele, mis sisaldavad mikroniseeritud vormis ühendit A ja eelistatult on vähemalt 50% ühendi A osakekest 30 mikroni suurused või väiksemad, eelistatult on vähemalt 50% ühendi A osakekest 10 mikroni suurused või väiksemad või veelgi eelistatult on vähemalt 50% ühendi A osakekest 5 mikroni suurused või väiksemad. Sellised tabletid aitavad kaasal ohutule ja efektiivsele ravile.

Siin kasutatuna tähistab termin „paranenud omadused“ ja selle vormid mitmeid ühendi A *in vivo* koostisest ja eelistatult tahkest suukaudselt manustatavast ravimvormist ja eelistatult tabletist vabanemise farmakokineetilise profiili eeliseid, kasutades ära käesoleva leiutise teostust võrreldes koostisega, mis ei rakenda seda käesoleva leiutise teostust ning eelistatult on koostis toodetud tööstuslikus mastaabis. Paranenud omaduste näideteks on suurenenud suukaudne biosaadavus, paranenud füüsikaline ja keemiline stabiilsus, paranenud valgusstabiilsus, püsiv farmakokineetiline profiil, paranenud farmakokineetiline profiil ja püsiv lahustumiskiirus.

Siin kasutatuna tähistab termin „ravim“ või „toimeaine“ ja nende vormid juhul, kui ei ole teisiti näidatud, ühendit A või N-{3-[3-tsüklopropüül-5-(2-fluoro-4-jodo-fenüülamino)-6,8-dimetüül-2,4,7-triokso-3,4,6,7-tetrahydro-2H-pürido[4,3-d]pürimidini-1-üül]fenüül}atseeetamiidi dimetüülsulfoksiidi.

Siin kasutatuna tähistab termin „ühend B“ ja selle vormid N-{3-[3-tsüklopropüül-5-(2-fluoro-4-jodofenüülamino)-6,8-dimetüül-2,4,7-triokso-3,4,6,7-tetrahydro-2H-pürido[4,3-d]pürimidiin-1-üül]fenüül}atseeetamiidi vaba või soolata või solvaatimata vormi. Ühend B tähistab samuti vaba või soolata või solvaatimata ühendi kogust ühendi A koguses.

„Tööstuslik mastaap“ ja selle vormid tähistavad siin kasutatuna partii valmistamist, mis on suurem kui umbes 20 kg otsepressimise segu, eelistatult rohkem kui 50 kg,

eelistatumalt rohkem kui 75 kg või partii suruust, mis sobib vähemat umbes 50 000 tahke suukaudselt manustatava tableti vormis ravimvormi valmistamiseks ja eelistatult vähemalt 75 000 tableti vormis tahke suukaudselt manustatava farmatseutilise ravimvormi või eelistatumalt vähemalt 100 000 tableti vormis tahke suukaudselt manustatava farmatseutilise ravimvormi tootmiseks.

Termin „efektiivne kogus“ ja selle vormid tähistavad ravimi või toimeaine kogust, mis kutsub koes, süsteemis, looma või inimese organismis esile bioloogilise või meditsiinilise uurija või arsti poolt soovitava reaktsiooni. Veel tähendab mõiste "terapeutiliselt tõhus kogus" mis tahes kogust, mis võrreldes vastava indiviidiga, kes ei ole sellist kogust saanud, annab tulemuseks parema haiguse, häire või kõrvaltoime ravi, paranemise, ärahoidmise või leevendamise, või vähendab haiguse või häire edasiarenemise kiirust. Mõiste hõlmab ka koguseid, mis on tõhusad normaalse füsioloogilise funktsiooni parandamiseks.

Siin kasutatuna tähistab termin „koostis“ ja selle vormid juhul, kui ei ole teisiti näidatud, tahket suukaudselt manustatavat farmatseutilist ravimvormi, mis on ühendit A sisaldavate leiutise tablettide vormis.

Termin „koos manustamine“ tähistab siin kasutatuna samaaegset manustamist või mis tahes eraldi järjestikkust tahke suukaudselt manustatava farmatseutilise ravimvormi, mis sisaldab ühendit A ja täiendavat toimeainet või -aineid, mis teatakse olevat kasulikud vähi ravimiseks, k.a kemoteraapia ja radiatsiooniteraapia ravimid, manustamist. Termin „täiendav toimeaine või -ained“ tähistab siin kasutatuna iga ühendit või raviainet, mis teatakse või demonstreerib vähi ravi vajavale patsiendile manustatuna kasulikke omadusi. Siin kasutatuna on termin „täiendav toimeaine või -ained“ samatähenduslik täiendava antineoplastilise aine või ainetega. Juhul, kui manustamine ei ole samaaegne, manustatakse ühendid eelistatult lähestikku aegadel. Lisaks pole oluline, kas ühendeid manustatakse samas ravimvormis, näiteks võib ühe ühendi manustada süstiga ja teise ühendi manustada suukaudselt. Eelistatult hõlmab „koos manustamine“ põhimõtteliselt ühendit A sisaldavat tahket suukaudselt manustatavat ravimvormi ja teist farmatseutilist ravimvormi, mis sisaldab täiendavat toimeainet. Eelistatult hõlmab „koos manustamine“ põhimõtteliselt tahket suukaudselt manustatavat farmatseutilist ravimvormi, mis sisaldab ühendit A, teist farmatseutilist ravimvormi, mis sisaldab täiendavat toimeainet, ja kolmandat farmatseutilist ravimvormi, mis sisaldab täiendavat toimeainet.

Tavaliselt võib iga anti-neoplastilise aine, mis omab aktiivsust ravitava tuumori vastu, koos manustada käesoleva leiutise eesmärkidel vähi ravimiseks. Selliste ainete näiteid on kirjeldatud allikas Cancer Principles and Practice of Oncology, V.T. Devita ja S. Hellman (toimetajad), 6. trükk (15. veebruar, 2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishers. Tehnika taseme tundja on suuteline määrama, millised ainete kombinatsioonid kasulikuks osutuvad, tuginedes ravimite ja ravitava vähi konkreetsetele omadustele. Käesolevas leiutises kasulike anti-neoplastiliste ainete näideteks on muuhulgas mikrotuubulite vastased ained nagu diterpenoidid ja vinka alkaloidid; plaatina koordinatsioonikompleksid; alküülivad ained nagu
5 lämmastiksinapid, oksasafosforiinid, alküülsulfonaadid, nitrosouuread ja triaseenid; antibiootilised ained nagu antratsükliinid, aktinomütsiinid ja bleomütsiinid; topoisomeraas II inhibiitorid nagu epipodofüllotoksiinid; antimetaboliidid nagu puriini ja pürimidiini analoogid ja folaadivastased ühendid; topoisomeraas I inhibiitorid nagu
10 kampotetsiinid; hormoonid ja hormonaalsed analoogid; signaaliülekanalate inhibiitorid; mitteretseptor-türosiinkinaasi angiogeneesi inhibiitorid; immunoterautilised ained; proapoptootilised ained; proapoptootilised ained; rakutsükli signalisatsiooni inhibiitorid; proteasoomi inhibiitorid; ja vähi metabolismi inhibiitorid.

Täiendavate toimeaine või -ainete näideteks (antineoplastiline aine), mida
20 kombineeritult või koos käesoleva leiutise farmatseutiliste ravimvormidega kasutada saab, on kemoterapeutilised ained

Eelistatult kasutatakse nõudluspunktidele vastavat tablettis paiknevat farmatseutilist toimeainet kombineeritult B-Raf inhibiitoriga. Eelistatult, *N*-{3-[5-(2-amino-4-pürimidinüül)-2-(1,1-dimetüületüül)-1,3-tiasool-4-üül]-2-fluorofenüül}-2,6-
25 difluorobenseensulfonamiid või selle farmatseutiliselt sobiv sool või solvaat, mis on avaldatud ja taotletud rahvusvahelises taotluses nr PCT/US2009/042682, mille rahvusvaheliseks esitamiskuupäevaks on 4. mai, 2009. *N*-{3-[5-(2-amino-4-pürimidinüül)-2-(1,1-dimetüületüül)-1,3-tiasool-4-üül]-2-fluorofenüül}-2,6-difluorobenseensulfonamiidi saab valmistada analoogselt rahvusvahelises taotluses
30 nr PCT/US2009/042682 kirjeldatuga.

Terminid „kuiv segu“ ja selle vorme kasutatakse siin formuleeritud osakeste tähistamiseks, mis sisaldavad ühendit A ja/või lahjendit ja/või siduvaid aineid ja/või lubrikante ja/või lagundavaid aineid nii, et osakesed sobivad tahke suukaudselt

manustatava farmatseutilise ravimvormi valmistamiseks, mis on tablettide vormis ja valmistatav kuivsegamise või kuivgranuleerimisega. Võimalik on kuiva segu manustamine otse seda vajavale patsiendile ravimina. Kuid vaadeldakse, et kuiv segu sobib kõige paremini eespool kirjeldatud tabletivormis tahkete suukaudselt manustatavate ravimvormide valmistamiseks.

Termin „tahke suukaudselt manustatav ravimvorm“ ja „tahke ravimvorm“ ning selle vormid tähistavad siin kasutatuna juhul, kui ei ole teisiti näidatud, lõplikku ravimkoostist, mis sisaldab ühendit A, näiteks nõudluspunktides kirjeldatud tablette (k.a iga sellise tableti kaetud versioone), mis sobivad *in vivo* manustamiseks.

Kui on näidatud, et siin kasutatud abiaine on põhimõtteliselt veevaba, nähakse ette, et see abiaine võib sisaldada väikeses koguses vett, näiteks umbes 5% massist või vähem, eelistatult umbes 2,5% massist või vähem ja veelgi eelistatumalt umbes 1% massist või vähem. Selles käesoleva leiutise teostuses arvatakse, et abiaine komponent võib sisaldada väga väikeses koguses vett ilma, et see omaks kahjulikku mõju tahke ravimvormi ja eelistatult tableti omadustele.

Eelistatult sisaldab käesoleva leiutise tahke suukaudselt manustatav ravimvorm nagu tablett ühendit A, lahjendit (teada ka kui täiteaine või mahuaaine) ja eelistatult samuti sideainet ja/või lubrikanti ja/või lagundavat ainet. Tehnika taseme tundjad mõistavad, et antud materjal võib omada tableti voris koostises ühte või mitut funktsiooni, kuid samas on materjal mõeldud tavaliselt primaarseks funktsiooniks. Siin ja nõudluspunktides avaldatud lahjendi, sideaine, lubrikandi ja lagundava aine protsendid on avaldatud massina tabletist.

Lahjendid annavad massi, mis võimaldab näiteks tabletile töötlemiseks sobiva suuruse andmiseks. Lahjendid võivad soodustada samuti töötlemist, näiteks paremate füüsikaliste omaduste nagu voolavuse, pressitavuse ja tableti kõvaduse võimaldamisega. Lahjendi suhteliselt suure protsendi tõttu ja otsese kontakti suuruse tõttu lahjendi ja toimeaine vahel tüüpilises ravimkoostises peab koostise valmistaja pöörama erilist tähelepanu lahjendi interaktsioonile toimeainega. Lahjendite, mis sobivad käesoleva leiutisega kasutamiseks, näideteks on alljärgnevad ühendid või nende veevabad versioonid: vees lahustuvad täiteained ja vees lahustumatud täiteained, näiteks kaltsiumfosfaat (näiteks kahe- ja kolmealuseline, hüdraaditud või veevaba), kaltsiumsulfaat, kaltsiumkarbonaat, magneesiumkarbonaat, kaoliin, laktoos,

mis on põhimõtteliselt veevaba, sobiv pihustuskuivatatud või veevaba laktoos (siin kokkuvõetult laktoos), tselluloos (näiteks mikrokristalne tselluloos, pulbristatud tselluloos), eelgeelistatud tärklis, tärklis, laktitool, mannitool, sorbitool, maltodekstriin, pulbristatud suhkur, pressitav suhkur, sahharoos, dekstroos ja inositol. Käesoleva leiutise tablettide jaoks sobivad ka lahjendid, mis on põhimõtteliselt veevabad. Ühes käesoleva leiutise teostuses koosneb lahjendi mannitoolist ja/või mikrokristalsest tselluloosist.

Käesoleva leiutise tahked suukaudselt manustatavad ravimvormid nagu tabletid sisaldavad tavaliselt umbes 25% kuni umbes 89% ühte või mitut lahjendit.

- 10 Üks käesoleva leiutise teostus hõlmab farmatseutilisi tablette, kus tabletid on formuleeritud lahjendi või lahjenditega, mis on põhimõtteliselt veevabad.

Sideained annavad pulbristatud materjalile sidusad omadused. Sideainet, mis käesolevas leiutises kasutamiseks sobivad, näideteks on alljärgnevad või nende veevabad versioonid: hüdroksüpropüülmetüülselluloos (HPMC),

- 15 hüdroksüpropüülselluloos (HPC), hüdroksüetüülselluloos (HEC) ja etüülselluloos (EC), polüvinüülpürrolidoon. Käesoleva leiutise tablettide jaoks sobivad ka lahjendid, mis on põhimõtteliselt veevabad. Ühes käesoleva leiutise teostuses on sideaineks hüdroksüpropüülmetüülselluloos (HPMC) või hüpromelloos.

- 20 Tahke suukaudselt manustatav farmatseutiline ravimvorm nagu siin kirjeldatud käesoleva leiutise tablett sisaldab tavaliselt kuni umbes 2-8% sideainet, näiteks umbes 2%, umbes 3%, umbes 4%, umbes 5%, umbes 6%, umbes 7% või umbes 8% mass/mass. Koostis sisaldab eelistatult kuni umbes 5% sideainet.

Üks käesoleva leiutise teostus hõlmab farmatseutilisi tablette, kus tabletid on formuleeritud sideaine või sideainetega, mis on põhimõtteliselt veevabad.

- 25 Lubrikante kasutatakse üldiselt töötlemise parandamiseks, näiteks koostise materjali kleepumise takistamiseks tootmisvahenditega, osakestevahelise hõõrdumise vähendamiseks, koostise voolukiiruse parandamiseks ja/või koostiste väljutamise parandamiseks tootmisvahenditest. Lubrikantide, mis sobivad käesolevas leiutises kasutamiseks, näideteks on alljärgnevad ühendid või nende veevabad versioonid; talk, 30 stearaadid (näiteks magneesiumstearaat, kaltsiumstearaat, tsinkstearaat, palmitostearaat), steariinhape, hüdrogeenitud taimeõlid, glütseroolbehanaat, polüetüleenglükool, etüleenoksiidi polümeerid (näiteks CARBOWAX), vedel parafiin,

naatriumlaaurüülsulfaat, magneesiumlaaurüülsulfaat, naatriumoleaat, naatriumstearüülfumaraat, DC-leutsiin ja ränidioksiidi derivaadid (näiteks kolloidne ränidioksiid, kolloidne ränioksiid, pürogeenne ränioksiid ja naatrium silikoaluminaat). Käesoleva leiutise tablettide jaoks sobivad ka lubrikandid, mis on põhimõtteliselt veevabad. Ühes käesoleva leiutise teostuses on lubrikandiks magneesiumstearaat.

Tahked suukaudselt manustatavad ravimvormid nagu käesolevas leiutises taotletud tabletid sisaldavad tavaliselt kuni umbes 2% lubrikanti. Koostis sisaldab eelistatult kuni umbes 1% ja eelistatult umbes 0,75% lubrikanti.

Üks käesoleva leiutise teostus hõlmab farmatseutilisi tablette, kus tabletid on formuleeritud lubrikandi või lubrikantidega, mis on põhimõtteliselt veevabad.

Lagundavaid aineid kasutatakse koostise lagunemise või disintegratsiooni soodustamiseks pärast manustamist. Lagundavate ainete, mis käesolevas leiutises kasutamiseks sobivad, näideteks on alljärgnevad ühendid või nende veevabad versioonid: tärklised, tselluloosid, kummid, ristseotud polümeerid ja efervestsentsed ained nagu maisitärklis, modifitseeritud maisitärklis, kroskarmelloos-naatrium, krospovidoon, naatriumitärklisglükolaat, Veegum HV, metüülselluloos, mikrokristalne tselluloos, tselluloos, kolloidne ränidioksiid, modifitseeritud tsellulooskummi (näiteks Ac-Di-Sol R), agar-agar, bentoniit, montmorilloniitsavi, looduslik käsn, katioonvahetuse vaigud, ioonvahetusvaigud (näiteks polüakriinkaalium), algiinhape ja alginaadid, guar-kummi, tsitruse viljaliha, karboksümetüülselluloos ja selle soolad nagu naatriumlaaurüülsulfaat, magneesiumalumiiniumsilikaat, alumiiniumsilikaadi vesilahus, naatriumbikarbonaat segatuna happe nagu viinhappe või sidrunhappega. Käesoleva leiutise tablettide jaoks sobivad ka lagundavad ained, mis on põhimõtteliselt veevabad. Ühes käesoleva leiutise teostuses koosneb lagundav aine ühest või mitmest alljärgnevast: kroskarmelloosnaatrium, naatriumlaaurüülsulfaat ja kolloidne ränidioksiid.

Tahke suukaudselt manustatav farmatseutiline ravimvorm nagu siin kirjeldatud käesoleva leiutise tablett sisaldab tavaliselt umbes 2% kuni umbes 5% lagundavat ainet ja eelistatult umbes 2%, umbes 3%, umbes 4% või umbes 5% mass/mass. Koostised sisaldavad eelistatult umbes 3% lagundavat ainet.

Üks käesoleva leiutise teostus hõlmab farmatseutilisi tablette, kus tabletid on formuleeritud lagundava aine või lagundavate ainetega, mis on põhimõtteliselt veevabad.

- 5 *In vivo* manustamisel omab iga farmatseutiline ühend terapeutiliste ravimi tasemete alusel unikaalset mõju. Lisaks seostatakse farmatseutilisi toimeaineid sageli soovimatute kõrvaltoimetega, mille näideteks on toksilisus (näiteks genotoksilisus või teratogeensus) ja soovimatud füüsikalised või füsioloogilised sümptomid. Lisaks ravimi keemiliste omaduste tasakaalustamisele abiainete omaduste abil, tuleb ravim manustada määratletud koguses, millest piisab soovitud terapeutilise ravimi taseme
- 10 võimaldamiseks, kuid mis on väiksem kui kogus, mis tekitab soovimatu kõrvaltoime profiili või mis jääb konkreetse ravimi terapeutilise akna piiridesse. Üks käesoleva leiutise teostus on suunatud ühendi A manustamisele koguses, millest piisab soovitud terapeutilise toime ja sobiva kõrvaltoimete profiili saavutamiseks.

Annuse suurus

- 15 Loommudeleid kasutades sooritati mitmed N-{3-[3-tsüklopropüül-5-(2-fluoro-4-jodofenüülamino)-6,8-dimetüül-2,4,7-triokso-3,4,6,7-tetrahüdro-2H-pürido[4,3-d]pürimidiin-1-üül]fenüül}atseetamiidi kasutavad katsed eesmärgiga määrata annuse vahemikud inimkatseteks. Loomudelid hõlmasid alljärgnevat.

Farmakokineetika ja metabolism loomades

- 20 N-{3-[3-tsüklopropüül-5-(2-fluoro-4-jodofenüülamino)-6,8-dimetüül-2,4,7-triokso-3,4,6,7-tetrahüdro-2H-pürido[4,3-d]pürimidiin-1-üül]fenüül}atseetamiidi ja selle solvaatide, k.a dimetüülsulfoksidi solvaadi (tähistatud siin loomudelite või inimeste kliiniliste katsete juures kasutatuna kokkuvõetult kui „ühend“) farmakokineetikat, absorptsiooni, levikut, metabolismi ja kadumist uuriti mitme *in vitro* katse ja *in vivo*
- 25 suukaudse (sundsöötmisega) manustamisega katses ja IV uuringutes Balb/c hiirte, Sprague Dawley rottide (juhul kui ei ole teisiti näidatud), hagijate ja makaakidega, kasutades märgistamata ja [14C]-märgistatud ühendit. Nende uuringute loetelu koos järgnevalt inimestega saadud kliiniliste katsetega on avaldatud alljärgnevas tabelis 1.
- 30 *In vivo* uuringute jaoks kasutati erinevaid koostisi. Suukaudseks manustamiseks manustati lahused või suspensioonid. Lisaks kasutasid mõned farmakokineetilised ja toksilisuse uuringud mikroniseeritud ühendit, k.a 13 nädalat kestvad toksilisuse uuringud rottide ja koertega.

Tabel 1. Farmakokineetiliste ja materjali metabolismi uuringud „ühendiga“

Uuringu tüüp	Manustamisviis	Annus (mg/kg) [mg/m ²]	Vorm	Liigid	Nr/rühmas
Üks annus					
Annuse suurenemine	IV või suukaudne	0,3 kuni 3	A/B/H ^{SOL}	Hiir	3F
	IV või suukaudne	0,3 kuni 10	A/B/H ^{SOL}	Rott	3M
	IV või suukaudne	0,3	A/B/H ^{SOL}	Koer	3M
	IV või suukaudne	0,3	B	Ahv	3M
	Suukaudne	3, 10, 30, 100 [24, 80, 240, 800]	H ^{SOL}	Rott	3M
Annuse suurenemine	Suukaudne	0,013 kuni 3 [0,25 kuni 60]	B	Koer	1M/1F
Korduva annuse toksikokineetika					
kuni 13 nädalat	Suukaudne	[0,125 kuni 24]	B	Rott	Kuni 18 M/F
kuni 13 nädalat	Suukaudne	[0,1510]	B	Koer	Kuni 6M/6F
Levik					

Plasma proteiini sidumine	In vitro	5 µM	A	Mittekliinilised liigid Inimene	NA
Vererakkude sidumine		0,5, 5 µg/ml			
Pgp substraat ja passiivne läbistavus	In vitro	kuni 5 µM	B/[¹⁴ C]B	Inimene	NA
Pgp/OATP1B1/1B3 inhibeerimine	In vitro	kuni 50 µM	B	Inimene	NA
BCRP substraat; passiivne läbistavus ja inhibeerimine	In vitro	kuni 100 µM	[¹⁴ C]B/B	Inimene	NA
Läbistavus MDCKII-MDR1 korral	In vitro	0,115 kuni 11,5 µM	B	Inimene	NA
QWBA	Suukaudne	1 [8]	[¹⁴ C]B	Rott	7M
Vere, plasma ja maksa kontsentratsioonid	Suukaudne	1 [8]	[¹⁴ C]B	Rott	15M/15F
Vere ja plasma kontsentratsioonid	Suukaudne	0,5 [10]	[¹⁴ C]B	Koer	3M/3F
Metabolism					
Stabiilsus inimese veres	In vitro	5 µg/ml	B	Inimene	NA

Olemuslik kadumine	In vitro	kuni 10 μ M	A või B	Mittekliinilised liigid, Inimene	NA
Metaboolne stabiilsus ja profiilistamine					
Oksüdatiivne metabolism	In vitro	5 μ M	[¹⁴ C]B	Inimene	NA
Oksüdatiivne bioaktiveerimine	In vitro	10 μ M	[¹⁴ C]B	Inimene	NA
Metabolism maksas	In vitro	12,5 μ M	[¹⁴ C]B	Mittekliinilised liigid, Inimene	NA
Metabolism maksas (IPRL)	In situ	30	[¹⁴ C]B	Rott	5
CYP inhibeerimine (3 sooritatud katset)	In vitro	0,01 kuni 50 μ M	A või B	Inimene	NA
PXR aktiveerimine	In vitro	0,0002 kuni 10 μ M	B	Rott ja inimene	NA
CYP induksioon	In vitro	0,01 kuni 10 μ M	B	Inimene	3
CYP induksioon	Suukaudne	0,1, 0,3, 1 [0,8, 2,4, 8]	B	Rott	4M
Ekskretsioon					
Kõrvaldamine	Suukaudne	1 [8]	[¹⁴ C]B	Rott	3M/3F 3M (BDC)
Kõrvaldamine	Suukaudne	0,5 [10]	[¹⁴ C]B	Koer	3M/3F

A = ühend (lähtevorm); B = ühend (dimetüülsulfoksiidi solvaat); H = ühend (äädikhappe solvaat); [^{14}C] = [^{14}C]-märgistatud ühend (DMSO solvaat); BCRP = rinnavähi resistentne proteiin; BDC = kanüülitud sapiteed; CYP = tsütokroom P450; HEK = inimese embrüo neerurakud; IV = intravenoosne; I = isane; E = emane; NA = ei ole kasutatav; MDCKII-MDR1 = Madin-Darby koera neerurakkude tüüp II - mitme ravimi resistentsus 1; OATP = orgaanilist aniooni transportiv polüpeptiid; Pgp = P-glükoproteiin; PXR = pregnaan X retseptor; QWBA = kvantitatiivne täiskeha autoradiograafia; SOL = lahuse koostis.

Not - MÄRKUS: Suukaudsed annused manustati sundsöötmisega (kasutades juhul, kui ei ole teisiti näidatud, suspensiooni koostisi).

Korduva annuse farmakokineetika ja toksikoloogia

Tabelis 2 on kujutatud võrdlevat süsteemset kontakti (AUC_{0-t} ja C_{max}) 13 nädalat kestvate uuringute jaoks rottides ja koertes. Enne katseid sooritati annuste vahemike uuringud rottides kuni 1 mg/kg/päevas annustega 14 päeva jooksul ja koertes 5 annustega kuni 0,5 mg/kg/päevas (või 10 mg/m²/päevas) 10 päeva jooksul.

Tabel 2. Keskmise süsteemse kontakti võrdlev hindamine pärast ühendi suukaudset manustamist rottidele, koertele ja inimestele

Liigid (kestus)	Annus (mg/m ² /päevas)	Sugu	C _{max} (ng/ml)		AUC (ng.h/ml)	
			Katse lõpp	Looma-inimese suhe ^a	Katse lõpp	Looma-inimese suhe ^a
Rott (3 nädalat)	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
Rott (13 nädalat)	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	NC	NC	NC	NC
	1,0	M	NC	NC	NC	NC
Koer (3 nädalat)	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	NC	NC	NC	NC
Koer (13 nädalat)	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
Inimene	2 mg	M ja F	23,3	NA	360	NA

NA = ei ole kasutatav; NC = ei arvatud.

Märkus: Andmed on keskmised (n = 3), v.a vastavalt näidatule. **Rasvases** kirjas väärtused on maksimaalne talutud annus (MTD) või täheldamata kõrvaltoime tase (NOAEL) vastavalt näidatule.

a. Suhted on avaldatud keskmise inimese kontakti alusel 15. päeval 2 mg päevase annuse manustamisel.

a. Andmed saadi 2 rotilt.

b. Andmed saadi 5 koeralt.

c. Andmed saadi 4 koeralt.

d. Koertele, kes said 1,5 mg/m²/päevas, oli viimaseks manustamispäevaks päev 7.

e. Koerad said 0,6 mg/m²/päevas esimesed 11 kuni 12 päeva, sellele järgnes umbes 7 päeva kestev paus ja seejärel manustati ülejäänud katse vältel 0,45 mg/m²/päevas.

In vivo toksikoloogia uuringud sooritati Sprague Dawley rottide ja hagijatega suukaudset sundsöötmist kasutades (tabel 3). Uuringud sooritati ühendi DMSO solvaadiga, mis oli formuleeritud suspensioonina 1,5% hüdroksüpropüülmetüülselluloosis, 5% mannitoolis ja 0,2% naatriumlaurüülsulfaadis.

- 5 Kõikide toksikoloogia uuringute jaoks avaldatakse annused kehapiinna suhtes (mg/m^2). Mg/m^2 annuste teisendamiseks mg/kg jagatakse annus rottide korral 8 ja koerte korral 20.

Tabel 3. Ühendiga sooritatud toksikoloogia uuringud

Uuringu tüüp	Manustamisviis	Annus [mg/m^2]	Vorm	Liigid	Nr/rühmas
Üks annus					
Annuse suurenemine	Suukaudne	24, 80, 240, 800	H	Rott	3 M
Annuse suurenemine	Suukaudne	3, 10, 60	B	Koer	1 M/F
Kordusannus					
3 päeva	Suukaudne	2,4, 24, 240	H	Rott	5 M
14 päeva (4 sooritatud katset)	Suukaudne	0,8 kuni 24	H	Rott	Kuni 4 M/4F
3 nädalat	Suukaudne	0,125, 0,25, 0,5, 1	B	Rott	10 kuni 16 M/F
13 nädalat ^a	Suukaudne	M: 0,25, 0,5, 1,0 F: 0,125, 0,25, 0,5	B	Rott	12 kuni 18 M/F
10 päeva	Suukaudne	2,5, 5, 10	B	Koer	1 M/F

3 nädalat	Suukaudne	M: 0,5, 0,75, 1,5 F: 0,3, 0,4, 0,5	B	Koer	3 kuni 5 M/F
13 nädalat ^a	Suukaudne	0,15, 0,3, 0,6/0,45	B	Koer	4 kuni 6 M/F
Genotoksilisus					
Ames	In vitro	1,5 kuni 2500 µg/plaadi kohta	B	NA	NA
Hiire lümfoom	In vitro	5 kuni 150 µg/ml	B	NA	NA
Mikrotuum	Suukaudne	7,3, 14,4.	B	Rott	7M

B = ühend (dimetüülsulfoksiidi solvaat); H = ühend (äädikhappe solvaat); M = isane; F = emane; NA = ei ole kasutatav.

f. 13 nädalat kestav korduva annuse toksilisuse uuring ja järgnev 4 nädalat kestav taastumisperiood.

Loomudelites täheldatud tulemuste alusel sooritati annuse vahemiku uuringud ühe annuse ja mitme annusega inimese kliiniliste katsete jaoks.

Farmakokineetika, materjali metabolism ja farmakodünaamika inimestes

- 5 Esialgsed FK andmed saadi soliidtuumoritega patsientidelt pärast ühendi tablettide ühte ja korduvat suukaudset manustamist. Esimese inimestega sooritatud katse (EISK) annuse suurendamise osa hõlmas ühendi manustamist ühega kolmest peamisest manustamisrežiimist:

- QD manustamine näidatud annusega 21 päeva ja järgnev 7 päeva kestav manustamisvaba periood;
- Esmase annuse (LD) manustamine nii päeval 1 kui päeval 2 või ainult päeval 1 või päeval 2 ja järgnev pidev QD manustamine näidatud annusega; või
- Pideva QD annuse manustamine ilma esmase annuseta.

Ühe annuse farmakokineetika

Ühendi ühe annuse (päev 1) farmakokineetikat hinnati pärast ühendi tablettide suukaudset manustamist paastumistingimustes kestvas FTIH uuringus ja esialgseid tulemusi on kujutatud tabelis 4. Ühendi plasma kontsentratsioon kõigis patsientides ei olnud 24 tundi kestva perioodi vältel mõõdetav ja seda eriti patsientide korral, kellele manustati väikesed annused vahemikus 0,125-0,50 mg. Üldiselt olid AUC (0-24) ja C_{max} väärtused kuni 6 mg annusega proportsioonis, pärast 8 mg annusega proportsioonist madalamal ja pärast 10 mg annust annuse proportsioonist suuremad. Enamuste patsientide proovid võeti kuni 24 tundi pärast ühte annust ja poolestusaega ning AUC(0-lõpmatus) ei saadud arvutada. T_{max} mediaan jäi vahemikku 1,0 kuni 3,0 tundi. Kontakti keskmine varieeruvus (CV%) jäi C_{max} jaoks vahemikku 13% kuni 68% ja AUC(0-24) jaoks vahemikku 12% kuni 56% kõikide manustamisrežiimide korral.

Tabel 4. Esialgsed farmakokineetilised parameetrid pärast ühendi ühe annuse manustamist (päev 1)

Annus (mg)	N	AUC (0-24) (ng*hr/ml)	C_{max} (ng/ml)	T_{max} (h)	C₂₄ (ng/ml)
0,125	2 ^a	NA	0,62, 0	0,50, NA	0, 0
0,25	1 ^a	NA	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%)	23,2 (50%)	1,5	6,58 (41%)

		(96,7-320)	(6,91-37,2)	(1,05-8,08)	(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)

Lühendid: BQL = analüüsi määramispiirist madalam; NA = ei ole saadaval

Märkus: Farmakokineetilised parameetrid on loetletud indiviidide jaoks juhul, kui patsientide arv on ≤ 2 ; loetletud kui keskmine (CV%) ja vahemik, kui patsientide arv >2 ; T_{max} on avaldatud kui mediaan (vahemik); T_{1/2} ei ole näidatud, kuna terminaalset faasi ei saa määrata.

g. Patsiendid väikese annuse rühmades omasid piiratud proove (≤ 3 määratavat proovi) ja AUC ei ole avaldatud; üks patsient omas BQL-i kõikides proovides

h. Manustatud esmase annusena päeval 1

Mitme annuse farmakokineetika

Ühendi korduvate annuste (päev 15) farmakokineetikat hinnati pärast Ühendi tablettide suukaudset manustamist paastumistingimustes kestvas FTIH uuringus ja esialgseid tulemusi on kujutatud tabelis 5. Ühend kuhjus korduva igapäevase manustamise korral ja keskmiseks kuhjumise suhteks soovitud 2 mg QD päevase annuse korral oli 6,6. Keskmise AUC(0-tau) ja C_{max} väärtused päeval 15 suurenesid üldiselt annuse suurusega proportsioonis (s.t kahekordne annuse suurenemine põhjustas kahekordse kontakti suurenemise). Pika kadumisfaasi tõttu arvutati kuhjumise suhte põhjal umbes 5 päeva kestev efektiivne poolestusaeg (T_{1/2}, eff). Patsientide vaheline varieeruvus (CV%) jäi kõikide manustamisrežiimide korral C_{max} jaoks vahemikku 27% kuni 50% ja AUC(0-24) jaoks vahemikku 20% kuni 41%.

Tabel 5. Esialgsed farmakokineetilised parameetrid pärast Ühendi korduvate annuste manustamist (päev 15)

Annus (mg/kg)	N	AUC(0-24) (ng.h/ml)	C _{max} (ng/ml)	T _{max} (h)	C ₂₄ (ng/ml)	AR	T _{1/2} , eff (päevad)
------------------	---	------------------------	-----------------------------	-------------------------	----------------------------	----	------------------------------------

0,125	2	17,8, 14,6	1,21, 1,58	1,0, 1,5	0,66, 0,58	NA	NA
0,25	1	31,1	2,08	1,5	1,16	NA	NA
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

Lühendid: AR = akumulatsiooni suhe; NA = ei ole kasutatav; T1/2, eff = efektiivne poolestusaeg

Märkus: Farmakokineetilised parameetrid on loetletud indiviidide jaoks juhul, kui patsientide arv on ≤ 2; ja loetletud kui min-maks juhul, kui patsientide arv >2; Tmax on avaldatud kui mediaan (vahemik).

i. Sisaldab patsiente nii esmase annuse kui pideva manustamise režiimidel.

j. Patsient 1210 kõrvaldati analüüsist ravimi toime mahasurumise tõttu.

Täiendavad vereproovid võeti enne manustamist tsükli 1 päeval 15 ja täiendavate tsüklite päeval 1 osas 2 ja osas 3, et hinnata stabiilset faasi läbi ühendi tasemete määramise. Keskmised madalpunkti kontsentratsioonid pärast kuni 10 tsüklit kestnud korduvat manustamist olid vahemikus 10,0 kuni 18,9 ng/ml (pärast 2,0 mg päevas) ja 7,8 kuni 17,3 ng/ml pärast 2,5 mg. Keskmise (CV%) madalpunkti kontsentratsioon päeval 15 pärast 2,5 mg Ühendi korduvat manustamist oli 16,8 ng/ml (54%) ja see jäi vahemikku 0,68 kuni 49,0 ng/ml.

Pärast kõikide kättesaadavate andmete ülevaatamist valiti talutavuse, kontakti-vastuse suhte (farmakodünaamilised markerid tuumori biopsiates) ja kliinilise aktiivsuse alusel annuseks kord päevas 2 mg. Nõrgemaks annuseks valiti 0,5 mg, näiteks kasutamisel kombineeritult mõne muu anti-neoplastilise ühendiga või juhul, kui toksilisuse tõttu on vajalik annuse vähendamine.

Ravimi stabiilsus valguse käes

Ühendi A koostise väljatöötamise käigus leiti, et kahe lagunemissaaduse tasemed, mida täheldati $RRT = 0,81$ ja $RRT = 0,87$ juures (HPLC analüüsiga), ületasid ICH 0,5% piirangut määramata lisanditele otseses kontaktis ICH Q1B valgustingimustega.

Katte mõju valguse toimele

Katmata 0,5, 1 ja 2 mg tabletid viidi ICH valgusstabiilsuse määramise tingimustesse ja analüüsiti võrdlemiseks algsete lisandiandmete määramiseks. Tabelis 6 kujutatud andmed näitavad, et $RRT = 0,81$ ja $RRT = 0,87$ soovimatud lisandid ületavad tableti tuumades enne katmist 0,5%.

Uuritud katete koostised on avaldatud tabelis 7. Viie uuritud kattekoostise hulgast omas nõrgimat kaitset 1 mg annuse jaoks Opadry® White valge kate ja seda näitavad vaadeldud soovimatute lisandite tasemed, mis tunduvad sarnanevat katmata tablettide näitajatega. Analüüsiti kahte erinevat Opadry® Pink roosat ja Opadry® Yellow kollast koostist ja mõlemad võimaldasid piisavat kaitset valguse eest.

1 mg annusega saadud andmed näitasid, et nii Opadry® Pink roosa kui Yellow kollane võimaldasid piisavat kaitset valguse eest. See kaitse ei muutunud värvaine taseme alandamisel 4% juurest 2% juurde (mass/mass). Opadry® Pink roosa või Yellow kollasega katmisel demonstreerisid kõik kaetud tabletid head stabiilsust valguse käes ja seda isegi otsesel kontaktil valgusega (tabletid petri tassides).

Tabel 6. Tuuma (katmata) tablettide kontakt valgusega petri tassis

Tugevus (mg)	Soovimatud lisandid (% pindalast)		
	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

Tabel 7. Katete koostis

Komponent	Opadry koostis (% mass/mass)				
	White valge (OY-S-28876)	Pink roosa 1 (YS-1-14762-A)	Pink roosa 2 (03B140009)	Yellow kollane 1 (YS-1-12525-A)	Yellow kollane 2 (03B120006)
Hüpromelloos 3cP	--	29,50	--	32,58	--
Hüpromelloos 6cP	63,00	29,50	63,00	32,58	63,00
Titaandioksiid	30,00	31,04	29,00	21,79	28,00
Macrogol/PEG400	7,00	8,00	7,00	8,00	7,00
Polüsorbaat 80	--	1,00	--	1,00	--
Punane raudoksiid	--	0,96	1,00	--	--
Kollane raudoksiid	--	--	--	4,05	2,00

Tugevus (mg)	Kate	Soovimatud lisandid (% pindalast)		
		RRT=0,81	RRT=0,87	RRT=0,89
0,5	Valge	2,0	0,40	EM
	Kollane-2	0,94	0,08	EM
	Roosa-1	0,16	0,19	EM
	Roosa-2	0,14	0,16	<0,05
1	Valge	0,58	0,44	<0,05
	Kollane-1	0,10	0,13	EM
	Kollane-2	0,10	0,13	EM
	Roosa-2	0,07	0,06	ET
2	Roosa-1	0.09	<0.05	ET

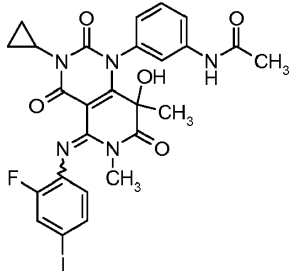
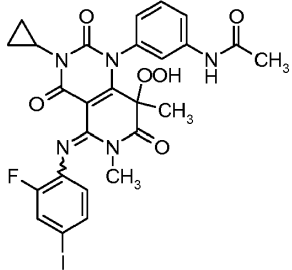
ET = ei tuvastatud.

Soovimatute lisandite iseloomustamine

Kuigi valgusstabiilsuse uuringutes vaadeldi kolme soovimatut lisandit, esinevad lisandid RRT = 0,81 ja RRT = 0,87 juures olulistel tasemetel, samas kui lisandi tase RRT = 0,89 on madalam kui ICH määramispiir. RRT = 0,81 ja RRT = 0,87 struktuurid määrati ning on avaldatud tabelis 9. Need on tähistatud siin vastavalt kui soovimatu lisand I ja soovimatu lisand II.

Tabel 9. Soovimatute lisandite struktuurid

Koodnimi	Struktuurvalem
----------	----------------

Soovimatu lisand I (RRT 0,81)	
Soovimatu lisand II (RRT 0,87)	
RRT 0,89	Struktuuri ei määratud

Arvestades tabelites 6, 7 ja 8 kujutatud tulemusi, tundub, et tableti katte värvus omab olulist rolli ühendi A kaitsmisel valguse põhjustatud lagunemise eest. Värvitud katted võivad takistada valguse tekitatud soovimatute lisandite moodustumist läbi kahjustava

5 lainepikkuse füüsikalise blokeerimise või läbi keemilise kaitse võimaldamise (oksüdeerivate radikaalide püüdmise).

Kuna nii roosa kui kollane Opadry® värvaine sisaldas raudoksiidi ja Opadry® valge seda ei sisaldanud, vaadeldakse, et raudoksiidi sisaldava värvainega kilekatted takistavad valguse põhjustatud soovimatute lisandite moodustumist ühendit A

10 sisaldavates tablettides.

Värvainet (mitte valgete) sisaldavate kilekatete ühe alternatiivina võib vahaga kaetud tabletid, valge ainega kaetud tabletid jms viia valguse eest kaitsvasse mullpakendisse või valguskindlasse pudelisse, mis võimaldab ravimi kaitsmist valguse eest.

Osakeste suurus

- 15 Ravimi materjali mikroniseerimise kasulikkus ja määratud lagundavate ainete kasutamine kontakti parandamiseks kinnitati eelkliinilise DMPK uuringuga. Eelkliiniliste kontaktandmete varieeruvus mikroniseerimata ravimimaterjali kasutamisel, mis oli suspendeeritud 0,5% metüülselluloosis („mikroniseerimata“ alljärgnevas tabelis 10), loeti sobimatuks (nii uuringutes kui uuringute vahel). Analüüsimiseks, kas kontakti

varieeruvus oli tingitud varieeruvusest annuse ühtsuses ning suspendeeritud tahkiste pindalas, sooritati katse suspensioonide, mis olid valmistatud mikroniseerimata ja mikroniseeritud ravimist ja koos või ilma täpsustatud lagundavate aineteta, füüsikalise stabiilsuse määramiseks. Selle katse tulemused näitasid, et suspensiooni annuse

5 piisava taastatavuse kindlustamiseks on vajalik mikroniseeritud ravimi kasutamine. Eelistatult kasutatakse mikroniseeritud ravimit koos täpsustatud lagundava aine või lagundavate ainetega. Suspensioon, mis oli valmistatud mikroniseerimata ravimist ja ilma täpsustatud lagundava aineteta, settis kiiresti ja selle osakese suurus suurenes.

Valmistati suspensioon, mis koosnes mikroniseeritud ravimist, mis oli suspendeeritud

10 kandeaines, mis omakorda koosnes 5% mannitoolist, 1,5% hüpromelloosist ja 0,2% naatriumlaaurüüsulfaadist („mikroniseeritud“ alljärgnevas tabelis 10). Valmistati kaks kontsentratsiooni: 26,9 mcg/ml ja 134,4 mcg/ml ning need manustati samal päeval. Kolmandal päeval manustati uuesti 134,4 mcg/ml suspensiooni koos värskelt valmistatud sarnase kontsentratsiooniga suspensiooniga. Tabelis 10 on võetud kokku

15 kontaktandmed (AUC) ja joonisel fig 1 on kujutatud eelkliiniliste uuringute tulemusi.

Tabel 10. Kontakt eelkliinilistes rottidega sooritatud katsetes

Preparaat		Kõveraallane pindala (ng x hr/ml) - keskmine (SH) või [vahemik] annus (mg/m ²)					
		1	3	5	10	20	30
mikroniseerimata ¹					102 [69-140]		
mikroniseerimata ¹					311 [296-333]	1081 [576-1352]	505 [397-628]
mikroniseeritud C ²	Päev 1	140 (14)		1712 (158)			
	Päev 3			1646 (403)			
	Päev 3 NB			1888 (340)			

NB = uus suspensiooni partii.

1. Mikroniseerimata ravim, mis on suspendeeritud 0,5% metüülselluloosis
2. Mikroniseeritud ravim, mis oli suspendeeritud 1,5% hüpromelloosis, 0,2% naatriumlaaurüülsulfaadis, 5% mannitoolis

5 Joonis fig 1. Ühendi A kontakti andmed eelkliinilistes uuringutes

Tabelis 10 ja joonisel fig 1 kujutatud andmed näitavad, et nii keskmine kontakt kui korratavus olid mikroniseeritud suspensiooni, mis oli valmistatud mikroniseeritud ravimist, kasutamisel oluliselt paranenud. Eelistatult on mikroniseeritud ravim koostises koos täpsustatud lagundava aine või täpsustatud lagundavate ainetega, mis on valitud eelistatult alljärgnevate hulgast: naatriumlaaurüülsulfaat, kolloidne ränidioksiid ja kroskarmelloosnaatrium.

15 „Mikroniseeritud“ tähistab siin kasutatuna tehnika tasemest teada olevat standardkasutust, kus ravimi osakesi töödeldakse näiteks jahvatamise, purustamise ja/või peenestamisega osakese suuruse oluliseks vähendamiseks võrreldes keemilise sünteesi käigus saadud suurusega. Siinseks kasutamiseks on vähemalt 50% osakestest eelistatult 30 mikroni suurused või väiksemad ja eelistatult on vähemalt 50% osakestest 10 mikroni suurused või väiksemad ja eelistatult on vähemalt 50% osakestest 5 mikroni suurused või väiksemad.

20 Alljärgnevalt on avaldatud üks sobiv osakese suuruse jaotumine leiutise ravimi osakeste jaoks.

X10: NLT 0,46 μm

X50: 1,0 - 4,2 μm

X90: NMT 10,6 μm

25 Avastati, et märggranuleerimine või tablettide valmistamistehnika, mille korral kasutatakse märkimisväärset vee kontsentratsiooni, ei sobi ühendi A tablettide valmistamiseks ja eriti tööstuslikus mastaabis, kuna pärast veega kontakti valmistamisprotsessi käigus võib ühend A muutuda ühendiks B, mille lahustumisvõime on oluliselt väiksem. Desolvaaditud ühendi B aktsepteeritava taseme määramiseks farmatseutilises ravimvormis ja sobivate valmistamistehnikate leidmiseks sooritati 30 katsed.

Desolvatsioon

DMSO sisaldus HPLC alusel

Tablettide, mis sisaldavad ühendit A, DMSO sisalduse määramiseks kasutati gradiendi elutsiooni HPLC meetodit. Tüüpilised kromatograafilised tingimused on võetud kokku

5 tabelis 11.

Tabel 11 - tüüpiline DMSO sisaldus, HPLC instrument/kromatograafilised tingimused.

Analüütilise kolonni detailid (tüüp, osakese suurus ja mõõtmed)	Atlantis T3, 250 x 4,6 mm, 5 µm (või kinnitatud alternatiiv)		
Kolonni temperatuur	40 °C		
Liikuv faas A	100% vett		
Liikuv faas B	100% atsetonitrili		
Voolu kiirus	1,0 ml/min		
Detektori lainepikkus	UV 195 nm juures		
Sisu ja lisandite analüüs			
Gradiendi profiil	Aeg (min)	%A	%B
	0,0	100	0
	6,0	100	0
	7,0	20	80
	10,0	20	80
	10,1	100	0
	30,0	100	0
Sisestatud maht	5 µl		
Andmete kogumise aeg/avaldamise aeg	10 min		
Tööaeg	30 minutit		

Stabiilsuse andmed 1 mg tablettide jaoks, mis sisaldavad ühendit A ja on valmistatud vastavalt näitele 2 ning puutuvad kokku nelja erineva hoiustamistingimusega (30 lugemist HDPE pudelis desikandiga) on avaldatud tabelis 12 ja joonisel fig 2.

Tabel 12

Hoiustamistingimus	Aeg (kuudes)	Test			
		Sisaldus (% taotletud määrgisest)	DMSO sisaldus (%) ühendist A)	% desolvatsio on (Arvutatud) *	Lahustumine (Vabanenud %) Keskmine (min- maks)
Täpsustus		90,0 - 110,0%	9,0 - 13,5	NMT 20%	Vastab USP-le Q = 75% 30. minutil.
Algne	0	99,1	11,3	0	95 (92 - 98)
25 °C/ 60% SN	3	98,8	11,0	2,65	97 (93 - 101)
	6	100,6	10,8	4,42	92 (90 - 95)
30 °C/ 75% SN	3	98,5	10,9	3,54	91 (85 - 98)
	6	99,9	10,6	6,19	95 (91 - 100)
40 °C/ 75% SN	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 (toatemperatuur)	1	99,3	10,3	8,85	94 (90 - 97)
	3	99,8	9,5	15,93	96 (93 - 100)

5

Desolvatsiooni % = $\frac{\text{algne DMSO sisaldus} - \text{DMSO sisaldus hetkeseisuga}}{\text{algne DMSO sisaldus}} \times 100$

Algne DMSO sisaldus

Joonis fig 2 - ühendit A sisaldavate 1 mg tablettide stabiilsusandmed

- Ekstrapoleeritud tulemused näitavad, et DMSO sisalduse alumine piir vastab umbes 20% desolvatsioonile. Algne DMSO sisaldus vastab umbes 0%. Eelistatult on algseks DMSO sisalduseks vähem kui umbes 2% desolvatsiooni, eelistatult vähem kui umbes 4% desolvatsiooni või eelistatumalt vähem kui umbes 8% desolvatsiooni. Eelistatult ei ole DMSO sisaldus vähem kui umbes 5% desolvatsiooni ekvivalent tableti hoiustamisaja jooksul ja eelistatult umbes 10% desolvatsiooni ekvivalent, eelistatumalt umbes 15% desolvatsiooni ekvivalent ja veelgi eelistatumalt umbes 20% desolvatsiooni ekvivalent. Selle tulemusel leiti, et sobivateks valmistamistehnikateks on kuiv otsepressimine ja kuivgranuleerimine.
- 10 Käesoleva leiutise tablettide vormis tahked suukaudsed farmatseutilised ravimvormid on tavaliselt kuni 1 grammi suurused ja eelistatult umbes 140 mg kuni umbes 175 mg suurused. Tahked ravimvormid sisaldavad ühendit A alljärgnevas koguses: 0,5 mg, 1 mg või 2 mg (ühendi B massi põhjal). Käesoleva leiutise tabletid võivad olla erineva kujuga, k.a ümmargused, muudetud ümmargused, rombikujulised, modifitseeritud kapslid, modifitseeritud ovaalid, ovaalsed ja kuusnurksed ning omada vastavalt valikule kallet.
- 15

Tabletid

- Abiainete konkreetsete tüüpide ja koguste ning kasutatavate tablettimistehnikate valik sõltub ühendi A ja abiainete täiendavatest omadustest, näiteks pressitavusest, voolavusest, osakese suurusest, ühilduvusest ja tihedusest. Tabletid võib valmistada tehnika tasemest teada olevate meetoditega, k.a otsepressimise ja kuivgranuleerimisega ning kasutatud abiainete tüüp varieerub sõltuvalt kasutatavast protsessist. On leitud, et kuiv otsepressimine on eriti sobiv suure tugevusega purunemiskindlate tablettide valmistamiseks, mis sisaldavad ühendi A suhteliselt väikeseid kontsentratsioone (näitkes vähem kui umbes 1,5% ja eelistatult vähem kui 1%) tööstuslikuks tootmiseks sobivas mastaabis. Sobivad käesoleva leiutise otse kuivpressitud tabletid sisaldavad kuivsegu, mis omakorda sisaldab ühendit A ja ühte või mitut täiteainet, sideainet ja lagundavat ainet, mis on segatud täiendava täiteaine, sideaine, lagundava aine ja/või lubrikandiga pressimisseguga moodustamiseks, mis pressitakse tablettide saamiseks.
- 20
- 25
- 30

Käesolev leiutis hõlmab samuti tableti vormis ravimkoostisi, mis on valmistatud eelistatult tööstuslikus mahus ja sisaldavad ühendit A ning tablett on valmistatud otse

kuivpressimise protsessiga lahjendi või lahjenditega, mis on põhimõtteliselt veevabad. Käesolev leiutis hõlmab samuti ravimkoostisi, mis sisaldavad kilekatet ja kilekate omakorda sisaldab värvitud pigmenti.

5 Käesolev leiutis hõlmab samuti ravimkoostisi, mis sisaldavad ühendit A ja kus tablett on valmistatud otse kuivpressimise protsessiga ja eelistatult tööstuslikus mastaabis, kasutades lahjendit või lahjendeid, mis on põhimõtteliselt veevabad ja ühendi A osakesed on mikroniseeritud.

10 Ühendi A mikroniseerimine võimendab bioloogilist kontakti läbi osakese eripinna suurendamise ja võimaldab piisavat sisu ühtsust väikese tugevusega tahke ravimvormi jaoks.

Lisaks parandab siin avaldatud surfaktandi kasutamine täiendavalt bioloogilist kontakti läbi mikroniseeritud ühendi A märgavuse suurendamise.

Ühes käesoleva leiutise teostuses sisaldavad leiutise tabletid lisaks:

- 15
- (i) umbes 0,3% kuni 1,5% ühendit A;
 - (ii) umbes 25% kuni umbes 89% lahjendit;
 - (iii) umbes 8% ja eelistatult kuni umbes 5% sideainet;
 - (iv) umbes 2% ja eelistatult kuni umbes 0,75% lubrikanti;
 - (v) 2% kuni umbes 8% ja eelistatult 3% lagundavat ainet;

20 Eelnevates teostustes on lahjendiks eelistatult mannitooli ja mikrokristalse tselluloosi kombinatsioon, sideaineks on eelistatult HMPC, lubrikandiks on eelistatult magneesiumstearaat ja lagundavaks aineks on eelistatult naatriumlaaurüülsulfaadi, kolloidse ränidioksiidi ja kroskarmelloosnaatriumi kombinatsioon.

25 Ühes käesoleva leiutise teostuses on tabletid kaetud kilekattega, mis on moodustunud kilekatte veepõhisest koostisest. Käesolevas leiutises kasutamiseks sobivad veepõhised kilekatte koostised sisaldavad kile moodustavat polümeeri, kandeainena vett ja vastavalt valikule ühte või rohkemat abiainet, mis on kilekatete valdkonnas teada. Eelistatult sisaldab kilekate värvunud pigmenti.

Eelistatult sisaldab värvunud pigment raudoksiidi.

30 Kile moodustav polümeer on valitud katte moodustamiseks, mille mehhaanilised omadused (näiteks mehhaaniline tugevus, elastsus) vastavad eelistatult kehtestatud

nõuetele nagu nõuetele, mis on vajalikud soovitud kasutuskeskkonna jaoks (näiteks lahustumisprofiil seedemahlades) ja/või kasutamise jaoks (näiteks lahuse viskoossus). Sobivate kile moodustavate polümeeride näideteks on tselluloosipõhised polümeerid (näiteks tsellulooseetrid nagu HPMC, HPC, MC, EC, HEC, CAP, naatriumetüütselluloossulfaat, karboksümetüütselluloos jne); polüvinüülpirrolidoon, tseiin ja akrüülised polümeerid (näiteks metakrüülhape/metakrüülhappe estri kopolümeerid nagu metakrüülhape/metakrülaadi kopolümeerid jne). Käesolevas leiutises on eelistatud tselluloosipõhised polümeerid ja eriti tsellulooseetrid ning täpsemalt HPMC ja HPC. Polümeerid on tavaliselt vee või orgaanilise lahusti põhistes lahustes või veepõhistes dispersioonides. Kuid polümeerid võivad olla ka kuivas vormis iseseisvalt või pulberjas segus muude komponentidega (näiteks plastifikaator ja/või värvaine), mis on muudetud kasutaja poolt läbi veepõhise kandeainega segamise lahuseks või dispersiooniks.

Veepõhine kilekatte koostis sisaldab täiendavalt kandeainena vett muudele komponentidele nende liikumise lihtsustamiseks tableti pinnale. Koostis võib sisaldada lisaks ühte või mitut vees lahustuvat lahustit nagu alkohole (näiteks metanooli, isopropanooli, propanooli) ja ketoone (näiteks atsetooni). Tehnika taseme tundja suudab määrata sobivad kandeaine komponendid hea interaktsiooni kindlustamiseks kilet moodustava polümeeri ja kandeaine vahel heade kile omaduste kindlustamiseks. Üldiselt on polümeeri - kandeaine interaktsioon mõeldud andma maksimaalse polümeeri ahela laienduse kilede saamiseks, millel on parim kinnitumistugevus ja seeläbi mehhaanilised omadused. Komponendid on valitud samuti hea kilet moodustava polümeeri ladestumise võimaldamiseks tableti pinnale nii, et saavutatud on ühtlane ja siduv kile.

Veepõhine kilekatte koostis võib sisaldada ühte või mitut tehnika tasemest teada olevat abiainet nagu plastifikaatoreid, värvaineid, kleepumise vähendajaid, sekundaarseid kile moodustavaid polümeere, voolu abistajaid, surfaktante (näiteks leviku lihtsustamiseks), maltodekstriini ja polüdekstriini.

Plastifikaatorid annavad kilele paindlikuse, mis võib vähendada kile mõranemist ja parandada adhesiooni tabletiga. Sobivad plastifikaatorid omavad üldiselt suurt ühilduvuse astet kile moodustava polümeeriga ja piisavat läbistamisvõimet nii, et kate omadused on üldiselt stabiilsed. Sobivate plastifikaatorite näideteks on glütseriin, propüleenglükool, polüetüleenglükoolid (molekulmass näiteks 200 kuni 20 000, k.a

Union Carbide tooted PEG 400, 4000, 6000, 8000 ja 20 000), glütseriintriatsetaat (ehk triatsetaan), atsetüülitud monoglütseriid, tsitraatestrid (näiteks trietüültsitraat, atsetüültrietüültsitraat, tributüültsitraat, atsetüültributüültsitraat), ftalaatestrid (näiteks dietüülftalaat), mineraalõli ja hüdrogeenitud glükoossiirup. Ühes käesoleva leiutise teostuses on plastifikaatoriks polüetüleenglükool, triatsetiin, propüleenglükool, glütseriin või nende segud.

Leiti, et ühend A oli tundlik valguse põhjustatud degradatsioon suhtes. Stabiilsuse parandamiseks on kasulik kilekate ja eelistatult värvunud kilekate.

Kilekatte koostis sisaldab tavaliselt umbes 5% kuni 25% ja eelistatult umbes 5% kuni umbes 20% katvaid tahkiseid kandeaines. Eelistatud teostustes sisaldavad tahkised umbes 25% kuni umbes 70% ja eelistatult umbes 60% kuni umbes 70% kile moodustavat polümeeri, umbes 5% kuni umbes 10% ja eelistatult umbes 6% kuni umbes 8% plastifikaatorit ja umbes 20% kuni umbes 35% pigменти ja värvainet (massi alusel). Eelistatud teostustes moodustab värvaine umbes 0,5% kuni 3% massist.

Mitmed sobivad veepõhised kilekatte koostised on müügil. Veepõhine kilekatte koostis võib olla lahuse või dispersiooni vormis. Alternatiivina võib koostis olla kuivas vormis, mille saab kombineerida enne tableti katmist tootjapoolseid juhiseid järgides kandeaine komponentidega. Eelistatult on kilekatte koostisteks koostised, mis on müügil ettevõttes Colorcon Inc. (West Point, PA, Ameerika Ühendriigid) kaubamärgina OPADRY ja OPADRY II (piiramatuteks näideteks on Opadry Pink roosa YS-1-14762-A või 03B140009, Opadry Yellow kollane YS-1-12525-A või 03B120006). Need koostised on saadaval kuivade kilekatte koostistena, mille saab lahjendada vahetult enne kasutamist veega.

Tabletid kaetakse samuti eelistatult ühtlase katte saavutamiseks ilma täketeta.

Tablettide katmiseks kaasneb tavaliselt kuiva tableti massi suurenemine umbes 2% kuni umbes 5% ja eelistatult umbes 2,5% kuni 4% võrra.

Katmata talbeti tuumad kaetakse veepõhise kilekattega, kasutades tehnika tasemest teada olevaid meetodeid ja müügil olevaid vahendeid (näiteks Thomas Accela-Cota, Vector Hi-Coater, Compu-Lab 36). Üldiselt hõlmab see protsess tavaliselt tablettide rullimist või trummeldamist pannil või tablettide suspendeerimist õhkpadjal (keevkihistamisalusel) ja vahelduvat või pidevat (eelistatult pidevat) kattekoostise atomiseeritud tilkade peene udu puhusatamist tablettidele ning tilgakesed märgavad,

levivad ja liituvad tablettide pinnal, moodustades siduva ja kleepuva kilekatte. Tablette kuumutatakse tavaliselt temperatuuril umbes 40 kuni 50 °C, eelistatult umbes 45 kuni 50 °C, näiteks õhuga, mille temperatuuriks on umbes 85 °C, eelistatult umbes 65 kuni 80 °C.

- 5 Leiutise tahked suukaudselt manustatavad ravimvormid võib manustada haigusfaasi ravimiseks või ennetamiseks terapeutiliselt efektiivsetes kogustes nii, nagu on kirjeldatud näiteks eespool mainitud rahvusvahelises patenditaotluses nr PCT/JP2005/011082 ja Ameerika Ühendriikide patendipublikatsioonis nr US 2006/0014768.
- 10 Käesolevas leiutises avaldatakse samuti vähi raviks mõeldud tahke suukaudselt manustatav farmatseutiline ravimvorm nagu leiutise tablett, mis sisaldab ühendit A ja farmatseutiliselt sobivat tugiainet.

Kõik siin kasutatud abiained on standardsed farmatseutilise astme abiained, mis on saadaval mitmelt tehnika taseme tundjale teada olevalt tootjalt.

Näited**Näited 1 kuni 3-** tableti valmistamine

Valmistati otse kuivpressitud tabletid, mis sisaldavad ühendit A ja tabeli 13 koostisained.

5 Tabel 13

Komponent	Tugevus (mg, ühendina B)		
	0,5	1	2
Ühend A, mikroniseeritud ¹	0,5635	1,127	2,254
Naatriumlaaurüülsulfaat	0,017	0,034	0,068
Kolloidne ränidioksiid	0,010	0,020	0,040
Mannitool	95,47	101,509	106,95
Mikrokristalne tselluloos	36,25	38,75	41,25
Hüpomelloos	7,25	7,75	8,25
Kroskarmelloos-naatrium	4,35	4,65	4,95
Magneesiumstearaat	1,09	1,16	1,24
Opadry Pink roosa YS-1-14762-A	NP	NP	4,95
Opadry Yellow kollane YS-1-12525-A	4,35	NP	NP
Opadry White valge OY-S-28876	NP	4,65	NP
Puhastatud vesi ²	-	-	-
Kogu tableti mass	149,35	159,65	169,95

Märkus:

1. Ühendi A kogus, mis on vajalik taotletud ühendi B koguse (vaba või solvaatimata ühend) saavutamiseks arvutatakse, kasutades molekulaarset teisendusfaktorit 0,8873 ühendi B (solvaatimata) ja ühendi A (DMSO solvaat) vaheliseks suhteks ning see põhineb analüüsi sertifikaadi puhtuse väärtusest. Mannitooli kogust reguleeritakse vastavalt.

2. Vesi eemaldatakse töötlemise käigus.

NP = ei leidu koostises

Segamine

5 Mikroniseeritud ravimiaine, naatriumlaurüülsulfaat, ränidioksiid, kroskarmelloosnaatirum, mikrokristalne tselluloos ja hüpomelloos sõelutakse (vajadusel) ja viiakse sobivasse punkersegistisse ning segatakse. Magneesiumstearaat sõelutakse vajadusel, viiakse punkersegistisse ja segatakse täiendava aja jooksul.

Pressimine

10 Lubrikanti sisaldav segu pressitakse pöörlevas tabletipressis iga tugevuse jaoks soovitud massi saavutamiseks (145 mg, 155 mg ja 165 mg vastavalt 0,5 mg, 1 mg ja 2 mg jaoks). Individuaalse massi variatsiooni, välimise, kõvaduse, paksuse, pudeduse ja lagunemisaja protsessi käigus vaatlemiseks võetakse pressitud tablettidest proove.

Kate

15 Tableti tuumad pihustatakse Opadry® Pink roosa YS-1-14762-A) (2 mg tugevus), Opadry® Yellow kollane YS-1-12525-A (0,5 mg tugevus) või Opadry® White valge OY-S-28876 (1 mg tugevus) veepõhiste suspensioonidega. Katmine jätkub, kuni saavutatud on umbes 3% soovitud massi suurenemine. Tabletid kuivatatakse seejärel ja nende mass pakitakse HDPE konteineritesse, millel on plastikvooder ja mis sisaldavad niiskust imevaid kotte, ja hoiustatakse pakendamiseni.

Patendinõudlus

1. Farmatseutiline tablett, mis sisaldab:

a) ravimit, milleks on N-{3-[3-tsüklopropüül-5-(2-fluoro-4-jodo-fenüülamino)-6,8-dimetüül-2,4,7-triokso-3,4,6,7-tetrahüdro-2H-pürido[4,3-d]pürimidiin-1-

5 üül]fenüül}atseetamiidi dimetüülsulfoksiidi solvaat, mis esineb alljärgnevate hulgast valitud koguses:

0,5 mg, 1 mg ja 2 mg N-{3-[3-tsüklopropüül-5-(2-fluoro-4-jodofenüülamino)-6,8-dimetüül-2,4,7-triokso-3,4,6,7-tetrahüdro-2H-pürido[4,3-d]pürimidiin-1-
üül]fenüül}atseetamiidi massist;

10 kus

b) tablett sisaldab 25% kuni 89% massist ühte või mitut abiainet ja abiained sisaldavad umbes 5% massist või vähem vett; ja

c) solvaatimata ravimi kogus ei ületa umbes 20%; ja

d) ravimi osakesed on mikroniseeritud.

15 2. Farmatseutiline tablett vastavalt nõudluspunktile 1, kus N-{3-[3-tsüklopropüül-5-(2-fluoro-4-jodo-fenüülamino)-6,8-dimetüül-2,4,7-triokso-3,4,6,7-tetrahüdro-2H-pürido[4,3-d]pürimidiin-1-üül]fenüül}atseetamiidi dimetüülsulfoksiidi solvaat esineb koguses, mis on valitud 0,5 mg ja 2 mg (massist) N-{3-[3-tsüklopropüül-5-(2-fluoro-4-jodo-fenüülamino)-6,8-dimetüül-2,4,7-triokso-3,4,6,7-tetrahüdro-2H-pürido[4,3-
20 d]pürimidiin-1-üül]fenüül}atseetamiidi.

3. Farmatseutiline tablett vastavalt nõudluspunktile 1 või 2, kus lahustamata ravimi kogus ei ületa umbes 15%.

4. Farmatseutiline tablett vastavalt nõudluspunktile 1 või 2, kus lahustamata ravimi kogus ei ületa umbes 10%.

25 5. Farmatseutiline tablett vastavalt nõudluspunktile 1 või 2, kus lahustamata ravimi kogus ei ületa umbes 5%.

6. Farmatseutiline tablett vastavalt nõudluspunktile 1 või 2, kus lahustamata ravimi kogus ei ületa umbes 2%.

7. Farmatseutiline tablett vastavalt mis tahes eelnevale nõudluspunktile, kus vähemalt 50% ravimi osakeste osakese suuruseks on 30 mikronit või vähem.
8. Farmatseutiline tablett vastavalt mis tahes eelnevale nõudluspunktile, kus vähemalt 50% ravimi osakeste osakese suuruseks on 5 mikronit või vähem.
- 5 9. Farmatseutiline tablett vastavalt mis tahes eelnevale nõudluspunktile, kus tablett sisaldab 25% kuni 89% massist ühte või mitut abiainet, mis on valitud alljärgnevate hulgast: mikrokristalne tselluloos, pulbristatud tselluloos, eelgeelistatud tärklis, tärklis, laktoos, Di-kaltsiumfosfaat, laktitool, mannitool, sorbitool ja maltodekstriin ning abiained sisaldavad umbes 5% või vähem massist vett.
- 10 10. Farmatseutiline tablett vastavalt mis tahes eelnevale nõudluspunktile, kus tablett on valmitatud skaalal, mis sobib vähemalt 50 000 tableti valmistamiseks.
11. Farmatseutiline tablett vastavalt mis tahes eelnevale nõudluspunktile, kus tablett on kilega kaetud.
12. Farmatseutiline tablett vastavalt mis tahes eelnevale nõudluspunktile, kus tablett
15 on kilega kaetud ja kilekate sisaldab värvainet.
13. Farmatseutiline tablett vastavalt mis tahes eelnevale nõudluspunktile, kus tablett on kilega kaetud ja kilekate sisaldab värvainet, mis omakorda sisaldab raudoksiidi.
14. Farmatseutiline tablett vastavalt mis tahes eelnevale nõudluspunktile, mida kasutatakse seda vajaval inimesel vähi ravimiseks.
- 20 15. Protsess farmatseutiliste tablettide valmistamiseks, mis sisaldavad ravimit, milleks on N-{3-[3-tsüklopropüül-5-(2-fluoro-4-jodo-fenüülamino)-6,8-dimetüül-2,4,7-triokso-3,4,6,7-tetrahydro-2H-pürido[4,3-d]pürimidiin-1-üül]fenüül}atseetamiidi dimetüülsulfoksiidi solvaat, mis esineb alljärgnevate hulgast valitud koguses: 0,5 mg, 1 mg ja 2 mg N-{3-[3-tsüklopropüül-5-(2-fluoro-4-jodofenüülamino)-6,8-dimetüül-2,4,7-
25 triokso-3,4,6,7-tetrahydro-2H-pürido[4,3-d]pürimidiin-1-üül]fenüül}atseetamiidi massi alusel, ja protsess sisaldab alljärgnevaid etappe:
- alljärgnevate segamine:
- N-{3-[3-tsüklopropüül-5-(2-fluoro-4-jodo-fenüülamino)-6,8-dimetüül-2,4,7-triokso-3,4,6,7-tetrahydro-2H-pürido[4,3-d]pürimidiin-1-üül]fenüül}atseetamiidi
30 dimetüülsulfoksiidi solvaat,

üks või mitu abiainet, kus abiained sisaldavad umbes 5% massist või vähem vett ja täiendavaid abiaineid,

segu moodustamiseks, ja

segu pressimine tablettideks;

5 eeldusel:

et iga tablett sisaldab N-{3-[3-tsüklopropüül-5-(2-fluoro-4-jodo-fenüülamino)-6,8-dimetüül-2,4,7-trio-3,4,6,7-tetrahydro-2H-pürido[4,3-d]pürimidiin-1-üül]fenüül}atseetamiidi dimetüüli sulfoksiidi solvaati alljärgnevate hulgast valitud koguses:

10 0,5 mg, 1 mg ja 2 mg N-{3-[3-tsüklopropüül-5-(2-fluoro-4-jodofenüülamino)-6,8-dimetüül-2,4,7-trio-3,4,6,7-tetrahydro-2H-pürido[4,3-d]pürimidiin-1-üül]fenüül}atseetamiidi massist;

iga tablett sisaldab 25% kuni 89% massist ühte või mitut abiainet ja abiained sisaldavad umbes 5% massist või vähem vett; ja lahustumata ravimi kogus ei ületa umbes 20%;

15 ja

ravimi osakesed on mikroniseeritud.

Ühendi A kontakt (AUC) eelkliinilistes katsetes

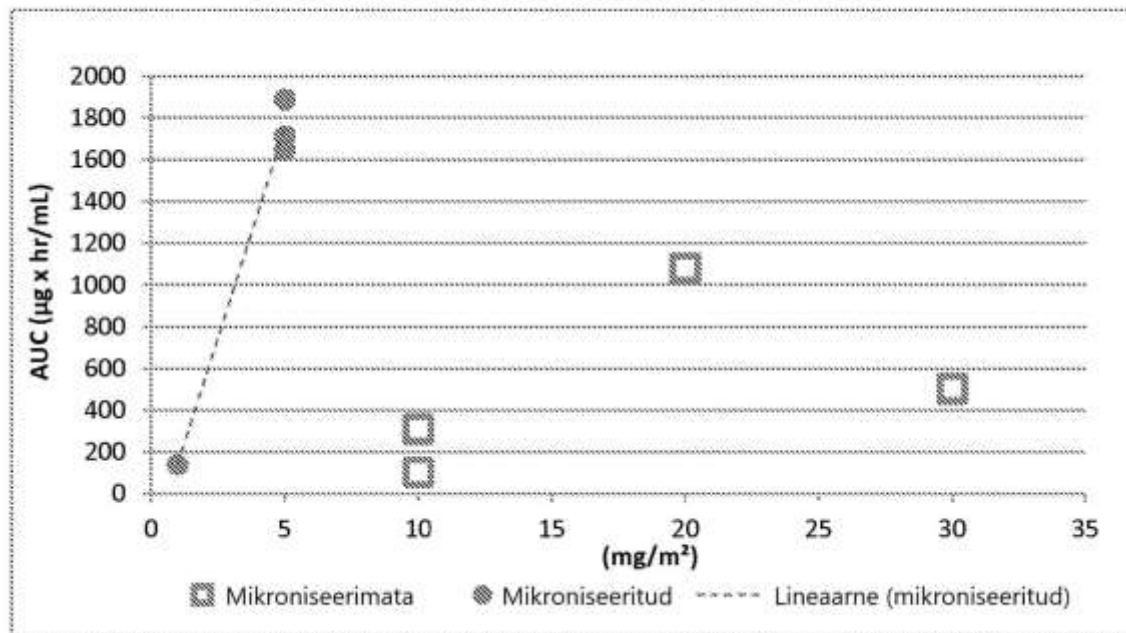


FIG 1

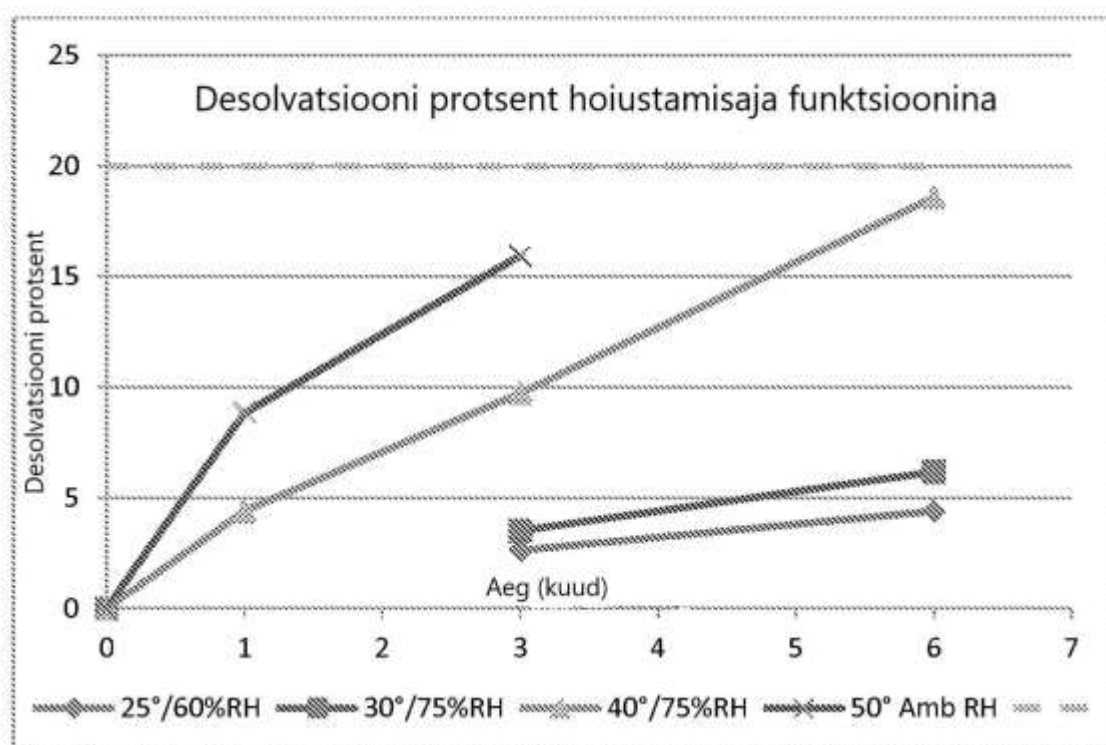


FIG 2