

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201491007** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2014.08.29

(51) Int. Cl. *A61K 9/14* (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2012.11.21

(54) **ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СОСТАВЫ**

(31) **61/563,229**

(32) **2011.11.23**

(33) **US**

(86) **PCT/US2012/066185**

(87) **WO 2013/078264 2013.05.30**

(71) Заявитель:
НОВАРТИС АГ (СН)

(72) Изобретатель:
**Верма Дайя, Кришнамахари Йогита,
Шэнь Сяохун, Ли Хэнчен (US), Ли
Пин (CN), Сингх Раджиндер, Тан
Лэйчу (US)**

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

(57) Данное изобретение относится к твердым лекарственным составам для перорального применения на основе (S)-метил(1-((4-(3-(5-хлор-2-фтор-3-(метилсульфонамид)фенил)-1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)амино)пропан-2-ил)карбамата (соединение А) и применению таких составов для лечения пролиферативных заболеваний, таких как заболевания, связанные с солидной опухолью.

201491007
A1

201491007

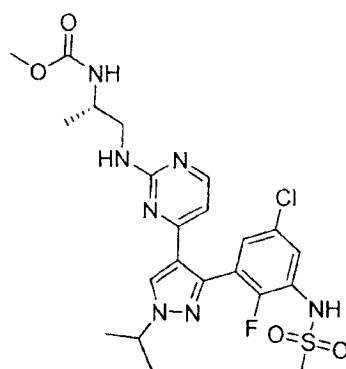
A1

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СОСТАВЫ

Уровень техники

Данное изобретение относится к твердым лекарственным составам для перорального применения на основе (S)-метил(1-((4-(3-(5-хлор-2-фтор-3-(метилсульфонамид)фенил)-1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)амино)пропан-2-ил)карбамата (соединение А) и применению таких составов для лечения пролиферативных заболеваний, таких как заболевания, связанные с солидной опухолью.

Соединение А имеет химическое строение:



Его изготовление и его использование в качестве ингибитора В-RAF для лечения пролиферативных заболеваний, таких как заболевания, связанные с солидной опухолью, например меланома и колоректальный рак, описаны в WO 2011/025927, который полностью включен в данный документ путем ссылки.

Соединение А представляет собой соединение II класса по BCS, имеющее слабую растворимость в воде при слабокислых и нейтральных значениях pH, что представляет собой проблему с точки зрения пероральной биодоступности и терапевтического эффекта. Соединение имеет характерные для слабого основания показатели растворимости и является хорошо растворимым при низких значениях pH, при этом растворимость начинает падать в районе pH 3,0 и сохраняет низкое значение на уровне собственной растворимости в области нейтральных значений pH. Как только соединение А покидает желудок, оно склонно к быстрому осаждению из раствора из-за резкого снижения растворимости при значениях

pH в кишечнике. Это в значительной степени снижает количество соединения А, доступного для абсорбции в кишечнике. Данное изобретение относится к перорально биодоступным лекарственным составам в виде твердых дисперсий на основе соединения А.

Краткое описание фигур

На фигуре 1 изображена кривая 2-стадийного растворения состава, описанного в примере 1.

На фигуре 2 показано 2-стадийное (при значении pH 2 в течение первых 60 минут и увеличении значения pH до 6,8 по истечении 60 минут) растворение составов, описанных в примерах 2-7.

На фигуре 3 изображена кривая растворения таблетированного состава, описанного в примере 8.

Подробное описание изобретения

Соединение А является соединением II класса по BCS, которое имеет характерные для слабого основания показатели растворимости: более высокая растворимость при низких значениях pH и ограниченная растворимость в области нейтральных значений pH. Терапевтические соединения с такими показателями растворимости, как правило, ставят перед учеными, разрабатывающими лекарственные препараты, трудную задачу при попытке изготовить составы для перорального применения, способные увеличить пероральную биодоступность терапевтического соединения. Подобные трудности при изготовлении твердых лекарственных форм соединения А для перорального применения преодолеваются, согласно данному изобретению, путем изготовления состава на основе указанного соединения в виде твердой дисперсии.

Твердые дисперсии представляют собой специальные лекарственные составы. Наиболее подходящим составом в виде твердой дисперсии является такой, который способствует увеличению растворимости и скорости растворения, а также поддерживает устойчивость лекарственного вещества в аморфном состоянии. В стандартных составах в виде твердой дисперсии лекарственное вещество равномерно распределено в твердой матрице, которая способствует растворению лекарственного

вещества в желудочно-кишечном тракте и поддерживает лекарственное вещество в аморфном состоянии с высокой энергией.

Фармацевтические твердые дисперсии изготавливаются согласно известным в данной области способам, например выпаривание растворителя, растирание и экструзия расплава.

Согласно данному изобретению, осуществляют приготовление внутренней фазы. Внутренняя фаза представляет собой твердую дисперсию, включающую в себя соединение А в подходящей полимерной матрице, которая состоит, например, из гидрофильного связующего вещества, поверхностно-активного вещества и при необходимости дополнительных вспомогательных веществ, которые известны в данной области, которую измельчают после приготовления с целью уменьшения размера частиц.

Перед таблетированием или инкапсулированием внутреннюю фазу предпочтительно объединяют с дополнительными вспомогательными веществами, которые в данном документе обобщенно называются внешней фазой. Одна или несколько добавок из числа подкисляющего вещества, наполнителя, разрыхлителя, вещества, препятствующего слеживанию и комкованию, и скользящего вещества, как правило, входят в состав внешней фазы.

Таким образом, данное изобретение относится к твердым лекарственным составам для перорального применения, которые включают в себя твердую дисперсию, включающую в себя соединение А.

В одном из вариантов осуществления данное изобретение является твердым лекарственным составом для перорального применения, который включает в себя:

(а) внутреннюю фазу, которая является твердой дисперсией, включающей в себя соединение А и

(b) внешнюю фазу, которая включает в себя дополнительные вспомогательные вещества.

Предпочтительно внутренняя фаза или более предпочтительно внешняя фаза содержит подкисляющее вещество.

Данное изобретение также относится к твердому лекарственному составу для перорального применения, который

включает:

(a) внутреннюю фазу, которая представляет собой твердую дисперсию, включающую соединение А, гидрофильное связующее вещество и поверхностно-активное вещество; и

(b) внешнюю фазу, которая включает дополнительные вспомогательные вещества.

В другом варианте осуществления данное изобретение является твердым лекарственным составом для перорального применения, который включает:

(a) внутреннюю фазу, которая представляет собой твердую дисперсию, включающую соединение А, гидрофильное связующее вещество, поверхностно-активное вещество, и

(b) внешнюю фазу, которая включает одну или несколько добавок из числа подкисляющего вещества, наполнителя, разрыхлителя, вещества, препятствующего слеживанию и комкованию, а также скользящего вещества.

Гидрофильное связующее вещество должно быть подходящим с точки зрения полной смешиваемости с соединением А и при растворении состава выступать в качестве ингибитора осаждения соединения А. Гидрофильные связующие вещества, подходящие для включения во внутреннюю фазу, включают коповидон, гидроксипропилметилцеллюлозу, поливинилпирролидон, гидроксипропилцеллюлозу, а также метакрилатный сополимер, полиэтиленоксид, НРМС ацетат-сукцинат, сложный эфир НРМС и фталевой кислоты. Коповидон является особенно подходящим в качестве гидрофильного связующего вещества. KOLLIDON VA64, который представляет собой сополимер 1-винил-2-пирролидона и винилацетата в соотношении 6:4 по массе и доступен для приобретения в BASF, является наиболее подходящим для использования в качестве гидрофильного связующего вещества во внутренней фазе.

Поверхностно-активное вещество должно быть подходящим для использования при экструзии из расплава с целью увеличения растворимости и растворения соединения А. В некоторых случаях поверхностно-активное вещество может способствовать снижению температуры процесса за счет своего пластицирующего действия.

Подходящие для включения во внутреннюю фазу поверхностно-активные вещества включают полуксамеры, такие как полуксамер 188, лаурилсульфат натрия, Твин 80, сорбит, полисорбат 20, полисорбат 80, витамин Е в виде TPGS, а также полиэтиленгликоль.

Дополнительные вспомогательные вещества, которые в некоторых случаях можно включить во внутреннюю фазу, включают подкисляющие вещества, а также пластификаторы.

В предпочтительном варианте осуществления внутренняя фаза или предпочтительно внешняя фаза включает в себя подкисляющее вещество для поддержания рН среды в области кислых значений. Подходящие подкисляющие вещества включают в себя органические кислоты, такие как лимонная кислота, янтарная кислота, малеиновая кислота, винная кислота, яблочная кислота и адипиновая кислота.

Подходящие наполнители, разрыхлители, вещества, препятствующие слеживанию и комкованию, и скользящие вещества известны специалисту в данной области.

Особенно подходящие наполнители включают лактозу, мальтодекстрин, манит, микрокристаллическую целлюлозу, пептизированный крахмал и сложные эфиры сахарозы.

Подходящие разрыхлители включают кросповидон, кроскармеллозу натрия, карбоксиметилкрахмал натрия, микрокристаллическую целлюлозу, а также пептизированный крахмал.

Подходящие вещества, препятствующие слеживанию и комкованию, включают в себя коллоидный диоксид кремния, тальк, стеарат магния и маннит.

Подходящие скользящие вещества включают стеарат магния, стеарат кальция, сложный моноэфир глицерина и стеариновой кислоты, гидрогенизированное касторовое масло, лаурилсульфат натрия, стеарилфумарат натрия, стеариновую кислоту, стеарат цинка, тальк, микрокристаллическую целлюлозу, а также сложные эфиры сахарозы.

В различных вариантах осуществления данного изобретения внутренняя фаза включает действующее вещество, гидрофильное

связующее вещество и поверхностно-активное вещество с различными диапазонами значений % вес/вес. Например, данная внутренняя фаза может включать 5-70% соединения А, 10-90% гидрофильного связующего вещества и 5-30% поверхностно-активного вещества, предпочтительно 5-50% соединения А, 30-80% гидрофильного связующего вещества и 5-30% поверхностно-активного вещества, более предпочтительно 5-40% соединения А, 50-80% гидрофильного связующего вещества и 5-20% поверхностно-активного вещества.

В различных вариантах осуществления данного изобретения внешняя фаза включает подкисляющее вещество, наполнитель, разрыхлитель, вещество, препятствующее слеживанию и комкованию, и скользящее вещество с различными диапазонами значений % вес/вес. Например, данная внешняя фаза может включать в себя 1-70% подкисляющего вещества, 20-70% наполнителя, 0-30% разрыхлителя, 0-10% вещества, препятствующего слеживанию и комкованию, и 0-10% скользящего вещества, предпочтительно 2-60% подкисляющего вещества, 30-70% наполнителя, 5-20% разрыхлителя, 0,5-5% вещества, препятствующего слеживанию и комкованию, и 0,5-5% скользящего вещества, более предпочтительно 10-40% подкисляющего вещества, 20-40% наполнителя, 1-15% разрыхлителя, 1-5% вещества, препятствующего слеживанию и комкованию, и 1-5% скользящего вещества.

В различных вариантах осуществления данного изобретения твердая лекарственная форма для перорального применения, например капсулы или таблетки, представляет собой смесь внутренней и внешней фаз в соотношении от 100:0 до 30:70, предпочтительно от 80:20 до 40:60, более предпочтительно от 75:25 до 50:50.

Стабилизация аморфной формы соединения А в составе, представляющем собой твердую дисперсию, увеличивает биодоступность, что связывают с более высокими скоростью растворения и кинетической растворимостью аморфной формы по сравнению с его кристаллической формой.

Когда соединение А находится в аморфной форме, увеличение кинетической растворимости и скорости растворения, так же как и

пероральной биодоступности, достигается за счет использования состава, представляющего собой твердую дисперсию.

В одном из вариантов осуществления данному изобретению придают форму капсулы, такой как твердая желатиновая капсула, или мягкая эластичная капсула. В соответствии с другим вариантом данное изобретение находится в форме таблетки или пилюли. Количество соединения А, присутствующего в таких твердых лекарственных составах для перорального применения, может иметь значение в интервалах 1-1500 мг, 2,5-800 мг или 5-400 мг, при этом предпочтительные примеры включают в себя 10 мг, 20 мг, 25 мг, 50 мг, 100 мг, 200 мг, 400 мг и 500 мг.

Твердые составы для перорального применения, относящиеся к данному изобретению, могут назначаться для лечения болезней, которые реагируют на ингибирование В-RAF, в частности болезней, отличительным признаком которых служит мутация в гене В-RAF, в частности меланомы и колоректального рака.

Таким образом, данное изобретение также относится к использованию описанных выше твердых лекарственных составов для перорального применения для изготовления препарата для лечения пролиферативного заболевания, особенно в том случае, когда пролиферативное заболевание является заболеванием, связанным с солидной опухолью, отличительным признаком которого является мутация в гене В-RAF, таким как меланома или колоректальный рак.

Данное изобретение также относится к способу лечения пролиферативного заболевания, который включает назначение нуждающемуся в лечении пациенту терапевтически эффективной дозы описанного в данном документе состава, в частности отличающемуся тем, что пролиферативное заболевание является заболеванием, связанным с солидной опухолью, отличительным признаком которого является мутация в гене В-RAF, таким как меланома или колоректальный рак.

Следующие примеры предназначены для пояснения, а не для ограничения изобретения.

Пример 1

Следующий состав приготовили при постоянной величине

загрузки лекарственного вещества, равной 15%, и придали ему форму капсул с дозировкой 10, 25, 50 мг и 100 мг.

Компонент	% вес./вес.
Внутренней фазы	
Соединение А	15
Коллидон VA64	45
Плюроник F 68	5
Внешней фазы	
Янтарная кислота	13
Целлюлоза МК GR	16
Кросповидон	5
Стеарат Mg	0,5
Аэросил	0,5
Итого	100

Компонент	Капсула 10 мг	Капсула 25 мг	Капсула 50 мг	Капсула 100 мг
Внутренняя фаза (мг)				
Соединение А	10,0	25,0	50,0	100,0
Коллидон VA64	29,9	74,8	150,0	300,0
Полоксамер 188 (Плюроник F 68)	3,3	8,4	16,7	33,3
Внешняя фаза (мг)				
Янтарная кислота	8,7	21,97	43,3	86,7
Микрокристаллическая целлюлоза	10,7	26,7	53,3	106,7
Кросповидон	3,3	8,4	16,7	33,3
Аэросил	0,3	0,9	1,7	3,3
Стеарат магния	0,3	0,9	1,7	3,3
Итого (мг)	66,6	166,5	333,4	666,6

Способ изготовления:

Первичная переработка сырья осуществлялась путем экструзии горячего расплава с применением 18 мм двухшнекового экструдера Ляйстриц, за которой следовало измельчение экструдатов, смешивание с внешней фазой и просеивание. После смешивания

смесь инкапсулировали в розовые твердые желатиновые капсулы с размерами 0 и 00 для дозировок лекарственного вещества, составляющих 50 и 100 мг соответственно. Пошаговый способ показан ниже:

Взвесить требуемое количество соединения А, Коллидона VA64 и Полоксамера 188.

Перемешать смесь из вышеуказанных компонентов.

Экструдировать полученную смесь через 18 мм двухшнековый экструдер Ляйстриц при скорости подачи, составляющей 1 кг/час, поддерживая температуру в экструдере от 50 до 160°C.

Измельчить экструдаты.

Добавить просеянные янтарную кислоту и микрокристаллическую целлюлозу.

Соединить и смешать измельченные экструдаты, янтарную кислоту и микрокристаллическую целлюлозу.

Добавить кросповидон и аэросил.

Перемешать полученную смесь.

Добавить предварительно просеянный стеарат магния.

Перемешать смесь.

Инкапсулирование с применением капсулятора H&K

Данные фармакокинетики (PK) в организме обезьяны для готовых капсул показывают подходящую для перорального назначения биодоступность при значении C_{max} , равном 11833 нг/мл, T_{max} через 4 часа и значении AUC, равном 32686 нг*ч/мл.

Данные порошкового рентгеноструктурного анализа (XRPD) свидетельствуют о физической стабильности состава в виде аморфной твердой дисперсии (отсутствуют признаки перехода лекарственного вещества в кристаллическую форму) при хранении в условиях ускоренного испытания на стабильность, представляющих собой 40°C/75% RH (относительная влажность), в течение 4 недель.

Исследования 2-стадийного растворения вне организма свидетельствуют об отсутствии изменений кинетических параметров растворения твердой дисперсии в промежутке между начальным моментом времени и моментом времени, соответствующим 4 неделям, в условиях ускоренного испытания на стабильность, что

свидетельствует об отсутствии изменений в физической стабильности твердой дисперсии.

Данный состав имеет температуру стеклования (T_g), равную 97°C , что выше рекомендуемой температуры хранения лекарства, которая составляет не выше 30°C , что служит доказательством физической стабильности при отсутствии перехода аморфного лекарственного вещества в плохорастворимое в воде кристаллическое лекарственное вещество.

Данный состав демонстрирует отличную химическую устойчивость при хранении в условиях ускоренного испытания на стабильность, представляющих собой $40^\circ\text{C}/75\% \text{ RH}$, при отсутствии признаков каких-либо продуктов разложения и 100% содержании соединения А относительно содержания до начала испытаний согласно результатам количественного анализа.

Пример 2

Следующий состав изготовили таким же способом, как и в случае, описанном в примере 1.

Компонент	% вес./вес.
Внутренняя фаза	
LGX818	17
PVP-K30	51
Сорбит	5
Внешняя фаза	
Янтарная кислота	9
Целлюлоза МК GR	12
Кросповидон	5
Стеарат Mg	0,5
Аэросил	0,5
Итого	100

Данный состав имеет температуру стеклования (T_g), равную 109°C , что служит доказательством физической стабильности при отсутствии перехода аморфного лекарственного вещества в плохорастворимое в воде кристаллическое лекарственное вещество.

Пример 3

В следующей таблице изложены результаты

фармакокинетического исследования на обезьянах для соединения А, на основе которого приготовили состав в виде микроэмульсии, при дозировке 50 мг/кг, а также для составов, описанных в примере 1 (твердая дисперсия 1) и примере 2 (твердая дисперсия 2) при дозировке 200 мг соединения А.

ID средства лечения	Участник	T _{max} (ч)	C _{max} (нг/мл)	AUC _{last} (нг*ч/мл)	T _{last} (ч)
Микроэмульсия (свежеприготовленная) 1	обезьяна 1	2	2510	21000	30
	обезьяна 2	4	3410	25400	30
	обезьяна 3	4	727	8820	30
	среднее значение	3,3	2216	18407	
	стандартное отклонение (SD)	1,2	1366	8589	
Твердая дисперсия_1 (коллидон) обнаружена рвота	обезьяна 1	4	9830	42377	30
	обезьяна 2	2	13500	35816	30
	обезьяна 3	2	10600	24626	30
	обезьяна 4	2	271	1037	8
	обезьяна 5	8	13400	27924	24
	среднее значение		11833	32686	
	стандартное отклонение (SD)		1894	7986	
Твердая дисперсия_2 (PVP-K30)	обезьяна 1	2	18100	43327	30
	обезьяна 2	2	13000	29756	30
	обезьяна 3	2	2220	5804	30
	обезьяна 4	1	14500	33177	30
	обезьяна 5	1	12900	21390	30
	среднее значение		12144	26691	
	стандартное отклонение (SD)		5933	14076	

Примеры 2-7

Следующие составы изготовили таким же способом, как и в

случае, описанном в примере 1, но с использованием одной фазы. Кривые растворения для составов представлены на фигуре 2.

Состав 2:

Компоненты	% вес./вес.
Соединение А	25,00
Витамин Е в виде TPGS	41,67
Полиэтиленгликоль 4000	26,33
Гидроксипропилметилцеллюлоза	5,00
Тальк	2,00

Состав 3:

Компоненты	% вес./вес.
Соединение А	25,00
Витамин Е в виде TPGS	41,67
Полиэтиленгликоль 4000	16,33
Гидроксипропилметилцеллюлоза	15,00
Тальк	2,00

Состав 4:

Компоненты	% вес./вес.
Соединение А	25,00
Витамин Е в виде TPGS	41,67
Полиэтиленгликоль 4000	5,92
Гидроксипропилметилцеллюлоза	15,00
Малеиновая кислота	5,41
Эудрагит L 100-55	5,00
Тальк	2,00

Состав 5:

Компоненты	% вес./вес.
Соединение А	25,00
Витамин Е в виде TPGS	41,67
Полиэтиленгликоль 4000	5,92
Гидроксипропилметилцеллюлоза	5,00
Малеиновая кислота	5,41
Эудрагит L 100-55	15,00
Тальк	2,00

Состав 6:

Компоненты	% вес./вес.
Соединение А	24,00
Витамин Е в виде TPGS	40,00
Гидроксипропилметилцеллюлоза	14,40
Малеиновая кислота	5,20
Эудрагит L 100-55	14,40
Тальк	2,00

Состав 7:

Компоненты	% вес./вес.
Соединение А	24,00
Витамин Е в виде TPGS	40,00
Полиэтиленгликоль 4000	1,20
Гидроксипропилметилцеллюлоза	14,40
Молочная кислота	4,00
Эудрагит L 100-55	14,40
Тальк	2,00

Пример 8

Следующий состав изготовили таким же способом, как и в случае, описанном в примере 1, но в форме таблеток. Кривая растворения состава в среде 0,1н HCl представлена на фигуре 3.

Состав 8:

Компонент	% вес./вес.
Внутренней фазы	
Соединение А	10,0
Коллидон VA64	30,1
Плюроник F 68	3,4
Внешней фазы	
Коллидон VA64	3,0
Целлюлоза МК GR	37,5
Кросповидон	15,0
Стеарат Mg	1,0
Итого	100

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Твердый лекарственный состав для перорального применения, который включает твердую дисперсию, включающую соединение А.

2. Твердый лекарственный состав для перорального применения по п. 1, который включает внутреннюю фазу, которая представляет собой твердую дисперсию, включающую соединение А, и внешнюю фазу, которая включает дополнительные вспомогательные вещества.

3. Твердый лекарственный состав для перорального применения по п. 2, в котором внутренняя фаза или внешняя фаза включает в себя подкисляющее вещество.

4. Твердый лекарственный состав для перорального применения по п. 2, который включает:

внутреннюю фазу, которая представляет собой твердую дисперсию, включающую соединение А, гидрофильное связующее вещество и поверхностно-активное вещество, и внешнюю фазу, которая включает дополнительные вспомогательные вещества.

5. Твердый лекарственный состав для перорального применения по п. 1, который включает:

внутреннюю фазу, которая представляет собой твердую дисперсию, включающую соединение А, гидрофильное связующее вещество и поверхностно-активное вещество, и внешнюю фазу, которая включает одну или несколько добавок из числа подкисляющего вещества, наполнителя, разрыхлителя, вещества, препятствующего слеживанию и комкованию, а также скользящего вещества.

6. Применение твердого лекарственного состава для перорального применения по п. 1 для изготовления лекарственного препарата для лечения пролиферативного заболевания.

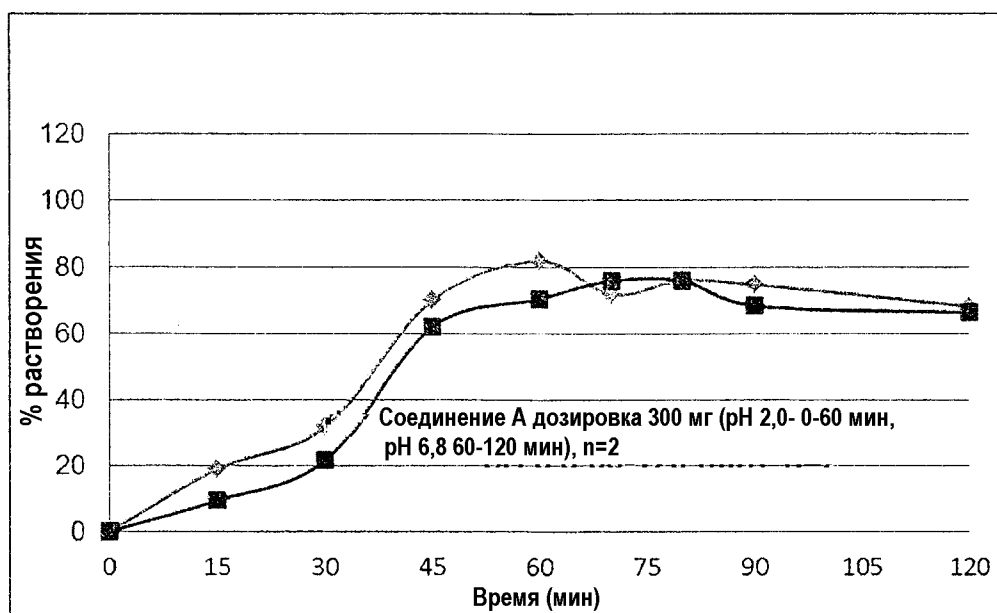
7. Способ лечения пролиферативного заболевания, который включает введение нуждающемуся в лечении пациенту терапевтически эффективной дозы состава по п. 1.

8. Применение твердого лекарственного состава для перорального применения по п. 1 для лечения заболевания, которое отвечает на ингибирование гена B-RAF.

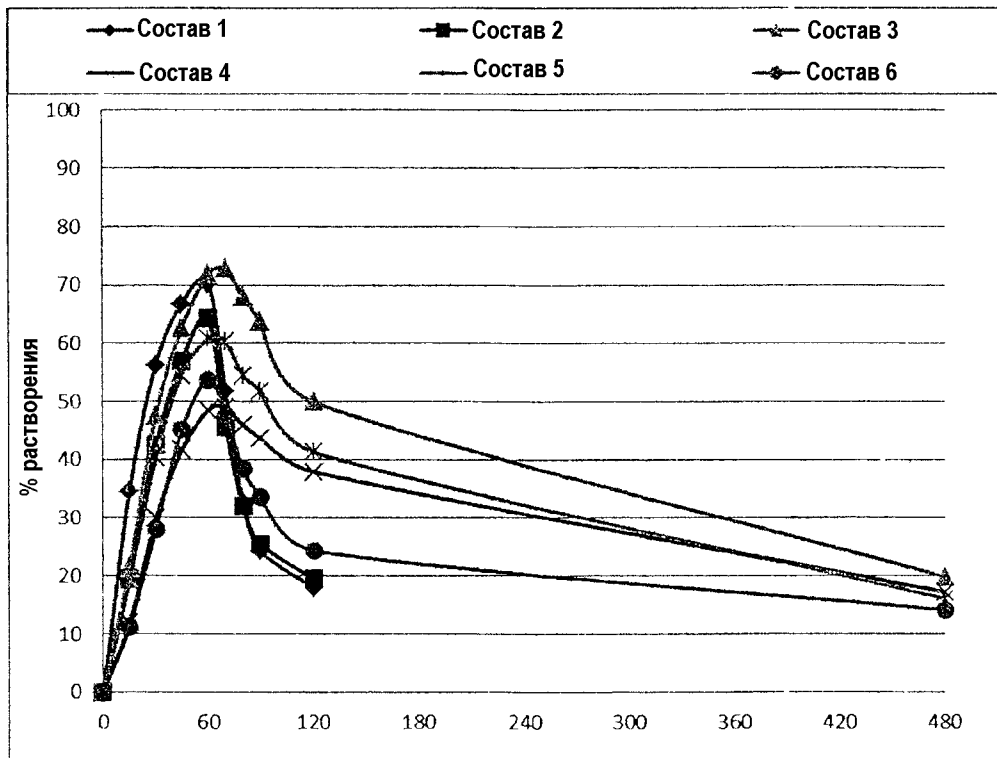
9. Применение по п. 8, где заболевание характеризуется мутацией в гене B-RAF.

10. Применение по п. 9, в котором заболевание представляет собой меланому или колоректальный рак.

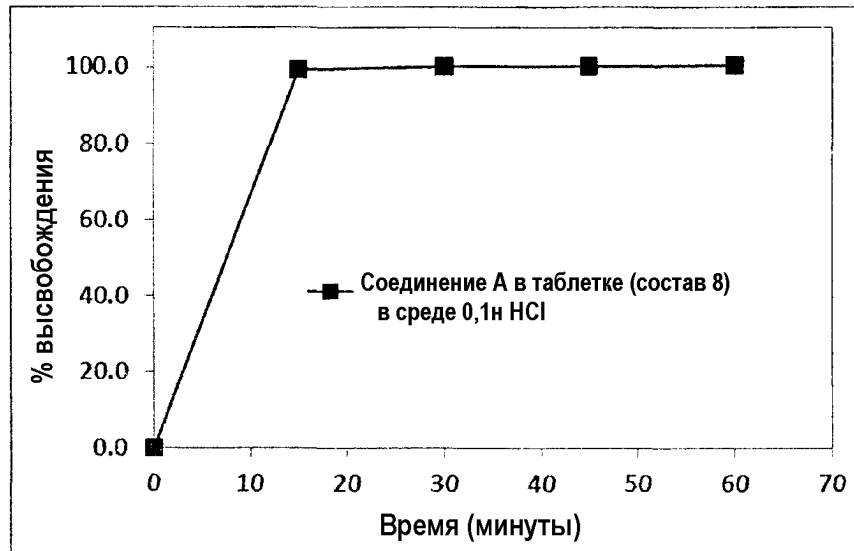
По доверенности



ФИГ.1



ФИГ.2



ФИГ.3