

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **025389**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2016.12.30

(21) Номер заявки
201491007

(22) Дата подачи заявки
2012.11.21

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

(54) ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СОСТАВЫ

(31) 61/563,229

(32) 2011.11.23

(33) US

(43) 2014.08.29

(86) PCT/US2012/066185

(87) WO 2013/078264 2013.05.30

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

(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)

(56) WO-A1-2011025927

DHIRENDRA K., LEWIS S., UDUPA N.,
ATIN K.: "Solid dispersions: A review", PAK J.
PHARM. SCI., vol. 22, no. 2, 30 April 2009
(2009-04-30), pages 234-246, XP002692483, abstract,
left-hand column, line 31 - right-hand column, line 2

(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.

B1

025389

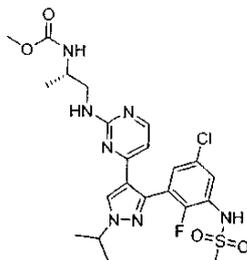
025389

B1

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)пириимидин-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 слабых 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 фиг. 1 изображена кривая 2-стадийного растворения состава, описанного в примере 1.

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

На фиг. 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
- (б) 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:

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

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

- (а) внутреннюю фазу, которая представляет собой твердую дисперсию, включающую соединение А, гидрофильное связующее вещество, поверхностно-активное вещество, и
- (б) 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 пластифицирующего действия.

Подходящие для включения во внутреннюю фазу поверхностно-активные вещества включают полксамеры, такие как полксамер 188, лаурилсульфат натрия, Твин 80, сорбит, полисорбат 20, полисорбат 80, витамин Е в виде ТPGS, 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 микросреды 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, 20, 25, 50, 100, 200, 400 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 отличающегося 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 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/ч, 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 Н&Н

Данные фармакокинетики (ПК) в организме обезьяны для готовых капсул показывают подходящую для перорального назначения биодоступность при значении C_{max} , равном 11833 нг/мл, T_{max} через 4 ч 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 плохо растворимое в воде кристаллическое лекарственное вещество.

Данный состав демонстрирует отличную химическую устойчивость при хранении в условиях ускоренного испытания на стабильность, представляющих собой 40°C/75% RH, при отсутствии признаков каких-либо продуктов разложения и 100% содержания 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 стандартное отклонение (SD) | 3,3 1,2 | 2216 1366 | 18407 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 стандартное отклонение (SD) | | 11833 1894 | 32686 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 стандартное отклонение (SD) | | 12144 5933 | 26691 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 фиг. 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 0,1 н HCl представлена на фиг. 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 внутреннюю фазу, которая представляет собой твердую дисперсию, включающую аморфный (S)-метил(1-((4-(3-(5-хлор-2-фтор-3-(метилсульфонамидо)фенил)-1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)амино)пропан-2-ил)карбамат (соединение А), гидрофильное связующее вещество и поверхностно-активное вещество, и

внешнюю фазу, которая включает подкисляющее вещество, наполнитель и смазывающее вещество.

2. Способ лечения пролиферативного заболевания, который включает введение нуждающемуся в лечении пациенту терапевтически эффективного количества состава по п.1.

3. Способ по п.2, в котором заболевание представляет собой меланому или колоректальный рак.

4. Способ по п.3, где заболевание характеризуется мутацией в гене B-RAF.

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

6. Твердый лекарственный состав по п.1, где внутренняя фаза включает от 5 до 40% (вес./вес.) аморфного (S)-метил(1-((4-(3-(5-хлор-2-фтор-3-(метилсульфонамидо)фенил)-1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)амино)пропан-2-ил)карбамата (соединение А), от 50 до 80% (вес./вес.) гидрофильного связующего вещества и от 5 до 20% (вес./вес.) поверхностно-активного вещества.

7. Твердый лекарственный состав по п.1, где гидрофильное связующее вещество выбрано из группы, состоящей из коповидона, гидроксипропилметилцеллюлозы, поливинилпирролидона, гидроксипропилцеллюлозы (НРМС), метакрилатного сополимера, полиэтиленоксида, ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы и фталата гидроксипропилцеллюлозы.

8. Твердый лекарственный состав по п.7, где гидрофильное связующее вещество представляет собой коповидон.

9. Твердый лекарственный состав по п.1, где поверхностно-активное вещество выбрано из группы, состоящей из полоксамеров, лаурилсульфата натрия, Твина 80, сорбита, полисорбата 20, полисорбата 80, витамина Е в виде ТPGS и полиэтиленгликоля.

10. Твердый лекарственный состав по п.9, где поверхностно-активное вещество представляет собой полоксамер.

11. Твердый лекарственный состав по п.10, где полоксамер представляет собой полоксамер 188.

12. Твердый лекарственный состав по п.1, где внешняя фаза включает от 10 до 40% (вес./вес.) подкисляющего вещества, от 1 до 15% (вес./вес.) разрыхлителя и от 1 до 5% (вес./вес.) смазывающего вещества, где внешняя фаза необязательно включает от 20 до 40% (вес./вес.) наполнителя и от 1 до 5% (вес./вес.) вещества, препятствующего слеживанию и комкованию.

13. Твердый лекарственный состав по п.1, где подкисляющее вещество выбрано из группы, состоящей из лимонной кислоты, янтарной кислоты, малеиновой кислоты, винной кислоты, яблочной кислоты и адипиновой кислоты.

14. Твердый лекарственный состав по п.13, где подкисляющее вещество представляет собой янтарную кислоту.

15. Твердый лекарственный состав по п.1, где наполнитель выбран из группы, состоящей из лактозы, мальтодекстрина, манита, микрокристаллической целлюлозы, пептизированного крахмала и сложных эфиров сахарозы.

16. Твердый лекарственный состав по п.15, где наполнитель представляет собой микрокристаллическую целлюлозу.

17. Твердый лекарственный состав по п.12, где разрыхлитель выбран из группы, состоящей из кроповидона, кроскармеллозы натрия, карбоксиметилкрахмала натрия, микрокристаллической целлюлозы

и пептизированного крахмала.

18. Твердый лекарственный состав по п.17, где разрыхлитель представляет собой кросповидон.

19. Твердый лекарственный состав по п.12, где вещество, препятствующее слеживанию и комкованию, выбрано из группы, состоящей из коллоидного диоксида кремния, талька, стеарата магния и маннита.

20. Твердый лекарственный состав по п.19, где вещество, препятствующее слеживанию и комкованию, представляет собой коллоидный диоксид кремния.

21. Твердый лекарственный состав по п.1, где смазывающее вещество выбрано из группы, состоящей из стеарата магния, стеарата кальция, моностеарата глицерина, гидрогенизированного касторового масла, лаурилсульфата натрия, стеарилфумарата натрия, стеариновой кислоты, стеарата цинка, талька, микрокристаллической целлюлозы и сложных эфиров сахарозы.

22. Твердый лекарственный состав по п.21, где скользящее вещество представляет собой стеарат магния.

23. Твердый лекарственный состав по п.1, включающий смесь внутренней и внешней фаз в соотношении от 80:20 до 40:60.

24. Твердый лекарственный состав по п.1, включающий 10, 25, 50 или 100 мг аморфного (S)-метил(1-((4-(3-(5-хлор-2-фтор-3-(метилсульфонамидо)фенил)-1-изопропил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)амино)пропан-2-ил)карбамата (соединение А).

25. Твердый лекарственный состав по п.24, где состав включает 15% (вес./вес.) аморфного (S)-метил(1-((4-(3-(5-хлор-2-фтор-3-(метилсульфонамидо)фенил)-1-изопропил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)амино)пропан-2-ил)карбамата (соединение А).

26. Твердый лекарственный состав для перорального применения, который включает внутреннюю фазу, которая представляет собой твердую дисперсию, включающую аморфный (S)-метил(1-((4-(3-(5-хлор-2-фтор-3-(метилсульфонамидо)фенил)-1-изопропил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)амино)пропан-2-ил)карбамат (соединение А), коповидон и полоксамер 188 или сорбит; и внешнюю фазу, которая включает янтарную кислоту, микрокристаллическую целлюлозу, кросповидон, коллоидный диоксид кремния и стеарат магния.

27. Твердый лекарственный состав по п.26, где внутренняя фаза включает от 5 до 40% (вес./вес.) аморфного (S)-метил(1-((4-(3-(5-хлор-2-фтор-3-(метилсульфонамидо)фенил)-1-изопропил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)амино)пропан-2-ил)карбамата (соединение А), от 50 до 80% (вес./вес.) коповидона и от 5 до 20% (вес./вес.) полоксамера 188 или сорбита.

28. Твердый лекарственный состав по п.27, где внешняя фаза включает от 2 до 60% (вес./вес.) янтарной кислоты, от 30 до 70% (вес./вес.) микрокристаллической целлюлозы, от 5 до 20% (вес./вес.) кросповидона, от 0,5 до 5% (вес./вес.) коллоидного диоксида кремния и от 0,5 до 5% (вес./вес.) стеарата магния.

29. Твердый лекарственный состав по п.26, включающий смесь внутренней и внешней фаз в соотношении от 80:20 до 40:60.

30. Твердый лекарственный состав по п.29, включающий смесь внутренней и внешней фаз в соотношении от 75:25 до 50:50.

31. Твердый лекарственный состав по п.26, включающий 10, 25, 50 или 100 мг аморфного (S)-метил(1-((4-(3-(5-хлор-2-фтор-3-(метилсульфонамидо)фенил)-1-изопропил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)амино)пропан-2-ил)карбамата (соединение А).

32. Твердый лекарственный состав по п.31, где состав включает 15% (вес./вес.) аморфного (S)-метил(1-((4-(3-(5-хлор-2-фтор-3-(метилсульфонамидо)фенил)-1-изопропил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)амино)пропан-2-ил)карбамата (соединение А).

33. Твердый лекарственный состав по п.26, где состав выбран из группы, состоящей из:

А)

| Компонент | % (вес/вес) |
|---|-------------|
| Внутренняя фаза | |
| Аморфный (S)-метил(1-((4-(3-(5-хлор-2-фтор-3-(метилсульфонамидо)фенил)-1-изопропил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)амино)пропан-2-ил)карбамат (соединение А) | 15 |
| Коповидон | 45 |
| Полоксамер 188 | 5 |
| Внешняя фаза | |
| Янтарная кислота | 13 |
| Микрокристаллическая целлюлоза | 16 |
| Кросповидон | 5 |
| Стеарат магния | 0,5 |
| Коллоидный диоксид кремния | 0,5 |
| Итого | 100 |

В)

| Компонент | % (вес/вес) |
|---|-------------|
| <u>Внутренняя фаза</u> | |
| Аморфный (S)-метил(1-((4-(3-(5-хлор-2-фтор-3-(метилсульфонамидо)фенил)-1-изопропил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)амино)пропан-2-ил)карбамат (соединение А) | 17 |
| PVP-K30 | 51 |
| Сорбит | 5 |
| <u>Внешняя фаза</u> | |
| Янтарная кислота | 9 |
| Микрокристаллическая целлюлоза | 12 |
| Кросповидон | 5 |
| Стеарат магния | 0,5 |
| Коллоидный диоксид кремния | 0,5 |
| Итого | 100 |

34. Твердый лекарственный состав по п.26, где состав выбран из группы, состоящей из:

| Компонент | Масса (мг) |
|---|------------|
| <u>Внутренняя фаза</u> | |
| Аморфный (S)-метил(1-((4-(3-(5-хлор-2-фтор-3-(метилсульфонамидо)фенил)-1-изопропил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)амино)пропан-2-ил)карбамат (соединение А) | 10,0 |
| Коповидон | 29,9 |
| Полоксамер 188 | 3,3 |
| <u>Внешняя фаза</u> | |
| Янтарная кислота | 8,7 |
| Микрокристаллическая целлюлоза | 10,7 |
| Кросповидон | 3,3 |
| Стеарат магния | 0,3 |
| Коллоидный диоксид кремния | 0,3 |
| Итого | 66,6 |
| Аморфный (S)-метил(1-((4-(3-(5-хлор-2-фтор-3-(метилсульфонамидо)фенил)-1-изопропил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)амино)пропан-2-ил)карбамат (соединение А) | 25,0 |
| Коповидон | 74,8 |
| Полоксамер 188 | 8,4 |
| <u>Внешняя фаза</u> | |
| Янтарная кислота | 21,7 |
| Микрокристаллическая целлюлоза | 26,7 |
| Кросповидон | 8,4 |
| Стеарат магния | 0,9 |
| Коллоидный диоксид кремния | 0,9 |
| Итого (мг) | 166,5 |
| Аморфный (S)-метил(1-((4-(3-(5-хлор-2-фтор-3-(метилсульфонамидо)фенил)-1-изопропил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)амино)пропан-2-ил)карбамат (соединение А) | 50,0 |
| Коповидон | 150,0 |
| Полоксамер 188 | 16,7 |
| <u>Внешняя фаза</u> | |
| Янтарная кислота | 43,3 |
| Микрокристаллическая целлюлоза | 53,3 |
| Кросповидон | 16,7 |
| Стеарат магния | 1,7 |
| Коллоидный диоксид кремния | 1,7 |
| Итого (мг) | 333,4 |

| Внутренняя фаза | |
|---|-------|
| Аморфный (S)-метил(1-((4-(3-(5-хлор-2-фтор-3-(метилсульфонамидо)фенил)-1-изопропил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)амино)пропан-2-ил)карбамат (соединение А) | 100,0 |
| Коповидон | 300,0 |
| Полоксамер 188 | 33,3 |
| Внешняя фаза | |
| Янтарная кислота | 86,7 |
| Микрокристаллическая целлюлоза | 106,7 |
| Кросповидон | 33,3 |
| Стеарат магния | 3,3 |
| Коллоидный диоксид кремния | 3,3 |
| Итого (мг) | 666,6 |

35. Твердый лекарственный состав по п.33, включающий смесь внутренней и внешней фаз в соотношении от 75:25 до 50:50.

36. Твердый лекарственный состав по п.33, изготовленный в виде капсулы или таблетки.

37. Твердый лекарственный состав по п.33, где состав изготовлен способом, включающим:

(i) смешивание смеси, включающей аморфный (S)-метил(1-((4-(3-(5-хлор-2-фтор-3-(метилсульфонамидо)фенил)-1-изопропил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)амино)пропан-2-ил)карбамат (соединение А), коповидон и полоксамер 188 или сорбит, с получением первой смеси;

(ii) экструдирование первой смеси с получением экструдата;

(iii) измельчение экструдата с получением измельченного экструдата;

(iv) смешивание измельченного экструдата по меньшей мере с одним из следующих компонентов: янтарная кислота, микрокристаллическая целлюлоза, кросповидон, коллоидный диоксид кремния и стеарат магния, с получением второй смеси;

(v) необязательное повторение стадии (iv) по мере необходимости, с получением третьей смеси, включающей янтарную кислоту, микрокристаллическую целлюлозу, кросповидон, коллоидный диоксид кремния и стеарат магния и измельченного экструдата; и

(vi) необязательное таблетирование или инкапсулирование третьей смеси.

38. Твердый лекарственный состав по п.33, где состав представляет собой состав (А) и достигает средней максимальной плазменной концентрации (C_{max}) аморфного (S)-метил(1-((4-(3-(5-хлор-2-фтор-3-(метилсульфонамидо)фенил)-1-изопропил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)амино)пропан-2-ил)карбамата (соединение А) через 4 ч после перорального введения.

39. Твердый лекарственный состав по п.33, где состав представляет собой состав (А), и достигает средней максимальной плазменной концентрации (C_{max}), равной 11,833 нг/мл, и обеспечивает создание средней площади под кривой зависимости плазменной концентрации от времени (AUC), равной 32,686 нг·ч/мл, при пероральном введении обезьянам при дозе аморфного (S)-метил(1-((4-(3-(5-хлор-2-фтор-3-(метилсульфонамидо)фенил)-1-изопропил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)амино)пропан-2-ил)карбамата (соединение А), равной 2000 мг.

40. Твердый лекарственный состав по п.33, где состав представляет собой состав (А) и достигает средней максимальной плазменной концентрации (C_{max}) аморфного (S)-метил(1-((4-(3-(5-хлор-2-фтор-3-(метилсульфонамидо)фенил)-1-изопропил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)амино)пропан-2-ил)карбамата (соединение А), которая приблизительно в четыре раза выше, чем средняя максимальная плазменная концентрация аморфного (S)-метил(1-((4-(3-(5-хлор-2-фтор-3-(метилсульфонамидо)фенил)-1-изопропил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)амино)пропан-2-ил)карбамата (соединение А), введенного в виде микроэмульсионного препарата при пероральном введении обезьянам, где доза аморфного (S)-метил(1-((4-(3-(5-хлор-2-фтор-3-(метилсульфонамидо)фенил)-1-изопропил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)амино)пропан-2-ил)карбамата (соединение А) в твердом лекарственном составе для перорального применения составляет 200 мг и доза аморфного (S)-метил(1-((4-(3-(5-хлор-2-фтор-3-(метилсульфонамидо)фенил)-1-изопропил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)амино)пропан-2-ил)карбамата (соединение А) в микроэмульсионном препарате составляет 50 мг/кг.

41. Твердый лекарственный состав по п.33, где состав обеспечивает создание средней площади под кривой зависимости плазменной концентрации от времени (AUC) аморфного (S)-метил(1-((4-(3-(5-хлор-2-фтор-3-(метилсульфонамидо)фенил)-1-изопропил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)амино)пропан-2-ил)карбамата (соединение А), которая выше, чем средняя площадь под кривой зависимости плазменной концентрации от времени (AUC), созданной аморфным (S)-метил(1-((4-(3-(5-хлор-2-фтор-3-(метилсульфонамидо)фенил)-1-изопропил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)амино)пропан-2-ил)карбаматом (соединение А), введенным в виде микроэмульсионного препарата при пероральном введении обезьянам, где доза аморфного (S)-метил(1-((4-(3-(5-хлор-2-фтор-3-(метилсульфонамидо)фенил)-1-изопропил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)амино)пропан-2-ил)карбамата (соединение А) в твердом

лекарственном составе для перорального применения составляет 200 мг и доза аморфного (S)-метил(1-((4-(3-(5-хлор-2-фтор-3-(метилсульфонамидо)фенил)-1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)амино)пропан-2-ил)карбамата (соединение А) в микроэмульсионном препарате составляет 50 мг/кг.

42. Твердый лекарственный состав по п.33, где состав сохраняет физическую стабильность в течение по меньшей 4 недель в условиях ускоренного испытания на стабильность при 40°C и относительной влажности 75%.

43. Твердый лекарственный состав по п.42, где состав представляет собой состав (А) и где исследования 2-стадийного растворения состава в условиях *in vitro* свидетельствуют об отсутствии изменений кинетических параметров растворения твердой дисперсии в промежутке между начальным моментом времени (неделя 0) и моментом времени, соответствующим четвертой недели в условиях ускоренного испытания на стабильность; и/или

состав не содержит кристаллической формы (S)-метил(1-((4-(3-(5-хлор-2-фтор-3-(метилсульфонамидо)фенил)-1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)амино)пропан-2-ил)карбамата (соединение А) при хранении в течение 4 недель в условиях ускоренного испытания на стабильность при 40°C и относительной влажности 75%; и/или

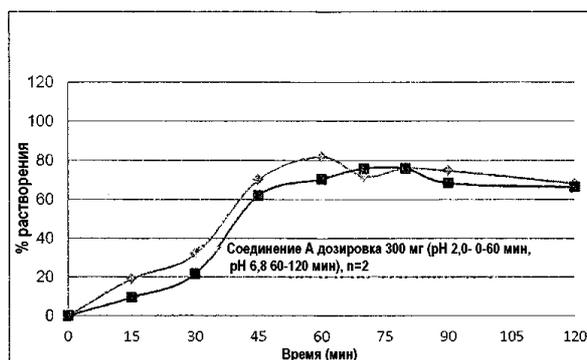
состав не содержит продуктов разложения и сохраняет 100% (S)-метил(1-((4-(3-(5-хлор-2-фтор-3-(метилсульфонамидо)фенил)-1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)амино)пропан-2-ил)карбамата (соединение А) при хранении в условиях ускоренного испытания на стабильность при 40°C и относительной влажности 75%.

44. Твердый лекарственный состав по п.33, где состав имеет температуру стеклования (T_g) от 97 до 109°C.

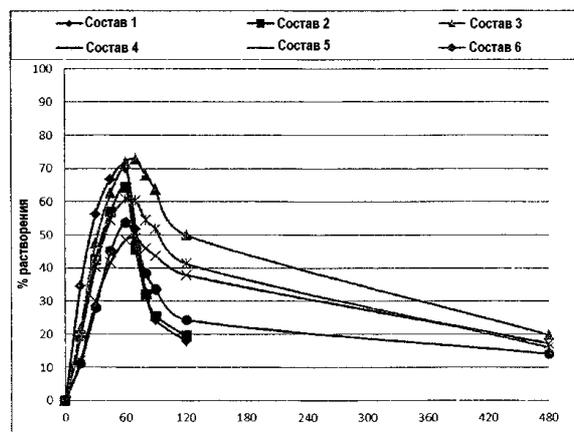
45. Способ лечения пролиферативного заболевания, который включает введение нуждающемуся в лечении пациенту терапевтически эффективного количества состава по п.33.

46. Способ по п.45, где пролиферативное заболевание представляет собой заболевание, связанное с солидной опухолью, характеризующееся мутацией в гене B-RAF.

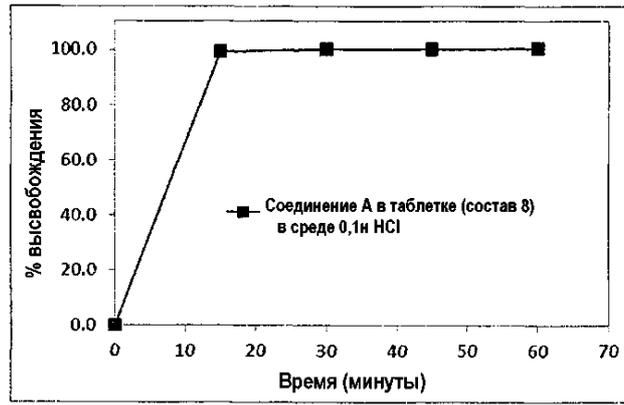
47. Способ по п.46, где пролиферативное заболевание представляет собой меланому или колоректальный рак.



Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3

