

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202192988** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.06.30

(22) Дата подачи заявки
2021.11.30

(51) Int. Cl. *A61K 9/70* (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
B82Y 5/00 (2006.01)

(54) КОМПОЗИТНЫЕ НАНОВОЛОКНА НА ОСНОВЕ N-(3-{[5-(4-ХЛОРФЕНИЛ)-1Н-ПИРРОЛО[2,3-*b*]ПИРИДИН-3-ИЛ]КАРБОНИЛ}-2,4-ДИФТОРФЕНИЛ)ПРОПАН-1-СУЛЬФОНАМИДА И ГИПРОМЕЛЛОЗЫ АЦЕТАТА СУКЦИНАТА, СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ НА ИХ ОСНОВЕ

(96) 2021000125 (RU) 2021.11.30

(71) Заявитель:
**ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ
ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ
"АКСЕЛЬФАРМ" (RU)**

(72) Изобретатель:
**Иванов Андрей Сергеевич, Скорняков
Юрий Владимирович, Торчинов
Георгий Юрьевич (RU)**

(74) Представитель:
Иванов А.С. (RU)

(57) Изобретение относится к области фармацевтики, а именно к композитным нановолокнам, содержащим N-(3-{[5-(4-хлорфенил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил]карбонил}-2,4-дифторфенил)пропан-1-сульфонамид (вемурафениб) и гипромеллозы ацетата сукцинат (НРМС-AS), способу их получения и фармацевтической композиции на их основе. Основной задачей изобретения является создание технического решения, лишенного недостатков известных аналогов. Одним из технических результатов является увеличение фазовой стабильности в условиях температурных флуктуаций. Композитные нановолокна содержат вемурафениб и НРМС-AS в массовом соотношении 3:7, характеризуются наличием первого острого дифракционного пика при $19,34 \pm 0,5$ градусах угла 2θ на порошковой дифрактограмме, полученной с использованием $Cu(K\alpha)$ -излучения, и средним диаметром волокон около 500 нм. Способ получения композитных нановолокон включает электроформование концентрированного раствора вемурафениба и НРМС-AS при соотношении указанных компонентов около 3:7 в смеси N,N-диметилацетамида и тетрагидрофурана, взятых в объемном соотношении около 9:1.

A1

202192988

202192988

A1

КОМПОЗИТНЫЕ НАНОВОЛОКНА НА ОСНОВЕ N-(3-{[5-(4-ХЛОРФЕНИЛ)-1Н-ПИРРОЛО[2,3-Ь]ПИРИДИН-3-ИЛ]КАРБОНИЛ}-2,4-ДИФТОРФЕНИЛ)ПРОПАН-1-СУЛЬФОНАМИДА И ГИПРОМЕЛЛОЗЫ АЦЕТАТА СУКЦИНАТА, СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ НА ИХ ОСНОВЕ

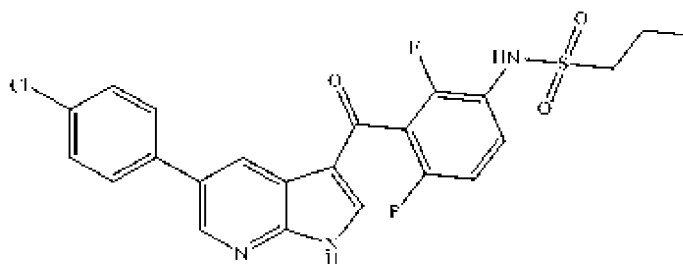
Описание изобретения

Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение относится к области фармацевтики, а именно, к композитным нановолокнам N-(3-{[5-(4-хлорфенил)-1Н-пирроло[2,3-Ь]пиридин-3-ил]карбонил}-2,4-дифторфенил)пропан-1-сульфонамида (вемурафениба) и гипромеллозы ацетата сукцината (НРМС-АС), способу их получения и фармацевтической композиции на их основе.

Предшествующий уровень техники

N-(3-{[5-(4-хлорфенил)-1Н-пирроло[2,3-Ь]пиридин-3-ил]карбонил}-2,4-дифторфенил)пропан-1-сульфонамид (МНН - вемурафениб, L01XE15, CAS 1029872-54-5) представляет собой органическое соединение, характеризующееся структурной формулой:



Брутто-формулой: C₃₈H₁₈ClF₂N₃O₃S

Молекулярной массой: 489,9.

Вемурафениб имеет температуру плавления около 272 °С, практически нерастворим в воде и относится к IV классу (низкая растворимость, низкая проницаемость) в соответствии с критериями биофармацевтической классификационной системы (БКС). Низкая растворимость в водных средах не позволяет использовать кристаллический вемурафениб в составе твердых лекарственных форм [N. Shah, *et al.* "Improved human bioavailability of vemurafenib, a practically insoluble drug, using an amorphous polymer-stabilized solid dispersion prepared by a solvent-controlled coprecipitation process". *J. Pharm. Sci.*, 2013, 102 (3), 967-981; DOI: 10.1002/jps.23425]. С целью увеличения растворимости и скорости растворения в ЖКТ вемурафениб применяют в форме аморфной дисперсии со стабилизирующим фармацевтически приемлемым полимером. Так, в коммерчески доступном препарате «Зелбораф» (Zelboraf) содержится

800 мг активной фармацевтической субстанции, представляющей собой ко-преципитат вемурафениба и НРМС-AS, содержащей 240 мг вемурафениба. Согласно Инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата ЛП-002271 от 06.03.18 «Зелбораф» применяется при неоперабельной или метастатической меланоме с BRAF V600 мутацией у взрослых пациентов, а также у взрослых пациентов с болезнью Эрдгейма-Честера с мутацией BRAF V600. Вемурафениб представляет собой ингибитор серин-треониновой киназы, кодируемой геном BRAF. В результате мутаций в гене BRAF, заменяющих аминокислоту валин на глутаминовую кислоту в позиции 600, происходит активация онкогенного белка BRAF и, как следствие, пролиферация клеток при отсутствии факторов роста. Согласно проведенным биохимическим исследованиям вемурафениб является мощным ингибитором BRAF-киназ с активирующими мутациями в кодоне 600. Данный ингибирующий эффект был подтвержден в ходе реакции фосфорилирования внеклеточной сигнал-регулирующей киназы и клеточной антипролиферации в доступных клеточных линиях меланомы, экспрессирующих ген BRAF с V600 мутациями.

Под ко-преципитатом (копреципитатом) вемурафениба с НРМС-AS понимают продукт, полученный совместным осаждением из раствора растворимого полимера НРМС-AS вместе с нерастворимым веществом (вемурафениб). Указанный продукт представляет собой твердую аморфную дисперсию. В литературе ко-преципитат иногда называют микроосажденным порошком (microprecipitated bulk powder, MBP), поскольку лекарственное вещество равномерно диспергировано (микроосаждено) в полимерной матрице.

Аморфные тела отличаются от кристаллических отсутствием дальнего порядка (более 2 нанометров) взаимного расположения молекул, а также четко определенной молекулярной конформации. Нередко аморфные тела обнаруживают так называемый средний порядок, проявляющийся в интервале от 0,5 до 2,0 нм. На наличие среднего порядка может указывать предпик или первый острый дифракционный пик (FSDP) в спектре рентгеновской дифракции [см. напр. S. Hong, D. Kim. «Medium-range order in amorphous ices revealed by persistent homology», *J. Phys.: Condens. Matter*, 2019, 31, 455403]. Некоторые вещества в аморфной форме склонны к спонтанной кристаллизации, другие же имеют тенденцию находиться только в аморфной форме.

Из уровня техники известны следующие примеры и способы получения аморфных со-дисперсий на основе вемурафениба. Так, в Евразийском патенте № 022924 В1 (МПК: C07D 471/04, A61P 35/00, A61K 31/437; опубл. 31.03.2016) указываются основные методы получения твердого молекулярного комплекса вемурафениба и ионного полимера, такие как распылительная сушка или лиофилизация, контролируемое растворителем осаждение,

контролируемое рН осаждение, процесс экструзии горячего расплава, процесс со сверхкритической жидкостью. В примерах 1, 20 вышеуказанного патента приведен способ получения твердого молекулярного комплекса на основе вемурафениба и НРМС-AS (прототип настоящего изобретения). N-(3-{[5-(4-хлорфенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]карбонил}-2,4-дифторфенил)пропан-1-сульфонамид и НРМС-AS в пропорции 3:7 растворяли в N,N-диметилацетамиде (ДМА). Полученный раствор добавляли в холодную разбавленную соляную кислоту, в результате чего происходило осаждение комплекса. Копреципитат промывали водой для удаления ДМА, фильтровали и сушили. Аморфная форма полученного комплекса была подтверждена методом порошковой рентгеновской дифрактометрии, при этом дифрактограмма продукта представляла собой широкое асимметричное гало со ступенькой на левом плече, не имеющее каких-либо выраженных пиков. Подобным образом получали комплексы с полимером EUDRAGIT®L 100, представляющим собой ионный полимер, эфир полиметилметакрилата с метакриловой кислотой в качестве функциональной группы, или с гидроксипропилметилцеллюлозой (НРМСР), анионным полимером, в котором несколько гидроксильных групп замещены на сложные эфиры фталевых кислот. В другом варианте использовали метод распылительной сушки, в некоторых случаях с добавлением поверхностно-активных веществ, таких как диоктилсульфосукцинат (докузат) натрия или полисорбат 80. В таком случае вемурафениб и полимер растворяли в подогретой смеси растворителей тетрагидрофуран-ацетон в соотношении 20:80. Раствор подвергали распылительной сушке с получением твердой дисперсии в форме аморфного порошка.

В патенте США US 8865735 B2 (МПК A01N 43/42, A61K 34/44, C07D 471/02, C07D 491/02, C07D 498/02; опубл. 21.10.2014) приведены способы получения аморфных и кристаллических форм вемурафениба, а также твердой дисперсии, полученной на их основе. Дисперсию, содержащую вемурафениб и полимер (НРМС-AS, сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата или винилпирролидон-винилацетат) получали распылительной сушкой. Вемурафениб растворяли в ацетоне или смеси ТГФ/ацетон с добавлением разбавленной соляной кислоты и смешивали с раствором полимера в этаноле с небольшим количеством ацетона до полного растворения всех компонентов при 45 °С. Распылительную сушку проводили при температуре 100–105 °С на входе и 55 °С на выходе. Полученные дисперсии высушивали на вакууме.

К достоинствам способов, основанных на распылительной сушке из органических растворителей, можно отнести возможность использования сырьевого вемурафениба в любой кристаллической или аморфной форме и любого гранулометрического состава, поскольку сырьевая субстанция подвергается полному растворению. Недостатками

данного способа можно считать использование больших объемов легковоспламеняющихся органических растворителей, таких как ацетон и ТГФ, что влечет за собой повышенные технические требования к оборудованию, вентиляции и помещению, в котором осуществляется производство. Вода не может применяться в процессе распылительной сушки вместо органических растворителей, поскольку растворимость вемурафениба в воде крайне низка.

Получение аморфной твердой дисперсии вемурафениба с полимером заявлено в международной патентной публикации WO 2016165676 A1 (опубл. 20.10.16; МПК: C07D 471/04, A61K 47/30, A61K 47/38, A61K 9/14, A61K 9/20, A61K 31/437, A61P 35/00). Процесс включает растворение основания вемурафениба и соответствующего полимера в растворителе, их смешивание, затем удаление растворителя подходящим способом. В примерах описан только один способ удаления растворителя (ацетон), а именно, отгонка под вакуумом. Среди других вариантов упоминаются такие потенциально возможные решения, как грануляция в псевдооживленном слое, распылительная сушка, электроспиннинг, сублимационная сушка. При этом конкретное осуществление данного процесса при помощи электроспиннинга не раскрыто.

Известно, что аморфные дисперсии вемурафениба в полимерах способны поглощать влагу, которая вызывает необратимую кристаллизацию вемурафениба и, следовательно, уменьшение скорости растворения действующего вещества. Отсюда проистекают требования по защите субстанции ко-преципитата вемурафениба с НРМС-AS от влаги и повышенной температуры. Так, при хранении таблеток, содержащих микроосажденную дисперсию вемурафениба и НРМС-AS, в открытых условиях в течение 15 месяцев при 40 °C и 75% RH доля закристаллизованной субстанции составляла 24%, в то время как при 25 °C и 60% RH эта доля составляла лишь около 2%. Была установлена корреляция между содержанием в таблетках кристаллической фазы вемурафениба и результатами теста растворения в среде, содержащей 1% гексадецилтриметиламмония бромида (Фармакопея США, аппарат 2). При этом отмечалось, что растворение таблеток существенно ухудшается при содержании кристаллической фазы выше уровня 4%. [N. Shah, *et al.* "Improved human bioavailability of vemurafenib, a practically insoluble drug, using an amorphous polymer-stabilized solid dispersion prepared by a solvent-controlled coprecipitation process", *J. Pharm. Sci.*, 2013, 102 (3), 967-981; DOI: 10.1002/jps.23425]. Для лекарственных средств, относящихся к классу IV по БКС, характерна низкая и переменная биодоступность по сравнению с веществами других классов. Следовательно, дополнительное ухудшение растворимости будет означать еще большее снижение биологической доступности, следовательно, и терапевтического эффекта. Таким образом,

увеличение фазовой стабильности аморфной со-дисперсии вемурафениба с полимерами является актуальной задачей.

Следует отметить, что с точки зрения промышленного применения метод со-осаждения из раствора является наиболее приемлемым из известных в уровне техники способов получения твердой со-дисперсии вемурафениба с полимером. К недостаткам со-осаждения следует отнести трудную воспроизводимость от партии к партии и невозможность получить однородный продукт в случае, если компоненты обладают сильно различающейся скоростью осаждения. Эти недостатки связаны с тем, что со-осаждение является комплексным и трудно контролируемым явлением, включающим одновременное протекание процессов перенасыщения раствора, нуклеации, роста и агломерации частиц. Чтобы гарантировать воспроизводимость конечного результата, очень важно оценивать и контролировать влияние условий процесса: скорости осаждения, соотношения растворителя и антирастворителя, температуры, циклов промывки и сушки и т.д. Использование других известных способов, таких как экструзия и распылительная сушка представляется малоэффективным. Так, экструзия вемурафениба с полимером затруднена ввиду высокой температуры плавления первого. Распылительная сушка из раствора в данном случае очень малопродуктивна из-за низкой растворимости вемурафениба в низкокипящих растворителях, применяемых в данной технологии.

Основным способом получения волокон является электроформование (электроспиннинг, электропрядение), которое позволяет получать волокна с диаметром порядка нескольких сотен нанометров в результате действия электростатических сил на электрически заряженную струю полимерного раствора или расплава. Технология электроформования известна, как минимум, с XIX века, причем отдельные закономерности, лежащие в её основе, были открыты ещё в XVII-XVIII веках [N. Tucker, e.a., The History of the Science and Technology of Electrospinning from 1600 to 1995; DOI: 10.1177/155892501200702S10]. Первый патент US705691 А на технологию электроформования был выдан Вильяму Джеймсу Мортону в США в 1902 году. Электроформование – процесс, в результате которого под действием электростатических сил через сопло миллиметрового размера из раствора полимера образуется твердая дисперсия. Проводящий капилляр, находящийся под электрическим напряжением, соединяет резервуар с раствором или расплавом полимера с собирающим экраном (коллектором). Приложение электрического поля с помощью высоковольтного источника удерживает заряд в растворе полимера, что вызывает возникновение струи. Выброшенная струя переносится к экрану сбора за счет электростатической силы. [D. K. Mishra, V. Dhote, A. Bhargava, D. K. Jain, Pr. K. Mishra «Amorphous solid dispersion technique for

improved drug delivery: basics to clinical applications», 2015, *Drug Deliv. and Transl. Res.*, 5, 552–565. DOI: 10.1007/s13346-015-0256-9].

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к композитным нановолокнам, содержащим N-(3-{[5-(4-хлорфенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]карбонил}-2,4-дифторфенил)пропан-1-сульфонамид (вемурафениб) и гипромеллозы ацетат сукцинат в качестве растворимого полимерного стабилизатора, способу их получения и применению в составе фармацевтической композиции для лечения меланомы с мутацией BRAF V600 и болезни Эрдгейма-Честера с мутацией BRAF V600. Указанные нановолокна формируют методом электроформования из раствора, содержащего вемурафениб и гипромеллозы ацетата сукцинат в жидкой среде на основе N,N-диметилацетамида и тетрагидрофурана.

Основной задачей изобретения является создание технического решения, лишенного или частично лишенного недостатков известных аналогов. В первую очередь это касается известной проблемы фазовой нестабильности ко-преципитата вемурафениба и НРМС-AS, особенно сильно проявляющейся при хранении во влажных условиях. Согласно литературным данным, содержание кристаллической фазы выше 4% способно привести к ухудшению растворимости [N. Shah, *et al.* “Improved human bioavailability of vemurafenib, a practically insoluble drug, using an amorphous polymer-stabilized solid dispersion prepared by a solvent-controlled coprecipitation process”, *J. Pharm. Sci.*, 2013, 102 (3), 967-981; DOI: 10.1002/jps.23425].

Для решения указанной задачи авторы предлагают новый, не известный из уровня техники продукт, представляющий собой композитные нановолокна вемурафениба и гипромеллозы ацетата сукцината с массовым соотношением компонентов 3:7.

В настоящем изобретении под термином «нановолокна» следует понимать волокна толщиной не более 1000 нм (1 мкм). Под композитными волокнами (нановолокнами) следует понимать волокна (нановолокна), состоящие из более одного компонента.

Из уровня техники известно, что величина коэффициента поверхностного натяжения (σ) является одним из важнейших свойств раствора для получения микро- и нанонитей методом электроформования. Поскольку в процессе электроформования деформация прядильного раствора с образованием расширяющегося облака нитей приводит к росту его свободной поверхности, величина коэффициента поверхностного натяжения является одним из важнейших его свойств, определяющих полезные затраты подводимой к процессу электрической энергии. Приемлемой считается величина σ менее

0,05 Н/м, у полимерных растворов этот коэффициент, как правило, мало отличается от такового для чистых растворителей. Так, для N,N-диметилацетамида $\sigma=0,052$ Н/м, для тетрагидрофурана $\sigma=0,024$ Н/м, для диметилформамида $\sigma=0,036$ Н/м. Важную роль в процессе электроформования играют термодинамические свойства раствора – это температура кипения растворителя и упругость насыщенного пара. Эти параметры практически не отличаются от таковых для прядильных растворов и хорошо коррелируются со скоростью их испарения и временем отверждения струи. При обычных условиях наиболее удобным является диапазон температур кипения от 50 °С до 120 °С и относительной упругости насыщенного пара от 0,02 до 0,2 атм. Другими важными свойствами прядильных растворов являются динамическая вязкость и удельная объёмная электропроводность. В процессе электроформования обычно используют растворы с динамической вязкостью от 0,05 до 1 Па·с и электропроводностью от 10^{-6} до 10^{-2} Ом⁻¹·м⁻¹. Еще одна важная характеристика прядильного раствора – это относительная диэлектрическая проницаемость, которая обычно мало отличается от таковой для используемого в нем растворителя. Чем меньше эта величина, тем меньше ослабление электрического поля внутри формируемой жидкой струи и тем быстрее в ней происходит перенос электрических зарядов. Предпочтительный диапазон относительной диэлектрической проницаемости от 5 до 30, в пределе не должен превышать 100. Таким образом, эффективность электроформования зависит от множества параметров прядильного раствора [А.Т. Матвеев, И.М. Афанасов. «Получение нановолокон методом электроформования». Учебное пособие для студентов по специальности «Композиционные наноматериалы», Москва, 2010].

Учитывая тот факт, что из всех фармацевтически приемлемых растворителей вемурафениб хорошо растворяется только в N,N-диметилацетамиде, перед авторами возникла сложная задача, связанная с осуществлением процесса электроформования раствора, содержащего вемурафениб и полимер. Авторами была исследована возможность электроформования раствора вемурафениба и НРМС-AS в чистом ДМА. Однако, в ходе подбора оптимальных режимов процесса, так и не удалось получить ровные нити композитных волокон. Вместо этого были получены волокна с переменным диаметром, содержащие дополнительные крупные включения, предположительно образовавшиеся из-за рэлеевской нестабильности струи (см. Пример 1). Диаметр волокон находился в интервале от 3 до 14 мкм. В то же время, электроформование растворов гипромеллозы ацетата сукцината в чистом ДМА той же концентрации позволяло получить нити диаметром около 1,2 мкм, лишённые выраженных дефектов морфологии. Гигроскопичность волокон, полученных по Примеру 1, оказалась существенно выше, чем

для известных аналогов. В поисках подходящего решения авторами были исследованы смеси ДМА с другими органическими растворителями в качестве среды для получения прядильного раствора. Главной сложностью являлось то, что растворимость вемурафениба в смесях N,N-диметилацетамида с другими органическими растворителями, такими как ацетон, диоксан, этилацетат, ТГФ, метилхлорид, оказывалась существенно ниже, чем в чистом ДМА.

В ходе дальнейших экспериментов неожиданно было обнаружено, что использование смеси N,N-диметилацетамида и тетрагидрофурана (ТГФ) в соотношении около 9:1 позволяет получать достаточно концентрированный раствор вемурафениба и гипромеллозы ацетата сукцината. Использование указанного раствора для электроформования позволило получить наноразмерные композитные нити диаметром в среднем около 500 нм, отличающиеся однородной морфологией. Прочие параметры электроформования, такие как напряжение электрического поля, расстояние до коллектора и др. сначала подбирались для раствора чистого полимера, а затем использовались для раствора, содержащего вемурафениб и полимер в той же концентрации. Получаемая по настоящему изобретению твердая дисперсия на основе вемурафениба и НРМС-AS представляет собой молекулярный комплекс в виде нановолокон или нанополотна. На первом этапе реализации настоящего изобретения получали раствор вемурафениба (производства HyperChem, Китай) в ДМА (пример 1) или смеси N,N-диметилацетамида и тетрагидрофурана (пример 2 и 3). Отдельно готовили раствор НРМС-AS в соответствующих растворителях. Растворы смешивали и загружали в шприц. Под действием электрического напряжения происходило вытягивание нитей, в коллекторе нити затвердевали и собирались в полотно. Попытка использовать в смеси с ДМА вместо ТГФ близкие по свойствам и химической структуре растворители, такие как 1,4-диоксан, 2-метилтетрагидрофуран и сульфолан, не обеспечивали достаточную растворимость вемурафениба.

Одной из основных характеристик полученной твердой дисперсии является температура стеклования. Так, для нановолокон по примерам 2 и 3 на термограмме ДСК наблюдался единственный перегиб, соответствующий температуре стеклования T_g , в области температур около 96-97 °С, что говорит о хорошей однородности со-дисперсии полимера и вемурафениба. Нановолокна, полученные по примеру 1, демонстрировали два перегиба на термограмме ДСК, что говорит о неоднородности исследуемого образца. Изображение нановолокон по примеру 2, выполненное при помощи сканирующего электронного микроскопа, приведено на Фиг. 1. Аморфность полученных нановолокон была подтверждена методом порошковой рентгеновской дифракции. На дифрактограмме

нановолокон, полученных по примеру 2 (Фиг. 2), наблюдается дифракционная картина, типичная для аморфных тел. Следует отметить, что на дифрактограмме также присутствует первый острый дифракционный пик при $19,34 \pm 0,5$ градусов угла 2θ . Данный пик указывает на наличие так называемого среднего порядка в диапазоне от 5 до 20 Å в исследуемом веществе.

В качестве примера сравнения использовали способ получения твердой дисперсии, описанный в патенте США US 8865735 B2. Твердую дисперсию вемурафениба и НРМС-AS получали распылительной сушкой из ацетона и этанола (Пример 4). Порошковая дифрактограмма соответствовала аморфному состоянию полученного соединения. Температура стеклования в данном случае составила $97,3$ °С.

Авторами изобретения был воспроизведен вариант способа получения ко-преципитата вемурафениба и НРМС-AS, приведенный в примере 20 описания к Евразийскому патенту № 022924 В1, который является прототипом настоящего изобретения. В описанном примере вемурафениб растворяли в ДМА, затем к полученному раствору прибавляли НРМС-AS. Отдельно готовили водную фазу (0,01н раствор соляной кислоты), в которую затем прибавляли нагретый до 70 °С раствор вемурафениба и полимера в ДМА. После смешивания выпавшую суспензию дополнительно диспергировали и охлаждали до $5-10$ °С, твердый продукт фильтровали на пористом фильтре и сушили до постоянной массы (Пример 5).

В процессе длительного хранения было неожиданно обнаружено, что твердая дисперсия в форме композитных нановолокон вемурафениба и НРМС-AS по настоящему изобретению оставалась полностью аморфной даже после 12 месяцев хранения при 25 ± 2 °С и относительной влажности $60 \pm 5\%$, тогда как для твердой дисперсии по примеру 4 и ко-преципитата вемурафениба и НРМС-AS по примеру 5 наблюдалась частичная кристаллизация субстанции. Также авторы неожиданно обнаружили, что в условиях смоделированных температурных флуктуаций композитные нановолокна по настоящему изобретению демонстрируют, как минимум, на порядок более высокую фазовую стабильность по сравнению с твердой дисперсией по примеру 4 и ко-преципитатом вемурафениба и НРМС-AS по примеру 5 (Пример 7). Подобная чувствительность аморфных со-дисперсий вемурафениба с полимерами из уровня техники не известна. Подобное новое свойство противостоять колебаниям температуры может быть ценным в случае, если пациент путешествует между регионами с разным климатом или часто достает упаковку с лекарством из холодильника и убирает обратно в холодильник. Дизайн эксперимента по фазовой стабильности при температурных флуктуациях в примере 7

моделирует изменения в условиях хранения в холодильнике ($4 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$) и в помещении ($25 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$).

Также было проведено исследование гигроскопичности образцов. Несмотря на очевидно высокую удельную поверхность, все полученные твердые со-дисперсии обладали слабо гигроскопичными свойствами за исключением образца, полученного по примеру 1 (Пример 11).

На основе нановолокон по примерам 2, 3, твердой дисперсии по примеру 4, и ко-преципитата по примеру 5 были получены фармацевтические композиции и изучена их стабильность при длительном хранении. При хранении готового лекарственного средства в течение 12 месяцев наблюдалось наибольшее накопление примесей в образцах на основе ко-преципитата по примеру 5.

Содержание воды в образцах ГЛС определяли методом Карла Фишера. Нановолокна по примерам 2 и 3 содержали меньшее количество воды по сравнению с ко-преципитатом по примеру 5 и твердой дисперсией по примеру 4.

Авторами изобретения было проведено сравнение терапевтической эффективности нановолокон по примерам 2 и 3 и ко-преципитата по примеру 5. Наименьший средний объем опухоли наблюдался в группах 1 и 2, где применялись нановолокна по настоящему изобретению (Пример 12). Главной целью проведения данного исследования является демонстрация возможности реализации композицией, содержащей композитные нановолокна вемурафениба и НРМС-AS, своего назначения в качестве терапевтического средства для лечения онкологических заболеваний, опосредованных мутацией BRAF-V600. При этом было продемонстрировано, что кондиционирование нановолокон по настоящему изобретению в течение 12 месяцев при температуре $25 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$ и относительной влажности $60 \pm 5 \%$ не повлияло на терапевтическую эффективность значимым образом.

Таким образом, основными техническими результатами настоящего изобретения являются увеличение фазовой стабильности в условиях температурных флуктуаций и длительного хранения, а также снижение гигроскопичности композитных нанонитей вемурафениба и НРМС-AS, полученных методом электроформования по сравнению с аналогами, в том числе, ко-преципитатом. Таким образом, композитные нановолокна вемурафениба и НРМС-AS по настоящему изобретению отличаются от ко-преципитата того же состава улучшенными свойствами. Эти свойства позволяют считать настоящее изобретение важным техническим достижением, дающим возможность продлить срок хранения соответствующего лекарственного средства, либо уменьшить скорость его деградации при хранении, особенно в условиях температурных флуктуаций.

Перечень фигур, чертежей и иных материалов

Для пояснения сущности заявляемого изобретения к описанию приложены Фигуры 1-3.

На Фиг. 1 представлено изображение нановолокон вемурафениба и НРМС-AS по примеру 2, полученное при помощи сканирующего электронного микроскопа TESCAN, VEGA II LMU с ускоряющим напряжением 20 кВ.

На Фиг. 2 приведена порошковая дифрактограмма нановолокон вемурафениба и НРМС-AS по примеру 2.

На Фиг. 3 приведен график сравнения терапевтической эффективности нановолокон и ко-преципитата на основе вемурафениба и гипромеллозы ацетата сукцината. Группа 1 – введение суспензии на основе нановолокон по примеру 2, группа 2 – введение суспензии на основе кондиционированных нановолокон по примеру 2.1, группа 3 – введение суспензии на основе ко-преципитата вемурафениба и НРМС-AS по примеру 5, группа 4 – контрольная, не получавшая лечение вемурафенибом.

Сведения, подтверждающие возможность осуществления изобретения

Электроформование раствора вемурафениба и гипромеллозы ацетата сукцината проводили на установке Fluidnatek LE-500, Biolnícia с напряжением электрического тока 20 кВ. Распылительную сушку выполняли на сушилке Buchi Mini Spray Dryer B-290 Advanced.

Изображение нановолокон твердой дисперсии вемурафениба и НРМС-AS получено на сканирующем микроскопе TESCAN, VEGA II LMU.

Рентгенофазовый анализ (РФА) проводили на рентгеновском дифрактометре Rigaku D/MAX-2500 (Rigaku, Япония) в излучении Cu-K α ($\lambda=1,54056 \text{ \AA}$). Содержание воды анализировалось на автоматическом титраторе C20D, Mettler Toledo (Швейцария).

Содержание воды в образцах анализировалось кулонометрическим титрованием методом Карла Фишера на автоматическом титраторе C20D, Mettler Toledo (Швейцария).

Термоаналитические исследования проводили на приборе NETZSCH DSC 204 F1. Измерительную систему калибровали согласно норме ISO 11357-1 по параметрам фазовых переходов стандартных веществ (C₆H₁₂, Hg, бензойная кислота, Ga, KNO₃, In, Sn, Bi, CsCl, чистота 99.99%). Систематическая ошибка температурной калибровки (определена по In) составляет 0,1 °. Образцы тестировали в стандартных алюминиевых ячейках (V = 56 мм³, d = 6 мм), завальцованных крышкой с отверстием (отношение площади дна ячейки к площади отверстия составляло порядка 40) в потоке (40 мл/мин) азота (ВЧ) при скорости

нагревания 10 °/мин. Экспериментальные данные обрабатывали с помощью пакета анализа NETZSCH Proteus Analysis согласно стандарту, ISO/CD 11358.

В качестве сырьевой субстанции для нижеследующих примеров использовался вемурафениб кристаллической формы II производства HyperChem (Китай). В качестве полимерного стабилизатора использовался гипромеллозы ацетата сукцинат, CAS № 71138-97-1.

Пример 1. Получение композитных нановолокон на основе вемурафениба и НРМС-AS методом электроформования.

Вемурафениб (5,0 г) растворяли в ДМА (11 мл), отдельно готовили раствор НРМС-AS (11,7 г) в ДМА (10 мл) при нагревании до 35 °С. Полученные растворы смешивали, пропускали через фильтр Шотта с диаметром пор 10-16 мкм и загружали в шприц с металлической иглой прибора для электроформования Fluidnatek LE-500, Biolnícia (напряжение электрического поля 20 кВ, расстояние до коллектора около 23 см, скорость потока 0,5 мл/ч, диаметр отверстия 0,5 мм). После завершения процесса материал собирали с алюминиевой фольги коллектора, высушивали в вакууме при температуре около 40 °С в течение около 40 ч. Полученные волокна имели переменный диаметр (веретенообразные утолщения и утончения), а также содержали дополнительные крупные включения.

Пример 2. Получение композитных нановолокон на основе вемурафениба и НРМС-AS методом электроформования.

Вемурафениб (5,0 г) растворяли в смеси ДМА (9 мл) и тетрагидрофурана (1 мл), отдельно готовили раствор НРМС-AS (11,7 г) в ДМА (9 мл) при нагревании до 35 °С. Полученные растворы смешивали, пропускали через фильтр Шотта с диаметром пор 10-16 мкм, и загружали в шприц с металлической иглой прибора для электроформования (как в примере 1). После завершения процесса материал собирали с алюминиевой фольги коллектора, высушивали в вакууме при температуре около 40 °С в течение около 36 ч. На термограмме ДСК наблюдался единственный перегиб, соответствующий температуре стеклования $97,1 \pm 0,5$ °С. На Фиг.1 представлено изображение полученных нановолокон. Диаметр композитных нановолокон составил в среднем около 500 нм, но не превышал 1000 нм.

Пример 2.1 Кондиционирование композитных нановолокон на основе вемурафениба и НРМС-AS

Полученные по примеру 2 композитные нановолокна (1,0 г) кондиционировали в течение 12 месяцев при температуре 25 ± 2 °С и относительной влажности 60 ± 5 %.

Пример 3. Получение композитных нановолокон на основе вемурафениба и НРМС-AS методом электроформования.

Вемурафениб (50,0 г) растворяли в смеси ДМА (90 мл) и тетрагидрофурана (10 мл), отдельно готовили раствор НРМС-AS (117,0 г) в ДМА (90 мл) при нагревании до 35 °С. Полученные растворы смешивали, пропускали через фильтр Шотта с диаметром пор 10-16 мкм, загружали в шприц с металлической иглой прибора для электроформования (как в примере 1). После завершения процесса материал собирали с алюминиевой фольги коллектора, высушивали в вакууме при температуре около 40 °С в течение около 72 ч. На термограмме ДСК наблюдался единственный перегиб, соответствующий температуре стеклования при температуре $96,9 \pm 0,5$ °С. На Фиг. 2 приведена порошковая дифрактограмма полученных нановолокон.

Пример 4. Получение твердой дисперсии вемурафениба и НРМС-AS известным способом (патент US 8865735 B2).

Вемурафениб (5,0 г) диспергировали в ацетоне с добавлением раствора 2М HCl (0,51 мл) до полного растворения. Полимер НРМС-AS (11,7 г) растворяли в этаноле при перемешивании, оба раствора смешивали и нагревали до 45 °С до полного растворения и смешивания, затем охлаждали до комнатной температуры. Распылительную сушку проводили при температуре 100–110 °С на входе и 55 °С на выходе, давление газа 0,5 бар. Продукт высушивали при пониженном давлении в течение 48 ч при температуре 35 °С.

Пример 5. Получение ко-преципитата вемурафениба и НРМС-AS известным способом (патент ЕА 022924 В1).

Аморфный ко-преципитат вемурафениба и НРМС-AS в соотношении 30:70 получали способом, описанным в примере 20 Евразийского патента № 022924 В1. Полученный продукт представлял собой аморфный порошок. Остаточное содержание ДМА составляло 0,18%.

Пример 6. Количественное определение процентного содержания вемурафениба в образцах.

Для образцов вемурафениба количественное определение содержания проводили методом ВЭЖХ в соответствии с ГФ РФ (ОФС 1.2.1.2.0005.15 «Высокоэффективная

жидкостная хроматография», ОФС 1.2.1.2.0001.15 «Хроматография») на жидкостном хроматографе Agilent 1200 (Agilent Technologies, Waldbronn, Germany), снабженным диодно-матричным детектором с переменной длиной волны, на колонке Zorbax SB-C8 (50×4,6 мм, 3,5 мкм).

Хроматографические условия:

- Скорость потока 2,5 мл/мин;
- Температура колонки – 50 °С;
- Детектор – УФ, 305 нм;
- Объем пробы – 5 мкл.

Таблица 1. Процентное содержание вемурафениба в полученных образцах

Пример	Содержание, %
1	29,6
2	30,1
3	30,4
4	30,4
5	30,3

Пример 7. Исследование фазовой стабильности образцов вемурафениба-НРМС-AS в условиях температурных флуктуаций и длительного хранения.

Фазовая стабильность в условиях температурных флуктуаций для образцов твердой дисперсии вемурафениба и НРМС-AS по примерам **2, 3** была подтверждена отсутствием дополнительных пиков на порошковой дифрактограмме после 90 циклов охлаждения до $+4 \pm 2$ °С и разморозки при 25 ± 2 °С и относительной влажности 60 ± 5 % в течение 30 дней (по 3 цикла в день). После испытаний рентгенограммы образцов соответствовали рентгенограмме, представленной на Фиг. 2. При этом положения первых острых пиков не изменились с учетом допустимой погрешности. Для образцов, полученных по примерам **1, 4 и 5**, после 8 аналогичных циклов методом порошковой рентгеновской дифрактометрии было определено присутствие кристаллической фазы в количестве около 7, 5 и 6%, соответственно.

После 12 месяцев хранения при температуре 25 ± 2 °С и относительной влажности 60 ± 5 % образцы твердой дисперсии вемурафениба и НРМС-AS, полученных по примерам **2, 3** оставались рентгеноаморфными и их рентгенограммы соответствовали рентгенограмме, представленной на Фиг. 2, при этом положения первых острых пиков не

изменились с учетом допустимой погрешности. В образцах, полученных по примерам 4 и 5 наблюдалось около 5% кристаллической фазы, а для образца, полученного по примеру 1, доля кристаллической фазы оказалась около 8%.

Пример 8. Получение готового лекарственного средства в форме таблеток, покрытых оболочкой, содержащих твердую дисперсию вемурафениба и HPMC-AS, 240 мг.

Отвешивали на весах и развешивали в индивидуальные пакеты:

- Со-дисперсия вемурафениба и HPMC-AS, полученная по примерам 2, 3, 4 и 5 – 240,00 г (в пересчете на действующее вещество);
- Кремния диоксид коллоидный безводный (Аэросил, Evonik Degussa GmbH) – 10,40 г;
- Кроскармеллоза натрия (Solutab A, Blanver, Бразилия) – 29,40 г;
- Гипроллоза (гидроксипропилцеллюлоза) (Klucel™, Ashland, США) – 4,25 г;
- Магния стеарат (NutriMag STv производства CALMAGS GmbH, Германия) – 5,95 г.

Пленочная оболочка:

- Поливиниловый спирт – 8,00 г;
- Титана диоксид – 4,98 г;
- Макрогол 3350 – 4,04 г;
- Тальк – 2,96 г;
- Краситель железа оксид красный – 0,018 г.

Для просева стеарата магния использовали сита с размером ячеек $0,200 \pm 0,0083$ мм, для остальных компонентов – $0,400 \pm 0,015$ мм.

В компактор загружали со-дисперсию на основе вемурафениба и HPMC-AS. Затем полученную массу и гипромеллозу переносили в смеситель и перемешивали со скоростью 20 ± 1 об/мин. Смесь гранулировали в установке для влажного гранулирования. Процесс грануляции проводили до полного израсходования гранулирующей жидкости (вода). Сушку и калибровку гранул осуществляли на оборудовании типа «кипящий слой». В смеситель загружали сухой гранулят, кремния диоксид коллоидный, кроскармеллозу натрия и магния стеарат. Опудривание осуществляли в течение 5–7 минут. Полученную массу для таблетирования выгружали в сборник для таблеточной массы. Процесс таблетирования осуществляли на роторном таблеточном прессе с обеспыливателем.

Готовили суспензию для покрытия таблеток оболочкой из компонентов - поливиниловый спирт, титана диоксид, макрогол 3350, тальк, краситель железа оксид красный. Покрытие таблеток-ядер пленочной оболочкой проводили в установке для тонкослойного покрытия. Масса таблетки составила – 870 мг.

Пример 9. Ускоренные испытания стабильности таблетированного препарата, содержащего твердую дисперсию вемурафениба и НРМС-AS.

Ускоренные испытания стабильности препарата, полученного по примеру 8, проводили в течение 12 месяцев при температуре 40 ± 2 °С и относительной влажности 75 ± 5 %.

Таблица 2. Данные о стабильности препарата на основе нановолокон вемурафениба и НРМС-AS, полученных по примеру 2.

Показатель	Нормативные требования	0 мес.	3 мес.	6 мес.	9 мес.	12 мес.
Подлинность	Время удерживания основного пика на хроматограмме	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.
Растворение	Не менее 80% (Q) от заявленного количества вемурафениба должно перейти в раствор через 45 мин	99,1	98,9	98,6	98,3	98,0
Сумма примесей	Не более 0,5%	0,19	0,22	0,25	0,28	0,29
Количественное определение	Содержание вемурафениба в таблетке должно быть от 90 % до 110% от заявленного количества	102,2	101,8	101,1	100,8	100,3

Таблица 3. Данные о стабильности препарата на основе нановолокон вемурафениба и НРМС-AS, полученных по примеру 3.

Показатель	Нормативные требования	0 мес.	3 мес.	6 мес.	9 мес.	12 мес.
Подлинность	Время удерживания	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.

	основного пика на хроматограмме					
Растворение	Не менее 80% (Q) от заявленного количества вемурафениба должно перейти в раствор через 45 мин	99,4	99,3	99,3	99,1	97,9
Сумма примесей	Не более 0,5%	0,14	0,14	0,18	0,21	0,22
Количественное определение	Содержание вемурафениба в таблетке должно быть от 90 % до 110% от заявленного количества	101,2	101,3	101,1	101,0	100,9

Таблица 4. Данные о стабильности препарата на основе твердой дисперсии вемурафениба и НРМС-AS, полученной по примеру 4.

Показатель	Нормативные требования	0 мес.	3 мес.	6 мес.	9 мес.	12 мес.
Подлинность	Время удерживания основного пика на хроматограмме	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.
Растворение	Не менее 80% (Q) от заявленного количества вемурафениба должно перейти в раствор через 45 мин	98,9	98,1	97,4	97,0	96,5
Сумма примесей	Не более 0,5%	0,17	0,28	0,39	0,46	0,53
Количественное определение	Содержание вемурафениба в таблетке должно быть от 90 % до 110% от заявленного количества	98,7	98,1	98,2	97,6	97,2

Таблица 5. Данные о стабильности препарата на основе ко-преципитата вемурафениба и НРМС-AS, полученного по примеру 5.

Показатель	Нормативные требования	0 мес.	3 мес.	6 мес.	9 мес.	12 мес.
Подлинность	Время удерживания основного пика на хроматограмме	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.
Растворение	Не менее 80% (Q) от заявленного количества вемурафениба должно перейти в раствор через 45 мин	92,3	91,5	90,3	89,4	88,8
Сумма примесей	Не более 0,5%	0,29	0,38	0,42	0,49	0,56
Количественное определение	Содержание вемурафениба в таблетке должно быть от 90 % до 110% от заявленного количества	92,8	92,7	92,1	92,0	91,9

Пример 10. Определение воды методом Карла Фишера в образцах готового лекарственного средства.

Определение выполняют кулонометрическим титрованием по методу К. Фишера (ГФ XIII, ч. 1, с. 719) на автоматическом титраторе C20D («Mettler Toledo», Швейцария).

Для приготовления испытуемого раствора измельчали 2 таблетки, покрытые пленочной оболочкой, и диспергировали с 50,0 мл метанола безводного. Скорость вращения гомогенизатора (Steiger S10) составляла 30000 об/мин в течение 5 мин, затем 8000 об/мин в течение 10 мин. С помощью одноразового шприца вместимостью 1 мл отбирали около 0,4 мл раствора. Аликвоту раствора помещали в ячейку для титрования. Рассчитывали величину навески раствора и вводили это значение в прибор. Получали рассчитанное встроенным программным обеспечением значение содержания воды в испытуемом растворе (w), в миллионных долях (м.д.).

Содержание воды в субстанции (W), в процентах, рассчитывали по формуле:

$$W = \frac{w \times (a_0 + a) - w_0 \times a_0}{10000 \times a},$$

Где: w - содержание воды в аликвоте раствора субстанции, в м.д.;

w_0 - содержание воды в растворителе, в м.д.;

a_0 - навеска растворителя, в граммах;

a - навеска субстанции, в граммах.

Таблица 6. Содержание воды в полученных образцах

	Нановолокна по примеру 2	Нановолокна по примеру 3	Твердая дисперсия по примеру 4	Ко-преципитат по примеру 5
Содержание воды в образце, %	1,2	1,3	2,9	2,1

Пример 11. Исследование гигроскопичности образцов твердой дисперсии на основе вемурафениба и НРМС-AS.

Оценка гигроскопичности образцов композитных нановолокон вемурафениба и НРМС-AS по примерам 1, 2, 3, твердой дисперсии по примеру 4, ко-преципитата по примеру 5 производилась в соответствии с Европейской Фармакопеей [Characters section in monographs. European Pharmacopoeia 6, version 6.8, Section 5.11 ed.2010] в условиях относительной влажности $80 \pm 2\%$ при 25°C в течение 24 ч.

Таблица 7. Данные о гигроскопичности полученных образцов

	Нановолокна по примеру 1	Нановолокна по примеру 2	Нановолокна по примеру 3	Твердая дисперсия по примеру 4	Ко-преципитат по примеру 5
Исходная навеска, г	0,50	0,55	0,75	0,64	0,80
Прибавка в массе, %	2,8	0,60	0,50	1,2	1,3

В соответствии с требованиями Европейской Фармакопеи (версия 6.8) образцы, полученные по примерам 2-5 следует классифицировать как слабо гигроскопичные (прибавка в массе от 0,2 % до 2 %), а по примеру 1 – как умеренно гигроскопичный (прибавка в массе от 2 % до 15 %).

Пример 12. Исследование терапевтической эффективности образцов твердой дисперсии на основе вемурафениба и НРМС-AS.

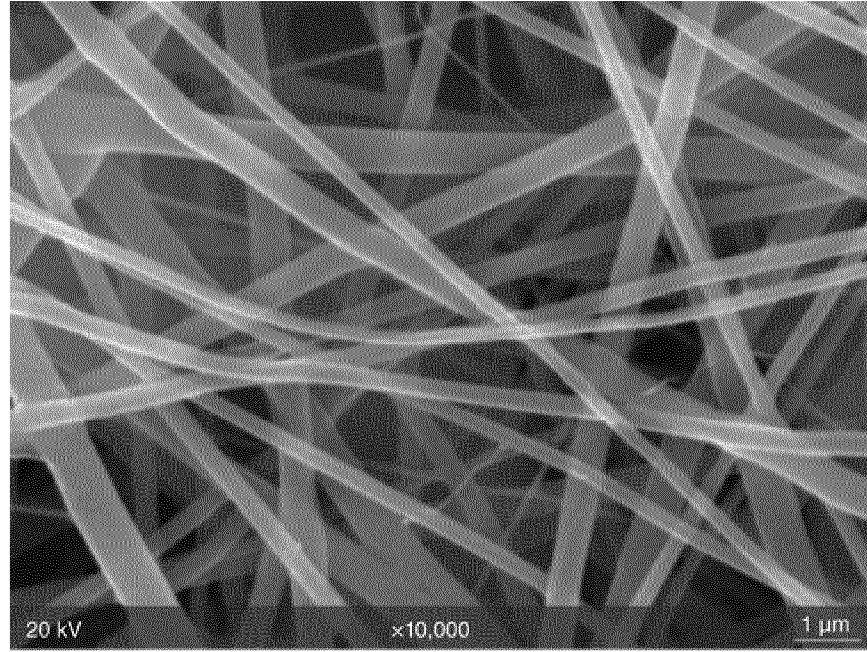
Для исследования терапевтической эффективности полученных продуктов использовали образцы нановолокон по примеру **2** и **2.1**, а также ко-преципитата по примеру **5**. Навески образцов необходимой концентрации измельчали и суспендировали в водной среде, содержащей 2 % гидроксипропилцеллюлозы (Klucel FL, Hercules Inc.) в качестве вспомогательного вещества, и доводили разбавленной соляной кислотой до pH 4. Безтимусных голых мышей весом 23-25 г в возрасте 10-12 недель содержали в стандартных лабораторных условиях при температуре 22 ± 3 °C и влажности $45\pm 5\%$ при свободном доступе к воде и еде. Животным имплантировали полученные от пациентов клетки меланомы, несущие мутацию BRAF V600E, в количестве 3×10^6 в 0,2 мл натрий-фосфатного буфера. Лечение начинали на 13 день после имплантации клеток ксенографта. Суспензию, содержащую вещества, полученные по примерам **2**, **2.1** и **5**, вводили через желудочно-кишечный зонд в объеме 0,2 мл в дозировке 75 мг/кг дважды в день. Лечение продолжали в течение 18 дней. Объем опухоли рассчитывали по формуле $[D\times(d^2)]/2$, где D -наибольший диаметр опухоли, d – наименьший диаметр. За животными наблюдали в течение 36 дней после окончания периода лечения. Во всех группах не наблюдалось существенного увеличения среднего объема опухоли. Потеря в массе составила не более 10% от исходной массы животного.

Животные были разделены на 4 группы, по 12 особей в каждой. Группа №1 получала нановолокна по примеру **2**, №2 – нановолокна по примеру **2.1**, №3 - ко-преципитат по примеру **5**, №4 - контроль, вводили раствор без действующего вещества.

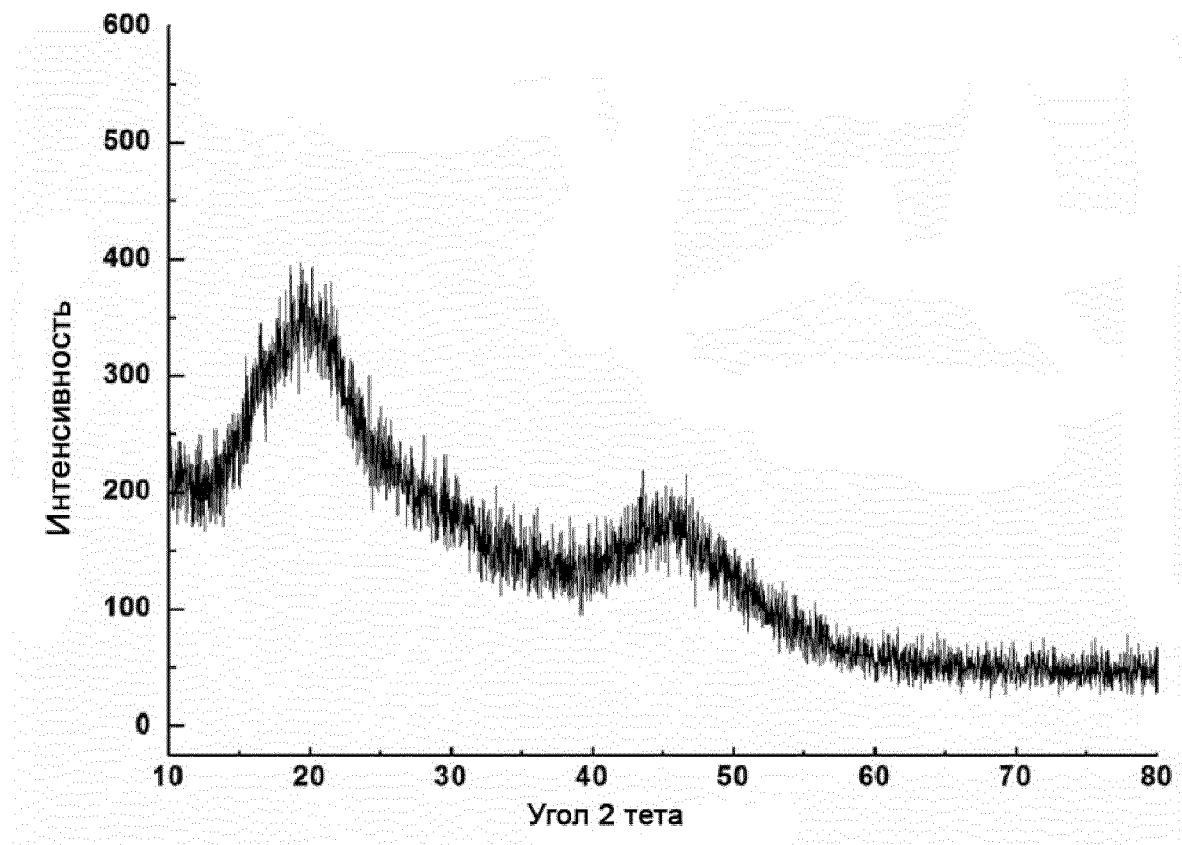
Результаты проведенных исследований приведены на Фиг. 3. На конец периода лечения уменьшение размера опухоли наблюдалось для групп №1 и №2, средний объем опухоли составил 135 и 147 мм³ соответственно. В то время как для группы №3 средний объем опухоли составил 196 мм³. Наибольший объем опухоли 1095 мм³ (на графике не указан для наглядности) был в группе №4, которая использовалась в качестве контрольной.

Формула изобретения

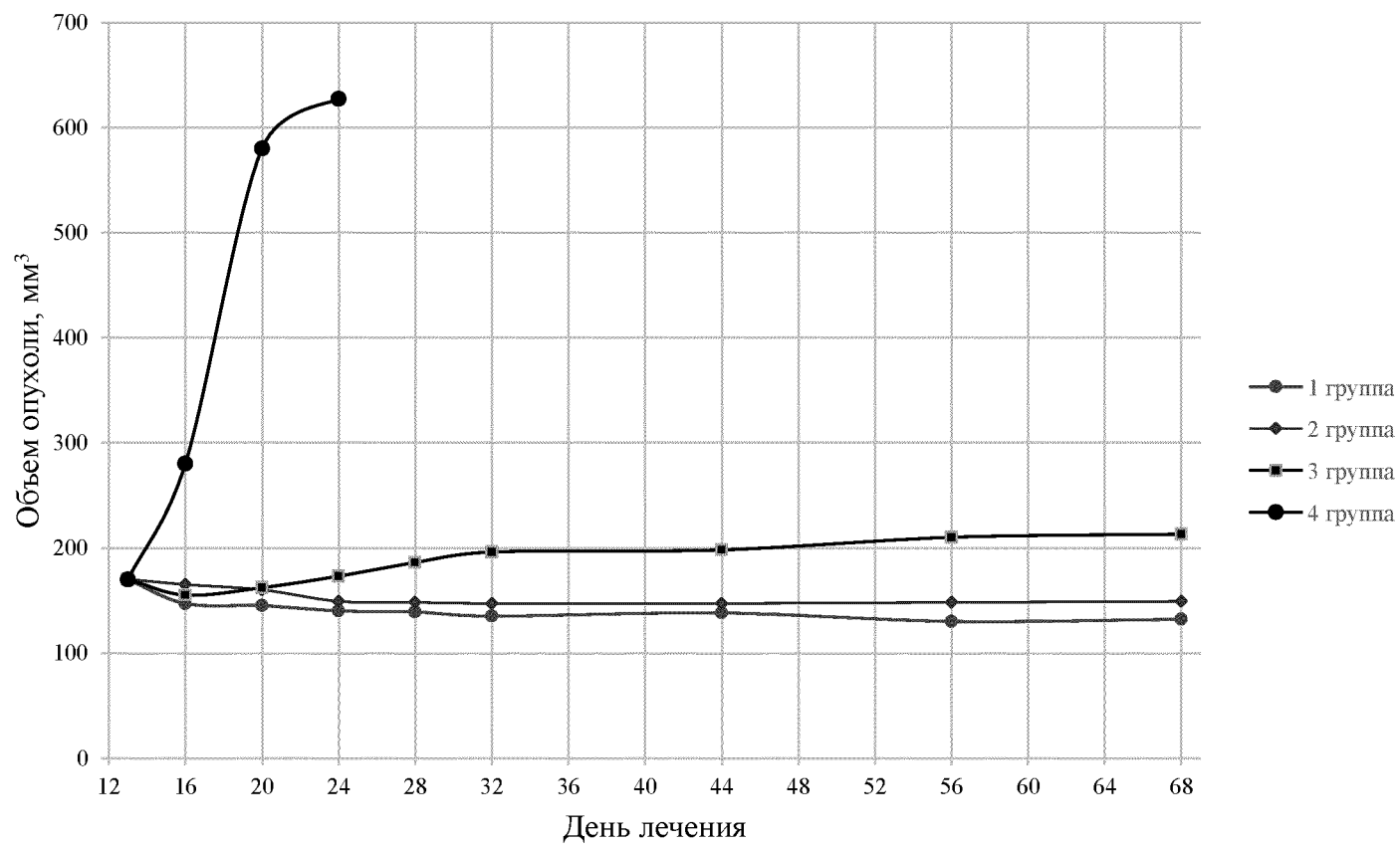
1. Композитные нановолокна, содержащие вемурафениб и гипромеллозы ацетата сукцинат в массовом соотношении 3 : 7, характеризующиеся наличием первого острого дифракционного пика при $19,34 \pm 0,5$ градусах угла 2θ на порошковой дифрактограмме, полученной с использованием $\text{Cu}(K\alpha)$ -излучения, и средним диаметром волокон около 500 нм.
2. Способ получения композитных нановолокон по п.1, включающий электроформование фильтрованного концентрированного раствора вемурафениба и гипромеллозы ацетата сукцината при массовом соотношении указанных компонентов около 3:7 в смеси N,N-диметилацетамида и тетрагидрофурана, взятых в объёмном соотношении около 9:1.
3. Способ по п.2, отличающийся тем, что электроформование проводят через отверстие диаметром около 0,5 мм при напряжении электрического поля около 20 кВ, расстоянии до коллектора около 23 см, скорости потока около 0,5 мл/ч.
4. Фармацевтическая композиция для лечения чувствительных к вемурафенибу заболеваний, содержащая композитные нановолокна по п.1 с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами.



Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ

(статья 15(3) ЕАПК и правило 42 Патентной инструкции к ЕАПК)

Номер евразийской заявки:

202192988**А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:**
См. дополнительный лист

Согласно Международной патентной классификации (МПК)

Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:Просмотренная документация (система классификации и индексы МПК)
А61К 9/70, 31/437, 47/38, А61Р 35/00, В82У 5/00Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, используемые поисковые термины)
Espacenet, ЕАПАТИС, ЕРОQUE Net, Reaxys, Google**В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ**

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
Y A	US 8865735 B2 (HOFFMAN-LA ROCHE INC.) 21.10.2014, реферат, примеры 21, 22, табл. 1, кол. 2 строки 6-15, пункт 30, фиг. 21	1, 4 2-3
Y	LUCAS B. NAVES и др. Nanotechnology for the treatment of melanoma skin cancer. Prog Biomater (2017) 16.03.2017, с. 16 табл. 3, с. 25 левая кол. строки 3-6 [онлайн] [найдено 2022-03-21]. Найдено в <doi: 10.1007/s40204-017-0064-z>	1, 4
Y	SHENG QI и др. Recent developments in micro- and nanofabrication techniques for the preparation of amorphous pharmaceutical dosage forms. Advanced Drug Delivery Reviews. 2016, Vol. 100, P. 67-84, 09.01.2016, с. 71-72 раздел «2.3.1. Application in amorphous pharmaceutical preparation» [онлайн] [найдено 2022-03-21]. Найдено в <https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.01.003>	1, 4
Y	HAMED MORAD и др. Novel topical and transdermal delivery of colchicine with chitosan based biocomposite nanofibrous system; formulation, optimization, characterization, ex vivo skin deposition/permeation, and anti-melanoma evaluation. Materials Chemistry and Physics. 2021, Vol. 263, Article 124381, 10.02.2021, с. 2 раздел «Introduction» [онлайн] [найдено 2022-03-21]. Найдено в <https://doi.org/10.1016/j.matchemphys.2021.124381>	1, 4
A	PHUONG TRAN и др. Overview of the Manufacturing Methods of Solid Dispersion Technology for Improving the Solubility of Poorly Water-Soluble Drugs and Application to Anticancer Drugs. Pharmaceutics. 2019, Vol. 11, Article 132, 19.03.2019, abstract, раздел 2.5.7 [онлайн] [найдено 2022-03-21]. Найдено в <doi:10.3390/pharmaceutics11030132>	1-4

 последующие документы указаны в продолжении

* Особые категории ссылочных документов:

«А» - документ, определяющий общий уровень техники

«D» - документ, приведенный в евразийской заявке

«E» - более ранний документ, но опубликованный на дату подачи евразийской заявки или после нее

«O» - документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д.

"P" - документ, опубликованный до даты подачи евразийской заявки, но после даты испрашиваемого приоритета"

«Т» - более поздний документ, опубликованный после даты приоритета и приведенный для понимания изобретения

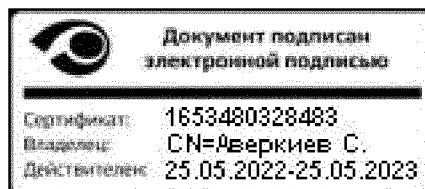
«Х» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну или изобретательский уровень, взятый в отдельности

«У» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий изобретательский уровень в сочетании с другими документами той же категории

«&» - документ, являющийся патентом-аналогом

«L» - документ, приведенный в других целях

Дата проведения патентного поиска: 26 мая 2022 (26.05.2022)

Уполномоченное лицо:
Начальник Управления экспертизы

С.Е. Аверкиев

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ
(дополнительный лист)

Номер евразийской заявки:

202192988

КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ (продолжение графы А)

A61K 9/70 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
B82Y 5/00 (2011.01)

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ
(дополнительный лист)

Номер евразийской заявки:

202192988

ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ (продолжение графы В)

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
А	NAVNIТ SHAH и др. Improved Human Bioavailability of Vemurafenib, a Practically Insoluble Drug, Using an Amorphous Polymer-Stabilized Solid Dispersion Prepared by a Solvent-Controlled Coprecipitation Process. Journal of Pharmaceutical Sciences. 2013, Vol. 102(3), 29.10.2012., abstract [онлайн] [найдено 2022-03-21]. Найдено в <doi:10.1002/jps.23425>	1-4
А	LAURA MODICA DE MOHAC и др. Engineering of Nanofibrous Amorphous and Crystalline Solid Dispersions for Oral Drug Delivery. Pharmaceutics. 2019, Vol. 11, Article 7, 24.12.2018, abstract [онлайн] [найдено 2022-03-21]. Найдено в <doi:10.3390/pharmaceutics11010007>	1-4