

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202392010** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2024.05.22

(51) Int. Cl. **C07D 401/06** (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2023.08.11

(54) **СУПРАМОЛЕКУЛЯРНОЕ СОЕДИНЕНИЕ N-МЕТИЛ-2-[[3-[(E)-2-(ПИРИДИН-2-ИЛ)ЭТЕНИЛ]-1H-ИНДАЗОЛ-6-ИЛ]СУЛЬФАНИЛ]БЕНЗАМИДА И ЛАКТОЗЫ, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ И ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОПУХОЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

(96) **2023000154 (RU) 2023.08.11**

(72) Изобретатель:

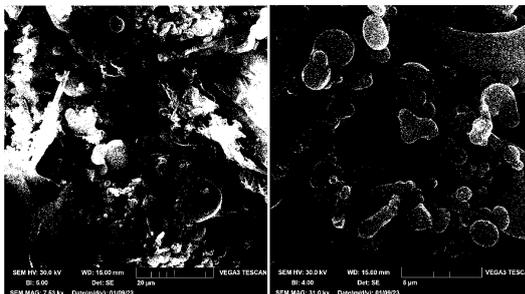
(71) Заявитель:
**ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ
ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ
"АКСЕЛЬФАРМ" (RU)**

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

(74) Представитель:

Иванов А.С. (RU)

(57) Группа изобретений относится к области химии и фармакологии и включает кристаллическое супрамолекулярное соединение акситиниба с лактозой, способ его получения и противоопухолевую фармацевтическую композицию на его основе. Вещество по изобретению, характеризующееся сигналами при 10,02; 12,51; 16,40; 19,57; 19,99; 20,90 и 21,29 ±0,10° угла 2θ на порошковой дифрактограмме, полученной в излучении Cu-Kα с длиной волны 1,54056 Å. Техническими результатами заявленного изобретения являются получение неизвестного ранее супрамолекулярного соединения акситиниба и лактозы, обладающего улучшенной растворимостью и фармакокинетическими характеристиками по сравнению с известной кристаллической формой XLI, а также создание фармацевтической композиции, содержащей вышеуказанное соединение, отличающейся улучшенной терапевтической эффективностью при лечении опухолей и меньшим накоплением примесей при хранении. Способ получения супрамолекулярного соединения акситиниба и лактозы отличается хорошей масштабируемостью.



A1

202392010

202392010

A1

СУПРАМОЛЕКУЛЯРНОЕ СОЕДИНЕНИЕ N-МЕТИЛ-2-[[3-[(E)-2-(ПИРИДИН-2-ИЛ)ЭТЕНИЛ]-1Н-ИНДАЗОЛ-6-ИЛ]СУЛЬФАНИЛ]БЕНЗАМИДА И ЛАКТОЗЫ, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ И ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОПУХОЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Описание изобретения

Область техники, к которой относится изобретение

Группа изобретений относится к области химии и фармакологии, и включает супрамолекулярное соединение N-метил-2-[[3-[(E)-2-(пиридин-2-ил)этенил]-1Н-индазол-6-ил]сульфанил]бензамида (акситиниба) с лактозой, способ его получения и противоопухолевую фармацевтическую композицию на его основе.

Под супрамолекулярным соединением понимается комплекс между двумя молекулярными фрагментами, образованный нековалентными взаимодействиями, такими как водородные связи, гидрофобные взаимодействия, вандерваальсовы силы, π - π взаимодействия и прочими.

Предшествующий уровень техники

Акситиниб представляет собой мощный и селективный ингибитор тирозинкиназы рецепторов фактора роста эндотелия сосудов VEGFR-1, VEGFR-2 и VEGFR-3, участвующих в механизмах патологического ангиогенеза, опухолевого роста и метастазирования злокачественных новообразований. Акситиниб обеспечивает мощное ингибирование VEGFR-опосредованной пролиферации и выживаемости клеток эндотелия, ингибирует фосфорилирование VEGFR-2 в сосудах ксенотрансплантатов злокачественных новообразований, экспрессирующих рецепторы-мишени *in vivo* и обеспечивает замедление опухолевого роста, регресс и ингибирование метастазирования многих экспериментальных моделей злокачественных новообразований.

Акситиниб был одобрен Управлением по контролю лекарственных средств и пищевых продуктов США в 2012 году и на рынке представлен под торговым наименованием Инлита (Inlyta®). Согласно инструкции по применению ЛП-№(001121)-(РГ-RU) препарат показан для лечения взрослых пациентов с распространенным почечно-клеточным раком в качестве терапии второй линии.

Молекула акситиниба имеет несколько вращаемых связей и атомов, способных образовывать водородные связи, благодаря чему проявляет выраженную склонность к полиморфизму. Помимо истинных полиморфов акситиниб образует кристаллические сольваты с водой (гидраты) и органическими растворителями (сольваты).

Безводная кристаллическая форма XLI, а также формы XXV, XVI (сольват с изопропанолом), VIII (сольват с ТГФ), IX (гидрат), XII (сольват с этанолом), XV (сольват

с этанолом) описаны в патенте РФ № 2518898 (опубл. 10.06.2014). Все полиморфы охарактеризованы данными порошковой рентгеновской дифракции (см. Табл. 1), твердотельной ЯМР-спектроскопии, спектроскопии комбинационного рассеяния (КР). В публикации отмечено, что кристаллическая форма XLI является термодинамически наиболее устойчивой, исходя из данных о ее плотности, теплоты плавления и растворимости. В том же источнике описана фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму XLI, которая эффективна при лечении аномального роста клеток.

В международной публикации WO 2016178150 A1 (опубл. 10.11.2016) описаны три основные кристаллические формы акситиниба: SAB-I, SAB-II, SAB-III. Из них SAB-I представляет собой несольватированный полиморф, форма SAB-II - акситиниба моногидрат, а кристаллическая форма SAB-III - сольват с метанолом. Данные рентгенофазового анализа этих форм приведены в Табл. 1. Авторы отмечают, что полиморф SAB-I является наиболее термодинамически стабильным, устойчивым к изменениям в окружающей среде при длительном хранении.

В международной публикации WO 2006048751 A1 (опубл. 11.05.2006) приведено семь различных кристаллических форм акситиниба. Для каждой из них представлены данные рентгенофазового анализа (Табл. 2), дифференциальной сканирующей калориметрии, рамановской (КР) спектроскопии, а также указаны температуры плавления, растворимость в воде и фотостабильность. Для кристаллической формы IV в примере 8 указан способ получения фармацевтической композиции в форме таблеток.

В работе [A. M. Campeta, B. P. Chekal, Y. A. Abramov, P. A. Meenan, M. J. Henson, B. Shi, R. A. Singer, K. R. Horspool «Development of a Targeted Polymorph Screening Approach for a Complex Polymorphic and Highly Solvating API», J. Pharm. Sci., 2010, 99 (9), 3874-3886] авторы исследовали склонность акситиниба к образованию сольватов с водой, спиртами и другими органическими растворителями. В публикации приведено 64 полиморфа акситиниба.

Фармацевтическая композиция для местного применения в офтальмологии заявлена в международной патентной публикации WO 2013188273 A1 (опубл. 19.12.2013). В качестве активного ингредиента может использоваться акситиниб, его гидрат, сольват или фармацевтически приемлемая соль, а также один из полиморфов акситиниба. Фармацевтическая композиция представляет собой микронизированную суспензию.

В патентной заявке US 20080274192 A1 (опубл. 16.11.2008) описана фармацевтическая композиция, содержащая акситиниб или его фармацевтически приемлемую соль в аморфном состоянии. Кроме того, заявлена композиция на основе твердой дисперсии аморфного акситиниба в полимерной матрице. Аморфную твердую дисперсию получали методом распылительной сушки.

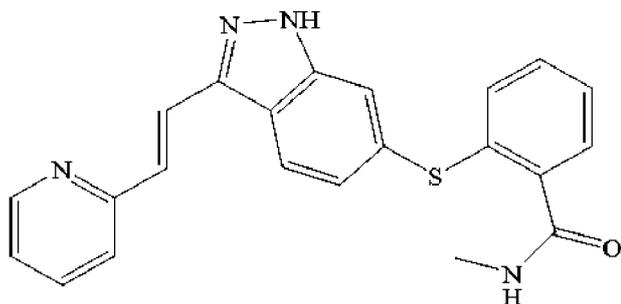
Полиморфные формы лекарственного вещества могут иметь различные физические и химические свойства. В практике фармацевтической разработки часто используют наиболее стабильную полиморфную форму, поскольку она имеет наименьший потенциал превращения из одной полиморфной формы в другую. С другой стороны, метастабильная форма может использоваться для эффективного повышения растворимости и, как

следствие, биодоступности. Поиск баланса между приемлемыми показателями стабильности и биодоступности создает широкое экспериментальное поле для поиска новых решений.

Таким образом, задачей настоящего изобретения является создание такой формы акситиниба, которая бы обладала достаточно высокой стабильностью и биодоступностью. Данная проблема была решена путем создания кристаллического супрамолекулярного соединения акситиниба с фармацевтически приемлемым нейтральным носителем. Возможность решения поставленной задачи неочевидна для специалиста ввиду противоречия между хорошей стабильностью и высокой биодоступностью. Специалисту очевидно, что выраженная склонность акситиниба к полиморфизму усложняет задачу получения новой стабильной и одновременно высоко биодоступной кристаллической формы из-за легкости взаимопревращений твердых метастабильных форм данного соединения в соответствии с правилом фаз Оствальда.

Раскрытие сущности изобретения

Настоящее изобретение относится к супрамолекулярному соединению N-метил-2-[[3-[(E)-2-пиридин-2-илэтинил]-1H-индазол-6-ил]сульфанил]бензамида (акситиниба) и лактозы, а также фармацевтической композиции для лечения опухолевых заболеваний, содержащей указанное супрамолекулярное соединение. Акситиниб представляет собой противоопухолевое средство, обладающее свойствами ингибитора протеинкиназы, и характеризуется следующей структурной формулой:



Брутто-формулой: $C_{22}H_{18}N_4OS$

Молекулярной массой: 386,47.

Супрамолекулярное соединение было синтезировано путем смешивания раствора лактозы и акситиниба в подходящем растворителе с последующим замораживанием и лиофилизацией (Пример 1). В качестве подходящего растворителя предпочтительно использовать ДМСО, уксусную кислоту или их смеси с водой. Сырьевой акситиниб и лактозы моногидрат использовали в стехиометрическом соотношении 1:1 или близких к указанному. При использовании молярного избытка одного из реагентов, получали смеси супрамолекулярного соединения по настоящему изобретению и реагента, взятого в избытке. Соотношение акситиниба и лактозы 1:1 в супрамолекулярном соединении, полученном по Примеру 1, подтверждено данными 1H ЯМР и элементного анализа. В качестве исходного сырья для синтеза использовали коммерчески доступный кристаллический акситиниб, для которого была определена кристаллическая форма IV,

известная из международной публикации WO 2006048751 A1, а также лактозы моногидрат. Представленная на Фиг. 3 порошковая дифрактограмма нового синтезированного супрамолекулярного соединения отличается как от порошковой дифрактограммы исходного акситиниба (Фиг. 1), так и от порошковой дифрактограммы лактозы моногидрата (Фиг. 2). Рентгенограмма супрамолекулярного соединения характеризуется следующими значениями дифракционных максимумов, вычисленных из соответствующих межплоскостных расстояний:

| № пика | Угол 2θ , ° | Межплоскостное расстояние d , Å |
|--------|--------------------|-----------------------------------|
| 1 | 7,99 | 11,06 |
| 2 | 9,00 | 9,81 |
| 3 | 10,02 | 8,82 |
| 4 | 12,51 | 7,07 |
| 5 | 13,46 | 6,57 |
| 6 | 16,40 | 5,40 |
| 7 | 18,19 | 4,87 |
| 8 | 18,72 | 4,74 |
| 9 | 19,13 | 4,64 |
| 10 | 19,57 | 4,53 |
| 11 | 19,99 | 4,44 |
| 12 | 20,90 | 4,25 |
| 13 | 21,29 | 4,17 |
| 14 | 23,78 | 3,74 |
| 15 | 25,26 | 3,52 |
| 16 | 26,28 | 3,39 |
| 17 | 31,53 | 2,84 |
| 18 | 33,18 | 2,70 |
| 19 | 37,57 | 2,39 |

Значения углов 2θ приведены с учетом возможной погрешности величин углов $2\theta \pm 0,10$ °.

Сравнивая рентгенограммы известных полиморфов и сольватов акситиниба, можно сделать вывод о получении нового кристаллического супрамолекулярного соединения. Кроме того, для вещества по настоящему изобретению были получены термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) и термогравиметрическая кривая. На термограмме ДСК наблюдаются эндотермические эффекты с температурами около 105 °С и 180 °С (Фиг. 4). Кривая термогравиметрического анализа супрамолекулярного соединения по настоящему изобретению представлена на Фиг. 5.

Микрофотографии порошка кристаллического супрамолекулярного соединения акситиниба и лактозы по Примеру 1 и Примеру 2 приведены на Фиг. 6. Морфология полученного продукта отличалась от таковой для сырьевого акситиниба и лактозы моногидрата.

Супрамолекулярное соединение по изобретению оставалось фазово-стабильным, как минимум, в течение 18 месяцев при температуре 25 ± 2 °С и относительной влажности 60 ± 5 % (Пример 5).

Авторами была исследована растворимость полученного соединения акситиниба и лактозы методом спектрофотометрии, которая неожиданно оказалась примерно в 4 раза выше растворимости исходной кристаллической формы акситиниба (Пример 6).

Фармацевтическая композиция, согласно предлагаемому изобретению, включает фармакологически активное (действующее) вещество и фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, где действующее вещество представляет собой супрамолекулярное соединение акситиниба с лактозой. Для композиции по настоящему изобретению было обнаружено более медленное накопление примесей по сравнению с известной фармацевтической композицией по Примеру 3 в условиях ускоренного старения в течение 12 месяцев (Пример 7).

В Примерах 4.1 и 4.2 описано получение фармацевтической композиции в форме таблеток, покрытых оболочкой, содержащих супрамолекулярное соединение акситиниба и лактозы. В качестве сравнения (Пример 3) была воспроизведена методика примера 8 международной патентной публикации WO 2013046133 A1, где использовали известную кристаллическую форму XLI акситиниба.

Фармакокинетика полученного нами соединения акситиниба с лактозой исследовалась на крысах линии Вистар (Пример 9). Животные из первой группы получали акситиниб известной кристаллической формы XLI, их использовали в качестве контроля. Супрамолекулярное соединение по настоящему изобретению вводилось двум другим группам животных. Было обнаружено, что в группах 2 и 3, получавших заявленное соединение, наблюдалась большая максимальная концентрация действующего вещества, а также площадь под фармакокинетической кривой, при этом показатель t_{max} уменьшался.

Исследование терапевтической эффективности проводили на модели ксенотрансплантата RP-R-01, полученной из кожного метастаза пациента (Пример 10). Для эксперимента использовали безтимусных мышей. Когда размер опухоли становился примерно 32 мм², мышей рандомизировали для лечения. Животные получали фармацевтические композиции по примерам 3, 4.1, 4.2. Препараты вводили в течение 4 недель, затем дополнительно наблюдали животных в течение 6 недель. Лечение композицией, содержащей акситиниб известной кристаллической формы XLI, значительно сдерживало рост опухолей, но соединение с лактозой в составе композиций дополнительно усиливало противоопухолевую эффективность акситиниба. Средний размер опухоли при лечении акситинибом составил 150 мм², тогда как при лечении супрамолекулярным соединением акситиниба и лактозы по настоящему изобретению – 45 и 51 мм², соответственно. После завершения лечения животных умерщвляли и взвешивали опухоли в каждой группе, и было выявлено, что в группах 3 и 4 средний вес опухоли оказался меньше, чем в группах 1 и 2.

Таким образом, достигнутыми техническими результатами для заявленной группы изобретений являются получение неизвестного ранее супрамолекулярного соединения акситиниба и лактозы, обладающего улучшенной растворимостью и фармакокинетическими характеристиками по сравнению с известной кристаллической формой XLI, создание фармацевтической композиции, содержащей вышеуказанное соединение, отличающейся улучшенной терапевтической эффективностью и меньшим

накоплением примесей при хранении. Способ получения супрамолекулярного соединения акситиниба и лактозы отличается хорошей масштабируемостью.

Перечень фигур чертежей

Для пояснения сущности заявляемого технического результата к описанию приложены следующие Фигуры 1-11

На Фиг. 1 приведена порошковая дифрактограмма исходной кристаллической формы IV акситиниба.

На Фиг. 2 приведена порошковая дифрактограмма лактозы моногидрата.

На Фиг. 3 приведена порошковая дифрактограмма супрамолекулярного соединения акситиниба и лактозы по примеру 1.

На Фиг. 4 приведена термограмма ДСК супрамолекулярного соединения акситиниба и лактозы по примеру 1.

На Фиг. 5 приведена ТГ-кривая супрамолекулярного соединения акситиниба и лактозы по Примеру 1.

На Фиг. 6 приведены микрофотографии супрамолекулярного соединения акситиниба и лактозы по Примеру 1 (слева) и Примеру 2 (справа).

На Фиг. 7 приведен график сравнения терапевтической эффективности акситиниба в составе фармацевтической композиции: группа 1 (контроль) получала плацебо, группа 2 - композицию по примеру 3, группа 3 – композицию по примеру 4.1, группа 4 – композицию по примеру 4.2

Сведения, подтверждающие возможность осуществления изобретения

РФА проводили на дифрактометре Rigaku Ultima IV (Япония), напряжение на трубке – 40 кВ, ток трубки – 30 мА, материал анода трубки – Cu. Гониометр: Θ/Θ вертикального типа, образец неподвижен. Радиус гониометра – 185 мм / 285 мм. Максимумы на дифрактограмме накапливались в течение 1 ч. Дифрактограммы регистрировались в диапазоне углов 2θ от 2 до 70°. Спектры инфракрасного излучения получали на ИК-Фурье спектрометре Perkin Elmer Spectrum с приставкой диффузного отражения в диапазоне 4000-600 см^{-1} с разрешением 2 см^{-1} , количество сканов – 10. Высушивание замороженных образцов выполнялось в пенициллиновых пузырьках на сублиматоре Heto FD 2.5 при давлении 0,1-0,2 мбар в течение 24-36 ч, в ряде случаев использовался подогрев полок до 30 °С. Элементный анализ проводился с использованием анализатора PerkinElmer 2400 серии CHNS/O. Спектры ¹H ЯМР были зарегистрированы в насыщенном растворе в дейтерированном диметилсульфоксиде (DMCO-d₆) на ЯМР-спектрометре Bruker AVANCE 600 на рабочих частотах 600 МГц. Высокоэффективную хроматографию осуществляли на жидкостном хроматографе Agilent 1200 (Agilent Technologies, Waldbronn, Germany), снабженном диодно-матричным детектором с переменной длиной волны. Капиллярная кварцевая колонка - Waters Symmetry C₁₈ (150 мм × 4,6 мм) с размером частиц 5 мкм.

Возможность осуществления заявленной группы изобретений иллюстрируется следующими примерами, но не ограничивается только ими.

Пример 1. Получение супрамолекулярного соединения акситиниба с лактозой.

Навеску лактозы моногидрата (46,6 мг) растворяли в 11 мл смеси ДМСО-вода (4:1 V/V) при 35-40 °С. Затем при дальнейшем нагревании до 60 °С, добавили навеску акситиниба (50,0 мг). Раствор при перемешивании и подогреве в течение около 20 минут стал прозрачным. Полученный раствор заморозили в жидком азоте и высушили на сублиматоре под вакуумом. Продукт на сублиматоре подтаивал, пока набирался вакуум, однако, дойдя до примерно 0,1 мбар, образец становился полностью сухим (замороженным). Данные рентгенофазового анализа, дифференциальной сканирующей калориметрии и термогравиметрического анализа приведены на Фиг. 3, 6 и 9 соответственно. Найдено: С (56,52%); Н (5,47%); N (7,50%); S (4,48%). Рассчитано для C₃₄H₄₀N₄O₁₂S С (56,04%); Н (5,54%); N (7,69%); O (26,34%); S (4,40%).

Пример 2. Получение супрамолекулярного соединения акситиниба с лактозой.

Навеску лактозы моногидрата (5,0 г) растворили в 0,8 л ДМСО при нагреве до 35-40 °С. Затем при дальнейшем нагревании до 60 °С добавили навеску акситиниба (5,36 г). Раствор при перемешивании и подогреве в течение 40 минут стал прозрачным. Полученный раствор заморозили в жидком азоте и высушили на сублиматоре. Найдено: С (56,00%); Н (5,61%); N (7,72%); S (4,29%). Рассчитано для C₃₄H₄₀N₄O₁₂S С (56,04%); Н (5,54%); N(7,69%); O (26,34%); S (4,40%).

Пример 3. Получение фармацевтической композиции, содержащей кристаллическую форму XLI акситиниба, в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, 5 мг (пример сравнения).

Акситиниб, кристаллическая форма XLI - 0,560 кг;

Целлюлоза микрокристаллическая - 12,032 кг;

Лактозы моногидрат – 6,272 кг;

Кроскармеллоза натрия – 0,588 кг;

Магния стеарат – 0,148кг;

Опадрай П розовый– 1,019 кг.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг акситиниба формы XLI получили путем смешивания микрокристаллической целлюлозы, кристаллической формы XLI акситиниба, лактозы и кроскармеллозы натрия в подходящем смесителе. Смесь измельчили в просеивающей мельнице и затем смешали в диффузионном смесителе. К измельченной смеси добавили некоторое количество стеарата магния и дополнительно перемешивали. Смесь уплотнили вальцами, а затем измельчили в грануляторе. Полученный материал добавили в смеситель с оставшимся количеством стеарата магния и перемешали. Затем смесь таблетировали с использованием таблеточного пресса. Полученные таблетки покрывали пленкой Opadry® П розовый. Конечная масса таблетки составила 182,0 мг

Пример 4.1. Получение фармацевтической композиции, содержащей супрамолекулярное соединение акситиниба и лактозы, в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, 5 мг в расчёте на акситиниб.

Супрамолекулярное соединение акситиниба и лактозы по Примеру 1 – 108,2 г;

Целлюлоза микрокристаллическая – 1203,2 г;

Лактозы моногидрат – 574,9 г;

Кроскармеллоза натрия – 58,8 г;

Магния стеарат – 14,8 г;

Опадрай II розовый – 1,9 г.

Микрокристаллическую целлюлозу, супрамолекулярное соединение акситиниба и лактозы, лактозу моногидрат и кроскармеллозу натрия смешали в подходящем смесителе. Смесь измельчили в просеивающей мельнице и затем дополнительно перемешали в диффузионном смесителе. К измельченной смеси добавили некоторое количество стеарата магния и дополнительно перемешивали. Смесь уплотнили вальцами, а затем измельчили в грануляторе. Полученный материал добавили в смеситель с оставшимся количеством стеарата магния и перемешали. Затем смесь таблетировали с использованием таблеточного пресса. Полученные таблетки покрывали пленкой Opadry® II розовый. Конечная масса таблетки составила 182,0 мг.

Пример 4.2. Получение фармацевтической композиции, содержащей супрамолекулярное соединение акситиниба и лактозы, в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, 5 мг в расчете на акситиниб.

Супрамолекулярное соединение акситиниба и лактозы по Примеру 2 - 1,082 кг;

Целлюлоза микрокристаллическая - 12,032 кг;

Лактозы моногидрат – 5,749 кг;

Кроскармеллоза натрия – 0,588 кг;

Магния стеарат – 0,148кг;

Опадрай II розовый – 1,019 кг.

Микрокристаллическую целлюлозу, супрамолекулярное соединение акситиниба и лактозы, лактозу моногидрат и кроскармеллозу натрия смешали в подходящем смесителе. Смесь измельчили в просеивающей мельнице и затем дополнительно перемешали в диффузионном смесителе. К измельченной смеси добавили некоторое количество стеарата магния и дополнительно перемешивали. Смесь уплотнили вальцами, а затем измельчили в грануляторе. Полученный материал добавили в смеситель с оставшимся количеством стеарата магния и перемешали. Затем смесь таблетировали с использованием таблеточного пресса. Полученные таблетки покрывали пленкой Opadry® II розовый. Конечная масса таблетки составила 182,0 мг.

Пример 5. Исследование фазовой стабильности супрамолекулярного соединения.

Стабильность образцов супрамолекулярного соединения, полученных по Примерам 1 и 2, была подтверждена отсутствием смещения за пределами доверительного интервала $\pm 0,1$ град или возникновения дополнительных пиков в спектре порошковой рентгеновской дифракции после 18 месяцев хранения при температуре 25 ± 2 °С и относительной влажности 60 ± 5 %.

Пример 6. Спектрофотометрическое определение растворимости супрамолекулярного соединения акситиниба и лактозы моногидрата.

Навеску субстанции (10 мг) растворили в 1 мл подкисленной воды (рН 4-5). Нерастворившийся осадок отфильтровали через фильтр с размером пор 0,22 мкм. Отмечали интенсивность характеристичного сигнала акситиниба при длине волны 360 нм.

| Образец | Сигнал, I, о.е. при $\lambda = 360$ нм | Относительная растворимость, % |
|---|---|-----------------------------------|
| Акситиниб крист. формы IV | 0,44 | 25,1 |
| Супрамолекулярное соединение по Примеру 1 | 1,75 | 100,0 |

Пример 7. Исследование стабильности фармацевтической композиции.

Ускоренные испытания стабильности композиции проводились в течение 12 месяцев при температуре 40 ± 2 °С и относительной влажности 75 ± 5 %. На основании результатов изучения стабильности подтвержден срок годности лекарственного препарата при комнатной температуре в течение, как минимум, 24 месяцев.

Табл. 3 Данные о стабильности лекарственного препарата, полученного по Примеру 3.

| Показатель | Критерии приемлемости | 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 чем 80% должно высвободиться в среду растворения через 45 минут | 87,3 | 89,6 | 90,2 | 85,1 | 86,9 |
| Сумма примесей | Не более 1,0% | 0,73 | 0,75 | 0,80 | 0,92 | 0,99 |
| Количественное определение | Содержание акситиниба должно быть от 95% до 105% | 98,53 | 98,71 | 99,34 | 100,03 | 101,00 |

Табл. 4 Данные о стабильности лекарственного препарата, полученного по Примеру 4.1

| 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 чем 80% должно высвободиться в среду растворения через 45 минут | 98,7 | 96,5 | 96,3 | 98,5 | 97,9 |
| Сумма примесей | Не более 1,0% | 0,32 | 0,44 | 0,46 | 0,50 | 0,56 |
| Количественное определение | Содержание акситиниба должно быть от 95% до 105% | 100,60 | 99,89 | 100,72 | 100,06 | 99,41 |

Табл. 5. Данные о стабильности лекарственного препарата, полученного по Примеру 4.2

| 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 чем 80% должно высвободиться в среду растворения через 45 минут | 95,7 | 96,2 | 95,3 | 94,6 | 97,1 |
| Сумма примесей | Не более 1,0% | 0,37 | 0,41 | 0,44 | 0,58 | 0,67 |
| Количественное определение | Содержание акситиниба должно быть от 95% до 105% | 99,81 | 99,23 | 99,99 | 100,01 | 98,78 |

Пример 8. Количественное определение акситиниба в фармацевтической композиции по примерам 4.1 и 4.2.

В мерной колбе готовили раствор испытуемый раствор, содержащий примерно 0,04-0,07 мг/мл супрамолекулярного комплекса по примерам 1 и 2 в растворителе. Для полного растворения образца раствор перемешивали на шейкере в течение 30 мин. Затем испытуемый раствор отстаивали в течение не менее 30 минут. Полученный раствор фильтровали для анализа методом ВЭЖХ (например, через фильтр из ПТФЭ с диаметром пор 0,45 мкм Acrodisc®), отбросив первые 5 мл фильтрата.

Колонка - Waters XBridge C18 (3,0 ×50 мм, размер частиц 3,5 мкм);

Объем вводимой пробы – 10 мкл;

Детекция – УФ, 360 нм;

Режим элюирования – изократический;

Органический компонент подвижной фазы – ацетонитрил, 20 %;

Буфер подвижной фазы – трифторуксусная кислота, 0,1 %;

Температура колонки – 45-55 °С;

Скорость потока – 07-0,9 мл/мин;

Время выполнения – 3,0 мин.

Содержание акситиниба (C₂₂H₁₈N₄OS) в таблетке должно быть от 95,0 % до 105,0 % от заявленного; для дозировки 5 мг - от 4,75 до 5,25 мг.

За результат количественного определения принимают среднее арифметическое единичных значений содержания, полученных при испытании однородности дозирования.

| | Композиция по Примеру 4.1 | Композиция по Примеру 4.2 | Нормативное значение для дозировки 5 мг |
|--------------------------|---------------------------|---------------------------|---|
| Содержание акситиниба, % | 100,6 | 99,8 | От 95,0 % до 105,0% |

Пример 9. Исследование фармакокинетических параметров супрамолекулярного соединения по примеру 1 и 2.

Крысы самцы линии Вистар массой 155-185 г в возрасте 7-8 недель содержались в стандартных лабораторных условиях при температуре 22-24 °С и влажности 45±5%. Животные имели свободный доступ к еде и воде.

Животные были разделены на 3 группы, по 12 особей в каждой. Первой группе вводился акситиниб известной кристаллической формы XLI, второй группе – супрамолекулярное

соединение по Примеру 1, третьей – супрамолекулярное соединение по Примеру 2. Субстанция вводилась через желудочно-кишечный зонд однократно в дозировке 50 мг/кг в виде водной суспензии с добавлением 0,5% раствора карбоксиметилцеллюлозы.

Образцы крови объемом 200 мкл отбирались из хвостовой вены через 0; 0,25; 0,5; 1; 2; 4; 8; 12; 24; 48; 72 и 96 часов после введения препарата и помещались в капилляры с гепарином. Плазма центрифугировалась при комнатной температуре, затем хранилась при температуре -80 °С. Образцы плазмы анализировались при помощи ВЭЖХ для определения концентрации акситиниба.

Табл. 6. Данные о фармакокинетике акситиниба формы XLI и супрамолекулярного соединения *in vivo* на крысах-самцах линии Вистар

| Параметр | Акситиниб кристаллической формы XLI | Супрамолекулярное соединение по Примеру 1 | Супрамолекулярное соединение по Примеру 2 |
|--------------------------|-------------------------------------|---|---|
| С _{max} , мг/мл | 0,02 | 0,06 | 0,07 |
| AUC, мг×ч/мл | 0,06 | 0,09 | 0,10 |
| t _{max} , ч | 5,0 | 1,3 | 1,3 |

Пример 10. Исследование терапевтического эффекта супрамолекулярного соединения по изобретению.

Безтимусным мышам подкожно имплантировали в область правого бока кусочки опухолей RP-R-01 размером примерно 4 мм². Лечение начинали, когда средний размер опухоли составлял примерно 35 мм². Мышей рандомизировали в четыре группы по 12 особей в каждой. Первая группа (контроль) получала плацебо, вторая группа – фармацевтическую композицию по Примеру 3, третья – фармацевтическую композицию по Примеру 4.1, четвертая – фармацевтическую композицию по Примеру 4.2. Фармацевтическую композицию измельчали и суспендировали в 0,5% растворе карбоксиметилцеллюлозы, в качестве плацебо использовался 0,5% раствор карбоксиметилцеллюлозы. Дозировка акситиниба составила 36 мг/кг во всех случаях. Препарат вводили перорально через желудочно-кишечный зонд 2 раза в день в течение 4 недель. Дальнейшее наблюдение продолжали в течение 6 недель.

Измерения размеров опухоли проводили штангенциркулем каждые 5 дней в течение периода наблюдений. Объем опухоли рассчитывался по формуле $V=(L \times D^2)/2$, где L - длина, D - ширина опухолевого узла. При достижении опухолью среднего размера 200 мм² мышь умерщвляли. Изменение объема опухолей в каждой группе приведено на Фиг.

7

Табл. 1. Данные порошковой рентгеновской дифракции известных кристаллических форм акситиниба.

| RU 2518898 C2 ($\pm 0,1^\circ 2\theta$) | | | | | | | WO 2016178150 A1 | | |
|---|-------|-----------|--------------------|---------------------|-------|--------------------|------------------|---------------|----------------------|
| XLI | XXV | IX гидрат | XII сольват с EtOH | XV (сольват с EtOH) | XVI | VIII сольват с ТГФ | SAB-I | SAB-II гидрат | SAB-III сольват MeOH |
| 6,00 | 5,10 | 7,70 | 9,10 | 5,30 | 5,80 | 10,70 | 8,30 | 7,50 | 10,10 |
| 11,50 | 7,90 | 8,10 | 9,60 | 7,60 | 9,10 | 12,30 | 9,30 | 8,00 | 10,40 |
| 11,90 | 10,20 | 8,50 | 10,30 | 9,20 | 10,20 | 13,20 | 15,60 | 14,20 | 15,30 |
| 12,50 | 10,70 | 12,50 | 11,90 | 10,10 | 10,60 | 15,70 | 16,50 | 14,70 | 18,30 |
| 12,90 | 12,60 | 13,00 | 13,20 | 10,70 | 11,90 | 16,30 | 17,60 | 15,70 | 18,70 |
| 14,90 | 14,80 | 14,00 | 14,50 | 11,90 | 13,20 | 16,60 | 21,00 | 18,10 | 19,70 |
| 15,60 | 15,10 | 14,00 | 16,80 | 12,60 | 14,40 | 18,00 | 24,10 | 20,10 | 24,60 |
| 16,20 | 15,20 | 14,40 | 17,80 | 15,20 | 15,20 | 19,30 | 26,00 | 24,40 | |
| 16,50 | 15,90 | 14,80 | 18,10 | 15,90 | 15,70 | 20,00 | | 29,80 | |
| 17,90 | 16,90 | 15,30 | 19,60 | 16,80 | 16,80 | 20,30 | | 32,00 | |
| 19,90 | 18,20 | 15,90 | 20,70 | 17,70 | 17,90 | 20,70 | | | |
| 20,70 | 19,40 | 16,30 | 21,70 | 18,30 | 18,20 | 21,10 | | | |
| 21,00 | 19,80 | 16,60 | 23,20 | 19,50 | 19,70 | 21,60 | | | |
| 21,60 | 20,00 | 17,30 | 24,00 | 20,10 | 20,60 | 22,00 | | | |
| 22,40 | 20,40 | 18,30 | 25,30 | 21,10 | 21,20 | 22,60 | | | |
| 22,80 | 21,00 | 18,70 | 25,90 | 21,50 | 21,70 | 23,60 | | | |
| 23,10 | 21,50 | 20,20 | 28,10 | 23,90 | 23,20 | 24,40 | | | |
| 24,20 | 21,70 | 21,00 | 29,70 | 25,00 | 24,10 | 25,20 | | | |
| 24,50 | 22,60 | 21,30 | 31,20 | 25,30 | 25,40 | 25,80 | | | |
| 25,00 | 22,80 | 21,90 | 32,00 | 26,30 | 25,90 | 26,50 | | | |
| 25,30 | 23,40 | 22,40 | 33,10 | 29,60 | 27,20 | 27,90 | | | |
| 25,60 | 24,20 | 23,10 | 33,70 | 30,70 | 28,00 | 28,50 | | | |
| 25,90 | 24,80 | 24,10 | 34,50 | 31,30 | 29,00 | 29,20 | | | |
| 26,40 | 24,90 | 24,60 | 36,40 | 33,50 | 29,80 | 30,00 | | | |
| 26,90 | 25,40 | 25,70 | 36,90 | 34,40 | 31,10 | 31,00 | | | |
| 27,70 | 25,70 | 26,10 | 37,30 | | | 31,80 | | | |
| 28,00 | 26,20 | 26,50 | 38,90 | | | 32,70 | | | |
| 28,10 | 26,50 | 27,50 | 39,30 | | | | | | |
| 28,50 | 26,70 | 28,00 | | | | | | | |
| 29,90 | 28,30 | 28,20 | | | | | | | |
| 30,90 | 29,00 | 28,60 | | | | | | | |
| 31,50 | 29,60 | 30,00 | | | | | | | |
| 32,90 | 29,80 | 30,40 | | | | | | | |
| 33,20 | 30,40 | 31,20 | | | | | | | |
| 34,80 | 30,80 | 31,60 | | | | | | | |
| 35,00 | 31,40 | 32,20 | | | | | | | |
| 36,10 | 31,80 | 32,70 | | | | | | | |
| | 32,10 | 33,40 | | | | | | | |
| | 32,50 | 34,20 | | | | | | | |
| | 33,10 | 34,50 | | | | | | | |
| | 33,90 | 35,20 | | | | | | | |

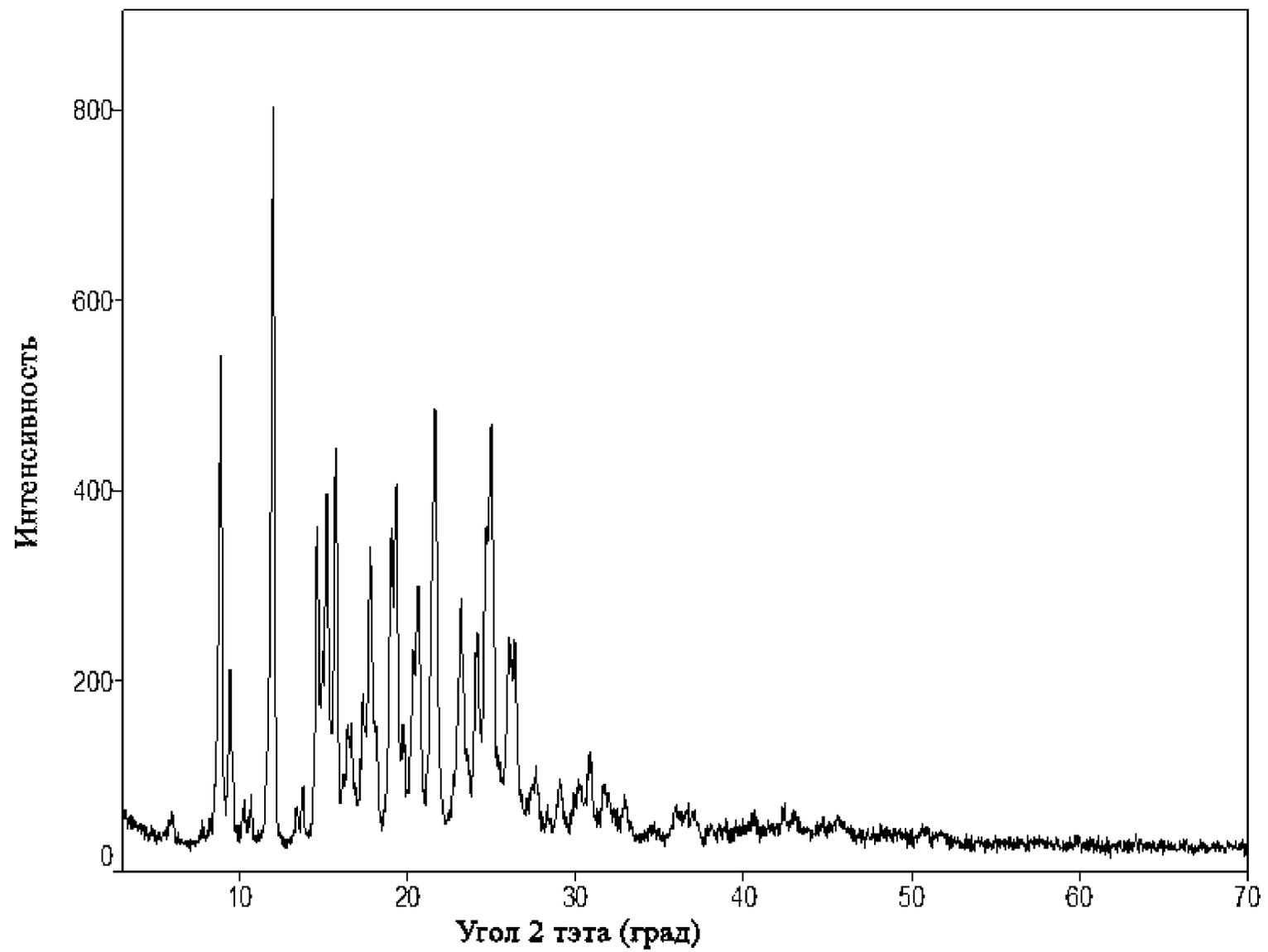
| | | | | | | | | | |
|--|-------|-------|--|--|--|--|--|--|--|
| | 34,30 | 37,00 | | | | | | | |
| | 34,80 | 38,00 | | | | | | | |
| | 35,50 | 39,60 | | | | | | | |
| | 36,10 | | | | | | | | |
| | 36,90 | | | | | | | | |
| | 37,30 | | | | | | | | |
| | 37,70 | | | | | | | | |
| | 38,50 | | | | | | | | |
| | 38,60 | | | | | | | | |
| | 39,10 | | | | | | | | |
| | 39,60 | | | | | | | | |

Табл. 2. Данные порошковой рентгеновской дифракции известных кристаллических форм акситиниба.

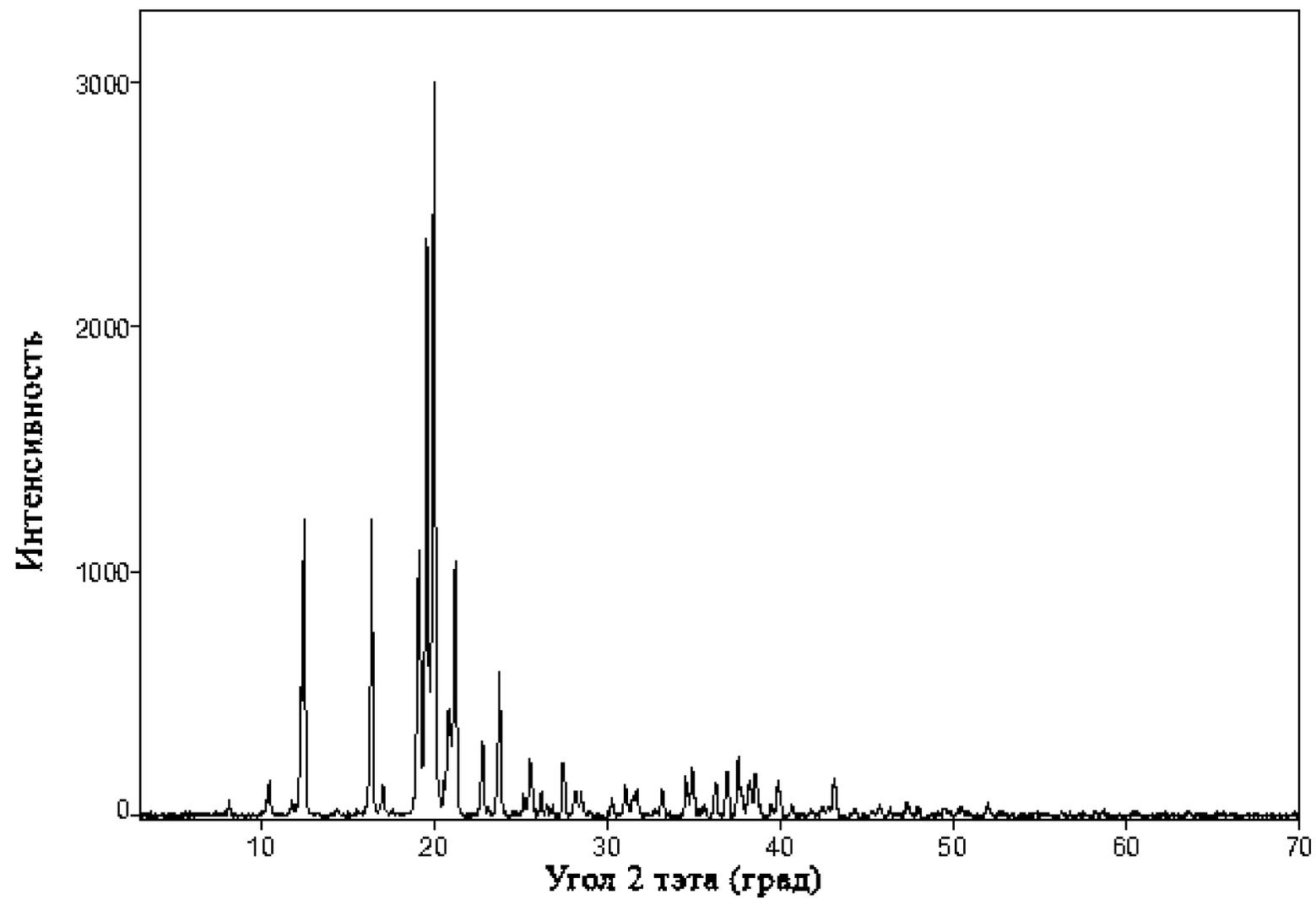
| WO 2006048751 A1 | | | | | | |
|------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| I | II | III | IV | VI | VII | VIII |
| 8,10 | 8,50 | 10,50 | 8,90 | 9,60 | 9,40 | 10,70 |
| 9,10 | 10,90 | 13,00 | 12,00 | 11,60 | 10,20 | 15,50 |
| 10,60 | 14,80 | 13,30 | 14,60 | 17,50 | 16,20 | 15,90 |
| 15,40 | 16,20 | 15,80 | 15,20 | 18,10 | 17,00 | 20,60 |
| 16,30 | 18,80 | 16,40 | 15,70 | 19,90 | 18,90 | 22,70 |
| 17,40 | 21,50 | 17,50 | 17,80 | 25,20 | 19,70 | 24,60 |
| 18,20 | 24,80 | 19,50 | 19,20 | | 21,50 | 25,90 |
| 18,50 | 25,90 | 19,50 | 20,50 | | 22,70 | 26,30 |
| 20,00 | 30,30 | 20,10 | 21,60 | | 23,60 | 32,00 |
| 20,80 | 32,20 | 21,40 | 23,20 | | 25,10 | |
| 23,20 | | 21,70 | 24,20 | | 26,20 | |
| 24,00 | | 24,10 | 24,80 | | 27,40 | |
| 25,90 | | 25,00 | 26,20 | | 29,30 | |
| 27,40 | | 26,90 | 27,50 | | | |
| 29,80 | | | | | | |

Формула изобретения

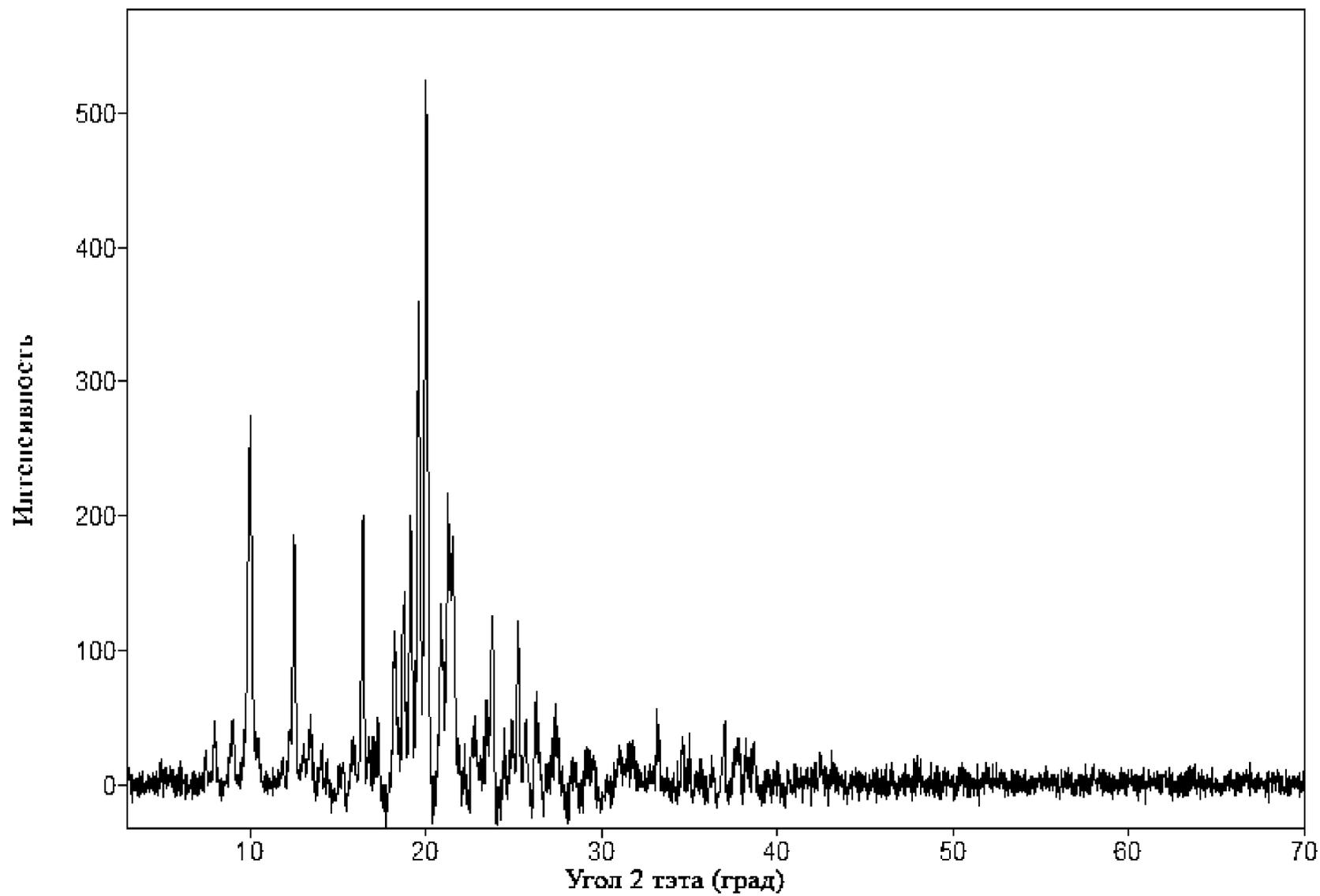
1. Кристаллическое супрамолекулярное соединение акситиниба и лактозы, характеризующаяся сигналами при 10,02; 12,51; 16,40; 19,57; 19,99; 20,90 и 21,29 $\pm 0,10^\circ$ угла 2θ на порошковой дифрактограмме, полученной в излучении Cu-K α с длиной волны 1,54056 Å.
2. Соединение по п.1, дополнительно характеризующееся сигналами при 7,99; 9,00; 13,46; 18,19; 18,72; 19,13; 23,78; 25,26; 26,28; 31,53; 33,18; 37,57 $\pm 0,10^\circ$ угла 2θ на порошковой дифрактограмме, полученной в излучении Cu-K α с длиной волны 1,54056 Å.
3. Способ получения соединения по п.1 или п.2, включающий стадии приготовления раствора акситиниба и лактозы моногидрата с последующим замораживанием раствора и высушиванием на сублиматоре.
4. Фармацевтическая композиция для лечения опухолевых заболеваний, содержащая соединение по п.1 или п.2 и фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества.



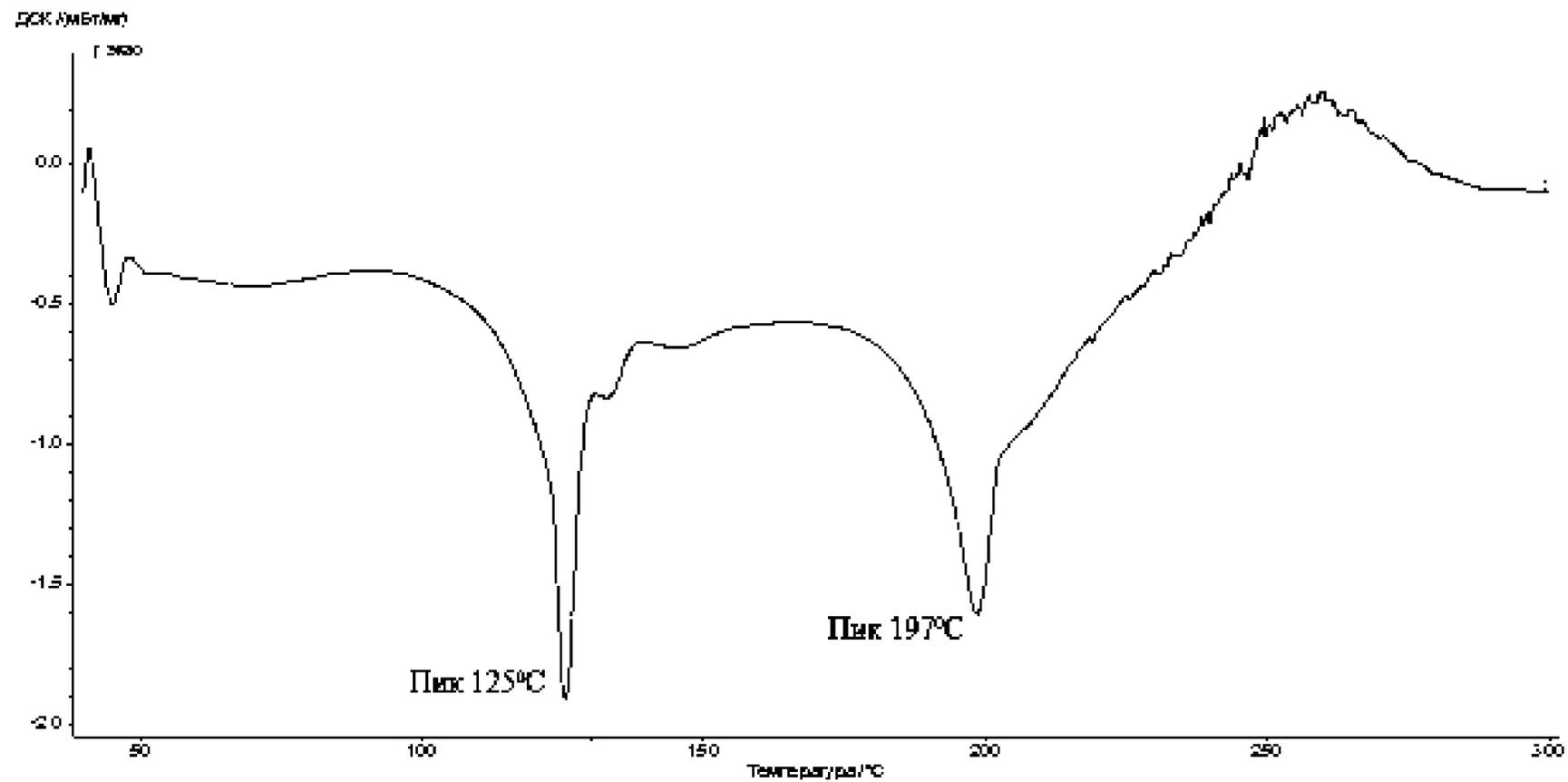
Фиг. 1



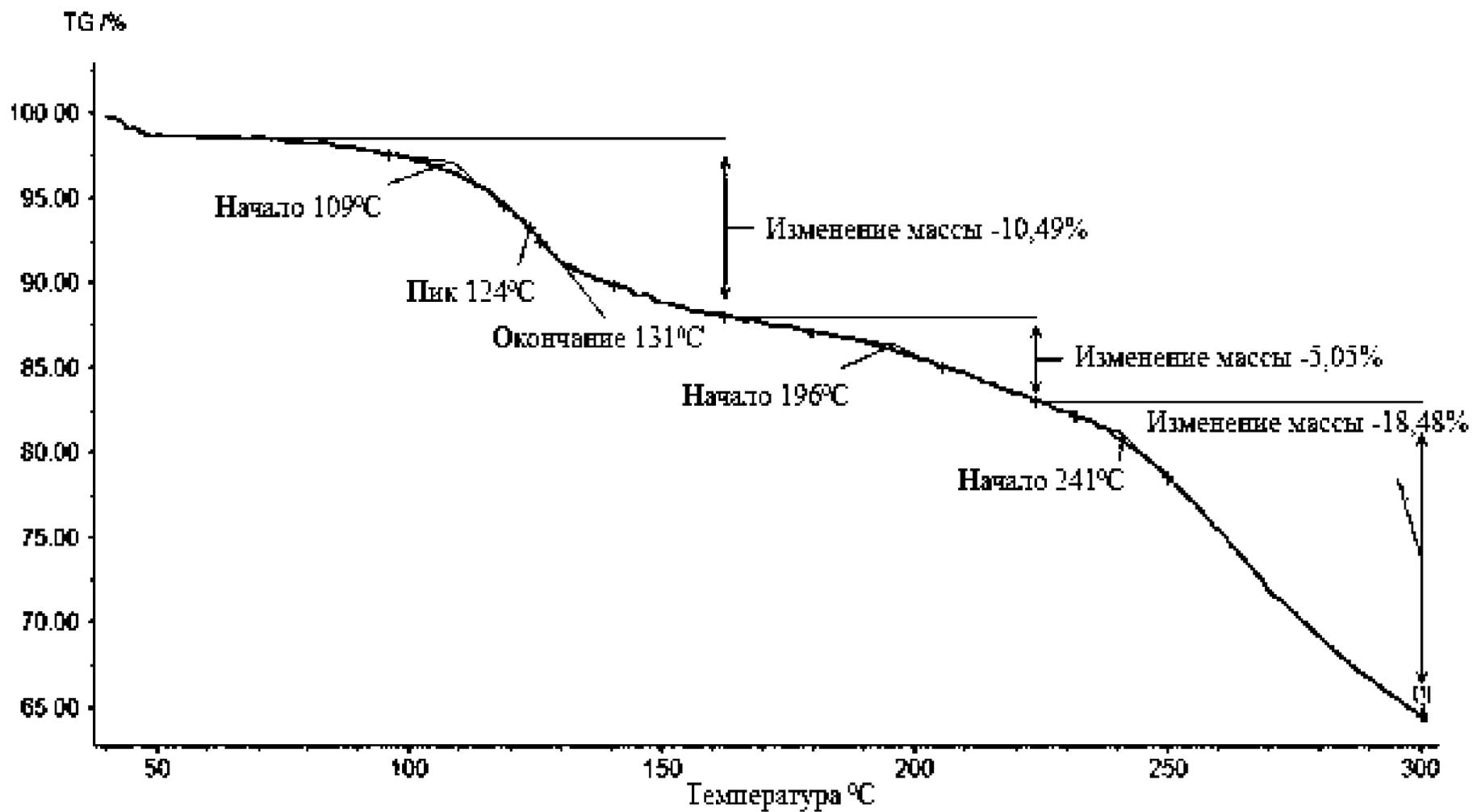
Фиг. 2



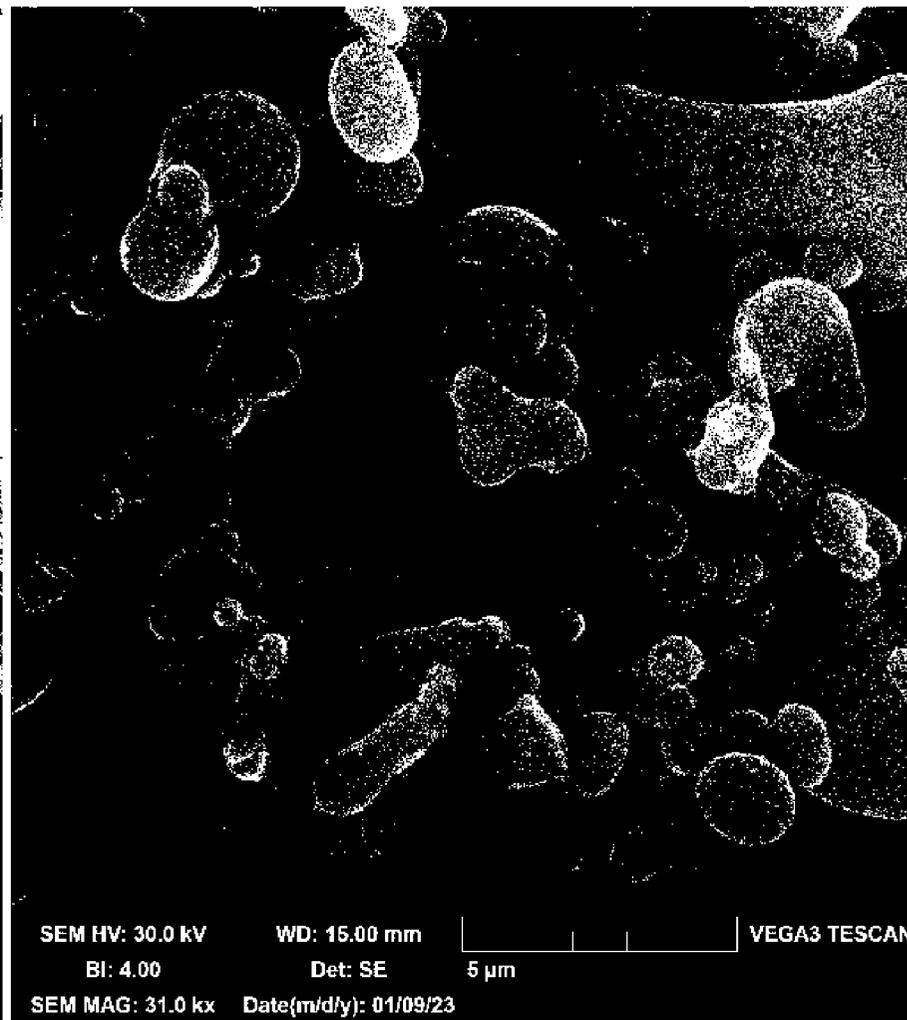
Фиг. 3



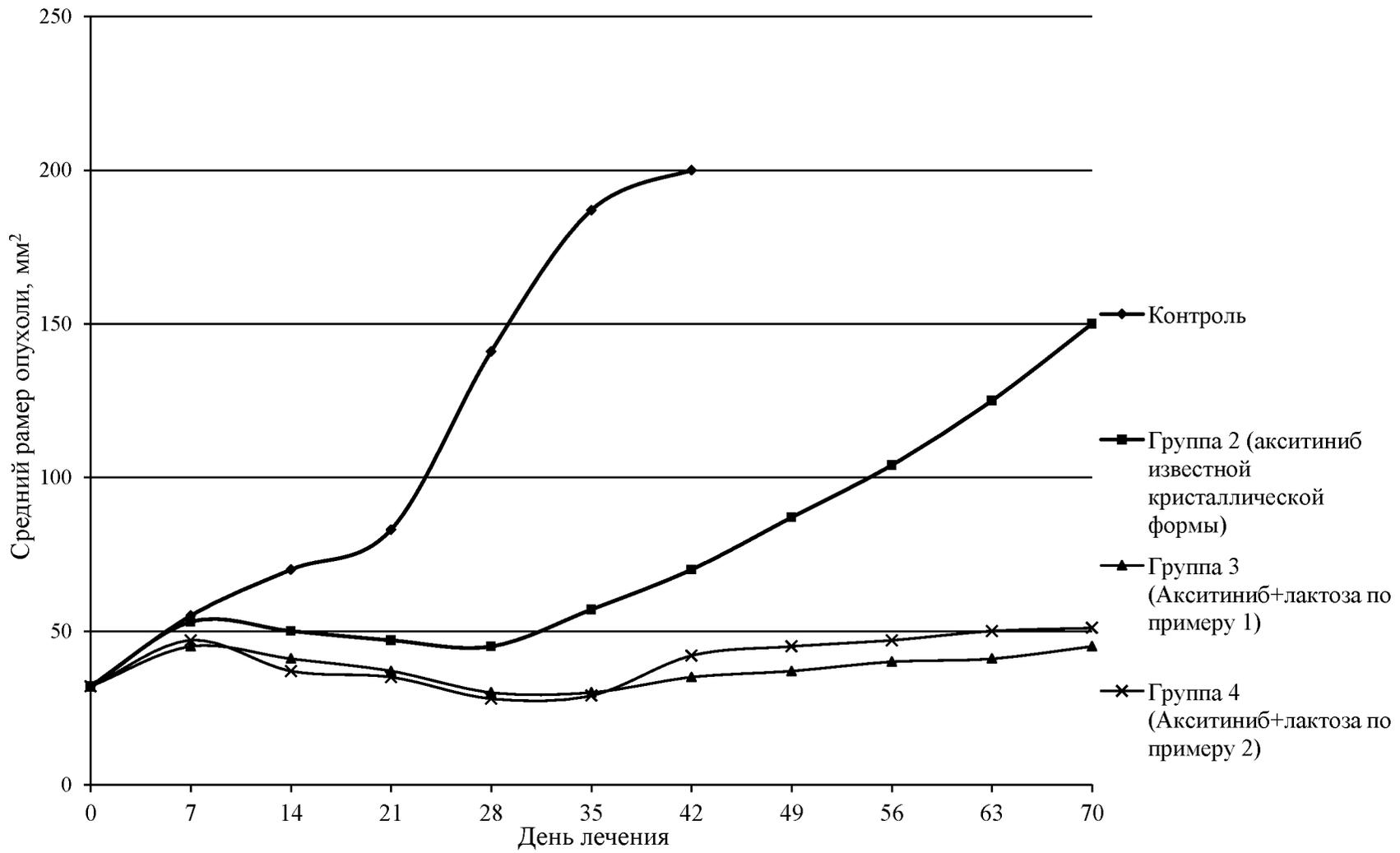
Фиг. 4



Фиг. 5



Фиг. 6



Фиг. 7

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ

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

Номер евразийской заявки:

202392010**А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:**

МПК:

C07D 401/06 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

СПК:

C07D 401/06
A61K 31/4439
A61P 35/00
C07B 2200/13

Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:

C07D 401/06, A61K 31/4439, A61P 35/00

Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если возможно, используемые поисковые термины)
Espacenet, EAPATIS, Google, Reaxys**В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ**

| Категория* | Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей | Относится к пункту № |
|------------|---|----------------------|
| Y A | RU 2518898 C2 (ПФАЙЗЕР ПРОДАКТС ИНК.) 10.06.2014, реферат, примеры, формула изобретения | 1-2, 4 3 |
| Y A | WO 2016/178150 A1 (SHILPA MEDICARE LIMITED) 10.11.2016, реферат, примеры, формула изобретения | 1-2, 4 3 |
| Y A | WO 2006/048751 A1 (PFIZER INC. et al.) 11.05.2006, реферат, примеры, формула изобретения | 1-2, 4 3 |
| Y | CA 2928287 A1 (SIGNA S.A. DE C.V.) 28.10.2016, реферат, примеры, формула изобретения | 1-2, 4 |
| Y | MINO R.CAIRA. Crystalline Polymorphism of Organic Compounds. TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY, Springer Verlag Berlin Heidelberg, 1998, Vol. 198, p. 163-208, doi: 10.1007/3-540-69178-2_5, особенно, с. 164-166 | 1-2, 4 |
| Y | NARAYAN VARIANKAVAL et al. From Form to Function: Crystallization of Active Pharmaceutical Ingredients. AIChE Journal, July 2008, Vol. 54, No. 7, p. 1682-1688, особенно, с. 1682 "Crystal Form"; doi:10.1002/aic.11555 | 1-2, 4 |
| A | RU 2777433 C2 (ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "АКСЕЛЬФАРМ") 03.08.2022, примеры, формула изобретения | 3 |

 последующие документы указаны в продолжении графы

* 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

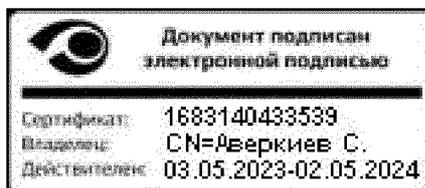
«X» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну или изобретательский уровень, взятый в отдельности

«Y» - 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: 28 февраля 2024 (28.02.2024)

Уполномоченное лицо:
Начальник Управления экспертизы

С.Е. Аверкиев