

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202490696** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2024.06.06

(51) Int. Cl. *A61K 9/20* (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2019.10.17

(54) **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ,
СОДЕРЖАЩАЯ ПРОИЗВОДНОЕ АМИНОПИРИМИДИНА ИЛИ ЕГО СОЛЬ**

(31) **10-2018-0124171**

(32) **2018.10.18**

(33) **KR**

(62) **202191061; 2019.10.17**

(71) Заявитель:
ЮХАН КОРПОРЕЙШН (KR)

(72) Изобретатель:
**Ким Сеонгкиу, Ли Деоккиу, Ким Соо-
Вон, Янг Дзун-Мо, Парк Йоонг-Сик
(KR)**

(74) Представитель:
**Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,
Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов
А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А.,
Кузнецова Т.В. (RU)**

(57) В изобретении обеспечена фармацевтическая композиция для перорального введения, содержащая N-(5-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид (лазертиниб) или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента; и комбинацию микрокристаллической целлюлозы и маннита в качестве разбавителя.

A1

202490696

202490696

A1

**ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ,
СОДЕРЖАЩАЯ ПРОИЗВОДНОЕ АМИНОПИРИМИДИНА ИЛИ ЕГО СОЛЬ**

Перекрестные ссылки на смежные заявки

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет по заявке на патент Кореи № 10-2018-0124171, поданной 18 октября 2018 г., содержание которой полностью включено в настоящий документ путем ссылки.

Область техники

[0002] Настоящее описание относится к фармацевтической композиции для перорального введения, содержащей производное аминопиримидина или его соль. В частности, настоящее описание относится к фармацевтической композиции, содержащей N-(5-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид (лазертиниб) или его соль и комбинацию микрокристаллической целлюлозы и маннита в качестве разбавителя.

Предпосылки создания изобретения

[0003] В WO 2016/060443 описано производное аминопиримидина, например N-(5-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид (лазертиниб) или его фармацевтически приемлемая соль. Лазертиниб или его фармацевтически приемлемая соль обладают активностью селективного ингибирования протеинкиназы, в частности протеинкиназы для мутантного рецептора эпидермального фактора роста, и могут обеспечивать, например, эффективный и безопасный способ лечения немелкоклеточного рака легких. Лазертиниб или его фармацевтически приемлемая соль известны как необратимый ингибитор тимидинкиназы (ТКИ) эпидермального фактора роста (eGFR), который оказывает меньше влияния на eGFR дикого типа и обладает сильной ингибирующей активностью в отношении одиночной активной мутации T790M (eGFRm) и двойной мутации, а также превосходной селективностью, и согласно ожиданиям будут проявлять терапевтически эффективное действие при лечении пациентов с первичным раком из прогрессирующего немелкоклеточного рака легкого и прогрессирующего немелкоклеточного рака легкого, сопровождающегося метастазами головного мозга.

[0004] Можно считать, что при включении лазертиниба или его соли в композицию для перорального введения лазертиниб или его соль будут находиться в лекарственной форме фармацевтической композиции с немедленным высвобождением, механизм которого

заключается в немедленном высвобождении активного ингредиента в желудке и его перенесении впоследствии в тонкий кишечник, где происходит его абсорбция. При составлении рецептуры такой фармацевтической композиции с немедленным высвобождением необходимо сводить к минимуму влияние изменений рН в желудке, например, в соответствии с пищей или одновременно вводимыми лекарственными средствами (например, антацидом и т. д.). Например, поскольку рН в желудке натошак непостоянен и находится в диапазоне от рН 1 до рН 3,5, а также средний рН в постпрандиальном желудке составляет рН 4 (рН 3–5), возможны отклонения скорости растворения в зависимости от физико-химических свойств активного ингредиента, что может приводить к изменениям скорости абсорбции и биодоступности.

Изложение сущности изобретения

[0005] Авторы настоящего изобретения обнаружили, что при составлении рецептуры N-(5-(4-(4-(диметиламино)метил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламида (лазертиниб) или его соли с использованием комбинации определенных разбавителей, можно получать фармацевтическую композицию с немедленным высвобождением, способную сводить к минимуму воздействие от изменения рН среды в желудке. Кроме того, авторы настоящего изобретения обнаружили, что фармацевтическая композиция может быть составлена с возможностью обеспечения превосходной стабильности и демонстрации существенно более высокой биодоступности.

[0006] Таким образом, целью настоящего описания является обеспечение фармацевтической композиции для перорального введения лазертиниба или его фармацевтически приемлемой соли, содержащей комбинацию определенных разбавителей.

[0007] В соответствии с аспектом настоящего описания обеспечена фармацевтическая композиция для перорального введения, содержащая N-(5-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента; и комбинацию микрокристаллической целлюлозы и маннита в качестве разбавителя.

[0008] В фармацевтической композиции настоящего описания массовое соотношение микрокристаллической целлюлозы к манниту может находиться в диапазоне от 1 : 0,9 до 1 : 3 и предпочтительно от 1 : 0,9 до 1 : 1,5.

[0009] Фармацевтическая композиция настоящего описания может дополнительно включать кроскармеллозу натрия в качестве вещества для улучшения распадаемости таблеток, и при этом содержание кроскармеллозы натрия может находиться в диапазоне от 0,5 до 10 мас.%, предпочтительно от 2 до 5 мас.% относительно общей массы композиции. Кроме того,

фармацевтическая композиция настоящего описания может дополнительно включать стеарат магния в качестве смазывающего вещества. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция настоящего описания включает N-(5-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента; комбинацию микрокристаллической целлюлозы и маннита в качестве разбавителя; кроскармеллозу натрия в качестве вещества для улучшения распадаемости таблеток; и стеарат магния в качестве смазывающего вещества.

[0010] В фармацевтической композиции настоящего описания активный ингредиент может представлять собой N-(5-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламида мезилат.

[0011] В одном варианте осуществления N-(5-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламида мезилат может представлять собой кристаллическую форму, имеющую профиль порошковой рентгеновской дифракции (ПРД) с пиками в положениях 5,614, 12,394, 14,086, 17,143, 18,020, 19,104, 21,585, 22,131 и 22,487 °2θ ± 0,2 °2θ. В другом варианте осуществления N-(5-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламида мезилат может представлять собой кристаллическую форму, имеющую термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) с эндотермическим пиком при температуре от 210 до 230 °С, предпочтительно 217 ± 2 °С.

[0012] В соответствии с настоящим описанием было обнаружено, что при составлении рецептуры N-(5-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламида (лазертиниба) или его соли с использованием комбинации определенных разбавителей, то есть комбинации микрокристаллической целлюлозы и маннита может быть получена фармацевтическая композиция с немедленным высвобождением, способная свести к минимуму воздействие от изменения pH среды в желудке. Кроме того, фармацевтическая композиция настоящего описания может быть составлена таким образом, что можно обеспечивать превосходную стабильность и можно достигать существенно повышенной биодоступности.

Краткое описание графических материалов

[0013] На ФИГ. 1 представлен график порошковой рентгеновской дифрактометрии (ПРД) лазертиниба мезилата, полученного в стандартном примере 1.

[0014] На ФИГ. 2 показан график дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) лазертиниба мезилата, полученного в стандартном примере 1.

[0015] На ФИГ. 3 представлен снимок, иллюстрирующий результаты исследования стабильности, проведенного в стрессовых условиях в отношении лазертиниба мезилата, полученного в стандартном примере 1 (исходный уровень: в начале, 2 недели: через 2 недели, 4 недели: через 4 недели).

[0016] На ФИГ. 4 представлен снимок, демонстрирующий результаты исследования стабильности, проводимых в ускоренных условиях в отношении лазертиниба мезилата, полученного в стандартном примере 1 (исходный уровень: в начале, 1 месяц: через 1 месяц; 3 месяца: через 3 месяца; 6 месяцев: через 6 месяцев).

[0017] На ФИГ. 5 показаны результаты сравнительного исследования фармакокинетики лазертиниба мезилата и лазертиниба, свободного основания, выполненного на здоровых крысах.

[0018] На ФИГ. 6 показаны результаты сравнительного исследования фармакокинетики лазертиниба мезилата и лазертиниба, свободного основания, выполненного на крысах, которым вводили эзомепразол.

[0019] На ФИГ. 7 показаны результаты сравнительного исследования фармакокинетики лазертиниба мезилата и лазертиниба, свободного основания, выполненного на собаках породы бигль.

[0020] На ФИГ. 8 показаны результаты, полученные при выполнении испытания на растворение в условиях рН 1,2 в отношении таблетки (пример 5), полученной в соответствии с настоящим описанием, и таблетки по сравнительному примеру (сравнительный пример 1).

[0021] На ФИГ. 9 показаны результаты, полученные при выполнении испытания на растворение в условиях рН 4,0 в отношении таблетки (пример 5), полученной в соответствии с настоящим описанием, и таблетки по сравнительному примеру (сравнительный пример 1).

[0022] На ФИГ. 10 представлен результат испытания на растворение, показанного на ФИГ. 9, в увеличенном масштабе.

[0023] На ФИГ. 11 показаны результаты, полученные при выполнении испытания на растворение в условиях рН 4,0 в отношении таблетки (примеры 1 и 2), полученной в соответствии с настоящим описанием, и таблетки по сравнительному примеру (сравнительный пример 3).

[0024] На ФИГ. 12 показаны результаты, полученные при выполнении испытания на растворение в непрерывных условиях кислой фазы (рН 1,0) и буферной фазы (рН 6,8) в отношении таблетки (пример 7), полученной в соответствии с настоящим описанием, и таблетки по сравнительным примерам (сравнительные примеры 5 и 6).

[0025] На ФИГ. 13 показан профиль концентрации в крови, полученный при выполнении исследования фармакокинетики в отношении таблетки (пример 7), полученной в соответствии с настоящим описанием, и таблетки по сравнительному примеру (сравнительный пример 2).

Подробное описание примеров осуществления

[0026] В настоящем описании обеспечена фармацевтическая композиция для перорального введения, содержащая N-(5-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид (лазертиниб) или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента; и комбинацию микрокристаллической целлюлозы и маннита в качестве разбавителя.

[0027] В данном описании понятия «разбавитель» и «добавка» имеют одно и то же значение и могут использоваться взаимозаменяемо. В соответствии с настоящим описанием было обнаружено, что при составлении рецептуры лазертиниба или его соли с использованием комбинации определенных разбавителей, то есть комбинации микрокристаллической целлюлозы и маннита, может быть получена фармацевтическая композиция с немедленным высвобождением, способная свести к минимуму воздействие от изменения pH среды желудка. Изменения pH среды желудка включают изменение pH за счет рациона питания; и изменение pH посредством лекарственных средств, например, но без ограничений, ингибитора протонного насоса, такого как эзомепразол, или антагониста H₂-рецептора, такого как циметидин, антацида и т. п.

[0028] В фармацевтической композиции настоящего описания N-(5-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид (лазертиниб) или его фармацевтически приемлемую соль можно использовать в терапевтически эффективных количествах. Например, лазертиниб или его фармацевтически приемлемую соль можно использовать в диапазоне от 10 до 320 мг в виде лазертиниба на единицу состава (например, на единичную таблетку) и можно использовать в количествах, например, 10 мг, 20 мг, 40 мг, 80 мг, 100 мг, 120 мг, 160 мг, 240 мг или 320 мг.

[0029] Фармацевтическая композиция настоящего описания включает комбинацию определенных разбавителей, т. е. комбинацию микрокристаллической целлюлозы и маннита. В соответствии с настоящим описанием обнаружено, что при массовом соотношении маннита и микрокристаллической целлюлозы от 0,5-кратного до трехкратного лазертиниб или его соль могут сводить к минимуму воздействие от изменения pH среды желудка. Соответственно, массовое соотношение микрокристаллической целлюлозы к манниту может находиться в диапазоне предпочтительно от 1 : 0,5 до 1 : 3, более предпочтительно от 1 : 0,9 до 1 : 3, еще

более предпочтительно от 1 : 0,9 до 1 : 1,5 и особенно предпочтительно от около 1 : 0,95 до 1 : 1,2.

[0030] В дополнение к разбавителю фармацевтическая композиция настоящего описания может включать вещество для улучшения распадаемости таблеток и/или смазывающее вещество (или скользящее вещество).

[0031] Вещество для улучшения распадаемости таблеток может представлять собой стандартное вещество для улучшения распадаемости таблеток, используемое в области фармацевтики. Однако в соответствии с настоящим описанием было обнаружено, что в случае применения определенного вещества для улучшения распадаемости таблеток, то есть кроскармеллозы натрия среди различных распадающихся веществ, при переносе распавшегося/растворенного лекарственного препарата в кишечник его осаждение существенно замедляется. Соответственно, предпочтительно, чтобы фармацевтическая композиция настоящего описания включала кроскармеллозу натрия в качестве вещества для улучшения распадаемости таблеток. Содержание кроскармеллозы натрия может находиться, например, в диапазоне от 0,5 до 10 мас.%, предпочтительно от 2 до 5 мас.% относительно общей массы композиции.

[0032] Смазывающее вещество (или скользящее вещество) может представлять собой стандартное смазывающее вещество, используемое в области фармацевтики. Однако в соответствии с настоящим описанием обнаружено, что среди различных смазывающих веществ определенное смазывающее вещество, т.е. стеарат магния, обладает особенно превосходной совместимостью с лазертинибом или его солью и таким образом обеспечивает превосходную стабильность. Соответственно, предпочтительно, чтобы фармацевтическая композиция настоящего описания включала в себя стеарат магния в качестве смазывающего вещества (или скользящего вещества). Стеарат магния можно использовать в достаточном количестве для обеспечения достаточного смазывающего эффекта и, например, но без ограничений, его содержание может находиться в диапазоне от 0,4 до 2 мас.% относительно общей массы композиции.

[0033] В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция настоящего описания включает N-(5-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента; комбинацию микрокристаллической целлюлозы и маннита в качестве разбавителя; кроскармеллозу натрия в качестве вещества для улучшения распадаемости таблеток; и стеарат магния в качестве смазывающего вещества.

[0034] Было обнаружено, что лазертиниба мезилат обладает превосходной стабильностью, растворимостью и биодоступностью по сравнению с этим соединением в форме свободного основания и может быть получен с высокой чистотой. Было обнаружено, что преимуществом лазертиниба мезилата дополнительно является превосходная биодоступность даже в случае совместного введения, например, с антацидом, а также в случае его введения по отдельности. Соответственно, в фармацевтической композиции настоящего описания активный ингредиент может представлять собой лазертиниба мезилат. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция настоящего описания может состоять из 5–54 мас.% лазертиниба мезилата; 45–87 мас.% комбинации микрокристаллической целлюлозы и маннита; 0,5–10 мас.% кроскармеллозы натрия; и 0,4–2 мас.% стеарата магния. В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция настоящего описания может состоять из 7–46 мас.% лазертиниба мезилата; 50–87 мас.% комбинации микрокристаллической целлюлозы и маннита; 2–5 мас.% кроскармеллозы натрия; и 0,5–1,5 мас.% стеарата магния.

[0035] Лазертиниба мезилат может представлять собой кристаллическую форму. В одном варианте осуществления лазертиниба мезилат может представлять собой кристаллическую форму, имеющую профиль ПРД с пиками в положениях 5,614, 12,394, 14,086, 17,143, 18,020, 19,104, 21,585, 22,131 и 22,487 °2 θ \pm 0,2 °2 θ . В другом варианте осуществления лазертиниба мезилат может представлять собой кристаллическую форму, имеющую термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) с эндотермическим пиком при температуре от 210 до 230 °С, предпочтительно 217 \pm 2 °С. Лазертиниб мезилат может иметь начало при температуре 214 \pm 2 °С.

[0036] Лазертиниба мезилат может быть получен способом получения, включающим (а) смешивание лазертиниба, свободного основания, с единственным органическим растворителем или смешанным растворителем с последующим добавлением к нему метансульфоновой кислоты с образованием лазертиниба мезилата и (b) кристаллизацию лазертиниба мезилата путем добавления органического растворителя к смеси, полученной на стадии (а).

[0037] Единственный органический растворитель на стадии (а) не имеет конкретных ограничений, но может быть выбран из группы, состоящей из ацетона, метилэтилкетона и этилацетата. Смешанный растворитель на стадии (а) может представлять собой смешанный растворитель из воды и одного или более приемлемых органических растворителей. В частности, предпочтительным является, без ограничений, смешанный растворитель из воды и одного или более органических растворителей, выбранных из ацетона и метилэтилкетона.

Соотношение смешивания воды и органического растворителя может составлять, без ограничений, от 1 : 1 до 1 : 10 по объему, а конкретно от 1 : 4 до 1 : 6. Стадию (а) можно выполнять при температуре от 20 до 70 °С, предпочтительно от 45 до 60 °С.

[0038] Кристаллизацию на стадии (b) можно выполнять путем добавления органического растворителя к смеси, полученной на стадии (а), перемешивания, охлаждения и фильтрации смеси, и впоследствии ее сушки с получением в результате твердого вещества. Органический растворитель на стадии (b) может быть таким же, как и единственный органический растворитель на стадии (а), или отличаться от него. В частности, органический растворитель, применяемый на стадии (b), может представлять собой по меньшей мере один растворитель, выбранный из группы, состоящей из ацетона, метилэтилкетона и этилацетата. Органический растворитель на стадии (b) можно добавлять в объеме от 3 мл до 20 мл на 1 г лазертиниба, свободного основания, используемого на стадии (а). В частности, органический растворитель можно добавлять в объеме от 5 мл до 20 мл на 1 г лазертиниба, свободного основания, используемого на стадии (а), и более конкретно в объеме от 5 мл до 10 мл, но без ограничений. Смесь, полученную путем добавления органического растворителя, можно охлаждать до температуры от 0 до 30 °С, предпочтительно от 0 до 10 °С и впоследствии высушивать при температуре от 30 до 70 °С для выделения лазертиниба мезилата.

[0039] Фармацевтическую композицию настоящего описания можно применять для профилактики или лечения отторжения аллотрансплантата, реакция «трансплантат против хозяина», диабетической ретинопатии, хориоидального ангиогенеза вследствие возрастного ухудшения зрения, псориаза, артрита, остеоартрита, ревматоидного артрита, образования синовиального паннуса при артрите, рассеянного склероза, миастении гравис, сахарного диабета, диабетического сосудистого нарушения, ретинопатии недоношенных, младенческой гемангиомы, немелкоклеточного рака легкого, рака мочевого пузыря, рака головы и шеи, рака предстательной железы, рака молочной железы, рака яичника, рака желудка, рака поджелудочной железы, псориаза, фиброза, атеросклероза, рецидивирующего стеноза, аутоиммунного заболевания, аллергии, респираторного заболевания, бронхиальной астмы, отторжения трансплантата, воспаления, тромбоза, пролиферации сосудов сетчатки, воспалительного заболевания кишечника, болезни Крона, язвенного колита, поражения костей, отторжения пересаженной ткани или трансплантата костного мозга, волчанки, хронического панкреатита, кахексии, септического шока, фиброза и дифференцирующих кожных заболеваний или расстройств, заболеваний центральной нервной системы, нейродегенеративных заболеваний, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, расстройств или симптомов, связанных с повреждением нервов после травмы головного или спинного

мозга или дегенерацией экзонов, острого или хронического злокачественного новообразования, заболевания глаз, вирусной инфекции, сердечного заболевания, легочного заболевания или заболевания почек и бронхита. Фармацевтическую композицию настоящего описания можно применять, но без ограничений, для профилактики или лечения острого или хронического рака, более предпочтительно рака легкого, наиболее предпочтительно немелкоклеточного рака легкого или немелкоклеточного рака легкого с метастазами в головной мозг.

[0040] Далее в настоящем документе настоящее описание будет описано более подробно с помощью примеров и тестовых примеров. Однако эти примеры и тестовые примеры лишь иллюстрируют настоящее описание, и настоящее описание не ограничено этими примерами и тестовыми примерами.

[0041] В следующих примерах и тестовых примерах «лазертиниб» относится к N-(5-(4-(4-(диметиламино)метил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламиду, а «лазертиниб мезилат» относится к соли мезиловой кислоты N-(5-(4-(4-(диметиламино)метил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламида.

Стандартный пример 1. Получение лазертиниба мезилата

[0042] Соединение, полученное способом, аналогичным описанному в WO 2016/060443, т. е. N-(5-(4-(4-(диметиламино)метил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид (лазертиниб) (1100,0 г, 1983,2 ммоль), ацетон (4,4 л) и очищенную воду (1,1 л) помещали в реактор и нагревали до 45–55 °С при перемешивании. Метансульфоновую кислоту (186,8 г, 1943,6 ммоль) разводили в очищенной воде (0,55 л) и впоследствии добавляли к ней полученный раствор, сохраняя температуру 45 °С или выше. Полученную смесь перемешивали в течение 30 минут или более с получением смеси соли мезиловой кислоты N-(5-(4-(4-(диметиламино)метил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламида.

[0043] После этого в целях кристаллизации этого соединения мезилата в смесь добавляли ацетон (8,8 л), сохраняя температуру от 40 до 50 °С. Полученную смесь перемешивали в течение 30 минут или более, охлаждали до 0–5 °С, а впоследствии перемешивали в течение 3 часов или более. Реакционную смесь фильтровали при пониженном давлении, влажный остаток промывали ацетоном (5,5 л), а впоследствии полученное твердое вещество высушивали при 55 °С в вакууме с получением 1095,8 г лазертиниба мезилата (выход: 84,9%).

[0044] Результаты измерения полученного лазертиниба мезилата методом ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) представлены ниже.

[0045] ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,79 (с, 1H), 9,35 (с, 1H), 9,21 (с, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,59 (д, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,77 (д, 2H), 7,55 (м, 3H), 7,34 (д, 1H), 6,94 (с, 1H), 6,71–6,76 (кв, 1H), 6,28–6,31 (д, 1H), 5,81–5,83 (д, 1H), 4,48 (с, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,81–3,83 (т, 4H), 2,86–2,88 (т, 4H), 2,66 (с, 6H), 2,35 (с, 3H).

[0046] В результате измерения полученного лазертиниба мезилата посредством ПРД показан профиль ПРД с пиками в положениях 5,614, 12,394, 14,086, 17,143, 18,020, 19,104, 21,585, 22,131 и 22,487 $^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$ (ФИГ. 1). Спектр ПРД измеряли, используя спектрометр Bruker D8 Advance (источник рентгеновского излучения: CuK α , рабочее напряжение лампы: 40 кВ / ток лампы: 40 мА, щель испускания: 0,3 и щель рассеяния: 0,3).

[0047] В результате измерения полученного лазертиниба мезилата методом ДСК был показан эндотермический пик на графике ДСК около при 217 $^\circ\text{C}$ (ФИГ. 2). ДСК измеряли с помощью прибора Mettler Toledo ДСК 1 STAR (контейнер для образцов: герметизированный алюминиевый тигель, условия 99% азота и линейное повышение температуры на 10 $^\circ\text{C}$ в минуту с 30 $^\circ\text{C}$ до 300 $^\circ\text{C}$).

Стандартный пример 2. Оценивание свойств и исследование фармакокинетики лазертиниба мезилата

(1) Испытание на растворимость

[0048] Растворимость в соответствии с рН и растворимость в искусственном желудочном соке, искусственном кишечном соке, воде и этаноле сравнивали друг с другом по отношению к лазертиниба мезилату и лазертинибу, свободному основанию.

[0049] 120 мг лазертиниба мезилата (100 мг в расчете на лазертиниб), полученного в стандартном примере 1, добавляли к 5 мл буферного раствора, имеющего каждое из значений рН, описанных в приведенной ниже таблице 1, искусственного желудочного сока, искусственного кишечного сока, воды или этанола, а впоследствии перемешивали в условиях 37 $^\circ\text{C}$, водяной бани и 50 об/мин в течение 12 часов. Кроме того, 100 мг лазертиниба, свободного основания (полученного способом, аналогичным описанному в WO 2016/060443), подвергали испытанию в тех же условиях. После 12 часов перемешивания измеряли концентрацию растворенного лазертиниба и сравнивали растворимость. Результаты показаны ниже в таблице 1.

[Таблица 1]

| | Растворимость (мг/мл) | | | | | | | | | | |
|--|-----------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|--|---|-------|--------|
| | pH 1,2 | pH 2,0 | pH 3,0 | pH 4,0 | pH 5,0 | pH 6,0 | pH 7,0 | Искусственный желудочный сок (FaSSGF) | Искусственный кишечный сок (FaSSGF) | вода | Этанол |
| Лазертиниба, свободное основание | 4,4 | 3,7 | 1,9 | 1,0 | 0,01 | 0,003 | 0,001 | 1,5 | 0,027 | 0,001 | 0,599 |
| Лазертиниба мезилат | 14,9 | 14,1 | 17,9 | 20,9 | 18,4 | 1,2 | 0,018 | 10,1 | 0,68 | 21,6 | 17,3 |

[0050] Как показано в таблице 1, растворимость в воде лазертиниба мезилата в 20 000 раз выше, чем у лазертиниба, свободного основания, растворимость в искусственном желудочном соке (FaSSGF) — в около 10 раз выше, чем у лазертиниба, свободного основания, и растворимость в искусственном кишечном соке (FaSSIF) — в около 25 раз выше, чем у лазертиниба, свободного основания.

(2) Исследование стабильности

[0051] Исследование стабильности лазертиниба мезилата выполняли в стрессовых условиях и в ускоренных условиях; при этом каждое условие было таким, как показано в таблице 2 ниже.

[Таблица 2]

| Классификация | Стрессовые условия | Ускоренные условия |
|---------------|--|---|
| Температура | 60 ± 2 °C | 40 ± 2 °C |
| Влажность | 75 ± 5% (относительная влажность) | 75 ± 5% (относительная влажность) |
| Контейнер | Стеклоанный флакон вместимостью 10 мл и резиновая крышка | Двойной полиэтиленовый пакет, бутылка из полиэтилена высокой плотности (ПЭВП) |
| Время выборки | В начале, через 2 недели и через 4 недели | В начале, через 1 месяц, через 3 месяца и через 6 месяцев |

(2-1) Исследование стабильности в стрессовых условиях

[0052] Стабильность лазертиниба мезилата исследовали в стрессовых условиях, описанных в таблице 2 выше, и результаты показаны на ФИГ. 3 и в таблицах 3 и 4 ниже. Условия для измерений ПРД и ДСК являются такими же, как описано в стандартном примере 1.

[Таблица 3]

| Профиль ПРД | | | Начало ДСК (°С) | | | Внешний вид (цвет) | | |
|-------------|---------------------|---------------------|-----------------|---------------|----------|--------------------|----------|----------|
| Начало | 2 недели | 4 недели | Начало | 2 неде- ли | 4 недели | Начало | 2 недели | 4 недели |
| – | Такой же профиль | Такой же профиль | 214 | 214 | 214 | Белый | Белый | Белый |

[0053] Результаты измерения методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) дополнительно приведены в таблице 4 ниже, а измерения проводили в следующих условиях: буферный раствор для подвижной фазы: 250 мМ ацетата аммония в воде (подвижная фаза А: буфер/вода/ацетонитрил, подвижная фаза В: ацетонитрил, колонка: Xbridge ВЕН С18 ХР)

[Таблица 4]

| Чистота (%) | | | | Содержание (%) | | | | Содержание воды (%) | | | |
|-------------|-------------|-------------|-----------|----------------|-------------|-------------|-----------|---------------------|-------------|-------------|-----------|
| Начало | 2 недели | 4 недели | Изменение | Начало | 2 недели | 4 недели | Изменение | Начало | 2 недели | 4 недели | Изменение |
| 99,2 | 99,3 | 99,3 | +0,1 | 98,8 | 97,7 | 98,9 | +0,1 | 2,48 | 2,71 | 2,70 | +0,22 |

(2-2) Исследование стабильности в ускоренных условиях

[0054] Стабильность лазертиниба мезилата исследовали в ускоренных условиях, описанных в таблице 2 выше, и результаты показаны на ФИГ. 4 и в таблицах 5 и 6 ниже. Условия для измерений ПРД и ДСК совпадают с описанными в примере 1.

[Таблица 5]

| Профиль ПРД | | | | Начало ДСК (°С) | | | | Внешний вид (цвет) | | | |
|-------------|---------------------|---------------------|---------------------|-----------------|------------|-------------|--------------|--------------------|------------|-------------|--------------|
| Начало | 1 месяц | 3 месяца | 6 месяцев | Начало | 1 месяц | 3 месяца | 6 месяцев | Начало | 1 месяц | 3 месяца | 6 месяцев |
| – | Такой же профиль | Такой же профиль | Такой же профиль | 214 | 214 | 214 | 214 | Белый | Белый | Белый | Белый |

[0055] Кроме того, результаты измерения методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) приведены в таблице 6 ниже, а условия измерений совпадали с описанными в (2-2).

[Таблица 6]

| Чистота (%) | | | | | Содержание (%) | | | | | Содержание воды (%) | | | | |
|-------------|--------|---------|---------|-----------|----------------|--------|---------|---------|-----------|---------------------|--------|---------|---------|-----------|
| Начало | 1 | 3 | 6 | Изменение | Начало | 1 | 3 | 6 | Изменение | Начало | 1 | 3 | 6 | Изменение |
| месяц | месяца | месяцев | месяцев | | месяц | месяца | месяцев | месяцев | | месяц | месяца | месяцев | месяцев | |
| 99,2 | 99,3 | 99,3 | 99,3 | +0,1 | 98,8 | 98,9 | 98,9 | 99,1 | +0,3 | 2,48 | 2,73 | 3,19 | 3,01 | +0,53 |

[0056] По результатам исследований стабильности лазертиниба мезилата было отмечено незначительное изменение чистоты и содержания воды между начальной точкой и конечной точкой исследования стабильности; изменений в профиле ПРД, а также изменений внешнего вида, наблюдаемого по показателю цветности не обнаружено, и, таким образом, была получена превосходная стабильность.

(3) Сравнительное исследование фармакокинетики лазертиниба мезилата и лазертиниба, свободного основания, у здоровых крыс и крыс, получавших эзомепразол

[0057] В отношении лазертиниба мезилата и лазертиниба, свободного основания, было проведено сравнение их фармакокинетики у здоровых крыс и крыс, которым вводили эзомепразол, представляющий собой ингибитор протонного насоса соответственно. В частности, для оценивания абсорбции этих лекарственных средств у животных сравнивали максимальные концентрации в крови ($C_{\text{макс}}$) и площади под кривой концентрации в крови ($AUC_{\text{посл}}$) соответственно у здоровых крыс и крыс, которым вводили эзомепразол.

[0058] Чтобы провести сравнительное исследование фармакокинетики в качестве экспериментальных животных были отобраны самцы крыс с массой тела около 250 г (линия SD) в возрасте 8 недель, а лазертиниба мезилат и лазертиниб, свободное основание, суспендировали в 0,5%-м растворе метилцеллюлозы, а впоследствии перорально вводили здоровым крысам в дозе 30 мг/5 мл/кг.

[0059] Кроме того, самцам крыс с массой тела около 250 г в возрасте 8 недель внутривенно вводили эзомепразол (эзомепразола магния дигидрат, производство компании Sigma-Aldrich) в дозе 5 мг/2 мл/кг в течение 3 дней, а впоследствии перорально вводили лазертиниба мезилат и лазертиниб, свободное основание, в такой же дозе (30 мг/5 мл/кг), как и здоровым крысам. Полученные таким образом результаты (максимальная концентрация в крови и площадь под кривой концентрации в крови) сравнительного исследования фармакокинетики показаны в таблице 7 и на ФИГ. 5 и 6.

[Таблица 7]

| Фармакокинетический параметр | Здоровая крыса | | Крысы, получавшие эзомепразол | |
|---|---------------------|---------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|
| | Лазертиниба мезилат | Лазертиниб, свободное основание | Лазертиниба мезилат | Лазертиниб, свободное основание |
| Максимальная концентрация в крови ($C_{\text{макс}}$, нг/мл) | 815,6 | 725,7 | 427,5 | 223,0 |
| Площадь под кривой концентрации в крови ($AUC_{\text{посл}}$, нг·ч/мл) | 8139,0 | 7293,6 | 5210,9 | 2636,7 |

[0060] Как показано в приведенных выше результатах, у здоровых крыс в случае применения лазертиниба, свободного основания, наблюдаемые значения максимальной концентрации в крови и площади под кривой концентрации в крови были на 11,0% и 10,4% ниже, чем для лазертиниба мезилата соответственно; у крыс, получавших эзомепразол, наблюдаемые значения максимальной концентрации в крови и площади под кривой концентрации в крови были на 47,8% и 49,4% соответственно ниже, чем для лазертиниба мезилата. Таким образом, можно видеть, что экспозиция лазертиниба, свободного основания, в организме ниже, чем экспозиция лазертиниба мезилата.

[0061] Кроме того, у крыс, которым вводили эзомепразол, в случае лазертиниба мезилата максимальная концентрация в крови и площадь под кривой концентрации в крови были снижены на 47,6% и 36,0% соответственно по сравнению со здоровыми крысами. Однако в случае применения лазертиниба, свободного основания, максимальная концентрация в крови и площадь под кривой концентрации в крови были снижены на 69,3% и 63,8% соответственно по сравнению со здоровыми крысами. На основании этих результатов можно увидеть, что фармакокинетика лазертиниба мезилата меняется меньше при введении эзомепразола, чем фармакокинетика лазертиниба, свободного основания, и, таким образом, сохраняется его высокая концентрация в крови крыс.

(4) Исследование фармакокинетики лазертиниба мезилата и лазертиниба, свободного основания, у собак породы бигль

[0062] Чтобы провести сравнительное исследование фармакокинетики в качестве экспериментальных животных были отобраны самцы собак породы бигль с массой тела около 10 кг в возрасте 15–17 месяцев, а лазертиниба мезилат и лазертиниб, свободное основание, суспендировали в 0,5%-м растворе метилцеллюлозы, а впоследствии перорально вводили

собакам породы бигль в дозе 5 мг/2 мл/кг. Полученные таким образом результаты (максимальная концентрация в крови и площадь под кривой концентрации в крови) сравнительного исследования фармакокинетики показаны в таблице 8 и на ФИГ. 7.

[Таблица 8]

| | Лазертиниба мезилат | Лазертиниб, свободное основание |
|--|---------------------|---------------------------------|
| Максимальная концентрация в крови ($C_{\text{макс}}$, нг/мл) | 134,7 | 80,7 |
| Площадь под кривой концентрации в крови ($AUC_{\text{посл}}$, нг·ч/мл) | 811,5 | 379,1 |

[0063] Как показано в приведенных выше результатах, в качестве результата исследования для собак породы бигль было отмечено, что максимальная концентрация в крови и площадь под кривой концентрации в крови лазертиниба, свободного основания, были соответственно на 40,1% и 50,4% ниже, чем для лазертиниба мезилата. На основании этих результатов можно увидеть, что у собак породы бигль лазертиниба мезилат сохраняется в более высокой концентрации в крови, чем лазертиниб, свободное основание.

[0064] Таким образом, растворимость и биодоступность лазертиниба мезилата превосходят эти показатели для лазертиниба, свободного основания. Лазертиниб мезилат имеет улучшенную стабильность, растворимость и биодоступность и отличается превосходными показателями в отношении высокой чистоты.

Примеры 1–8. Получение таблеток

[0065] Таблетку, содержащую лазертиниба мезилат, получали в соответствии с ингредиентами и содержанием, указанными в таблице 9 ниже. Содержание в таблице 9 представлено в мг на единичную таблетку. В частности, активный ингредиент, добавку и вещество для улучшения распадаемости таблеток смешивали с помощью блендера, а впоследствии в смесь дополнительно вводили смазывающее вещество. Полученную смесь прессовали с использованием таблеточного пресса (XP1 производства Corsch Corporation) с получением таблеток.

[Таблица 9]

| Ингредиент | | Примеры (мг/таблетка) | | | | | | | |
|---------------------|--|-----------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
| Активный ингредиент | Лазертиниба мезилат (в расчете на лазертиниб) | 11,73 (10,00) | 11,73 (10,00) | 23,47 (20,00) | 23,47 (20,00) | 46,93 (40,00) | 46,93 (40,00) | 93,86 (80,00) | 93,86 (80,00) |
| Добавка | Микрокристаллическая целлюлоза | 65,27 | 42,55 | 67,53 | 35,38 | 65,07 | 32,52 | 67,14 | 33,29 |

| | | | | | | | | | |
|---|-----------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| | D-маннит | 65,00 | 87,72 | 66,00 | 98,15 | 65,00 | 97,55 | 66,00 | 99,85 |
| Вещество для улучшения распадаемости таблеток | Кроскармеллоза натрия | 6,00 | 6,00 | 6,00 | 6,00 | 6,00 | 6,00 | 6,00 | 6,00 |
| Смазывающее вещество | Стеарат магния | 2,00 | 2,00 | 2,00 | 2,00 | 2,00 | 2,00 | 2,00 | 2,00 |
| Общая масса | | 150,00 | 150,00 | 165,00 | 165,00 | 185,00 | 185,00 | 235,00 | 235,00 |

Примеры 9–13. Получение таблеток

[0066] Таблетку, содержащую лазертиниба мезилат, получали в соответствии с ингредиентами и содержанием, указанными в таблице 10 ниже. Содержание в таблице 10 представлено в мг на единичную таблетку. В частности, активный ингредиент, добавку и вещество для улучшения распадаемости таблеток смешивали с помощью блендера, а впоследствии в смесь дополнительно вводили смазывающее вещество. Полученную смесь прессовали с использованием таблеточного пресса (XP1 производства Corsch Corporation) с получением таблеток.

[Таблица 10]

| Ингредиент | | Примеры (мг/таблетка) | | | | |
|---|--|-----------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| | | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 |
| Активный ингредиент | Лазертиниба мезилат (в расчете на лазертиниб) | 117,33 (100,00) | 140,79 (120,00) | 187,72 (160,00) | 281,58 (240,00) | 375,44 (320,00) |
| Добавка | Микрокристаллическая целлюлоза | 67,67 | 100,71 | 134,28 | 201,42 | 268,56 |
| | D-маннит | 67,00 | 99,00 | 132,00 | 198,00 | 264,00 |
| Вещество для улучшения распадаемости таблеток | Кроскармеллоза натрия | 6,00 | 9,00 | 12,00 | 18,00 | 24,00 |
| Смазывающее вещество | Стеарат магния | 2,00 | 3,00 | 4,00 | 6,00 | 8,00 |
| Общая масса | | 260,00 | 352,50 | 470,00 | 705,00 | 940,00 |

Сравнительные примеры 1–6. Получение таблеток

[0067] Таблетку, содержащую лазертиниба мезилат, получали в соответствии с ингредиентами и содержанием, указанными в таблице 11 ниже. Содержание в таблице 11 представлено в мг на единичную таблетку. В частности, активный ингредиент, добавку и вещество для улучшения распадаемости таблеток смешивали с помощью блендера, а впоследствии в смесь дополнительно вводили смазывающее вещество. Полученную смесь прессовали с использованием таблеточного пресса (XP1 производства Corsch Corporation) с получением таблеток.

[Таблица 11]

| Ингредиент | | Сравнительные примеры (мг/таблетка) | | | | | |
|---|-----------------------------------|-------------------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| Активный ингредиент | Лазертиниба мезилат | 46,93 | 93,86 | 11,73 | 11,73 | 93,86 | 93,86 |
| | (в расчете на лазертиниб) | (40,00) | (80,00) | (10,00) | (10,00) | (80,00) | (80,00) |
| Добавка | Микрокристаллическая целлюлоза | 35,07 | 36,14 | – | – | – | – |
| | Гидрат лактозы | 95,00 | 97,00 | – | – | – | – |
| | Микрокристаллическая целлюлоза | – | – | 98,00 | – | 67,14 | 67,14 |
| | D-маннит | – | – | 32,27 | – | 66,00 | 66,00 |
| | Микрошеллак* | – | – | – | 130,27 | – | – |
| Вещество для улучшения распадаемости таблеток | Кроскармеллоза натрия | 6,00 | 6,00 | 6,00 | 6,00 | – | – |
| | Кросповидон | – | – | – | – | 6,00 | – |
| | Натриевая соль гликолята крахмала | – | – | – | – | – | 6,00 |
| Смазывающее вещество | Стеарат магния | 2,00 | 2,00 | 2,00 | 2,00 | 2,00 | 2,00 |
| Общая масса | | 185,00 | 235,00 | 150,00 | 150,00 | 235,00 | 235,00 |

*Микрошеллак: добавка, состоящая из 73–77% гидрата лактозы и 23–27% микрокристаллической целлюлозы

Тестовый пример 1. Испытание на совместимость с лазертиниба мезилатом и смазывающим/скользящим веществом

[0068] Смесь (смесь А) 1000 мг лазертиниба мезилата и 1000 мг стеарата магния, смесь (смесь В) 1000 мг лазертиниба мезилата и 1000 мг стеарилфумарата натрия и смесь (смесь С) 1000 мг лазертиниба мезилата и 1000 мг коллоидного диоксида кремния (т. е. Aerosil 200)

прессовали, прилагая давление 1 кН соответственно, с получением прессованного материала. Измеряли содержание максимальной неизвестной примеси и суммы примесей в смеси до прессования и содержание максимальной неизвестной примеси и суммы примесей в полученном прессованном материале соответственно. Кроме того, полученный прессованный материал помещали в выполненную из ПЭВП стеклянную бутылку и хранили в жестких условиях (60 ± 2 °С, относительная влажность (ОВ) $75 \pm 5\%$) в течение 1 недели, а впоследствии измеряли содержание максимальной неизвестной примеси и суммы примесей. Содержание примесей анализировали методом сверхэффективной жидкостной хроматографии (СВЭЖХ) в следующих условиях.

<Условия СВЭЖХ>

- Колонка: ACQUITY UPLC(R) HSS T3, размер частиц 1,8 мкм, $2,1 \times 100$ мм

- Подвижная фаза А: буфер/ацетонитрил = 95/5 (% об./об.)

- Подвижная фаза В: буфер/ацетонитрил = 5/95 (% об./об.)

*Буферный раствор: 20 мМ бикарбонат аммония (доведенный до рН 7,0 с использованием муравьиной кислоты)

- Скорость потока: 0,4 мл/мин

- Температура колонки: 40 °С

- Длина волны: 285 нм

В таком виде результаты выполнения испытания на совместимость показаны в таблице 12 ниже.

[Таблица 12]

| | Максимальная неизвестная примесь (%) | | | Сумма примесей (%) | | |
|---------|--------------------------------------|-------------------|----------|--------------------|-------------------|----------|
| | Исходный уровень | | 1 неделя | Исходный уровень | | 1 неделя |
| | До прессования | После прессования | | До прессования | После прессования | |
| Смесь А | 0,14 | 0,13 | 0,13 | 0,4 | 0,5 | 0,4 |
| Смесь В | 0,14 | 0,30 | 0,29 | 0,4 | 0,8 | 0,7 |
| Смесь С | 0,13 | 0,14 | 0,19 | 0,4 | 0,5 | 0,5 |

[0069] Как видно из результатов, приведенных в таблице 12 выше, в смеси лазертиниба мезилата и стеарата магния значимого увеличения количества примесей не наблюдалось ни до, ни после прессования, а также во время хранения в течение 1 недели в жестких условиях. Однако в смеси лазертиниба мезилата и стеарилфумарата натрия было показано значимое увеличение количества примесей в процессе прессования. В смеси лазертиниба мезилата и

коллоидного диоксида кремния было дополнительно показано значимое увеличение количества примесей в течение 1 недели в жестких условиях. Соответственно, можно увидеть, что стеарат магния имеет особенно высокую совместимость в отношении лазертиниба мезилата.

Тестовый пример 2. Испытание (1) таблетки на растворение

[0070] Испытание на растворение было выполнено в соответствии со следующими условиями для таблеток из примера 5 и сравнительного примера 1, и каждый образец анализировали методом ВЭЖХ.

<Условия испытания на растворение>

[0071] Раствор для испытания на растворение

1) Раствор с рН 1,2 — первый раствор для испытания на распадаемость Корейской фармакопеи.

2) Раствор с рН 4,0 — ацетатный буферный раствор (смесь раствора 0,05 моль/л уксусной кислоты и раствора 0,05 моль/л ацетата натрия (41 : 9, об./об.), доведенный до рН 4,0).

Количество раствора для испытания на растворение: 900 мл

Температура раствора для испытания на растворение: $37 \pm 0,5$ °С

Метод испытания на растворение: второй метод испытания на растворение Корейской фармакопеи (50 об/мин)

[0072] Время отбора образцов

1) Раствор с рН 1,2 — 5 минут, 10 минут, 15 минут, 30 минут.

2) Раствор с рН 4,0 — 5 минут, 10 минут, 15 минут, 30 минут, 45 минут, 60 минут.

<Условия ВЭЖХ>

- Колонка: Luna C18 (2), размер частиц 5 мкм, $4,6 \times 50$ мм

- Подвижная фаза: буфер/ацетонитрил = 40/60 (% об./об.)

*Буферный раствор: 20 мМ бикарбонат аммония (доведенный до рН 7,2 с использованием муравьиной кислоты)

- Скорость потока: 2,0 мл/мин

- Температура колонки: 50 °С

- Длина волны: 298 нм

[0073] Результаты испытания на растворение, выполненного, как описано выше, показаны на ФИГ. 8–9. Кроме того, на ФИГ. 10 показан профиль растворения ФИГ. 9 в увеличенном масштабе. Как показано на ФИГ. 8–10, значимое различие между скоростью

растворения таблетки примера 5 при рН 1,2, показывающем состояние до приема пищи, и скоростью растворения при рН 4,0, показывающем состояние после приема пищи, отсутствовало. Напротив, скорость растворения таблетки из сравнительного примера 1 при рН 4,0 была существенно ниже по сравнению со скоростью растворения при рН 1,2. Таким образом, таблетка настоящего описания может сводить к минимуму отклонения при растворении в результате изменений рН из-за пищи или лекарственных препаратов (например, антацидов и т. д.).

Тестовый пример 3. Испытание (2) таблетки на растворение

[0074] Испытание на растворение было выполнено в соответствии со следующими условиями для таблеток из примеров 1 и 2 и сравнительного примера 3, и каждый образец анализировали методом ВЭЖХ. Условия анализа методом ВЭЖХ были такими же, как в тестовом примере 2.

<Условия испытания на растворение>

[0075] Раствор для испытания на растворение: раствор с рН 4,0 — ацетатный буферный раствор (смесь раствора 0,05 моль/л уксусной кислоты и раствора 0,05 моль/л ацетата натрия (41 : 9, об./об.), доведенный до рН 4,0)

Количество раствора для испытания на растворение: 900 мл

Температура раствора для испытания на растворение: $37 \pm 0,5$ °С

Метод испытания на растворение: второй метод испытания на растворение Корейской фармакопеи (50 об/мин)

Время отбора образцов 5 минут, 10 минут, 15 минут, 30 минут, 45 минут,
60 минут.

[0076] Результаты испытания на растворение, выполненного, как описано выше, показаны на ФИГ. 11. Как показано на ФИГ. 11, в случае использования большего количества (в около 3 раза) микрокристаллической целлюлозы, чем маннита, скорость растворения при рН 4,0 была существенно снижена. Напротив, можно увидеть, что таблетка настоящего описания обладает однородной скоростью растворения.

Тестовый пример 4. Испытание (3) таблетки на растворение

[0077] Испытание на растворение было выполнено в соответствии со следующими условиями для таблеток из примера 7 и сравнительных примеров 5 и 6, и каждый образец анализировали методом ВЭЖХ. Условия анализа методом ВЭЖХ были такими же, как в тестовом примере 2.

<Условия испытания на растворение>

[0078] Раствор для испытания на растворение

1) Кислая фаза — 0,1 н. раствор хлористоводородной кислоты, 750 мл.

2) Буферная фаза — 1) кислая фаза 750 мл + раствор 0,2 моль/л трифосфата натрия 250 мл.

Температура раствора для испытания на растворение: $37 \pm 0,5$ °С

Метод испытания на растворение: второй метод испытания на растворение Корейской фармакопеи (50 об/мин)

(после выполнения испытания на растворение в течение 30 минут в растворе для испытания на растворение в кислой фазе (750 мл) добавляли 250 мл раствора 0,2 моль/л трифосфата натрия, чтобы преобразовать его в раствор для испытания на растворение в буферной фазе (1000 мл), а впоследствии выполняли дополнительное испытание на растворение в течение 60 минут).

[0079] Время отбора образцов

1) Кислая фаза — 5 минут, 10 минут, 15 минут, 30 минут.

2) Буферная фаза — 5 минут, 10 минут, 15 минут, 30 минут, 45 минут, 60 минут.

[0080] Результаты испытания на растворение, выполненного, как описано выше, показаны на ФИГ. 12. Из результатов, представленных на ФИГ. 12, можно увидеть, что в таблетке, полученной с использованием кроскармеллозы натрия в качестве вещества для улучшения распадаемости таблеток, осаждение лекарственного средства в буферной фазе наиболее замедлено.

Тестовый пример 5. Исследование стабильности

[0081] Таблетки из примера 1 и сравнительного примера 4 помещали в пакет из алюминиевой фольги и хранили в течение 2 недель в жестких условиях (60 ± 2 °С, $75 \pm 5\%$ ОВ), а впоследствии измеряли содержание максимальной неизвестной примеси и суммы примесей соответственно. Содержание примеси анализировали методом сверхэффективной жидкостной хроматографии (СВЭЖХ). Условия анализа методом ВЭЖХ были такими же, как в тестовом примере 1.

[0082] В таком виде результаты выполнения исследования стабильности представлены в таблице 13 ниже.

[Таблица 13]

| Образец | Максимальная неизвестная примесь (%) | | | Сумма примесей (%) | | |
|------------------------|--------------------------------------|----------|----------|--------------------|----------|----------|
| | Исходный уровень | 1 неделя | 2 недели | Исходный уровень | 1 неделя | 2 недели |
| Пример 1 | 0,01 | 0,04 | 0,05 | 0,4 | 0,3 | 0,4 |
| Сравнительный пример 4 | 0,01 | 0,10 | 0,10 | 0,4 | 0,4 | 0,4 |

[0083] Согласно результатам, приведенным выше в таблице 13, в таблетке, полученной в соответствии с настоящим описанием, не наблюдалось значимого увеличения содержания примесей. Тем не менее в таблетке из сравнительного примера 4 содержание неизвестной примеси было существенно увеличено.

Тестовый пример 6. Исследование фармакокинетики

[0084] В отношении таблеток из примера 7 и сравнительного примера 2 соответственно было проведено сравнение фармакокинетики у собаки породы бигль. Таблетки (композиция, содержащая 80 мг в виде YH25448), полученные в примере 7 и сравнительном примере 2, вводили перорально собаке породы бигль, предварительно не получавшей корма в течение 14 часов за день до проведения испытания (натощак), а впоследствии выполняли исследование фармакокинетики.

[0085] Профиль концентрации в крови, полученный при выполнении исследования фармакокинетики, как описано выше, показан на ФИГ. 13. Фармакокинетические параметры, полученные из профиля концентрации в крови, то есть максимальная концентрация в крови ($C_{\text{макс}}$) и площадь под кривой концентрации в крови ($AUC_{\text{посл}}$), дополнительно показаны ниже в таблице 14.

[Таблица 14]

| | Пример 7 | Сравнительный пример 2 |
|---|----------|------------------------|
| Максимальная концентрация в крови ($C_{\text{макс}}$, нг/мл) | 2353,0 | 3426,0 |
| Площадь под кривой концентрации в крови ($AUC_{\text{посл}}$, нг·ч/мл) | 19 657,8 | 17 080,4 |

[0086] Как можно увидеть из результатов, приведенных в таблице 14 и на ФИГ. 13, таблетка, полученная в соответствии с настоящим описанием, имеет высокое значение AUC и превосходную биодоступность. Кроме того, можно снижать максимальную концентрацию в крови и таким образом обеспечивать возможность снижения риска токсичности.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция для перорального введения, содержащая: N-(5-(4-(4-(диметиламино)метил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид (лазертиниб) или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента; и комбинацию микрокристаллической целлюлозы и маннита в качестве разбавителя.

2. Фармацевтическая композиция по п. 1, в которой массовое соотношение микрокристаллической целлюлозы и маннита находится в диапазоне от 1 : 0,5 до 1 : 3.

3. Фармацевтическая композиция по п. 1, в которой массовое соотношение микрокристаллической целлюлозы и маннита находится в диапазоне от 1 : 0,9 до 1 : 3.

4. Фармацевтическая композиция по п. 1, в которой массовое соотношение микрокристаллической целлюлозы и маннита находится в диапазоне от 1 : 0,9 до 1 : 1,5.

5. Фармацевтическая композиция по п. 1, дополнительно содержащая: кроскармеллозу натрия в качестве вещества для улучшения распадаемости таблеток.

6. Фармацевтическая композиция по п. 5, в которой содержание кроскармеллозы натрия находится в диапазоне от 2 до 5 мас.% относительно общей массы композиции.

7. Фармацевтическая композиция по п. 1, дополнительно содержащая: стеарат магния в качестве смазывающего вещества.

8. Фармацевтическая композиция по п. 1, содержащая: N-(5-(4-(4-(диметиламино)метил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента; комбинацию микрокристаллической целлюлозы и маннита в качестве разбавителя; кроскармеллозу натрия в качестве вещества для улучшения распадаемости таблеток; и стеарат магния в качестве смазывающего вещества.

9. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1–8, в которой активный ингредиент представляет собой N-(5-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламида мезилат.

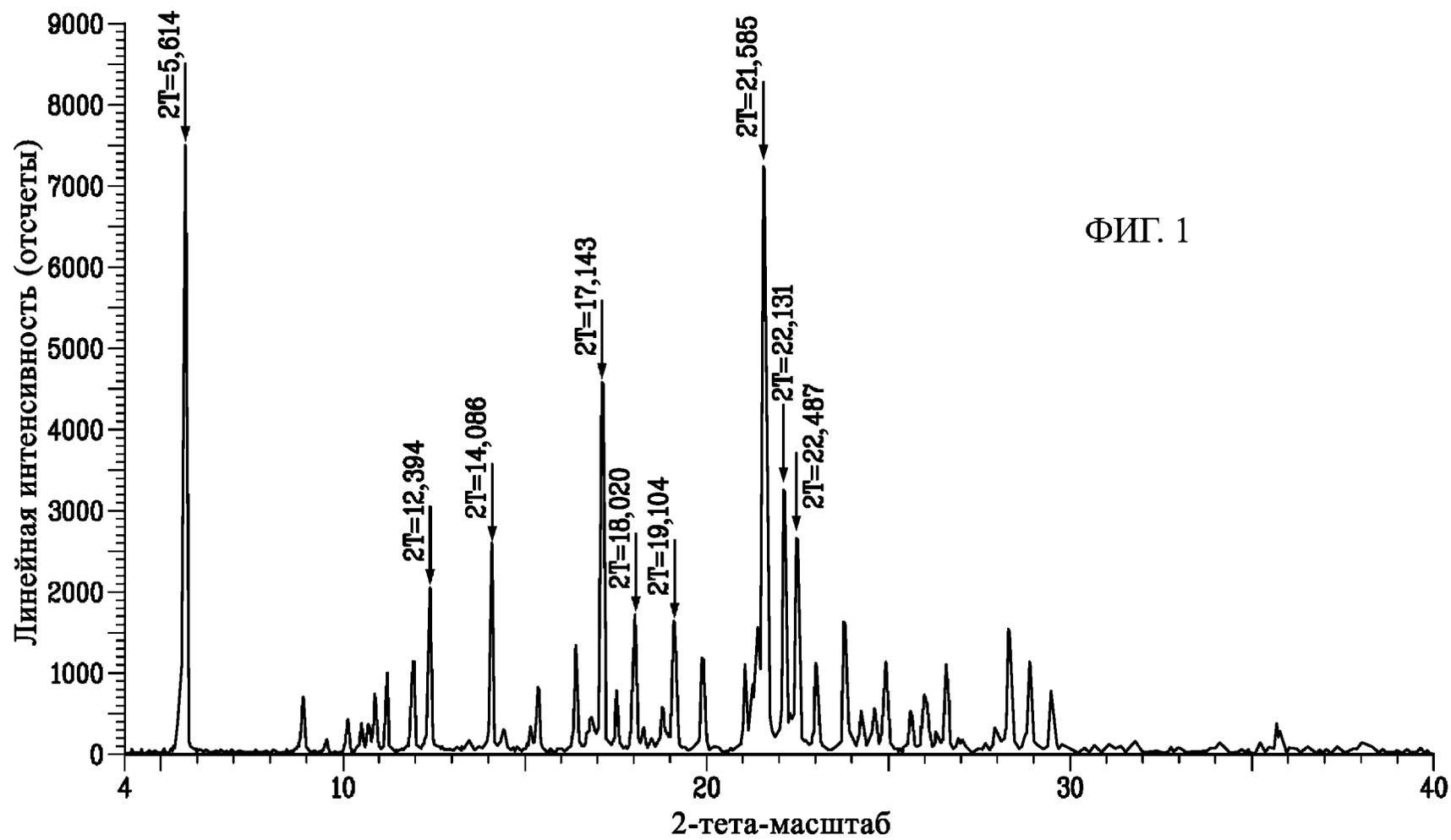
10. Фармацевтическая композиция по п. 1, причем фармацевтическая композиция состоит из 5–54 мас.% N-(5-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламида мезилата; 45–87 мас.% комбинации микрокристаллической целлюлозы и маннита; 0,5–10 мас.% кроскармеллозы натрия; и 0,4–2 мас.% стеарата магния.

11. Фармацевтическая композиция по п. 1, причем фармацевтическая композиция состоит из 7–46 мас.% N-(5-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламида мезилата; 50–87 мас.% комбинации микрокристаллической целлюлозы и маннита; 2–5 мас.% кроскармеллозы натрия; и 0,5–1,5 мас.% стеарата магния.

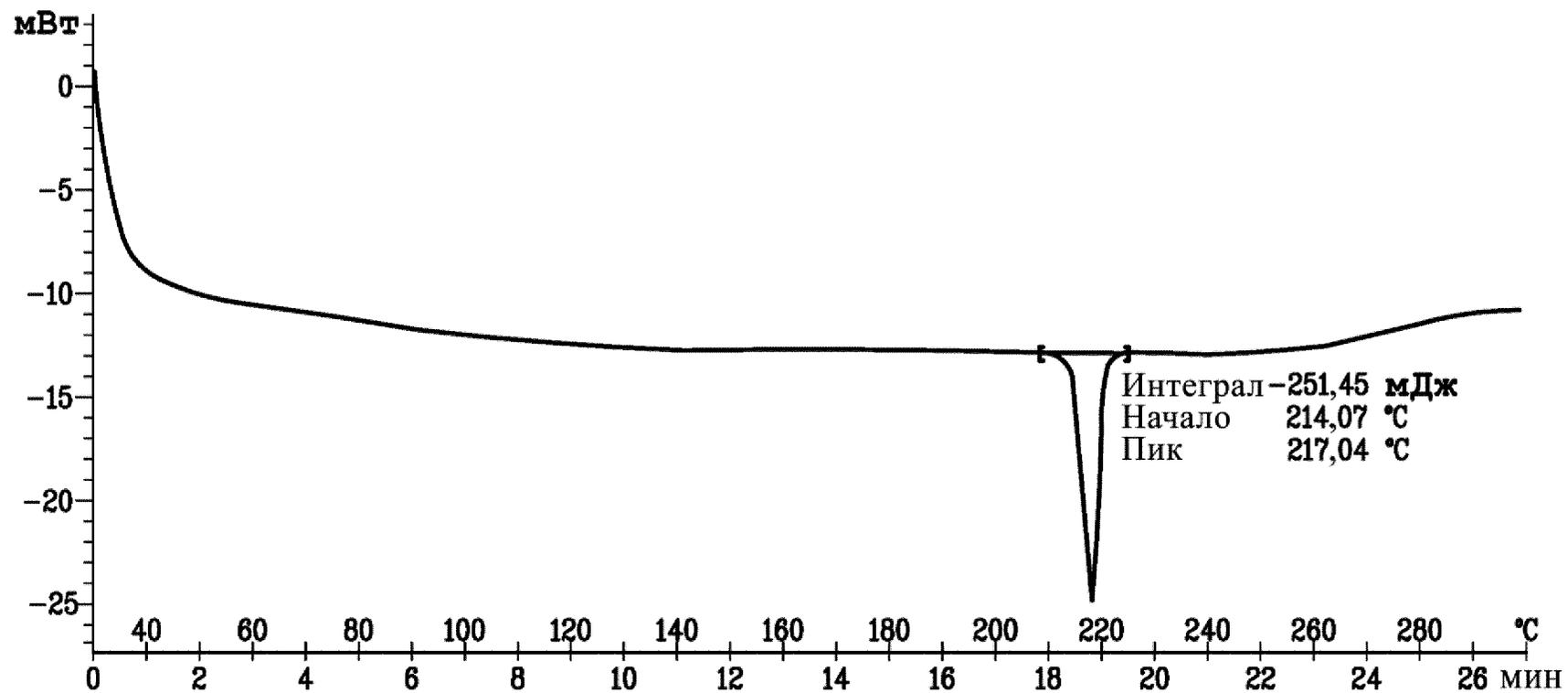
12. Фармацевтическая композиция по п. 9, в которой N-(5-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламида мезилат представляет собой кристаллическую форму, имеющую профиль ПРД с пиками в положениях 5,614, 12,394, 14,086, 17,143, 18,020, 19,104, 21,585, 22,131 и 22,487 °2θ ± 0,2 °2θ.

13. Фармацевтическая композиция по п. 9, в которой N-(5-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламида мезилат представляет собой кристаллическую форму, имеющую термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) с эндотермическим пиком при 210–230 °С.

14. Фармацевтическая композиция по п. 13, в которой N-(5-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламида мезилат представляет собой кристаллическую форму, имеющую термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) с эндотермическим пиком при температуре 217 ± 2 °С.



ФИГ. 1



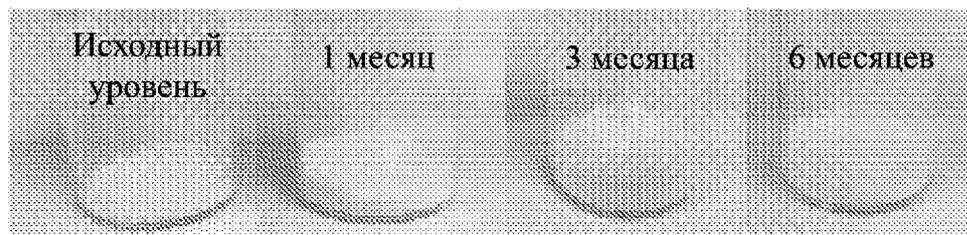
ФИГ. 2

STAR® SW 10,00

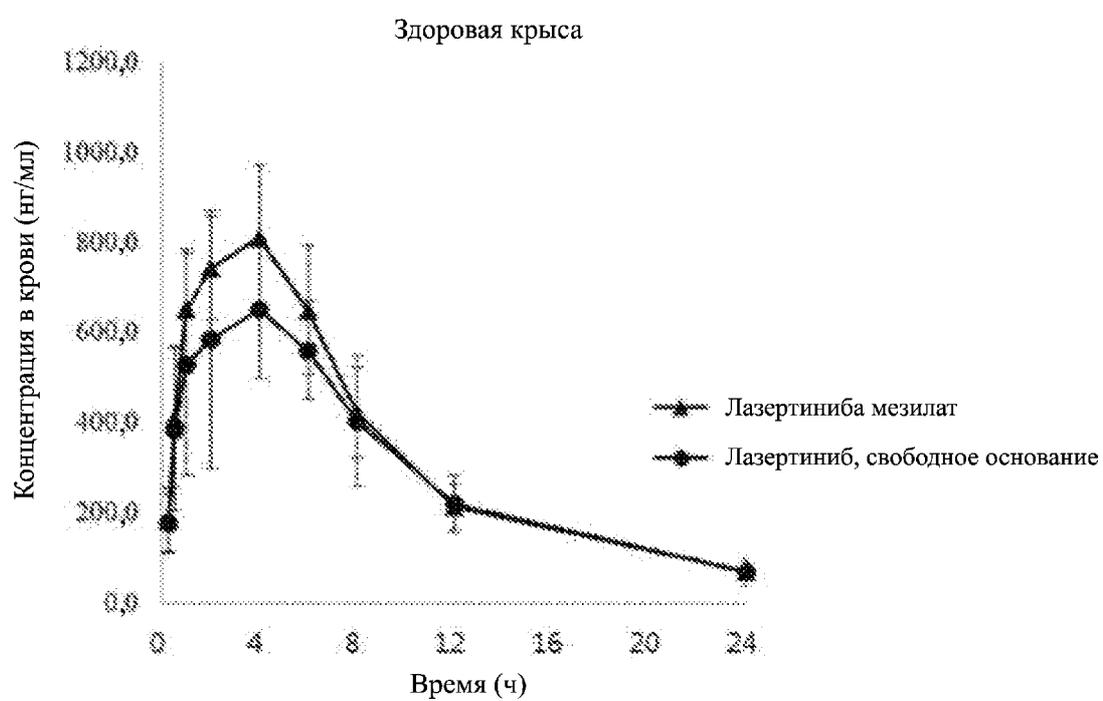
ФИГ. 3



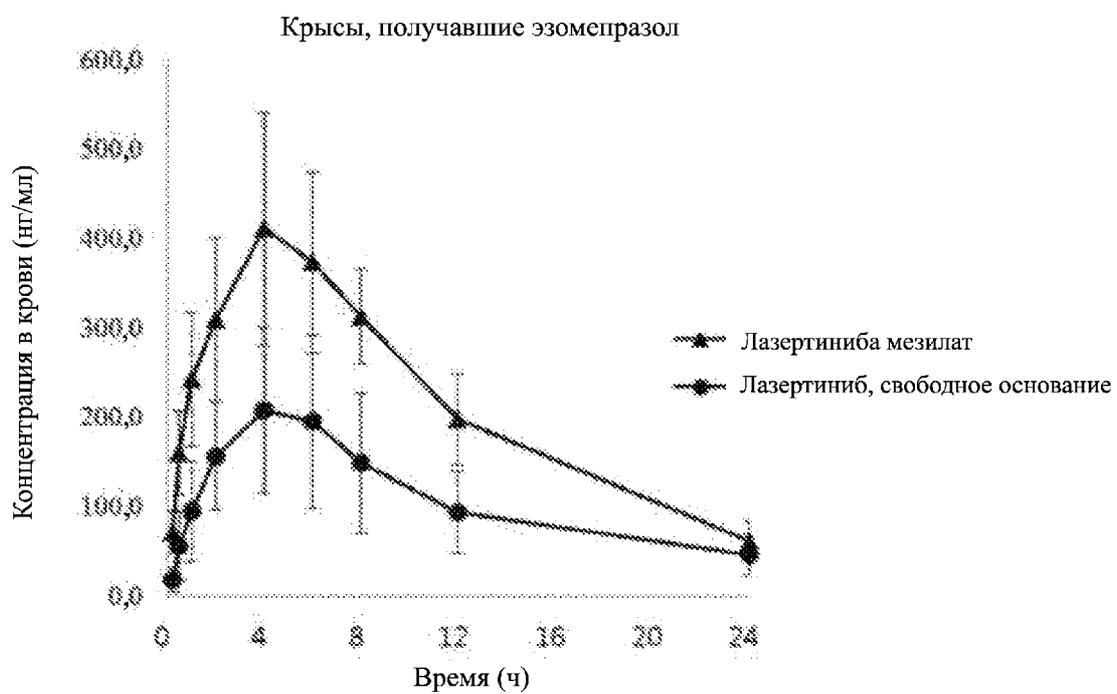
ФИГ. 4



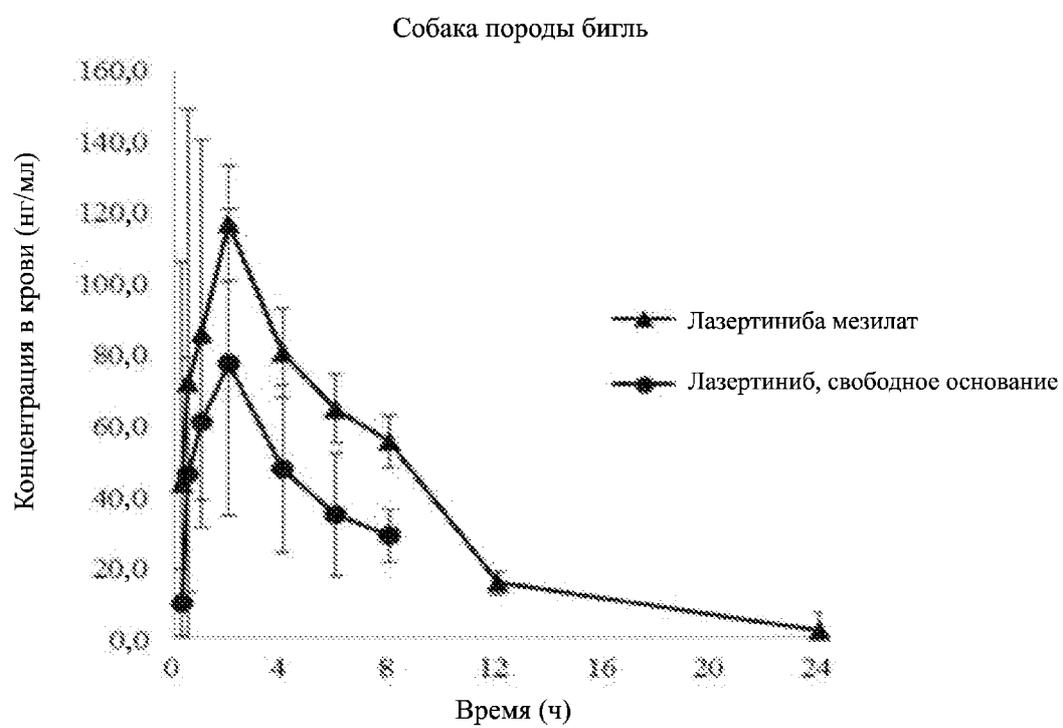
ФИГ. 5



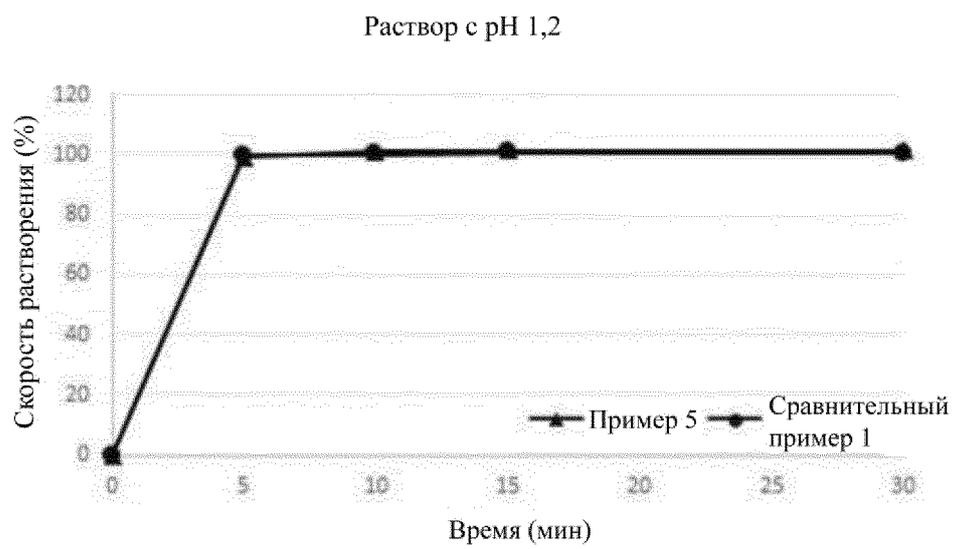
ФИГ. 6



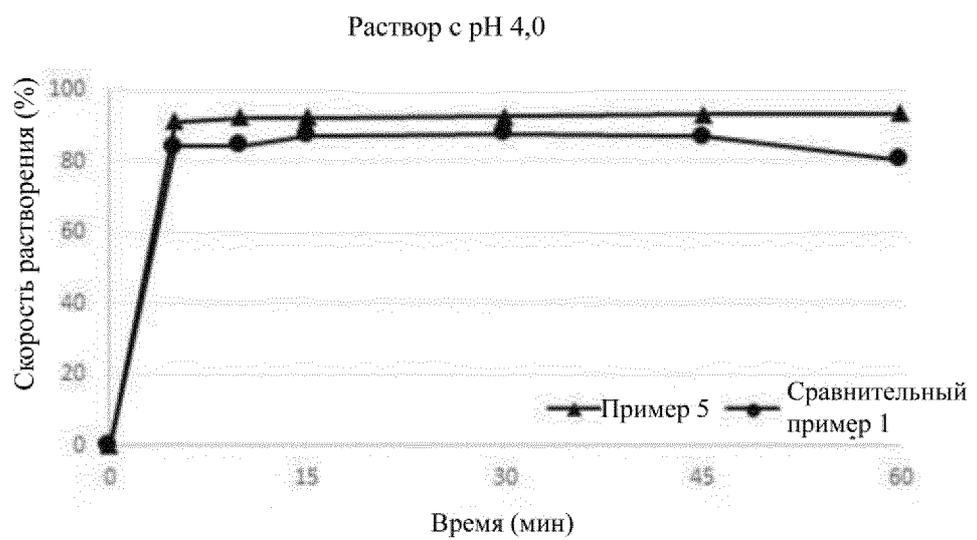
ФИГ. 7



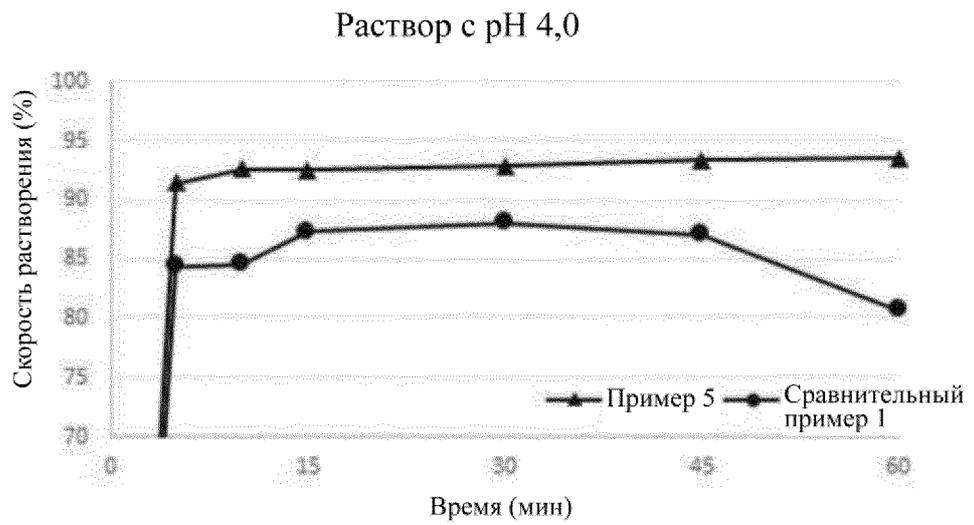
ФИГ. 8



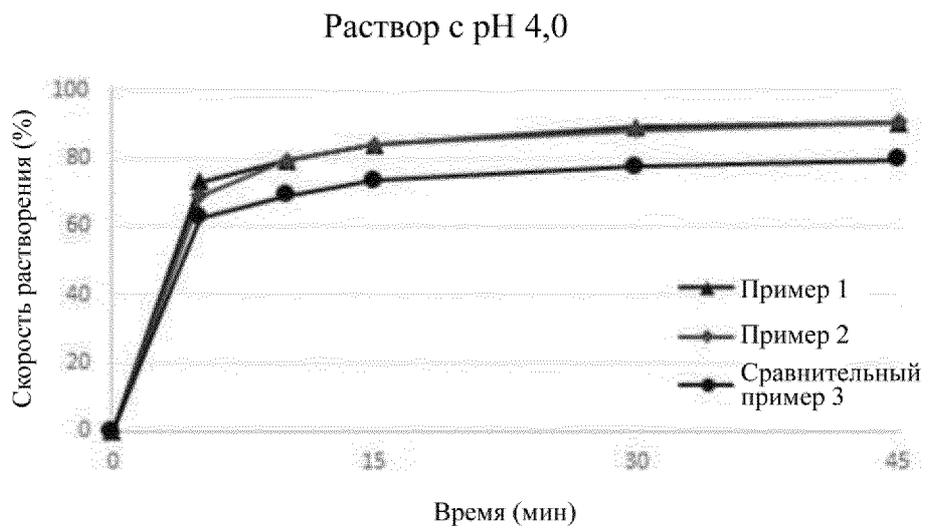
ФИГ. 9



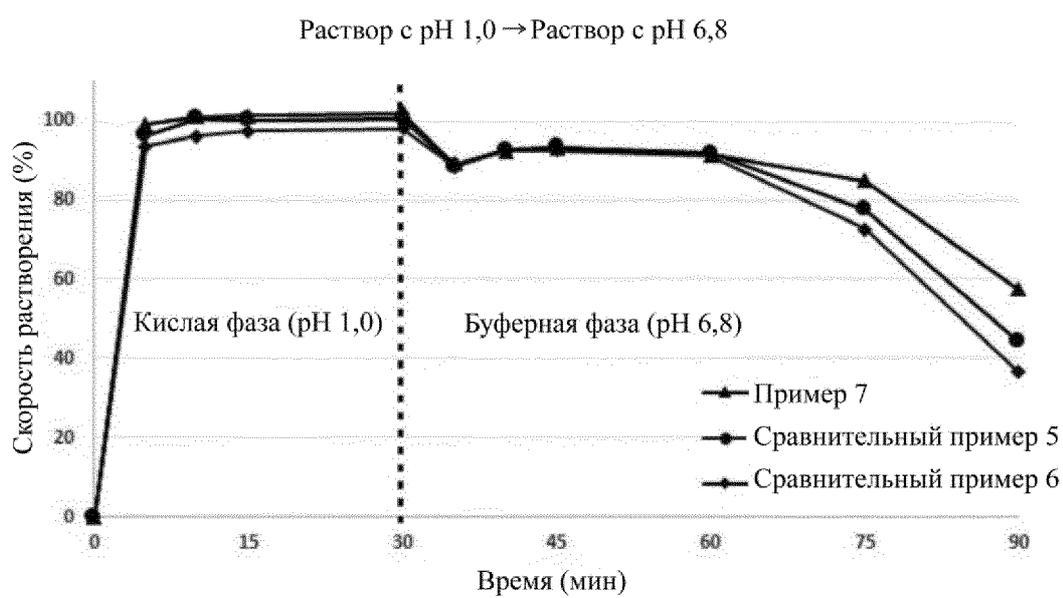
ФИГ. 10



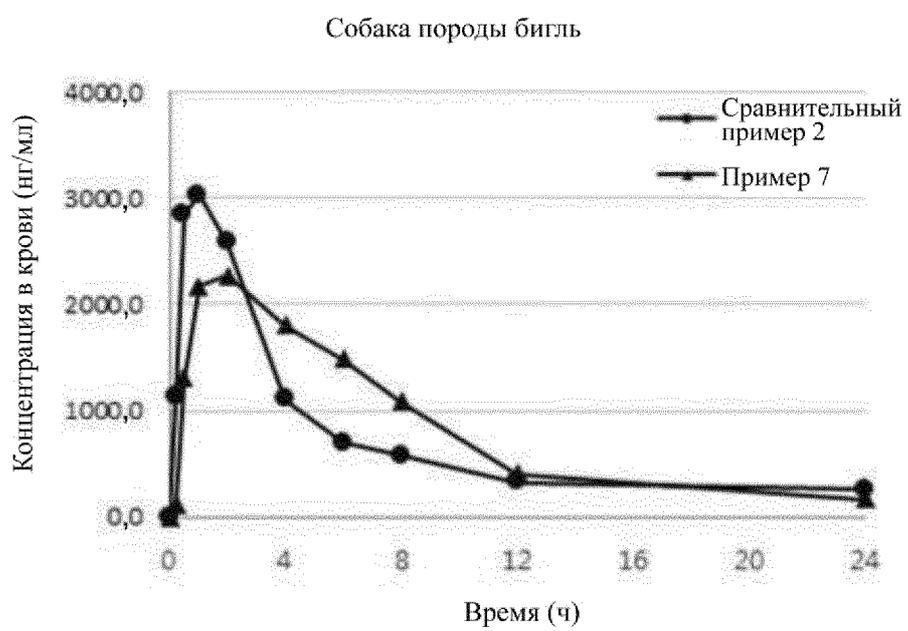
ФИГ. 11



ФИГ. 12



ФИГ. 13



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

| | | |
|---|--|--|
| Applicant's or agent's file reference 103693-004047 | FOR FURTHER ACTION | see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below. |
| International application No. PCT/IB2019/058862 | International filing date (<i>day/month/year</i>) 17 October 2019 (17.10.2019) | (Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 18 October 2018 (18.10.2018) |
| Applicant YUHAN CORPORATION | | |

This International search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 4 sheets.

It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

the international application in the language in which it was filed

a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. **Unity of invention is lacking** (See Box No. III)

4. With regard to the **title**,

the text is approved as submitted by the applicant.

the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

the text is approved as submitted by the applicant.

the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the drawings,

a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. 1

as suggested by the applicant.

as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.

as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

b. none of the figures is to be published with the abstract.

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**A61K 9/20(2006.01)i, A61K 9/00(2006.01)i, A61K 31/5377(2006.01)i**

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K 9/20; A61K 31/4155; A61K 31/4178; A61K 31/506; A61K 914; A61K 9154; B27N 3/00; C07D 403/04; C07D 409/14; A61K 9/00; A61K 31/5377

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Korean utility models and applications for utility models
Japanese utility models and applications for utility models

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS(KIPO internal), STN Express(Registry, Caplus) & keywords: pharmaceutical composition, lazertinib, GNS-1480, YH-25448, mannitol, microcrystalline cellulose, mesylate

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| Y | WO 2017-176965 A1 (CHEMOCENTRYX, INC.) 12 October 2017 claim 19; paragraphs [0038], [0072], [0212], [0216] | 1-14 |
| Y | US 2008-0131505 A1 (LI, J.-X. et al.) 05 June 2008 claims 1, 4, 10; paragraphs [0010], [0026], [0032], [0042], [0049], [0074]; table 4B | 1-14 |
| DY | US 2016-0102076 A1 (YUHAN CORPORATION) 14 April 2016 claims 1, 13, 18; paragraphs [0321], [0323], [0328], [0329] | 1-14 |
| Y | US 6517871 B1 (VENKATESH, G. M. et al.) 11 February 2003 column 4, line 48-column 5, line 43; examples 1-4 | 1-14 |
| A | CN 104788427 A (PHARMARESOURCE (SHANGHAI) CO., LTD.) 22 July 2015 the entire document | 1-14 |

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"D" document cited by the applicant in the international application

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 January 2020 (10.01.2020)

Date of mailing of the international search report

10 January 2020 (10.01.2020)

Name and mailing address of the ISA/KR

International Application Division
Korean Intellectual Property Office
189 Cheongsa-ro, Seo-gu, Daejeon, 35208, Republic of Korea

Facsimile No. +82-42-481-8578

Authorized officer

PARK, Je Hyun

Telephone No. +82-42-481-3349



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/IB2019/058862

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|--|------------------|-------------------------|------------------|
| WO 2017-176965 A1 | 12/10/2017 | AR 108202 A1 | 25/07/2018 |
| | | AU 2017-246460 A1 | 25/10/2018 |
| | | BR 112018070361 A2 | 29/01/2019 |
| | | CA 3019391 A1 | 12/10/2017 |
| | | CN 109310677 A | 05/02/2019 |
| | | EP 3439653 A1 | 13/02/2019 |
| | | JP 2019-510832 A | 18/04/2019 |
| | | KR 10-2019-0020291 A | 28/02/2019 |
| | | MX 2018012132 A | 28/03/2019 |
| | | SG 11201808626 A | 30/10/2018 |
| | | TW 201801724 A | 16/01/2018 |
| | | US 2017-290808 A1 | 12/10/2017 |
| | | US 2008-0131505 A1 | 05/06/2008 |
| CN 101528200 A | 09/09/2009 | | |
| CN 101528201 A | 09/09/2009 | | |
| CN 101528201 B | 23/03/2016 | | |
| EP 2076249 A2 | 08/07/2009 | | |
| EP 2076250 A2 | 08/07/2009 | | |
| EP 2076250 B1 | 05/01/2011 | | |
| ES 2359377 T3 | 23/05/2011 | | |
| JP 2010-507676 A | 11/03/2010 | | |
| JP 2010-507677 A | 11/03/2010 | | |
| JP 5410290 B2 | 05/02/2014 | | |
| TW 200824721 A | 16/06/2008 | | |
| TW 200826976 A | 01/07/2008 | | |
| US 2008-0213360 A1 | 04/09/2008 | | |
| US 2011-0294904 A1 | 01/12/2011 | | |
| US 7998505 B2 | 16/08/2011 | | |
| US 8932629 B2 | 13/01/2015 | | |
| WO 2008-057266 A2 | 15/05/2008 | | |
| WO 2008-057266 A3 | 13/11/2008 | | |
| WO 2008-057267 A2 | 15/05/2008 | | |
| WO 2008-057267 A3 | 24/07/2008 | | |
| US 2016-0102076 A1 | 14/04/2016 | AU 2015-331166 A1 | 30/03/2017 |
| | | AU 2015-331166 B2 | 26/04/2018 |
| | | BR 112017007769 A2 | 16/01/2018 |
| | | CA 2962914 A1 | 21/04/2016 |
| | | CA 2962914 C | 23/10/2018 |
| | | CN 106795144 A | 31/05/2017 |
| | | EP 3207035 A2 | 23/08/2017 |
| | | EP 3207035 B1 | 20/11/2019 |
| | | JP 2017-530999 A | 19/10/2017 |
| | | JP 2019-163277 A | 26/09/2019 |
| | | JP 6524221 B2 | 05/06/2019 |
| | | KR 10-2017-0066650 A | 14/06/2017 |
| | | MX 2017003181 A | 20/07/2017 |
| | | NZ 730012 A | 28/06/2019 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/IB2019/058862

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| | | PH 12017500488 A1 | 31/07/2017 |
| | | RU 2017116598 A | 21/11/2018 |
| | | RU 2017116598 A3 | 21/11/2018 |
| | | SG 11201701960 A | 27/04/2017 |
| | | TW 201619150 A | 01/06/2016 |
| | | TW I664173 B | 01/07/2019 |
| | | US 9593098 B2 | 14/03/2017 |
| | | WO 2016-060443 A2 | 21/04/2016 |
| | | WO 2016-060443 A3 | 23/06/2016 |
| US 6517871 B1 | 11/02/2003 | AU 5080799 A | 14/02/2000 |
| | | AU 763309 B2 | 17/07/2003 |
| | | BR 9912145 A | 25/09/2001 |
| | | CA 2338256 A1 | 03/02/2000 |
| | | CA 2338256 C | 23/09/2008 |
| | | CN 1198591 C | 27/04/2005 |
| | | CN 1315853 A | 03/10/2001 |
| | | EP 1098634 A2 | 16/05/2001 |
| | | HU 0103000 A2 | 29/05/2002 |
| | | HU 0103000 A3 | 28/08/2002 |
| | | IL 140905 A | 27/06/2013 |
| | | JP 2002-521315 A | 16/07/2002 |
| | | JP 4575594 B2 | 04/11/2010 |
| | | KR 10-0634953 B1 | 17/10/2006 |
| | | NO 20010283 L | 19/01/2001 |
| | | NO 321117 B1 | 20/03/2006 |
| | | NZ 509378 A | 29/04/2003 |
| | | PL 193673 B1 | 30/03/2007 |
| | | PL 346863 A1 | 11/03/2002 |
| | | TR 200100172 T2 | 21/05/2001 |
| | | WO 00-04862 A2 | 03/02/2000 |
| | | WO 00-04862 A3 | 04/05/2000 |
| | | ZA 200100473 B | 23/09/2002 |
| CN 104788427 A | 22/07/2015 | CN 104788427 B | 31/05/2017 |