

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201692310** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2017.04.28

(51) Int. Cl. *A61K 9/20* (2006.01)
A61K 31/435 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2015.05.27

(54) СОСТАВ ЦЕРИТИНИБА

(31) 62/004,359

(32) 2014.05.29

(33) US

(86) PCT/IB2015/053966

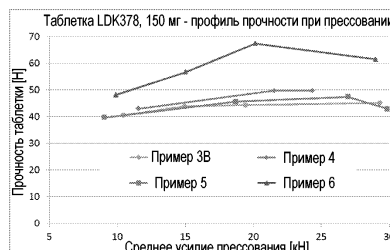
(87) WO 2015/181739 2015.12.03

(71) Заявитель:
НОВАРТИС АГ (CH)

(72) Изобретатель:
**Брелль Себастьян, Энсслин Зимон
(CH)**

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

(57) Настоящее изобретение относится к новой фармацевтической композиции, содержащей церитиниб. В частности, она относится к таблетке, которую получают влажным гранулированием, где в качестве связующего вещества используют повидон. Следующим признаком композиции является то, что лекарственное средство и связующее вещество образуют внутреннюю фазу, в то время как все другие эксципиенты добавляют в порошковой форме в качестве наружной фазы. Таким образом, предупреждается прилипаемость композиции и может быть достигнута достаточная прочность таблетки.



A1

201692310

201692310

A1

СОСТАВ ЦЕРИТИНИБА

ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к новой фармацевтической композиции, содержащей церитиниб. Кроме того, оно относится к таблетке, содержащей церитиниб, и к способу получения указанной таблетки. Кроме того, изобретение также относится к применению фармацевтической композиции или таблетки.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОМУ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

В WO2008/073687 A1 в примере 7 описан церитиниб (также называемый LDK378) как соединение 66. Химическое название церитиниба представляет собой 5-хлор-N²-(2-изопропокси-5-метил-4-(пиперидин-4-ил) фенил)-N⁴-[2-(пропан-2-сульфонил) фенил] пиримидин-2,4-диамин.

Церитиниб является ингибитором киназы анапластической лимфомы (ALK). ALK является представителем рецепторных тирозинкиназ суперсемейства рецепторов инсулина. Генетические изменения ALK вовлечены в онкогенез при гемопоэтических и не гемопоэтических опухолях. Перестройка, мутация или амплификация этого гена обнаруживаются в ряде опухолей, включая немелкоклеточный рак легкого. Церитиниб одобрен US FDA как Zykadia® для лечения пациентов с положительным по киназе анапластической лимфомы (ALK) метастазирующим немелкоклеточным раком легкого (NSCLC), у которых произошло прогрессирование на кризотинибе, или у которых имеется непереносимость кризотиниба. Одобренная дозировка представляет собой суточную дозу 750 мг, вводимую перорально с возможным снижением дозы с шагом(ами) 150 мг до 600 мг и 450 мг при необходимости. Минимальная доза при лечении составляет 300 мг. Одобренная дозированная форма представляет собой капсулу размером 00, содержащую дозу церитиниба 150 мг.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Составление церитиниба является трудным. В воде он проявляет растворимость только 0,02 мг/мл (при 25°C), и с учетом его низкой проницаемости согласно Biopharmaceutics

Classification System его квалифицируют как соединение класса IV. Кроме того, физические характеристики церитиниба вызывают прилипаемость и образование дефектов поверхности в процессе таблетирования или инкапсулирования этого лекарственного средства и делают его плохо поддающимся прессованию. Более того, лекарственное средство вводят в высокой дозе 750 мг, которая может потребовать прием пациентом вплоть до 5 единиц по 150 мг. Если дозу увеличить в соответствующей дозированной форме, увеличение нагрузки лекарственным средством, в целом, отрицательно повлияет на способность таблетки к прессованию. Липкая природа церитиниба приводит к отрицательному влиянию высокой нагрузки лекарственным средством на производство таблеток вследствие усиленной прилипаемости/образования дефектов поверхности.

Неожиданно, было обнаружено, что высокая нагрузка лекарственным средством, составляющая более 40 процентов по массе, предпочтительно более 45 масс.%, более предпочтительно более 50 масс.%, в частности 60 масс.% церитиниба в таблетке может быть достигнута с использованием специально адаптированного процесса влажного гранулирования, в котором происходит только гранулирование фармацевтического активного ингредиента церитиниба со связующим веществом. Указанный процесс влажного гранулирования также обеспечивает высокую способность к прессованию и значительно сниженную прилипаемость и образование дефектов поверхности или даже их отсутствие в процессе производства. Последнее может быть далее улучшено путем добавления правильного количества смазывающего вещества, например, такого как стеарат магния. Таблетка, полученная с использованием описанного процесса, проявляет подходящую прочность и уменьшенную ломкость. Также важной является высокая нагрузка лекарственным средством в фармацевтической композиции, которая может быть достигнута. Например, таблетка может содержать, например, 70% по массе лекарственного вещества. Таким образом, таблетка может иметь приемлемый размер, который более удобно проглатывать пациенту, даже если она содержит дозы вплоть до 375 мг или более. По сравнению с капсулой, профили

растворения *in vitro* указывают на то, что таблетка также может иметь поведение *in vivo*, сравнимое с капсулой. Ожидается, что удобство приема нового состава будет значительно повышено по сравнению с удобством приема капсулы, учитывая высокую суточную дозу, которую необходимо вводить, и неудобный размер капсулы.

Таким образом, одним аспектом настоящего изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая более 40 и вплоть до 70 процентов по массе церитиниба в расчете на общую массу фармацевтической композиции. Кроме того, изобретение относится к таблетке, содержащей церитиниб, которую можно получать путем приготовления гранул, содержащих церитиниб и связующее вещество, способом влажного гранулирования, смешения гранул по меньшей мере с одним фармацевтическим эксципиентом с получением смеси, и прессования смеси в таблетку.

Фармацевтическую композицию и таблетку согласно настоящему изобретению можно использовать в качестве лекарственного средства. Другой аспект изобретения относится к способу получения таблетки, содержащей церитиниб, где способ включает влажное гранулирование церитиниба и связующего вещества, и стадию прессования.

Аспекты, преимущественные признаки и предпочтительные варианты осуществления настоящего изобретения, обобщенные в следующих пунктах, соответственно, отдельно или в комбинации, далее вносят вклад в решение задачи изобретения:

1. Фармацевтическая композиция, содержащая более 40 и вплоть до 70 процентов по массе церитиниба в расчете на общую массу фармацевтической композиции.

2. Фармацевтическая композиция согласно пункту 1, содержащая по меньшей мере 45 и вплоть до 70 процентов по массе церитиниба в расчете на общую массу фармацевтической композиции.

3. Фармацевтическая композиция согласно пункту 1, содержащая по меньшей мере 50 и вплоть до 70 процентов по массе церитиниба в расчете на общую массу фармацевтической композиции.

4. Фармацевтическая композиция согласно пункту 1, содержащая по меньшей мере 55 и вплоть до 65 процентов по массе церитиниба в расчете на общую массу фармацевтической композиции.

5. Фармацевтическая композиция согласно пункту 1, содержащая 60 процентов по массе церитиниба в расчете на общую массу фармацевтической композиции.

6. Фармацевтическая композиция согласно любому из пунктов 1-5, содержащая гранулу, содержащую церитиниб и связующее вещество, где гранула может быть получена способом влажного гранулирования.

7. Фармацевтическая композиция согласно пункту 6, в которой гранула состоит или по существу состоит из церитиниба и связующего вещества.

8. Фармацевтическая композиция согласно пунктам 6 или 7, в которой связующее вещество выбрано из группы, состоящей из крахмала, гипромеллозы (гидроксипропилметилцеллюлозы), гидроксипропилцеллюлозы, гидроксиэтилцеллюлозы, повидона (поливинилпирролидона), коповидона (кополивидона), желатина и полиметакрилата.

9. Фармацевтическая композиция согласно любому из пунктов 6-8, в которой связующее вещество представляет собой повидон (поливинилпирролидон).

10. Фармацевтическая композиция согласно любому из пунктов 1-9, дополнительно содержащая другой фармацевтический эксципиент.

11. Фармацевтическая композиция согласно пункту 10, в которой фармацевтический эксципиент имеет порошковую форму.

12. Фармацевтическая композиция согласно пункту 10, в которой фармацевтический эксципиент имеет сухую порошковую форму.

13. Фармацевтическая композиция согласно любому из пунктов 10 или 12, в которой фармацевтический эксципиент представляет собой связующее вещество.

14. Фармацевтическая композиция согласно пункту 13, в которой связующее вещество выбрано из группы из крахмала, гипромеллозы (гидроксипропилметилцеллюлозы), гидроксипропилцеллюлозы, гидроксиэтилцеллюлозы, повидона (поливинилпирролидона), коповидона (кополивидона), желатина и полиметакрилата.

15. Фармацевтическая композиция согласно пункту 13 или 14, в которой связующее вещество представляет собой гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения.

16. Фармацевтическая композиция согласно пунктам 1-15, дополнительно содержащая смазывающее вещество.

17. Фармацевтическая композиция согласно любому из пунктов 1-16, где композиция дополнительно содержит наполнитель, дезинтегрирующее средство, вещество, способствующее скольжению, и/или смазывающее вещество, или их смесь.

18. Фармацевтическая композиция согласно пункту 17, дополнительно содержащая стеарат магния.

19. Фармацевтическая композиция согласно пункту 16 или 17, где смазывающее вещество представляет собой стеарат магния.

20. Фармацевтическая композиция согласно пункту 18 или 19, содержащая по меньшей мере 0,5 и вплоть до 3 процентов по массе стеарата магния, предпочтительно по меньшей мере 1 и вплоть до 2 процентов по массе стеарата магния, по меньшей мере 1,3 и вплоть до 1,7 процента по массе стеарата магния, в частности, 1,5 процента по массе стеарата магния в расчете на общую массу фармацевтической композиции.

21. Фармацевтическая композиция согласно любому из пунктов 1-20 в форме таблетки или капсулы.

22. Фармацевтическая композиция согласно любому из пунктов 1-20 в форме таблетки.

23. Фармацевтическая композиция согласно пункту 22, где таблетка имеет прочность по меньшей мере 45 Н, предпочтительно по меньшей мере 50 Н, от 50 до 82 Н, предпочтительно от 58 до 72 Н, наиболее предпочтительно от 64 до 71 Н, когда таблетка содержит 150 мг или более и ниже 300 мг церитиниба, или имеет прочность по меньшей мере 100 Н, предпочтительно по меньшей мере 150 Н, когда таблетка содержит 300 мг или более церитиниба.

24. Фармацевтическая композиция согласно пункту 22 или 23, где таблетку можно получать способом влажного гранулирования, а затем прессования.

25. Фармацевтическая композиция согласно любому из пунктов 22-24, где таблетку получают путем прессования гранулы,

содержащей церитиниб и связующее вещество, по меньшей мере с одним фармацевтическим эксципиентом, где гранулу получают способом влажного гранулирования.

26. Таблетка, содержащая церитиниб, получаемая путем

(i) получения гранул, содержащих церитиниб и связующее вещество, способом влажного гранулирования,

(ii) смешения гранул по меньшей мере с одним другим фармацевтическим эксципиентом с получением смеси, и

(iii) прессования смеси с получением таблетки.

27. Таблетка согласно пункту 26, в которой по меньшей мере один другой фармацевтический эксципиент представляет собой стеарат магния.

28. Таблетка согласно пункту 27, в которой присутствует по меньшей мере 0,5 и вплоть до 3 процентов по массе стеарата магния, предпочтительно по меньшей мере 1 и вплоть до 2 процентов по массе стеарата магния, по меньшей мере 1,3 и вплоть до 1,7 процента по массе стеарата магния, в частности, 1,5 процента по массе стеарата магния в расчете на общую массу фармацевтической композиции.

29. Таблетка, содержащая церитиниб согласно любому из пунктов 26-28, в которой по меньшей мере один другой фармацевтический эксципиент примешан в сухой порошковой форме.

30. Таблетка, содержащая церитиниб, согласно любому из пунктов 26-29, где связующее вещество выбрано из группы, состоящей из крахмала, гипромеллозы (гидроксипропилметилцеллюлозы), гидроксипропилцеллюлозы, гидроксиэтилцеллюлозы, поливинилпирролидона, коповидона (кополивидона), желатина и полиметакрилата.

31. Таблетка, содержащая церитиниб, согласно любому из пунктов 26-29, где связующее вещество представляет собой поливинилпирролидон.

32. Таблетка, содержащая церитиниб, согласно любому из пунктов 26-31, где таблетка содержит по меньшей мере 40 и вплоть до 70 процентов по массе церитиниба, предпочтительно по меньшей мере 45 и вплоть до 70 процентов по массе, более предпочтительно по меньшей мере 50 и вплоть до 70 процентов по массе, еще более

предпочтительно по меньшей мере 55 и вплоть до 65 процентов по массе, в частности, 60 процентов по массе церитиниба в расчете на общую массу непокрытой таблетки.

33. Таблетка, содержащая церитиниб, согласно любому из пунктов 26-32, где по меньшей мере один другой фармацевтический эксципиент добавляют в порошковой форме.

34. Таблетка, содержащая церитиниб, согласно любому из пунктов 26-33, где по меньшей мере один другой фармацевтический эксципиент представляет собой связующее вещество.

35. Таблетка, содержащая церитиниб, согласно пункту 34, где связующее вещество выбрано из группы из крахмала, гипромеллозы (гидроксипропилметилцеллюлозы), гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, поливинилпирролидона, коповидона (кополивидона), желатина и полиметакрилата.

36. Таблетка, содержащая церитиниб, согласно пункту 34 или 35, в которой связующее вещество представляет собой гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения.

37. Таблетка, содержащая церитиниб, согласно любому из пунктов 26-36, где композиция дополнительно содержит наполнитель, разрыхлитель, вещество, способствующее скольжению, и/или смазывающее вещество, или их смесь.

38. Таблетка, содержащая церитиниб, согласно любому из пунктов 26-37, где таблетка имеет прочность по меньшей мере 45 Н, предпочтительно по меньшей мере 50 Н, от 50 до 82 Н, предпочтительно от 58 до 72 Н, наиболее предпочтительно от 64 до 71 Н, когда таблетка содержит 150 мг или более и ниже 300 мг церитиниба, или имеет прочность по меньшей мере 100 Н, предпочтительно по меньшей мере 150 Н, когда таблетка содержит 300 мг или более церитиниба.

39. Фармацевтическая композиция согласно любому из пунктов 1-25 или таблетка согласно любому из пунктов 26-38, где доза церитиниба составляет 150 мг.

40. Фармацевтическая композиция согласно любому из пунктов 1-25 или таблетка согласно любому из пунктов 26-38, где доза церитиниба составляет по меньшей мере 150 и вплоть до 750 мг, предпочтительно доза церитиниба составляет по меньшей мере 150 и

вплоть до 375 мг, более предпочтительно она составляет по меньшей мере 300 мг и вплоть до 375 мг, в частности, доза церитиниба составляет 300 мг.

41. Фармацевтическая композиция согласно любому из пунктов 1-25 или таблетка согласно любому из пунктов 26-38, где доза церитиниба составляет 375 мг.

42. Гранула, содержащая, состоящая из или по существу состоящая из церитиниба и связующего вещества, где гранулу можно получать посредством влажного гранулирования.

43. Способ получения таблетки, содержащей церитиниб, где способ включает влажное гранулирование церитиниба и связующего вещества, и стадию прессования.

44. Способ получения таблетки, содержащей церитиниб, согласно пункту 43, где связующее вещество выбрано из группы, состоящей из крахмала, гипромеллозы (гидроксипропилметилцеллюлозы), гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, поливинилпирролидона, коповидона (кополивидона), желатина и полиметакрилата.

45. Способ получения таблетки, содержащей церитиниб, согласно пунктам 43 или 44, где связующее вещество представляет собой поливинилпирролидон.

46. Способ получения гранулы, содержащей, состоящей из или по существу состоящей из церитиниба и связующего вещества, где способ включает стадии смешения церитиниба и связующего вещества и влажного гранулирования с получением гранулы.

47. Способ получения таблетки, содержащей церитиниб, согласно любому из пунктов 43-46, где способ включает стадии:

(i) получения гранул, содержащих церитиниб и связующее вещество, способом влажного гранулирования,

(ii) смешения гранул по меньшей мере с одним другим фармацевтическим эксципиентом с получением смеси, и

(iii) прессования смеси с получением таблетки.

48. Способ получения таблетки, содержащей церитиниб, согласно любому из пунктов 43-47, дополнительно включающий стадию калибровки размера гранул.

49. Способ получения таблетки, содержащей церитиниб,

согласно любому из пунктов 43-48, дополнительно включающий нанесение смазывающего вещества на поверхности пресс-формы, в частности, пуансонов устройства для таблетирования.

50. Способ получения таблетки, содержащей церитиниб, согласно любому из пунктов 43-49, дополнительно включающий нанесение на таблетку покрытия.

51. Способ получения таблетки, содержащей церитиниб, согласно любому из пунктов 43-50, где смешение на стадии b) представляет собой сухое смешение.

52. Способ получения таблетки, содержащей церитиниб, согласно любому из пунктов 43-51, где церитиниб используют в дозе по меньшей мере 150 и вплоть до 750 мг, предпочтительно доза составляет по меньшей мере 150 мг и вплоть до 375 мг, более предпочтительно доза церитиниба составляет 150 мг или 375 мг, в частности, она составляет 375 мг.

53. Способ получения таблетки, содержащей церитиниб, согласно любому из пунктов 43-51, где церитиниб используют в дозе 300 мг.

54. Способ получения таблетки, содержащей церитиниб, согласно любому из пунктов 43-53, где по меньшей мере одним фармацевтическим эксципиентом является стеарат магния.

55. Способ получения таблетки, содержащей церитиниб, согласно пункту 54, где используют по меньшей мере 0,5 и вплоть до 3 процентов по массе стеарата магния в расчете на общую массу непокрытой таблетки, предпочтительно по меньшей мере 1 и вплоть до 2 процентов по массе стеарата магния, более предпочтительно по меньшей мере 1,3 и вплоть до 1,7 процента по массе стеарата магния, в частности 1,5 процента по массе стеарата магния в расчете на общую массу непокрытой таблетки.

56. Способ получения таблетки, содержащей церитиниб, согласно любому из пунктов 43-55, где таблетка содержит по меньшей мере 40 и вплоть до 70 процентов по массе церитиниба, предпочтительно по меньшей мере 45 и вплоть до 70 процентов по массе, более предпочтительно по меньшей мере 50 и вплоть до 70 процентов по массе, еще более предпочтительно по меньшей мере 55 и вплоть до 65 процентов по массе, в частности, 60 процентов по

массе церитиниба в расчете на общую массу непокрытой таблетки.

57. Способ получения таблетки, содержащей церитиниб, согласно любому из пунктов 35-46, где таблетка имеет прочность по меньшей мере 45 Н, предпочтительно по меньшей мере 50 Н, от 50 до 82 Н, предпочтительно от 58 до 72 Н, наиболее предпочтительно от 64 до 71 Н, когда таблетка содержит 150 мг или более и ниже 300 мг церитиниба, или имеет прочность по меньшей мере 100 Н, предпочтительно по меньшей мере 150 Н, когда таблетка содержит 300 мг или более церитиниба.

58. Фармацевтическая композиция согласно любому из пунктов 1-25 или 39-41, или таблетка согласно любому из пунктов 26-41, для применения в качестве лекарственного средства.

59. Фармацевтическая композиция согласно любому из пунктов 1-25 или 39-41, или таблетка согласно любому из пунктов 26-41, для применения для лечения положительного по киназе анапластической лимфомы (ALK) немелкоклеточного рака легкого (NSCLC).

60. Фармацевтическая композиция согласно любому из пунктов 1-25 или 39-41, или таблетка согласно любому из пунктов 26-41, для применения для лечения согласно пункту 59, где злокачественная опухоль прогрессировала или имеется непереносимость кризотиниба.

61. Фармацевтическая композиция согласно любому из пунктов 1-25 или таблетка согласно любому из пунктов 26-38, где доза церитиниба составляет 300 мг.

Форму единственного числа и сходные грамматические объекты в контексте описания изобретения (особенно в контексте представленной ниже формулы изобретения) следует считать охватывающими как единственное число, так и множественное число, если в настоящем описании нет иных указаний или если контекст явно не указывает на иное. Когда для соединений, пациентов, злокачественных опухолей и т.п. используют множественное число, это также означает одно соединение, пациента и т.п.

Термин "содержащий" используют в настоящем описании в его открытом и неограничивающем значении, если нет иных указаний. В более ограниченном варианте осуществления "содержащий" может

быть заменен на "состоящий из", который уже не является открытым. В наиболее ограниченной версии он может включать только признаки, стадии или величины, приведенные в соответствующих вариантах осуществления.

Термин "высокая нагрузка лекарственным средством" означает более 40 и вплоть до 70 процентов по массе церитиниба в расчете на общую массу композиции или сердцевины дозированной формы, например, непокрытой таблетки. В одном варианте осуществления, он означает 50 и вплоть до 70 процентов по массе церитиниба в расчете на общую массу композиции или сердцевины дозированной формы, или по меньшей мере 55 и вплоть до 65 процентов по массе церитиниба в расчете на общую массу композиции или сердцевины дозированной формы. В одном варианте осуществления "высокую нагрузку лекарственным средством" используют для обозначения приблизительно 60 процентов по массе, в частности 60 процентов по массе лекарственного средства в расчете на общую массу композиции или сердцевины дозированной формы. Аналогично, все весовые части, описанные в настоящем описании, вычислены в расчете на общую массу композиции или сердцевины дозированной формы, например, непокрытой таблетки. Какое-либо увеличение массы вследствие покрытия не включено в общую массу. Масса церитиниба в таблетке может составлять, например, 150 мг или вплоть до 1000 мг, предпочтительно от 150 мг до 750 мг. Конкретные дозы церитиниба в фармацевтических составах с высокой нагрузкой лекарственным средством, соответственно и независимо друг от друга, составляют 150 мг, 300 мг и 375 мг церитиниба.

Термин "лечение", как используют в рамках изобретения, включает лечение, смягчающее, снижающее или ослабляющее по меньшей мере один симптом у индивидуума, увеличивающее выживаемость без прогрессирования, общую выживаемость, продлевающее ответ или замедляющее прогрессирование заболевания. Например, лечение может представлять собой уменьшение одного или нескольких симптомов нарушения или полное устранение нарушения, такого как злокачественная опухоль. В рамках настоящего изобретения термин "лечение" также обозначает остановку, замедление возникновения (т.е. период до клинических проявлений

заболевания) и/или уменьшение риска развития или ухудшения заболевания у пациента, например млекопитающего, в частности, пациентом является человек.

Термин "терапевтически эффективное количество" лекарственного средства представляет собой количество, достаточное для обеспечения заметного улучшения относительно исходных клинически заметных признаков и симптомов нарушения, подвергаемого лечению лекарственным средством, т.е. церитинибом. Когда состав вводят пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективное количество будут вводить пациенту, нуждающемуся в этом.

ЧЕРТЕЖИ

Фиг.1. На данной фиг. представлена прочность таблеток против примененного сжимающего усилия для композиций, описанных в примерах 3В-6.

Фиг.2. Профиль растворимости (рН 1) таблетки, описанной в примерах 10 и 11, против состава капсулы (Zykadia®).

Фиг.3. Профиль растворимости (рН 2) таблетки, описанной в примерах 10, 11 и 12, против состава капсулы (Zykadia®).

Фиг.4. Профиль растворимости (рН 4,5) таблетки, описанной в примерах 10 и 11, против состава капсулы (Zykadia®).

Фиг.5. Профиль растворимости (рН 6,8) таблетки, описанной в примерах 10 и 11, против состава капсулы (Zykadia®).

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Было обнаружено, что таблетка, содержащая церитиниб с высокой нагрузкой лекарственным средством с достаточной прочностью таблетки и без прилипаемости/образования дефектов поверхности в процессе производства можно получить только способом влажного гранулирования. Прямое прессование и вальцевание не обеспечили удовлетворительных результатов. Возникла проблема, состоящая в том, что при использовании прямого прессования и вальцевания и в меньшей степени "стандартного" составления способом влажного гранулирования, где по существу все эксципиенты смешивают вместе с фармацевтически активным ингредиентом и вместе подвергают влажному

гранулированию, физические свойства конечной смеси демонстрировали очень узкое окно сжимаемости и обеспечивали таблетки с очень плохими свойствами сцепления, низкими результатами ломкости и, более того, прилипаемостью и расслоением на обеих поверхностях. С другой стороны, влажное гранулирование церитиниба только со связующим веществом проводилось легко и обеспечило фармацевтическую композицию со значительно улучшенной сжимаемостью и без прилипаемости, и в результате приводило к таблеткам с уменьшенной ломкостью. Было легко получить фармацевтическую композицию, содержащую более 40 и вплоть до 70 процентов по массе церитиниба в расчете на общую массу фармацевтической композиции, или весовых процентов церитиниба в расчете на общую массу фармацевтической композиции. Также можно достигать других нагрузок лекарственным средством, таких как по меньшей мере 45 и вплоть до 70, 50 и вплоть до 70, по меньшей мере 55 и вплоть до 65, или, в частности, 60 процентов по массе церитиниба в расчете на общую массу фармацевтической композиции. При вычислении содержания церитиниба в расчете на общую массу фармацевтической композиции, которая представляет собой капсулу, массу оболочки капсулы включают в общую массу фармацевтической композиции. В случае, когда фармацевтическая композиция представляет собой покрытую таблетку, следует учитывать только сердцевину таблетки, т.е. общая масса фармацевтической композиции относится к непокрытой таблетке.

В частности, лекарственное вещество церитиниб можно подвергать влажному гранулированию с использованием одного фармацевтически приемлемого эксципиента - связующего вещества, которое можно добавлять к лекарственному веществу в растворенном состоянии (например, в водном растворе) или в порошковой форме, а затем гранулировать добавлением гранулирующей жидкости. Можно использовать комбинацию из нескольких связующих веществ. Влажное гранулирование можно проводить с использованием стандартного гранулятора с высоким усилием сдвига для формирования влажных гранул лекарственного средства. Растворители, используемые для влажного гранулирования, могут представлять собой, например,

воду или низшие алкиловые спирты, такие как этанол, пропанол, изопропанол, простые эфиры, или их смеси. Затем влажные гранулы, содержащие церитиниб и связующее вещество, сушат. Материал можно сушить с использованием, например, сушилки с псевдоожиженным слоем. Удаление по существу всей гранулирующей жидкости может быть преимущественным с точки зрения снижения излишней прилипаемости грануляционной массы вследствие остаточной гранулирующей жидкости. Полученные гранулы также можно калибровать, что можно осуществлять способом просеивания или сходными с ним, например, с использованием вибрационного сита.

Связующее вещество, используемое для влажного гранулирования активного ингредиента, может представлять собой полимер, который в других случаях является пригодным фармацевтически приемлемым связующим веществом или полимером покрытия. Особенно пригодные связующие вещества представляют собой, например, крахмалы, например, такие как картофельный, пшеничный или кукурузный крахмал, гипромеллозу (также называемую гидроксипропилметилцеллюлозой), гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, повидон (также называемый поливинилпирролидоном), коповидон (также называемый кополивидоном), желатин и полиметакрилаты. С использованием способа влажного гранулирования для гранулирования церитиниба преимущественно со связующим веществом, сжимаемость и прилипаемость значительно улучшаются. В одном варианте осуществления связующее вещество представляет собой повидон. Посредством выбора конкретно повидона в качестве связующего вещества ломкость конечной таблетки может быть далее снижена.

Общие характеристики фармацевтической композиции далее улучшаются, если гранулы лекарственное средство-связующее вещество образуют внутреннюю фазу, и дополнительные фармацевтически приемлемые эксципиенты добавляют к смеси в качестве наружной фазы. Таким образом, прилипаемость композиции может быть далее снижена. Композиция может содержать дополнительные фармацевтические эксципиенты, которые могут находиться в наружной фазе или где-либо еще, и они могут представлять собой фармацевтически приемлемые эксципиенты, такие

как наполнитель, разрыхлитель, вещество, способствующее скольжению и/или смазывающее вещество, или их смесь. Можно добавлять дополнительные эксципиенты, такие как антиоксиданты, подсластители, вкусовые добавки, красители и т.п. и их комбинации. Композиция может содержать один или несколько наполнителей, например, микрокристаллическую целлюлозу, силицифицированную микрокристаллическую целлюлозу, лактозу (безводная, моногидрат), крахмал, маннит, сорбит, фосфат кальция (двухосновный безводный, двухосновный гидрат, трехосновный), изомальт, сахарозу, гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения; одно или несколько дезинтегрирующих средств, например, натрий-кроскармеллозу, кросповидон, натрия крахмала гликолят, микрокристаллическую целлюлозу, силицифицированную микрокристаллическую целлюлозу, гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения, порошковую целлюлозу; дополнительные связующие вещества, например, такие как крахмал, гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения, гипромеллозу (гидроксипропилметилцеллюлоза), гидроксипропилцеллюлозу, гидроксиэтилцеллюлозу, повидон (поливинилпирролидон), коповидон (кополивидон), желатин, полиметакрилаты; одно или несколько веществ, способствующих скольжению, например диоксид кремния, коллоидный диоксид кремния, тальк, гидрофобный коллоидный диоксид кремния, силикат магния; или одно или несколько смазывающих веществ, например, стеарат магния, стеарат кальция, стеарат цинка, глицерилмоножирную кислоту, глицерилмоностеарат, глицерилдибегенат, глицерилпальмитостеариновый сложный эфир или полиоксиэтиленгликоль; или их смеси. Их можно добавлять в порошковой форме, в качестве отдельно гранулированных гранул или растворенными в жидкости, которую затем можно по существу удалять посредством сушки на протяжении процесса, или добавлять после начала процесса брикетирования или агрегирования, и необязательно просеивания. Эксципиент "в сухой порошковой форме" или "сухой эксципиент" означает в рамках настоящего изобретения, что эксципиент по существу свободен от воды или влаги, предпочтительно эксципиент является сухим. Использование только

сухих эксципиентов во внешней фазе не усугубляет проблему прилипаемости и образования дефектов поверхности, и может даже обеспечить их улучшение.

Некоторые эксципиенты могут выступать в качестве связующего вещества, наполнителя и/или разрыхлителя в зависимости от их содержания в смеси, сосуществующих с ними эксципиентов и того, как и когда их включают в состав. Фармацевтический технолог способен полностью понять роль фармацевтического эксципиента в композиции. Он будет способен оценить роль эксципиента в фармацевтической композиции или дозированной форме, исходя из характеристик, которых он хотел бы достигнуть, таких как объем, прочность, профиль растворимости и т.д. фармацевтической композиции или дозированной формы. Наружную фазу, содержащую один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов, смешивают с внутренней фазой (гранулят) с использованием, например, смесителя свободного падения. В одном варианте осуществления наружная фаза содержит микрокристаллическую целлюлозу в качестве наполнителя, гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения в качестве сухого связующего вещества и натрий кросскармеллозу в качестве разрыхлителя. Состав также может содержать одно вещество, способствующее скольжению, наиболее предпочтительно коллоидный диоксид кремния.

Добавление гидроксипропилцеллюлозы с низкой степенью замещения во внешнюю фазу далее помогает снизить ломкость таблеток, полученных из фармацевтической композиции. Содержание гидроксипропилцеллюлозы с низкой степенью замещения во внешней фазе может составлять приблизительно 5 масс.% в расчете на общую массу фармацевтической композиции. Гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения отличается от гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC, гипромеллоза) или даже простой гидроксипропилцеллюлозы (HPC). Последние два полимера являются растворимыми в воде и их можно использовать в качестве связующих веществ для гранулирования, и в этом случае они нормально растворяются в гранулирующей жидкости. Альтернативно, их просто добавляют к массе в порошковой форме, и они растворяются и вплетаются в грануляционную смесь в процессе

гранулирования. С другой стороны, гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения является значительно менее растворимой в воде. Ломкость можно измерять посредством теста ломкости, как описано в 8-м издании European Pharmacopoeia (версия 8.1) с использованием устройства для определения ломкости таблеток. Измеряют ломкость сердцевин непокрытых таблеток, поскольку покрытые таблетки обычно не демонстрируют какой-либо ломкости. Как правило, в способе измеряют снижение массы таблеток после применения к ним механической нагрузки. Барабан заданных размеров вращают 100 раз с 10 таблетками (в зависимости от массы таблетки), с которых была тщательно удалена пыль и которые были точно взвешены перед тестированием. После вращений таблетки очищают от какой-либо сыпучей пыли и вновь взвешивают. Приемлемым считают максимальное снижение массы, не превышающее 1%. Тест на ломкость непокрытых таблеток, предписываемый Eu. Ph. Ed. 8 (8.1), определяет дополнительные характеристики.

К фармацевтической композиции можно добавлять смазывающее вещество, предпочтительно стеарат магния, для дальнейшего противодействия прилипаемости смеси. Количество смазывающего вещества в фармацевтической композиции может составлять по меньшей мере 0,5 и вплоть до 3 процентов по массе, предпочтительно по меньшей мере 1 и вплоть до 2 процентов по массе, в частности 1,5 процента по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции. Смазывающее вещество предпочтительно представляет собой стеарат магния. В одной альтернативе вместо увеличения количества смазывающего вещества в фармацевтической композиции, его можно напылять и наносить на материал, контактирующий с поверхностями пресс-форм, например, пуансоны и/или штампы устройства для таблетирования перед прессованием. Количество смазывающего вещества влияет на сжимаемость, прочность, ломкость и профиль растворимости конечной дозированной формы, т.е. таблетки. Чем более высоким является количество смазывающего вещества, чем более низкими являются сжимаемость и прочность, однако возрастает ломкость. Смазывающее вещество снижает прилипаемость смеси, но не влияет на растворимость до той степени, чтобы изменялась

биоэквивалентность.

Затем фармацевтическую композицию обрабатывают для получения конечной дозированной формы - таблетки. Это можно осуществлять путем прессования конечной смеси, например, на роторном таблеточном прессе. Можно получать таблетки различной формы (округлая, овалоидная или другая подходящая форма). Фармацевтический состав или таблетка могут иметь дополнительные слои и покрытия. Одним возможным покрытием может быть, например, цветное покрытие. Форма, конечная масса и нагрузка лекарственным средством определяют дозировку таблетки. Таблетка может содержать, например, дозу церитиниба 150 мг. Учитывая высокую нагрузку лекарственным средством, таблетка по настоящему изобретению может содержать по меньшей мере 150 и вплоть до 750 мг, предпочтительно, она содержит по меньшей мере 300 мг и вплоть до 375 мг. Таблетка может иметь 300 мг церитиниба. В одном конкретном варианте осуществления, который является предпочтительным, доза церитиниба в таблетке составляет 375 мг. Увеличение дозы в единичной дозированной форме снижает суточное количество принимаемых единиц по сравнению с одобренным режимом дозирования состава капсулы.

В одном варианте осуществления таблетка с дозой 150 мг имеет прочность по меньшей мере 45 Н, но предпочтительно имеет прочность по меньшей мере 50 Н. Таблетки обладают прочностью от 50 до 82 Н, предпочтительно от 58 до 72 Н, наиболее предпочтительно от 64 до 71 Н, при измерении с использованием устройства для исследования прочности таблеток, как описано в European Pharmacopeia Ed. 8 (версия 8,. в главе 2.9.8 под названием "Resistance to crushing of tablets"). В кратком изложении, таблетки помещают между зажимными кулачками устройства. Зажимные кулачки двигаются в направлении друг друга и раздавливают таблетку. Устройство регистрирует усилие, требуемое для раздавливания таблетки с точностью 1 Ньютон (1 Н). Для таблеток, содержащих более 300 мг церитиниба, например, 300 мг или 375 мг, является желательной прочностью 100 Н или более, предпочтительно прочностью 150 Н или более. Прочность таблетки не увеличивается неопределенно долго, а обычно увеличивается до

определенного плато, и не увеличивается далее при увеличении усилия прессования. Прочность и содержание смазывающего вещества, например, стеарата магния, связаны с профилем растворимости. Композиция по настоящему изобретению может достигать сравнимого профиля растворимости с одобренными FDA капсулами. Таким образом, ожидается, что настоящая композиция может достигнуть по меньшей мере того же терапевтического эффекта, что и одобренные в настоящее время капсулы церитиниба.

Таблетку, содержащую церитиниб, можно получать влажным гранулированием. В частности, способ получения таблетки включает стадии: а) получения гранул, содержащих церитиниб и связующее вещество, способом влажного гранулирования, b) смешения гранул по меньшей мере с одним другим фармацевтическим эксципиентом с получением смеси и с) прессование смеси в таблетку. Однако все эксципиенты можно подвергать влажному гранулированию с активным веществом и прессовать в таблетку. Стадии а), b) и с) способа можно использовать, как описано выше. Смешение на стадии b) можно проводить в отсутствие какой-либо гранулирующей жидкости, так что полученная смесь является по существу сухой. Это может помочь уменьшить проблему церитиниба, обусловленную прилипаемостью и образованием дефектов поверхности. Кроме того, способ может включать стадии калибровки размера гранул, нанесения смазывающего вещества на поверхность пресс-формы, в частности, пуансоны устройства для таблетирования, и/или покрытия таблетки. Калибровку размера гранул можно проводить просеиванием. Сверхтонкие частицы и объемные гранулы можно удалять для повышения текучести гранул в массе. Покрытие может представлять собой пленочное покрытие, и оно может быть получено путем напыления раствора или суспензии полимера покрытия на сердцевину таблеток. Необязательно раствор или суспензия для покрытия содержат дополнительные эксципиенты, такие как краситель или пластификатор. Нанесение покрытия можно проводить, например, в барабане для нанесения покрытия или устройстве Wurster.

Способ является пригодным для получения таблеток, содержащих по меньшей мере 150 и вплоть до 750 мг церитиниба.

Предпочтительно доза церитиниба составляет по меньшей мере 150 мг и вплоть до 375 мг, включая 300 мг. В одном варианте осуществления доза церитиниба составляет 150 мг. В другом предпочтительном варианте осуществления доза составляет 375 мг. В другом варианте осуществления доза составляет 300 мг. Стеарат магния повышает перерабатываемость, и его можно добавлять в фармацевтическую смесь для таблетирования в количестве по меньшей мере 0,5 и вплоть до 3 процентов по массе в расчете на общую массу смеси, по меньшей мере 1 и вплоть до 2 процентов по массе, предпочтительно по меньшей мере 1,3 и вплоть до 1,7 процентов по массе, в частности 1,5 процентов по массе стеарата магния в расчете на общую массу смеси. Способ является пригодным для получения таблеток с высокой нагрузкой лекарственным средством. Можно получать таблетки даже с 70 процентами по массе активного ингредиента. Также можно без труда получать другие процентные диапазоны активного вещества, например, таблетку по меньшей мере с 40 и вплоть до 70 процентов по массе церитиниба, предпочтительно по меньшей мере с 45 или 50 и вплоть до 70 процентов по массе, более предпочтительно по меньшей мере 55 и вплоть до 65 процентов по массе, в частности, 60 процентов по массе церитиниба в расчете на общую массу непокрытой таблетки. Когда добавляют соответствующее количество смазывающего вещества, например, стеарата магния, процесс приводит к таблетке с прочностью по меньшей мере 45 Н для таблетки, содержащей по меньшей мере 150 мг и менее 300 мг церитиниба. Прочность указанной таблетки может составлять от 50 до 82 Н, предпочтительно от 58 до 72 Н, наиболее предпочтительно она составляет от 64 до 71 Н. Таблетки с более высокой дозой, например, с дозами 300 мг или более, например, вплоть до 750 мг, в частности, 375 мг, должны иметь прочность 100 Н или более, предпочтительно 150 Н или более.

Фармацевтическую композицию или таблетку по настоящему изобретению можно использовать в качестве лекарственного средства. Церитиниб в основном показан для лечения пациентов с пролиферативным заболеванием. Пролиферативное заболевание согласно настоящему изобретению может представлять собой

злокачественную опухоль. Злокачественная опухоль включает рак легкого. В одном варианте осуществления пролиферативное заболевание представляет собой, в частности, немелкоклеточный рак легкого. Характеристика "положительный по ALK" относится к киназе анапластической лимфомы (ALK), являющейся мутантной таким образом, который приводит к активации или повышению активности ALK по сравнению с активностью ALK дикого типа или ALK у здорового контроля. Фармацевтическую композицию или таблетку можно использовать для лечения положительного по ALK немелкоклеточного рака легкого, где злокачественная опухоль прогрессировала на кризотинибе или имеется непереносимость кризотиниба. Аналогично, фармацевтическую композицию или таблетку можно использовать для производства лекарственного средства, в частности, для лечения вышеупомянутых заболеваний. Аналогично, также в рамках настоящего изобретения предусматривается способ лечения пациента, нуждающегося в церитинибе, причем способ включает введение фармацевтической композиции или таблетки по настоящему изобретению.

ПРИМЕРЫ

В примерах ниже иллюстрируется изобретение, описанное выше; однако они не предназначены для ограничения объема изобретения никоим образом. Полезные эффекты церитиниба для применения для лечения согласно настоящему изобретению или способов, описанных в настоящем описании, также могут быть определены с помощью других моделей исследования, по существу известных специалистам в данной области.

Все эксперименты, описанные далее, проводили с использованием следующего лабораторного или производственного оборудования:

Гранулятор: смеситель с высоким сдвиговым усилием верхнего или нижнего привода

Сито: ручное сито, вибрационная и ротационная просеивающая мельница

Сушка: сушилки с псевдоожиженным слоем

Устройство для таблетирования: имитирующее сжатие/эксцентрическое устройство для таблетирования,

ротационное устройство для таблетирования

Роликовый пресс: конструкция консольных валков и элемент вертикальной клиновидной системы с винтовой подачей

Барабан для пленочного покрытия: перфорированное барабанное устройство для нанесения покрытия

Устройство для определения растворимости: устройство для определения растворимости USP II

ПРИМЕРЫ 1-3А: ПОДХОДЯЩАЯ ТЕХНОЛОГИЯ СОСТАВЛЕНИЯ

В процессе подготовительной работы по составлению было определено, что все исследованные составы продемонстрировали существенную проблему прилипаемости на стадии таблетирования. Проблема прилипаемости возникала при всех трех исследованных обычных способах производства таблеток: прямое смешение/прессование, вальцевание/прессование или влажное гранулирование/прессование. Однако проблема прилипаемости значительно уменьшалась при использовании влажного гранулирования. Кроме того, подход влажного гранулирования позволял нагрузку наиболее высоким количеством лекарственного средства. Вальцевание и прямое прессование не обеспечивали соответствующую таблетку или приемлемый процесс производства, что ведет к заключению, что эти технологии не могут быть выбраны.

Для прямого прессования (пример 1) все приведенные эксципиенты за исключением стеарата магния смешивали, затем добавляли стеарат Mg, и смесь вновь перемешивали и прессовали.

Подход вальцевания (сухое гранулирование), показанный в примере 2, проводили путем смешения лекарственного вещества LDK378, маннита и части микрокристаллической целлюлозы, кросповидона, коллоидного диоксида кремния и стеарата Mg в качестве внутренней фазы, и сухого прессования его, в то время как другую часть микрокристаллической целлюлозы, кросповидона, коллоидного диоксида кремния и стеарата Mg добавляли в качестве внегранульной фазы, смешивали с гранулами и прессовали.

Влажное гранулирование (пример 3) проводили с использованием лекарственного вещества LDK378, маннита, гипромеллозы и части микрокристаллической целлюлозы и натрия

кроскармеллозы в качестве внутренней фазы, в то время как остальную микрокристаллическую целлюлозу, натрий кроскармеллозу вместе с коллоидным диоксидом кремния и стеаратом Mg использовали в качестве внегранульной фазы.

Таблица 1

Таблетки LDK378 – доза 150 мг

Ингредиент (Pharm.Eur.)	Пример 1 (прямое прессование) Количество [%] на таблетку	Пример 2 (вальцевание) Количество [%] на таблетку	Пример 3А (влажное гранули- рование) Количество [%] на таблетку
Лекарственное вещество LDK378	40,0	40,0	60,0
Целлюлоза, микрокристал- лическая	40,0	40,0	13,0
Маннит	–	10,0	15,0
Гипромеллоза	–	–	4,0
Гидроксипропил- целлюлоза, с низкой степенью замещения	9,5	–	–
Натрия крахмала гликолят	8,0	–	–
Натрий кроскармеллоза	–	–	6,0
Кросповидон	–	8,0	–
Коллоидный диоксид кремния	1,0	0,5	0,5
Стеарат магния	1,5	1,5	1,5
Вода (для гранулирования)	–	–	qs
Форма/размер таблетки	Невозможно спрессовать	Округлая, диаметр 11 мм	Округлая, диаметр 9 мм

Масса таблетки [мг]		375	250
Наблюдения		Очень выраженные дефекты поверхности и прилипаемость	Небольшая тенденция к образованию дефектов поверхности и прилипаемости

Было сделано заключение, что таблетку, содержащую по меньшей мере 40 масс.% церитиниба, можно получать только влажным гранулированием, за которым следует прессование.

ПРИМЕРЫ 3В-6: ПОДХОДЯЩЕЕ СВЯЗУЮЩЕЕ ВЕЩЕСТВО

На дополнительной стадии разработки определяли влияние выбора связующего вещества для фазы влажного гранулирования. Из нескольких типов связующих веществ (связующие вещества на основе крахмала, связующие вещества на основе повидона, связующие вещества на основе коповидона, связующие вещества на основе гипромеллозы, связующие вещества на основе гидроксипропилцеллюлозы и связующие вещества на основе гидроксипропилцеллюлозы) для тестирования были выбраны гипромеллоза и повидон (см. примеры 4 и 5 в таблице 2). Связующее вещество для влажного гранулирования можно добавлять либо в сухом состоянии в грануляционную смесь (гранульная фаза) до проведения влажного гранулирования с водой, либо связующее вещество можно растворять, например, в воде с получением гранулирующей жидкости, которую затем используют для проведения влажного гранулирования грануляционной смеси. Грануляционная смесь может состоять из лекарственного вещества и нескольких эксципиентов (например, наполнитель, дезинтегрирующее средство и/или другие эксципиенты), которые гранулируются вместе с используемым связующим веществом (примеры 4 и 5). Однако, был предпринят специально модифицированный подход, посредством которого только лекарственное средство и связующее вещество подвергаются влажному гранулированию и представляют собой внутреннюю фазу, в то время как остальные фармацевтические

эксципиенты добавляли впоследствии в качестве наружной фазы (пример 6). В этом новом процессе гранулирования проводили гранулирование только лекарственного вещества (без каких-либо дополнительных эксципиентов) с использованием растворенного повидона в качестве связующего вещества. Полученные гранулы лекарственного вещества смешивали с наружной фазой и прессовали в таблетки.

Таблица 2

Таблетки LDK378 - доза 150 мг.

Таблетки с дозой 150 мг

Ингредиент (Pharm.Eur.)	Пример 3В (стандартное WG, гибромеллоза, добавляли сухой) Количество [%] на таблетку	Пример 4 - влажное гранулирование (связующее вещество гибромеллоза, добавляли растворенной) Количество [%] на таблетку	Пример 5 - влажное гранулирование (связующее вещество повидон, добавляли растворенным) Количество [%] на таблетку	Пример 6 - влажное (связующее вещество повидон, добавляли растворенным, добавляли только к лекарственному веществу) Количество [%] на таблетку
LDK378	70,0	60,0	60,0	60,0
Повидон	-	-	4,0	4,0
Гипромеллоза	4,0	4,0	-	-
Целлюлоза, микрокристаллическая	13,0	13,0	13,0	13,0
Маннит	5,0	15,0	15,0	15,0
Натрий кроскармеллоза	6,0	6,0	6,0	6,0
Коллоидный диоксид кремния	0,5	0,5	0,5	0,5

Стеарат магния	1,5	1,5	1,5	1,5
Вода (для гранулирования)	qs	qs	qs	qs
Форма/размер таблетки	Округлая, диаметр 9 мм	Округлая, диаметр 9 мм	Округлая, диаметр 9 мм	Округлая, диаметр 9 мм
Масса таблетки [мг]	250	250	250	250
Прочность таблетки	<45 Н (при усилии 29 кН)	<50 Н (при усилии 25 кН)	приблизительно 50 Н (при усилии 25 кН)	приблизительно 70 Н (при усилии 20 кН)
Ломкость таблетки	1,3%	1,2%	0,9%	0,5%
Наблюдения	Недостаточная сжимаемость, отсутствие прилипаемости	Недостаточная сжимаемость, отсутствие прилипаемости	Все еще недостаточная сжимаемость, отсутствие прилипаемости, сниженная ломкость	Значительно увеличенная сжимаемость, отсутствие прилипаемости, сниженная ломкость

Выбор типа связующего вещества не улучшал в значительной степени сжимаемость. Однако, повидон снизил ломкость. Значительное улучшение сжимаемости было достигнуто посредством прямого гранулирования LDK378 лекарственного вещества с растворенным повидоном. После высушивания влажных гранул добавляли все другие эксципиенты в качестве внешней фазы и прессовали в таблетки. Прочность таблеток в процессе прессования значительно повышалась, хотя использовали сходную или более низкую силу сжатия, что было неожиданным улучшением. Этой высокой сжимаемости покрытых пленкой таблеток LDK378 достигали с использованием нового способа гранулирования, причем гранулировали только лекарственное вещество и повидон в качестве связующего вещества. Таблетки дезинтегрировали в течение 15 минут, что удовлетворяло требованию для таблеток с немедленным высвобождением.

Кроме того, была продемонстрирована улучшенная сжимаемость, которую можно наблюдать путем построения графика прочности таблетки против примененного усилия прессования (фиг.1).

ПРИМЕРЫ 7-9: ЭКСЦИПИЕНТЫ ДЛЯ УЛУЧШЕНИЯ НАРУЖНОЙ ФАЗЫ

Таблетки получали посредством специализированного процесса влажного гранулирования, сравнимого с примером 6. Растворимый наполнитель маннит в наружной фазе заменяли более высоким количеством микрокристаллической целлюлозы и к наружной фазе добавляли дополнительное сухое связующее вещество. Два различных сухих связующих вещества: гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения и коповидон оценивали на уровне 5% в наружной фазе (см. пример 8 и 9). При использовании гидроксипропилцеллюлозы с низкой степенью замещения ломкость снизилась от 0,65% до 0,11%. В целом, эти действия по разработке состава привели к снижению ломкости таблетки и дальнейшему увеличению сжимаемости.

Таблица 3

Таблетки LDK378 – доза 150 мг; WG – влажное гранулирование

Ингредиент (Pharm.Eur.)	Пример 7 (WG – 60% DL, новое гранулиро- вание) Количество [%] на таблетку	Пример 8 (WG – 60% DL, новое гранулиро- вание) Количество [%] на таблетку	Пример 9 (WG – 60% DL, новое гранулиро- вание) Количество [%] на таблетку
LDK378*	60,0	60,0	60,0
Повидон*	4,0	4,0	4,0
Целлюлоза, микрокристал- лическая	20,0	25,0	25,0
Маннит	10,0	–	–
Натрий кроскармеллоза	4,0	4,0	4,0
Коповидон	–	–	5,0
Гидроксипропил –целлюлоза с низкой степенью замещения	–	5,0	–
Коллоидный диоксид кремния	0,5	0,5	0,5
Стеарат магния	1,5	1,5	1,5
Вода (для гранулиро- вания)	Qs	qs	qs
Форма/размер таблетки	Округлая, диаметр 9 мм	Округлая, диаметр 9 мм	Округлая, диаметр 9 мм
Масса таблетки [мг]	250	250	250

Прочность таблетки	приблизительно 75 Н (при усилии 21 кН)	приблизительно 78 Н (при усилии 17 кН)	приблизительно 82 Н (при усилии 17 кН)
Ломкость	0,7%	0,1%	0,5%
Заключение	Достаточная сжимаемость, отсутствие прилипаемости	Достаточная сжимаемость, отсутствие прилипаемости, минимизиро- ванная ломкость	Достаточная сжимаемость, отсутствие прилипаемости, сниженная ломкость

*LDK378 (церитиниб) и повидон гранулировали по отдельности, а затем смешивали с остальными эксципиентами (наружная фаза).

ПРИМЕРЫ 10-12: СОДЕРЖАНИЕ СМАЗЫВАЮЩЕГО ВЕЩЕСТВА

Таблетки получали посредством определенного процесса влажного гранулирования, сравнимого с примером 6, причем гранулировали только церитиниб (LDK378) и связующее вещество, и они составляли внутреннюю фазу. Наблюдали клейкий характер лекарственного средства LDK378. Испытания по прямому прессованию и вальцеванию (см. пример 1 и 2) оказались неуспешными вследствие выраженной прилипаемости в процессе производства. Посредством использования только технологии влажного гранулирования тенденция к прилипаемости была снижена до минимума (см. примеры 3А и 3В). Применение новой технологии гранулирования, в которой лекарственное вещество прямо гранулируют со связующим веществом с образованием внутренней фазы гранул, далее снижало наблюдаемую прилипаемость до минимума. Тем не менее, количество смазывающего вещества может далее снижать прилипаемость в процессе прессования.

Таблица 4

Таблетки LDK378– 150 мг

Ингредиент (Pharm.Eur.)	Пример 10 Округлая, диаметр 9 мм (WG – 60% DL, 1,0% смазывающее вещество) Количество [%] на таблетку	Пример 11 (WG – 60% DL, 1,3% смазывающее вещество) Количество [%] на таблетку	Пример 12 (WG – 60% DL, 1,5% смазывающее вещество) Количество [%] на таблетку
Лекарственное вещество LDK378	60,0	60,0	60,0
Повидон	4,0	3,0	4,0
Целлюлоза, микрокристал- лическая	23,5	24,2	23,0
Натрий кроскармеллоза	6,0	5,0	6,0
Гидроксипропил- целлюлоза с низкой степенью замещения	5,0	6,0	5,0
Коллоидный диоксид кремния	0,5	0,5	0,5
Стеарат магния	1,0	1,3	1,5
Вода (для гранулирования)	Qs	qs	Qs
Форма/размер таблетки	Округлая, диаметр 9 мм	Округлая, диаметр 9 мм	Округлая, диаметр 9 мм
Масса таблетки [мг]	250	250	250

Прочность таблетки	70 Н (уси- лие 18 кН)	69 Н (уси- лие 21 кН)	64 Н (уси- лие 20 кН)	67 Н (уси- лие 22 кН)	58 Н (уси- лие 21 кН)	72 Н (уси- лие 26 кН)
Ломкость	0,1%	0%	0,2%	0,2%	0,3%	0,2%
Прилипаемость (оцененная как 0-5*)	4	3	3	0	0	0
Заключение	Возникла прилипаемость		Минимизированная прилипаемость		Отсутствие прилипаемости	
* Пояснение:	0=отсутствие		прилипаемости,		5=выраженная	

прилипаемость

WG – влажное гранулирование, DL – нагрузка лекарственным средством

В Примерах 10-12 продемонстрирована необходимость в достаточном смазывании композиции. Выше уровней смазывания 1,3% прилипаемость снижается до минимума и при 1,5% прилипаемость не наблюдали. Однако, в примерах 10-12 также продемонстрировано влияние высокого смазывания на сжимаемость и ломкость, где как на сжимаемость, так и на ломкость могут отрицательно влиять более высокие количества смазывающего вещества. Как показано в примере 12, стабильный процесс производства был достигнут посредством новой технологии гранулирования вместе с адаптированной наружной фазой и оптимизированной концентрацией смазывающего вещества, что приводит к составу и процессу, которые обеспечивают таблетку с подходящей сжимаемостью и ломкостью, в то время как в процессе производства прилипаемость не возникает.

Кроме того, сравнительные профили растворимости составов согласно примерам 10, 11 и 12 демонстрируют, что содержание смазывающего вещества не оказывает значительного влияния на растворимость (см. фиг.2-5). Исходя из этих результатов, можно ожидать, что покрытые пленкой таблетки и капсулы LDK378 демонстрируют сходные результаты *in vivo* в процессе вспомогательных исследований или исследований

биоэквивалентности.

ПРИМЕРЫ 13-18: НЕОГРАНИЧИВАЮЩИЕ ПРИМЕРЫ И ПРОФИЛИ РАСТВОРИМОСТИ

Процесс производства 150-мг таблетки LDK378 (необязательно покрытой пленкой) является следующим:

Гранулирование:

1. Заполнить лекарственным веществом LDK378 гранулятор с высоким усилием сдвига и перемешать.

2. Растворить повидон в воде для получения гранулирующей жидкости.

3. Добавить раствор повидона стадии 2 в гранулятор для увлажнения и растирания для получения гранул.

4. Высушить полученные гранулы стадии 3 в сушилке с псевдоожиженным слоем.

5. Просеять высушенные гранулы стадии 4. В одном варианте сито может иметь ячейки размером 0,8 мм.

Конечная смесь:

6. Просеять и добавить микрокристаллическую целлюлозу, гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения, натрий-кроскармеллозу и коллоидный диоксид кремния к гранулам со стадии 5.

7. Перемешать смесь со стадии 6.

8. Добавить к смеси со стадии 7 просеянный стеарат магния.

9. Перемешать смесь со стадии 8 с получением конечной смеси.

Прессование:

10. Прессовать конечную смесь со стадии 9 в сердцевины таблеток.

Необязательно

Нанесение покрытия:

11. Суспендировать предварительные смеси для нанесения покрытия (например НРМС и нефункциональное цветное покрытие) в воде с получением суспензии для нанесения покрытия.

12. Покрыть пленкой прессованные таблетки стадии 10 суспензией для нанесения покрытия со стадии 11.

Следующие композиции (с примера 13 по 18) являются

неограничивающими и иллюстрируют изобретение, включая все дозировки LDK378, которые составляют 150 мг, 300 мг и 375 мг. В частности, прочность 375 мг демонстрирует пользу настоящего состава для пациента, поскольку количество принимаемых единиц снижается от 5 капсул размером 23,3 мм (размер капсул 00) до 2 таблеток размером 17 мм в сутки.

Таблица 5

Ингредиент (Pharm.Eur.)	Пример 13 (WG - 60% DL, доза 150 мг) Количество [%] на таблетку	Пример 14 (WG - 60% DL, доза 300 мг) Количество [%] на таблетку	Пример 15 (WG - 60% DL, доза 375мг) Количество [%] на таблетку
Лекарственное вещество LDK378	60,0	60,0	60,0
Повидон	4,0	4,0	4,0
Целлюлоза, микрокристаллическая	25,0	25,0	25,0
Натрий кроскармеллоза	4,0	4,0	4,0
Гидроксипропил- целлюлоза с низкой степенью замещения	5,0	5,0	5,0
Коллоидный диоксид кремния	0,5	0,5	0,5
Стеарат магния	1,5	1,5	1,5
Вода (для гранулирования)	Qs	Qs	qs
Форма/размер таблетки	Округлая, диаметр 9 мм	Овалоидная, 16×6,3 мм	Овалоидная, 17×6,7 мм
Масса таблетки [мг]	250	500	625

Прочность таблетки	70 Н (усилие 22 кН)	147 Н (уси- лие 13 кН)	170 Н (уси- лие 35 кН)	172 Н (уси- лие 15 кН)	199 Н (уси- лие 35 кН)
Ломкость	0,4%	0,5%	0,5%	0,7%	1,2%
Заключение	Приемлемая сжимаемость и ломкость	Приемлемая сжимаемость и ломкость		Приемлемая сжимаемость, ломкость на верхней границе	

WG – влажное гранулирование, DL – нагрузка лекарственным
средством

Таблица 6

Ингредиенты	Пример 16 Покрытая пленкой таблетка с дозой 150 мг		Пример 17 Покрытая пленкой таблетка с дозой 300 мг		Пример 18 Покрытая пленкой таблетка с дозой 375 мг	
	Количество [мг] на FCT	Количество [мг] на FCT	Количество [мг] на FCT	Количество [мг] на FCT	Количество [мг] на FCT	Количество [%] на FCT
Лекарственное вещество LDK378	150,0	57,7	300,0	58,1	375,0	58,2
Повидон	10,0	3,8	20,0	3,9	25,0	3,9
Очищенная вода	qs	–	qs	–	qs	–
Внутренняя фаза (гранулят)	160,0	61,5	320,0	62,0	400,0	62,1
Целлюлоза, микрокристаллическая	62,5	24,0	125,0	24,2	156,25	24,3
Натрий кроскармеллоза	10,0	3,8	20,0	3,9	25,0	3,9
Гидроксипропил- целлюлоза с низкой степенью замещения	12,5	4,8	25,0	4,8	31,25	4,9
Коллоидный диоксид кремния	1,25	0,5	2,5	0,5	3,12	0,5
Стеарат магния	3,75	1,4	7,5	1,5	9,38	1,5

Всего, сердцевина таблетки	250,0	96,2	500,0	96,8	625,0	97,0
Предварительная смесь для нанесения покрытия *	10,0	3,8	16,5	3,2	19,0	3,0
Всего, покрытая пленой таблетка	260,0	100,0	516,5	100,0	644,0	100,0
Форма/размер таблетки	Округлая, диаметр 9 мм		Овалоидная, 16×6,3 мм		Овалоидная, 17×6,7 мм	

Предварительная смесь для нанесения покрытия представляет собой основную смесь эксципиентов для покрытия нефункциональной пленкой, содержащую гипромеллозу (в качестве полимера для нанесения пленки), макрогол (пластификатор), тальк (средство против комкования) и пигменты (например оксиды железа или диоксид титана).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, содержащая более 40 и вплоть до 70 процентов по массе церитиниба в расчете на общую массу фармацевтической композиции.

2. Фармацевтическая композиция, содержащая гранулу, содержащую церитиниб и связующее вещество, где гранулу получают способом влажного гранулирования.

3. Фармацевтическая композиция по п.1, содержащая гранулу, содержащую церитиниб и связующее вещество, где гранулу получают способом влажного гранулирования.

4. Фармацевтическая композиция по п.2 или 3, где связующее вещество выбрано из группы, состоящей из крахмала, гипромеллозы (гидроксипропилметилцеллюлозы), гидроксипропилцеллюлозы, гидрокسيэтилцеллюлозы, повидона (поливинилпирролидона), коповидона (кополивидона), желатина и полиметакрилата.

5. Фармацевтическая композиция по любому из п.п.2-4, где связующее вещество представляет собой повидон (поливинилпирролидон).

6. Фармацевтическая композиция по любому из п.п.1-5, дополнительно содержащая другой фармацевтический эксципиент.

7. Фармацевтическая композиция по п.1-6, дополнительно содержащая смазывающее вещество.

8. Фармацевтическая композиция по п.7, где смазывающее вещество представляет собой стеарат магния.

9. Фармацевтическая композиция по п.8, содержащая по меньшей мере 0,5 и вплоть до 3 процентов по массе стеарата магния, предпочтительно по меньшей мере 1 и вплоть до 2 процентов по массе стеарата магния, по меньшей мере 1,3 и вплоть до 1,7 процента по массе стеарата магния, в частности 1,5 процента по массе стеарата магния в расчете на общую массу фармацевтической композиции.

10. Фармацевтическая композиция по любому из п.п.1-9 в форме таблетки или капсулы.

11. Фармацевтическая композиция по любому из п.п.1-10 в форме таблетки.

12. Таблетка, содержащая церитиниб, получаемая путем

(i) получения гранул, содержащих церитиниб и связующее вещество, способом влажного гранулирования,

(ii) смешения гранул с по меньшей мере с одним другим фармацевтическим эксципиентом с получением смеси, и

(iii) прессования смеси с получением таблетки.

13. Таблетка, содержащая церитиниб, по п.12, где связующее вещество представляет собой поливинилпирролидон.

14. Фармацевтическая композиция по любому из п.п.1-11 или таблетка по п.11 или 12, где доза церитиниба составляет по меньшей мере 150 и вплоть до 750 мг, предпочтительно доза церитиниба составляет по меньшей мере 150 и вплоть до 375 мг, более предпочтительно, она составляет по меньшей мере 300 мг и вплоть до 375 мг, в частности, доза церитиниба составляет 300 мг.

15. Гранула, содержащая, состоящая из или по существу состоящая из церитиниба и связующего вещества, где гранулу получают способом влажного гранулирования.

16. Способ получения таблетки, содержащей церитиниб, по любому из п.п.12 или 13, где способ включает стадии:

a) получения гранул, содержащих церитиниб, и связующее вещество способом влажного гранулирования,

b) смешения гранул по меньшей мере с одним другим фармацевтическим эксципиентом с получением смеси, и

c) прессования смеси с получением таблетки.

17. Фармацевтическая композиция по любому из п.п.1-11 или таблетка по п.п.12 или 13 для применения в качестве лекарственного средства.

По доверенности

**ИЗМЕНЕННАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ,
ПРЕДЛОЖЕННАЯ ЗАЯВИТЕЛЕМ ДЛЯ РАССМОТРЕНИЯ (СТ.34 РСТ)**

1. Фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере 150 мг и вплоть до 750 мг церитиниба и более 40 и вплоть до 70 процентов по массе церитиниба в расчете на общую массу фармацевтической композиции, где композиция содержит гранулы, состоящие или по существу состоящие из церитиниба и связующего вещества, и гранулы получены влажным гранулированием.

2. Фармацевтическая композиция по п.1, где связующее вещество выбрано из группы, состоящей из крахмала, гипромеллозы (гидроксипропилметилцеллюлозы), гидроксипропилцеллюлозы, гидроксиэтилцеллюлозы, повидона (поливинилпирролидона), коповидона (кополивидона), желатина и полиметакрилата.

3. Фармацевтическая композиция по п.1 или 2, где связующее вещество представляет собой повидон (поливинилпирролидон).

4. Фармацевтическая композиция по любому из п.п.1-3, дополнительно содержащая другой фармацевтический эксципиент.

5. Фармацевтическая композиция по п.1-4, дополнительно содержащая смазывающее вещество.

6. Фармацевтическая композиция по п.5, где смазывающее вещество представляет собой стеарат магния.

7. Фармацевтическая композиция по п.6, содержащая по меньшей мере 0,5 и вплоть до 3 процентов по массе стеарата магния, предпочтительно по меньшей мере 1 и вплоть до 2 процентов по массе стеарата магния, по меньшей мере 1,3 и вплоть до 1,7 процента по массе стеарата магния, в частности 1,5 процента по массе стеарата магния в расчете на общую массу фармацевтической композиции.

8. Фармацевтическая композиция по любому из п.п.1-7 в форме таблетки или капсулы.

9. Фармацевтическая композиция по любому из п.п.1-8 в форме таблетки.

10. Таблетка, содержащая церитиниб, где таблетка содержит по меньшей мере 40 и вплоть до 70 процентов по массе церитиниба в расчете на общую массу непокрытой таблетки и по меньшей мере 150 мг и вплоть до 750 мг церитиниба, получаемая путем

(i) получения гранул, содержащих церитиниб и связующее вещество, способом влажного гранулирования,

(ii) смешения гранул гранулы по меньшей мере с одним другим фармацевтическим эксципиентом с получением смеси, и

(iii) прессования смеси с получением таблетки.

11. Таблетка, содержащая церитиниб, по п.10, где связующее вещество представляет собой поливинилпирролидон.

12. Способ получения таблетки, содержащей церитиниб, по любому из п.п.10 или 11, где способ включает стадии:

a) получения гранул, содержащих церитиниб, и связующее вещество способом влажного гранулирования,

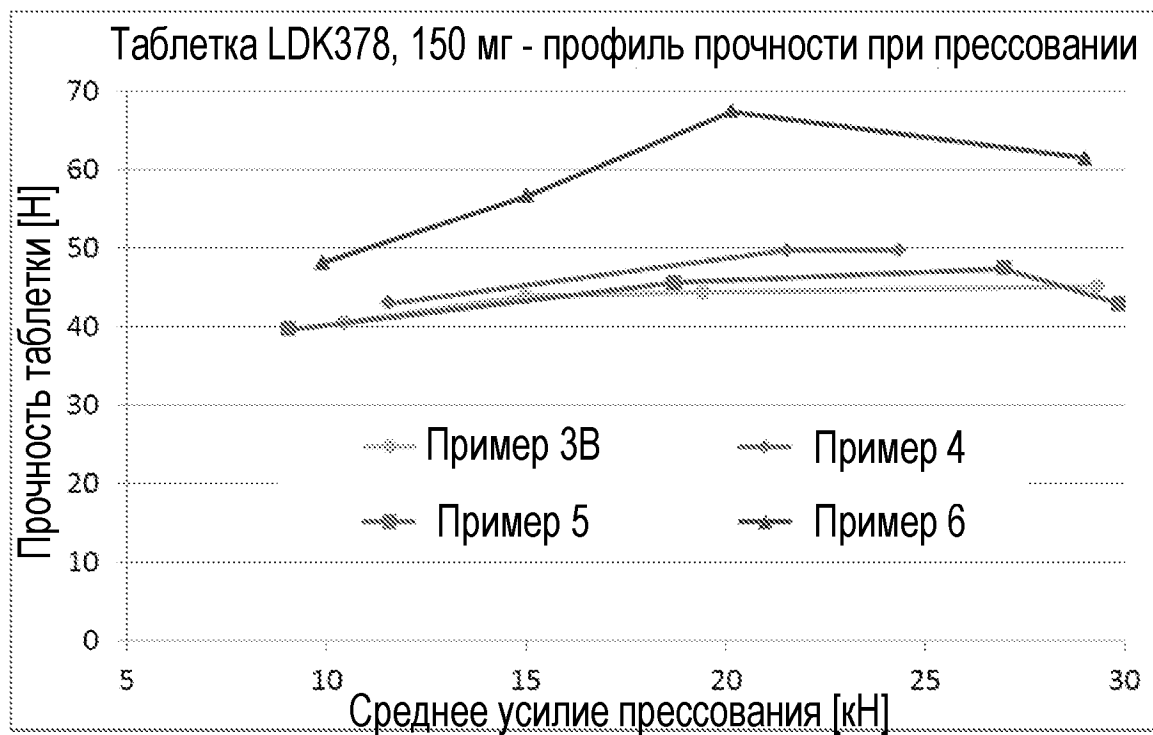
b) смешения гранул по меньшей мере с одним другим фармацевтическим эксципиентом с получением смеси, и

c) прессования смеси с получением таблетки.

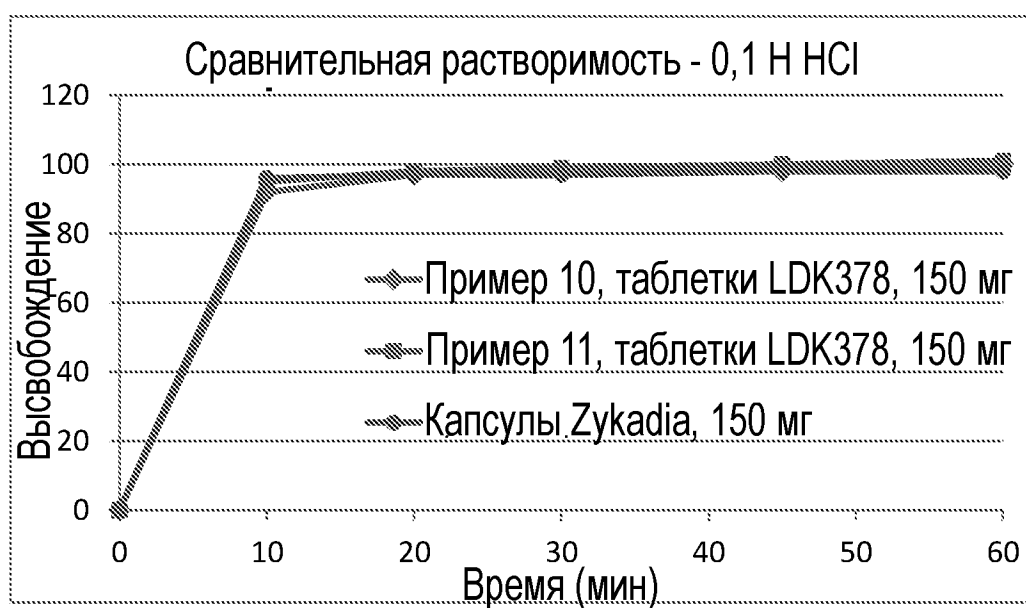
13. Применение фармацевтической композиции по любому из п.п.1-9 или таблетки по п.п.10 или 11 в качестве лекарственного средства.

По доверенности

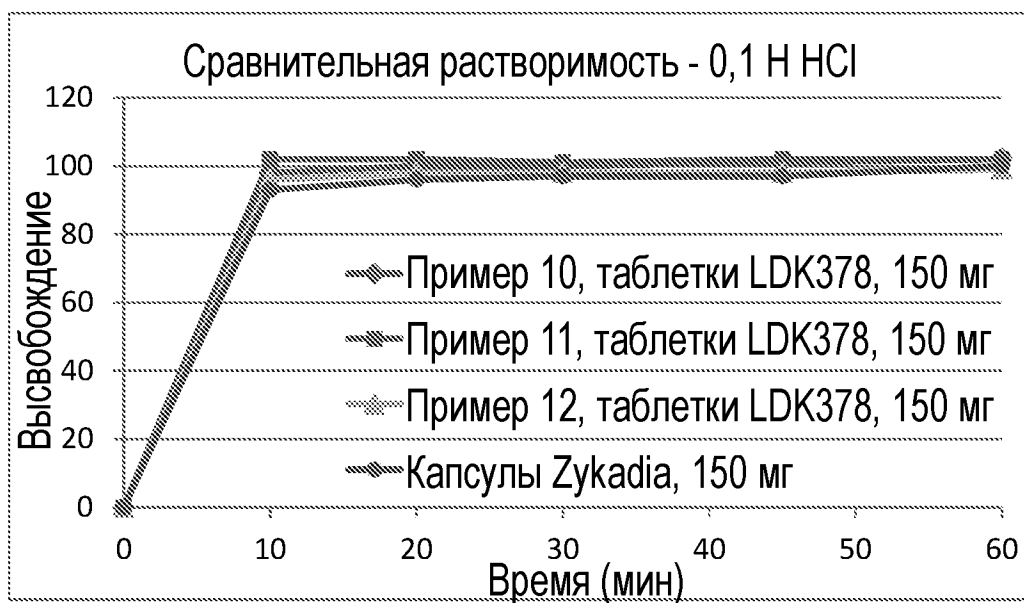
ФИГ. 1



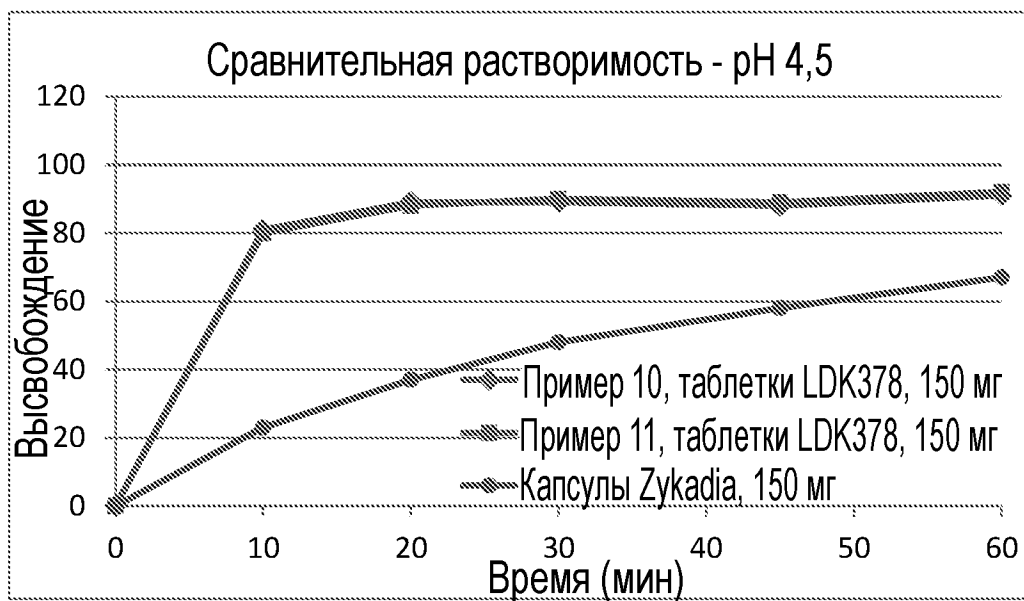
ФИГ. 2



ФИГ. 3



ФИГ. 4



ФИГ. 5

