

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **036204**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.10.14

(21) Номер заявки
201890944

(22) Дата подачи заявки
2015.10.16

(51) Int. Cl. *A61K 31/506* (2006.01)
A61K 47/22 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)

(54) **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ НИЛОТИНИБА ГИДРОХЛОРИДА**

(43) **2018.09.28**

(86) **РСТ/IB2015/057962**

(87) **WO 2017/064538 2017.04.20**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**НОБЕЛ ИЛАЧ САНАЙИ ВЕ
ТИДЖАРЕТ А.Ш. (TR); АО
"НОБЕЛ АЛМАТИНСКАЯ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ
ФАБРИКА" (KZ)**

(72) Изобретатель:
**Услу Абдуллах, Коктурк Мустафа,
Турккан Сейхан, Окчелик Джумхур,
Оджак Омер Хулки (TR)**

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

(56) US-A1-20050042277
WO-A2-2010054056
US-A1-20020123459
WO-A1-2003053432

(57) Изобретение предоставляет композицию, содержащую форму Т17 безводного нилотиниба гидрохлорида, в которой кросповидон применяют в качестве наполнителя в лекарственной форме вместо наполнителей предшествующего уровня техники, таких как микрокристаллическая целлюлоза и лактоза.

В1

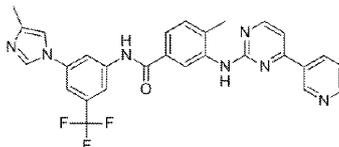
036204

036204

В1

Предшествующий уровень техники

Нилотиниб, имеющий структурную форму I, представляет собой ингибитор тирозинкиназы, показанный для лечения хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ) у пациентов с положительной филадельфийской хромосомой



Формула I

Нилотиниб в виде его моногидратной моногидрохлоридной соли представлен на рынке под торговым наименованием Тасигна в капсульной форме.

Формула I впервые раскрыта в WO 2004/005281. Нилотиниб и его гидрохлоридная соль могут находиться в различных полиморфных формах. Различные соли нилотиниба и их аморфные и кристаллические формы были описаны в документах предшествующего уровня техники, таких как WO 2007/015870, WO 2007/015871 и WO 2010/054056.

В документе предшествующего уровня техники WO 2010/054056 описаны кристаллические формы T1, T2, T3, T4, T5, T6, T7, T8, T9, T10, T11, T12, T13, T14, T15, T16, T17, T18 и T19 нилотиниба гидрохлорида. T17 раскрыта в этом документе в виде безводной формы нилотиниба гидрохлорида.

Несмотря на то, что форма T17 нилотиниба гидрохлорида не превращается в другие формы при нагреве, она показывает гигроскопическое поведение и имеет тенденцию превращаться в другие формы в присутствии влаги и воды.

В WO 2013/074432 описаны трудности при составлении и доставке нилотиниба вследствие низких характеристик растворимости соединения. Полимеры, такие как ГПМЦ, применяют для улучшения растворимости нилотиниба.

В WO 2012/164578 упоминается аналогичная проблема, т.е. изменения формы нилотиниба, находящейся в твердом состоянии, или то, что она химически разрушается в лекарственной форме вследствие воздействия воды на активный ингредиент в процессе влажного гранулирования. Эту проблему решали посредством применения сухого гранулирования вместо влажного гранулирования. Лекарственные формы, содержащие микрокристаллическую целлюлозу, поллоксамер, гидрофобный коллоидный оксид кремния и стеарат магния, также были раскрыты в этом документе предшествующего уровня техники.

В WO 2013/105894 раскрыты гибридные аморфные наночастицы, содержащие по меньшей мере один ингибитор протеинкиназы и по меньшей мере один полимерный стабилизирующий и формирующий матрицу компонент.

Во время исследований лекарственной формы было установлено, что форма T17 является несовместимой с большинством эксципиентов, используемых в фармацевтических лекарственных формах. В особенности наблюдали, что обычные разбавители и наполнители, такие как безводная лактоза, моногидрат лактозы, целлюлозные эксципиенты, такие как микрокристаллическая целлюлоза, маннит, используемые в лекарственных формах предшествующего уровня техники (WO 2008/037716, WO 2012/164578, WO 2014/060449, WO 2014/174496), содержащих нилотиниб, являются несовместимыми с безводной формой T17 нилотиниба. Следовательно, полученная в результате лекарственная форма испытывает высокое полиморфное превращение.

Соединения, известные как обеспечивающие стабилизирующее воздействие на нилотиниб и/или кристаллические формы нилотиниба гидрохлорида, не обеспечивают достаточную стабильность для гигроскопической кристаллической формы T17 безводного нилотиниба гидрохлорида.

Таким образом, существует потребность в составлении стабильной лекарственной формы безводной формы T17 нилотиниба.

Сущность изобретения

Цель настоящего изобретения заключается в составлении безводной формы T17 нилотиниба гидрохлорида с улучшенной стабильностью полиморфной формы в лекарственной форме. Таким образом, превращение кристаллической безводной полиморфной формы в безводный нилотиниб или моногидрат нилотиниба в фармацевтической композиции минимизируют согласно настоящему изобретению. Изобретение предоставляет композицию, содержащую форму T17 безводного нилотиниба гидрохлорида, в которой кросповидон применяют в качестве наполнителя в лекарственной форме вместо наполнителей подобных микрокристаллической целлюлозе и лактозе. Наблюдали, что в то время как кросповидон является хорошим заменителем для несовместимых наполнителей, таких как микрокристаллическая целлюлоза, лактоза и маннит, он также может применяться как стабилизирующее средство как во внутренней, так и во внешней фазе композиции.

Описание изобретения

"Форма T17 безводного нилотиниба гидрохлорида" или "Форма T17", как используют в настоящем описании в пределах объема изобретения, была раскрыта и охарактеризована в WO 2010/054056 посред-

ством порошковой дифракционной рентгенограммы, имеющей пики при приблизительно 5,7, 9,8, 15,0, 15,8 и 17,3° два тета±0,2° два тета.

Форма Т17 нилотиниба гидрохлорида является гигроскопичной и имеет тенденцию превращаться в дигидрат нилотиниба гидрохлорида при воздействии влаги или воды. Наблюдали также, что общепринятые наполнители, такие как микрокристаллическая целлюлоза, маннит, безводная лактоза и моногидрат лактозы, являются несовместимыми с формой Т17 и инициируют полиморфное превращение соединения.

Настоящее изобретение предоставляет композицию, содержащую форму Т17 безводного нилотиниба гидрохлорида и кросповидон в качестве наполнителя вместо микрокристаллической целлюлозы, маннита, безводной лактозы и моногидрата лактозы. Кросповидон может применяться в качестве наполнителя в количестве более 20% от массы всей композиции, предпочтительно в количестве 35-40%.

"Кросповидон", как используют в настоящем описании в пределах объема изобретения, представляет собой сшитый повидон. Кросповидон известен квалифицированному специалисту в области технологий получения фармацевтических лекарственных форм в качестве разрыхлителя для таблеток и усилителя растворения при концентрациях 2-5%. Могут применяться типовые образцы и торговые марки кросповидона, например Коллидон CL, Коллидон CL-M, Полипласдон XL, Полипласдон XL-10, Полипласдон Ультра. Предпочтительно кросповидон, используемый в композиции, имеет средний размер частиц менее 150 мкм.

В одном другом варианте осуществления изобретения композиция содержит внутреннюю фазу, содержащую активный ингредиент, форму Т17 безводного нилотиниба гидрохлорида и кросповидон, и внешнюю фазу, также содержащую кросповидон. Внутренняя фаза композиции является "ядром" композиции. Ее можно получать в виде гранул, таблеток, микрогранул, пеллет и т.п. Предпочтительно внутреннюю фазу получают посредством гранулирования активного ингредиента, кросповидона и необязательно дополнительных эксципиентов.

Гранулирование может выполняться способами, известными квалифицированному специалисту в данной области техники, например посредством агломерации, влажного гранулирования, сухого гранулирования, компактирования, размола и т.д. Внешняя фаза композиции содержит кросповидон и необязательно дополнительные эксципиенты. Внутренняя фаза может быть смешана с эксципиентами "внешней фазы" для образования композиции. Внешняя фаза может также иметь форму покрытия или матрицы, образуемой полимерами. Композицию, содержащую внутреннюю и внешнюю фазу, можно дополнительно перерабатывать в конечную дозированную форму. Предпочтительно кросповидон, применяемый во внутренней и внешней фазах, имеет средний размер частиц менее 90 мкм, более предпочтительно менее 50 мкм.

Отношение количества кросповидона во внутренней фазе к количеству кросповидона во внешней фазе составляет 3:7-7:3, предпочтительно 4:6-6:4, более предпочтительно 1.

Предпочтительно внутренняя фаза является гранулой, полученной способами сухого гранулирования, такими как компактирование активного ингредиента, формы Т17 безводного нилотиниба HCl. Гранулы затем могут быть смешаны с дополнительными эксципиентами внешней фазы.

Композиция согласно изобретению может быть составлена в конечные дозированные формы, такие как таблетки, капсулы и т.д. Предпочтительно композицией заполняют капсулы.

Предпочтительно применяют твердые желатиновые капсулы или капсулы из ГПМЦ. Более предпочтительно применяют твердую желатиновую капсулу.

Примеры

Пример 1.

Исследования совместимости эксципиентов проводили с формой Т17 безводного нилотиниба гидрохлорида. Метод дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) применяли для анализа совместимости эксципиентов, и было установлено, что маннит, лактоза и микрокристаллическая целлюлоза являются несовместимыми и инициируют полиморфное превращение формы Т17 нилотиниба.

Пример 2.

Следующие эксципиенты смешивают и полученную в результате смесь компактируют:

безводный коллоидный оксид кремния,

полоксамер,

кросповидон,

стеарат магния,

форма Т17 безводного нилотиниба HCl.

Компактированные гранулы затем смешивают с кросповидоном. Композицией затем заполняют капсулы и ускоренные исследования стабильности проводят при 40°C/75% относительной влажности, и полиморфную стабильность рассчитывают по показателю процентной доли превращения безводного нилотиниба в гидратные формы. Полиморфные превращения рассчитывают по данным, полученным в результате анализа методом XRD (дифракции рентгеновских лучей). Все последующие композиции получают таким же образом.

Пример 3.

Получают следующие композиции и исследования стабильности выполняют согласно способу примера 2.

Таблица 1

Композиции Комп1 и Комп2

	Комп1 (мг)	Комп2 (мг)
Форма Т17 безводного Нилотиниба НС1	213,77	213,77
Кросповидон (внутренняя фаза)	20,00	20,00
Полоксамер	6,00	6,00
Безводный коллоидный оксид кремния	2,10	2,10
Стеарат магния (внутренняя фаза)	2,00	2,00
Кросповидон (внешняя фаза)	-	50,00

Наблюдали, что Комп2 показывает улучшенную полиморфную стабильность по сравнению с Комп1, когда кросповидон применяют как во внутренней, так и во внешней фазе композиции.

Пример 4.

Получают следующие композиции, и исследования стабильности выполняют также согласно способу примера 2.

Таблица 2

Композиции Комп3, Комп4 и Комп5

	Комп3 (мг)	Комп4 (мг)	Комп5 (мг)
Форма Т17 безводного Нилотиниба НС1	213,77	213,77	213,77
Кросповидон (внутренняя фаза)	20,00	20,00	50,00
Полоксамер	6,00	6,00	6,00
Стеарат магния (внутренняя фаза)	2,00	2,00	2,00
Безводный коллоидный оксид кремния	2,10	2,10	3,00
Кросповидон (внешняя фаза)	50,00	100,00	70,00

Таблица 3

Процентная доля полиморфного превращения композиций Комп3, Комп4 и Комп5, хранящихся в желатиновых капсулах

40°C/75%	3 дня	1	2	3	4	5	6
		неделя	недели	недели	недели	недель	недель
Комп3	6-7	13-14	22-23	20-21	36-37	43-44	50-51
Комп4	1-2	3-4	8-9	23-24	30-31	40-41	41-42
Комп5	0	1-2	5-6	12-13	19-20	27-28	32-33

Таблица 4

Процентная доля полиморфного превращения композиций Комп3 и Комп4, хранящихся в капсулах из ГПМЦ

40°C/75%	3 дня	1	2	3	4	5	6
		неделя	недели	недели	недели	недель	недель
Комп3	1-2	5-6	8-9	17-18	36-37	40-41	44-45
Комп4	0	1-2	5-6	9-10	13-14	18-19	21-22

Наблюдали, что Комп4 и Комп5 показывают улучшенную полиморфную стабильность по сравнению с Комп3, когда кросповидон применяют в количестве более 30% от массы всей композиции.

Комп5 показывает существенно улучшенную полиморфную стабильность по сравнению с Комп3 и Комп4, когда отношение кросповидона, применяемого во внутренней фазе, к кросповидону, применяемому во внешней фазе, близко к 1.

Пример 5.

Получают следующие композиции, и исследования стабильности выполняют согласно способу примера 2.

Таблица 5

Композиции Комп5 и Комп6		
	Комп5 (мг)	Комп6 (мг)
Форма Т17 безводного Нилотиниба HCl	213,77	213,77
Кросповидон (внутренняя фаза) Средний размер частиц < 50 мкм D90<50 мкм D50<25 мкм D10<10 мкм	50,00	50,00
Полоксамер	6,00	6,00
Безводный коллоидный оксид кремния	3,00	3,00
Стеарат магния (внутренняя фаза)	2,00	2,00
Кросповидон (внешняя фаза) Средний размер частиц < 90 мкм D90<190 мкм D50<70 мкм D10<20 мкм	70,00	
Кросповидон (внешняя фаза) Средний размер частиц < 50 мкм D90<50 мкм D50<25 мкм D10<10 мкм		70,00

Таблица 6

Процентная доля полиморфного превращения композиций Комп5 и Комп6, хранящихся в желатиновых капсулах

40°C/75%	1 месяц	2 месяца	3 месяца	4 месяца	5 месяцев	6 месяцев
Комп5	19-20	38-39	52-51	63-64	70-71	76-77
Комп6	0	17-18	35-36	49-50	59-60	68-69

Наблюдали, что Комп6 показывает существенно улучшенную полиморфную стабильность по сравнению с Комп5, когда размер частиц кросповидона является более мелким.

Исследования стабильности также проводят при 25°C/60% относительной влажности и 30°C/65% относительной влажности и процентная доля полиморфного превращения композиции, хранящихся в желатиновых капсулах, является следующей:

Таблица 7

Процентная доля полиморфного превращения композиций Комп5 и Комп6, хранящихся в желатиновых капсулах и при 25°C/60% относительной влажности

25°C/60%	1 месяц	3 месяца	6 месяцев	12 месяцев
Комп5	0	0	0	0
Комп6	0	0	0	0

Таблица 8

Процентная доля полиморфного превращения композиций Комп5 и Комп6, хранящихся в желатиновых капсулах и при 30°C/60% относительной влажности

30°C/65%	1 месяц	3 месяца	6 месяцев	12 месяцев
Комп5	0	0	0	0
Комп6	0	0	0	0

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, помещенная в капсулу, содержащая внутреннюю фазу и внешнюю фазу, в которой внутренняя фаза находится в форме гранулы или таблетки и содержит форму Т17 безводного нилотиниба гидрохлорида, характеризуемую порошковой дифракционной рентгенограммой, имеющей пики при 5,7, 9,8, 15,0, 15,8 и 17,3° два тета \pm 0,2° два тета, и кросповидон, и внешняя фаза содержит кросповидон, в которой отношение количества кросповидона во внутренней фазе к количеству кросповидона во внешней фазе составляет 3:7-7:3 и в которой кросповидон имеет средний размер частиц менее 90 мкм.
2. Фармацевтическая композиция по п.1, в которой кросповидон находится в количестве более 30% от массы всей композиции.
3. Фармацевтическая композиция по п.2, в которой кросповидон находится в количестве 35-40% от массы всей композиции.
4. Фармацевтическая композиция по п.1, в которой кросповидон имеет средний размер частиц менее 50 мкм.
5. Фармацевтическая композиция по п.1, в которой отношение количества кросповидона во внутренней фазе к количеству кросповидона во внешней фазе составляет 4:6-6:4.
6. Фармацевтическая композиция по п.5, в которой отношение количества кросповидона во внутренней фазе к количеству кросповидона во внешней фазе составляет приблизительно 1.
7. Фармацевтическая композиция по п.1, в которой капсула представляет собой твердую желатиновую капсулу или капсулу из ГПМЦ.
8. Фармацевтическая композиция по п.7, в которой капсула представляет собой твердую желатиновую капсулу.

