(19) Евразийское патентное ведомство

(11) 036701 (13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.12.09

(21) Номер заявки
201891413

(22) Дата подачи заявки
2016.12.16

(51) Int. Cl. ***A61K 9/20*** (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)

(54) ТАБЛЕТИРОВАННАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ БЕЗВОДНЫЙ ДАЗАТИНИБ

(31) **15200445.3**
(32) **2015.12.16**
(33) **EP**
(43) **2018.11.30**
(86) **PCT/EP2016/081367**
(87) **WO 2017/103057 2017.06.22**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
СИНТОН Б.В. (NL)

(72) Изобретатель:
Гарсиа Хименес Сонья, Альварес Фернандес Лисардо (ES), Велада Кальсада Хосе (NL)

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

(56) CN-B-102836159
CN-A-104274420
US-B2-7973045

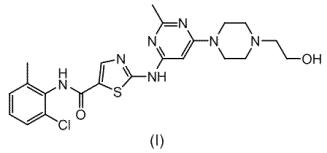
(57) Изобретение относится к таблетированной композиции и способу ее получения, содержащей безводный дазатиниб и один или более фармацевтически приемлемых наполнителей для лечения хронического миелоидного лейкоза (CML) и острого лимфобластного лейкоза (ALL), причем рентгеновская порошковая дифрактограмма безводного дазатиниба включает характеристические пики со следующими углами отражения 2θ (+0,2): 6,8°, 11,1°, 12,3°, 13,2°, 13,7°, 16,7°, 21,0°, 24,3° и 24,8°, определенные с использованием излучения Cu-Kα, и причем на таблетку нанесено пленочное покрытие с использованием композиции для покрытия, содержащей органический сложный эфир в качестве пластификатора, где органический сложный эфир представляет собой триацетин.

036701 B1

036701 B1

Предпосылки создания настоящего изобретения

Дазатиниб, химически N-(2-хлор-6-метилфенил)-2-[[6-[4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинил]-2-метил-4-пиримидинил]амино]-5-тиазолкарбоксамид формулы (I)



(I)

является фармацевтически активным соединением, используемым для лечения взрослых пациентов с хроническим миелогенным лейкозом (CML) после лечения иматинибом, позитивным по филадельфийской хромосоме острым лимфобластным лейкозом (ALL) и недавно диагностированным, позитивным по филадельфийской хромосоме (Ph+) хроническим миелогенным лейкозом (CML) в хронической фазе.

Дазатиниб был открыт Bristol-Myers Squibb и описан в EP 1169038. Дазатиниб является активным ингредиентом в лекарственном продукте, продаваемом под зарегистрированным патентным названием Sprycel®.

Несколько кристаллических форм дазатиниба известны и описаны в литературе. В WO 2005077945 описывается кристаллический моногидрат дазатиниба и сольват дазатиниба с бутанолом. Продаваемый продукт Sprycel® содержит кристаллический моногидрат дазатиниба. В WO 2005077945, кроме того, описывается кристаллический сольват с этанолом и две безводные формы дазатиниба. Другие формы дазатиниба описаны в WO 2009053854, WO 2010062715, WO 2010067374, WO 2011095059 и WO 2012014149. Некоторые из описанных форм содержат нежелательные растворители. Более того, в нашей лаборатории узнали по опыту, что особенно во влажных условиях некоторые из этих форм довольно нестабильны.

Моногидрат дазатиниба представляет собой соединение класса II BCS, демонстрирующее низкую растворимость и высокую проницаемость. Его низкая растворимость в воде отрицательно влияет на относящееся к растворению поведение моногидрата дазатиниба.

Таким образом, в силу предшествующего уровня техники, упомянутого выше, все еще существует потребность в стабильных фармацевтических композициях с соответствующим растворением, содержащих дазатиниб, которые подходят для производства в промышленном масштабе.

Краткое описание настоящего изобретения

Настоящим изобретением обеспечивается таблетированная композиция (композиция в таблетках) для лечения хронического миелоидного лейкоза (CML) и острого лимфобластного лейкоза (ALL), содержащая безводный дазатиниб и один или более фармацевтически приемлемых наполнителей, причем рентгеновская порошковая дифрактограмма безводного дазатиниба включает характеристические пики со следующими углами отражения 2θ (тета) (+ 0,2): 6,8°, 11,1°, 12,3°, 13,2°, 13,7°, 16,7°, 21,0°, 24,3° и 24,8°, определенные с использованием излучения Cu-Kα, и причем на таблетку нанесено пленочное покрытие с использованием композиции для покрытия, содержащей органический сложный эфир в качестве пластификатора, где органический сложный эфир представляет собой триацетин.

Также обеспечивается способ получения таблетированной композиции, включающий гранулирование.

Указанная фармацевтическая композиция может использоваться в качестве лекарственного средства, особенно при лечении хронического миелоидного лейкоза (CML) и острого лимфобластного лейкоза (ALL).

Краткое описание чертежей

На чертеже представлена полная XRPD-картина безводного дазатиниба ("N-6"). Ради условий измерений смотрите раздел "Примеры".

Подробное описание настоящего изобретения

Sprycel® содержит моногидратированную форму дазатиниба, как описано в WO 2005077945, так называемую форму "H1-7". Моногидрат дазатиниба является очень стабильным соединением, но, будучи соединением класса II BCS, он демонстрирует низкую растворимость в воде, которая влияет на относящееся к растворению поведение.

Другие формы дазатиниба были описаны в предшествующем уровне техники. Многие из этих форм являются сольватированными формами дазатиниба, а некоторые из них содержат нежелательные (например, токсичные) растворители. Более того, некоторые формы, описанные в предшествующем уровне техники, являются довольно неустойчивыми.

В WO 2005077945 описываются, помимо моногидрата дазатиниба, кристаллические сольваты с бутанолом и этанолом и две безводные формы дазатиниба. Одной из безводных форм дазатиниба является так называемая форма "N-6". Рентгеновская порошковая дифрактограмма этой формы включает характеристические пики со следующими углами отражения 2θ (+ 0,2: 6,8°, 11,1°, 12,3°, 13,2°, 13,7°, 16,7°, 21,0°, 24,3° и 24,8°, определенные с использованием излучения Cu-Kα. Картина порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) безводного дазатиниба в форме "N-6" представлена на чертеже. Эта безводная форма

менее стабильна, чем моногидрат дазатиниба, но обладает значительно большей растворимостью в воде, чем моногидрат дазатиниба. Растворимость безводной формы "N-6" при pH 1,2 составляет 34,51 мг/мл, в то время как при этом же значении pH растворимость моногидрата дазатиниба "H1-7" составляет всего 2,85 мг/мл. Таким образом, было бы полезно использовать эту безводную форму в фармацевтической композиции.

В EP 1885339 описываются фармацевтические композиции, содержащие дазатиниб и нереакционноспособное покрытие с полиэтиленгликолем в качестве пластификатора. Обычно используемые пластификаторы в составах для покрытия можно разделить на три группы: (1) полиолы (глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоли); (2) органические сложные эфиры (сложные эфиры фталевой кислоты, дибутилсебакат, сложные эфиры лимонной кислоты, триацетин); (3) масла/глицериды (касторовое масло, ацетилированные моноглицериды, фракционированное кокосовое масло).

Примеры, описанные в EP 1885339, были выполнены с использованием композиции, содержащей моногидрат дазатиниба. Во время рассмотрения дела по EP 1885339 патентообладатель показал, что содержащие моногидрат дазатиниба таблетки, покрытые пленочным покрытием, содержащим полиэтиленгликоль в качестве пластификатора, обеспечивают увеличение химической стойкости дазатиниба по сравнению с другими пластификаторами. Были представлены экспериментальные данные, в которых исследовались таблетки, покрытые двумя композициями для нанесения пленочного покрытия на таблетки: одной композицией, содержащей полиэтиленгликоль в качестве пластификатора, и другой композицией, содержащей триацетин в качестве пластификатора. После хранения при повышенной температуре или повышенной относительной влажности было обнаружено, что триацетин взаимодействует с дазатинибом, и было обнаружено, что при использовании пленочного покрытия, содержащего полиэтиленгликоль в качестве пластификатора, продуктов полной деградации дазатиниба в таблетках значительно меньше.

Таблетированная композиция настоящего изобретения содержит безводную форму дазатиниба "N-6". Было обнаружено, что сердцевина таблетки, содержащая дазатиниб "N-6", подвержена окислению. Через 6 месяцев при 40°C/75% относительной влажности (RH) таблетки без покрытия содержат значительное количество N-оксида (см. табл. 4). Это окисление можно предотвратить, покрывая таблетки подходящей композицией для нанесения покрытия. Очень неожиданно было обнаружено, что при использовании безводной формы дазатиниба "N-6" химическая стойкость таблеток, покрытых композицией для нанесения пленочного покрытия, содержащей органический сложный эфир в качестве пластификатора, является превосходной, а окисление дазатиниба N-6 успешно подавляется. В отличие от моногидрата дазатиниба безводный дазатиниб "N-6" не взаимодействует с органическим сложным эфиром (например, триацетином) при использовании в качестве пластификатора в составе покрытия.

Настоящим изобретением обеспечивается таблетированная композиция, содержащая безводный дазатиниб и один или более фармацевтически приемлемых наполнителей, причем рентгеновская порошковая дифрактограмма безводного дазатиниба включает характеристические пики со следующими углами отражения 2θ (+0,2): 6,8°, 11,1°, 12,3°, 13,2°, 13,7°, 16,7°, 21,0°, 24,3° и 24,8°, определенные с использованием излучения Cu-Kα, и причем на таблетку нанесено пленочное покрытие с использованием композиции для покрытия, содержащей органический сложный эфир в качестве пластификатора.

Подходящими пластификаторами в виде органических сложных эфиров являются те соединения, которые являются фармацевтически приемлемыми для использования в таблетированных композициях. Пластификаторы в виде органических сложных эфиров, используемые в соответствии с настоящим изобретением, выбирают из группы эфиров (например, диэтилового, дибутилового) фталевой кислоты, дибутилсебаката, сложных эфиров (например, триэтилового, ацетилтриэтилового, ацетилтрибутилового) лимонной кислоты и триацетина. Триацетин, который является триэфиром глицерина и уксусной кислоты, является особенно предпочтительным пластификатором в виде органического сложного эфира.

В дополнение к пластификатору в виде органического сложного эфира композиция для покрытия настоящего изобретения содержит полимер и краситель.

Полимер, используемый в соответствии с настоящим изобретением, может представлять собой любой полимер, известный специалисту со средним уровнем компетентности в данной области техники, но предпочтительно является полимером в виде целлюлозы. Полимер в виде целлюлозы, используемый в композиции для покрытия таблеток, может выбираться из группы, состоящей из метилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы (HPC), гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC), гидроксиэтилцеллюлозы (HEC), гидроксиэтилметилцеллюлозы (HEMC) или их комбинации. HPMC является особенно предпочтительным полимером в виде целлюлозы.

Красителем, используемым в соответствии с настоящим изобретением, может быть любой краситель, известный специалисту со средним уровнем компетентности в данной области техники. Наиболее предпочтительным красителем является диоксид титана.

Кроме того, композиция для покрытия настоящего изобретения может содержать соединение для улучшения адгезии полимера. Особенно предпочтительным примером такого соединения является лактоза.

Типичным примером коммерчески доступной композиции для покрытия в соответствии с настоящим изобретением является Opadry® II White.

Таблетированные композиции настоящего изобретения демонстрируют относящееся к растворению поведение, типичное для препаратов с немедленным высвобождением, и воспроизводят профиль растворения таблеток Sprycel®. Композиции настоящего изобретения демонстрируют скорость растворения, составляющую по крайней мере 85% за 20 мин при испытании в 500 мл водного раствора соляной кислоты (0,01 н), pH 2,0 или по крайней мере 40% за 10 мин и 60% за 30 мин при испытании в 900 мл ацетатного буфера с 0,4% Tween 80 pH 4,5 в аппарате II USP при 25°C, 75 об./мин.

Таблетированные композиции в соответствии с настоящим изобретением содержат, помимо безводного дазатиниба, один или более фармацевтически приемлемых наполнителей. Наполнители, используемые в соответствии с настоящим изобретением, хорошо известны и являются теми наполнителями, которые обычно используются специалистом в данной области. Фармацевтически приемлемые наполнители выбирают из одного или более связующих веществ, разбавителей, вызывающих дезинтеграцию агентов, скользящих веществ или смазывающих веществ.

Разбавителем, используемым в соответствии с настоящим изобретением, может быть любой разбавитель, известный специалисту со средним уровнем компетентности в данной области техники. В частности, разбавителем, используемым в соответствии с настоящим изобретением, является неорганический разбавитель, полисахарид, моно- или дисахарид или сахарный спирт. Особенно предпочтительными разбавителями являются микрокристаллическая целлюлоза и лактоза.

Связующим веществом, используемым в соответствии с настоящим изобретением, может быть любое связующее вещество, известное специалисту со средним уровнем компетентности в данной области техники. Подходящие связывающие вещества выбирают из группы, состоящей из гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксиэтилцеллюлозы, альгината натрия, ксантановой камеди и натрийкарбоксиметилцеллюлозы. Особенно предпочтительным связующим веществом является гидроксипропилцеллюлоза.

Вызывающим дезинтеграцию агентом, используемым в соответствии с настоящим изобретением, может быть любой вызывающий дезинтеграцию агент, известный специалисту со средним уровнем компетентности в данной области. Подходящие вызывающие дезинтеграцию агенты, используемые в соответствии с настоящим изобретением, выбирают из группы, состоящей из кроскармеллозы натрия, кросповидона или натрия крахмала гликолята. Особенно предпочтительным вызывающим дезинтеграцию агентом является кроскармеллоза натрия.

Скользящим веществом, используемым в соответствии с настоящим изобретением, может быть любое скользящее вещество, известное специалисту со средним уровнем компетентности в данной области техники. Особенно предпочтительным скользящим веществом является коллоидный диоксид кремния.

Смазывающим веществом, используемым в соответствии с настоящим изобретением, может быть любое смазывающее вещество, известное специалисту со средним уровнем компетентности в данной области техники. Особенно предпочтительным смазывающим веществом является стеарат магния.

Кроме того, настоящим изобретением обеспечивается способ получения таблетированной композиции, содержащей безводный дазатиниб и один или более фармацевтически приемлемых наполнителей, включающий гранулирование. Применяемые способы гранулирования являются простыми и экономически эффективными и включают стандартный метод мокрого или сухого гранулирования.

Способ мокрого гранулирования выполняют с использованием растворителя для гранулирования, выбираемого из группы, состоящей из воды, ацетона, этанола, изопропанола или их смеси. Наиболее предпочтительным растворителем, используемым в соответствии с настоящим изобретением, является вода. Очень удивительно, что безводный дазатиниб не превращается в моногидрат дазатиниба в процессе гранулирования в воде.

Способ сухого гранулирования проводят путем комкования зерен сыпучего материала или уплотнения роликом.

Предпочтительно таблетка, полученная путем мокрого гранулирования, помимо безводного дазатиниба, содержит один или более фармацевтически приемлемых связующих веществ, разбавителей, вызывающих дезинтеграцию агентов и смазывающих веществ. Наиболее предпочтительно таблетка, полученная с использованием способа мокрого гранулирования, содержит безводный дазатиниб, лактозу, микрокристаллическую целлюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, кроскармеллозу натрия и стеарат магния. Связующее вещество добавляют к интрагранулярной фазе в виде твердого материала или в виде раствора, например, в воде. В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения связующее вещество добавляют к интрагранулярной фазе в виде твердого материала, что является более эффективным благодаря изъятию стадии растворения. Вызывающий дезинтеграцию агент может добавляться в виде интрагранулярного или экстрагранулярного компонента, или он может быть разделен на интрагранулярную и экстрагранулярную фазу. Разбавитель может добавляться в виде интрагранулярного компонента, или он может быть разделен на интрагранулярную и экстрагранулярную фазу. В предпочтительном варианте осуществления разбавитель добавляют частично к интрагранулярной фазе и частично к экстра-

гранулярной фазе. Смазывающее вещество добавляют в виде экстрагранулярного компонента.

Предпочтительно таблетка, полученная путем сухого гранулирования, содержит помимо безводного дазатиниба один или более фармацевтически приемлемых разбавителей, вызывающих дезинтеграцию агентов и смазывающих веществ и скользящих веществ. Наиболее предпочтительно таблетка, полученная с использованием способа сухого гранулирования, содержит безводный дазатиниб, лактозу, микрокристаллическую целлюлозу, натрия кроскармеллозу, стеарат магния и коллоидный диоксид кремния. Маркой лактозы, используемой в способе сухого гранулирования, предпочтительно является безводная лактоза, поскольку ее хрупкость позволяет допрессовать без потери способности к таблетированию. Вызывающий дезинтеграцию агент может добавляться в виде интрагранулярного компонента, или он может быть разделен на интрагранулярную и экстрагранулярную фазу. В предпочтительном варианте осуществления вызывающий дезинтеграцию агент добавляют частично к интрагранулярной фазе и частично к экстрагранулярной фазе. Разбавитель может добавляться в виде интрагранулярного компонента, или он может разделяться на интрагранулярную и экстрагранулярную фазу. В предпочтительном варианте осуществления разбавитель добавляют частично к интрагранулярной фазе и частично к экстрагранулярной фазе. Смазывающее вещество также добавляют частично интрагранулярно и частично экстрагранулярно, в то время как скользящее вещество добавляется к интрагранулярной фазе.

Таблетированная композиция в соответствии с настоящим изобретением может использоваться в качестве лекарственного средства. Как правило, композиция может использоваться для лечения хронического миелоидного лейкоза (CML) и острого лимфобластного лейкоза (ALL).

Следующие примеры предназначены для иллюстрации объема настоящего изобретения, но не для его ограничения.

Примеры

Пример 1. Безводный дазатиниб "N-6"

Полная XRPD-картина безводного дазатиниба ("N-6") на фиг. 1 была получена с использованием дифрактометра Bruker-AXS D8 Vario с геометрией 0/20 (отражательного типа), оснащенного детектором Vantec PSD, и применением следующих условий измерений:

исходный угол (2θ): 2,0°;

конечный угол (2θ): 35,0°;

ширина шага сканирования: 0,02°;

продолжительность шага сканирования: от 0,2 до 2,0 с;

тип излучения: Cu;

длины волн излучения: 1,5406A (Kα1), используемый монохроматор первичного пучка;

выходная щель: 6,0 мм;

фокусировочная щель: 0,2 мм;

щель расходимости: переменная (V20);

разрез разреза: 11,8 мм;

получающая щель: 2 0,7 мм.

В табл. 1 приведен обзор растворимости безводного дазатиниба ("N-6") и моногидрата дазатиниба ("H1-7") при разных значениях pH.

Таблица 1. Растворимость безводного дазатиниба ("N-6") и моногидрата дазатиниба ("H1-7")

	pH 1,2	pH 4,5	pH 6,8
Безводный дазатиниб («N-6»)	34,51 мг/мл	0,179 мг/мл	0,0018 мг/мл
Моногидрат дазатиниба («H1-7»)	2,85 мг/мл	0,134 мг/мл	0,0006 мг/мл

Пример 2. Содержащая безводный дазатиниб таблетированная композиция A, полученная способом мокрого гранулирования.

Содержащие безводный дазатиниб таблетки, полученные с помощью мокрого гранулирования, имеют состав A, указанный в табл. 2.

Таблица 2. Таблетированная композиция A таблеток, полученных способом мокрого гранулирования

Компонент	Количество (мг/таблетку)	Вес%
Интрагранулярные компоненты		
Безводный дазатиниб	140,00	25,00
Моногидрат лактозы	189,00	33,75
Микрокристаллическая целлюлоза	160,65	28,69
Гидроксипропилцеллюлоза	16,80	3,00
Натрия кроскармеллоза	11,20	2,00
Очищенная вода		Достаточное

		количество
Экстрагранулярные компоненты		
Микрокристаллическая целлюлоза	28,35	5,06
Натрия кроскармеллоза	11,20	2,00
Стеарат магния	2,80	0,50
Суммарный вес сердцевины таблетки	560,00	100,00

Интрагранулярные компоненты смешивали с водой в смесителе с большими сдвиговыми усилиями. Полученный гранулят сушили в сушилке с псевдоожиженным слоем. Гранулят просеивали через сито с соответствующим размером ячейки. Микрокристаллическую целлюлозу и натрия кроскармеллозу просеивали через сито с подходящим размером ячейки для деагломерации. Наполнители смешивали с просеянным гранулятом в диффузионном смесителе. Стеарат магния просеивали через соответствующее сито для деагломерации и смешивали с порошковой смесью в диффузионном смесителе. Полученный однородный порошок прессовали с использованием вращающегося таблеточного пресса, используя соответствующие штампы. Часть таблеток покрывали водной суспензией покрытия Opadry® II White 31K28459 до увеличения веса на 3% (=16,8 мг/140 мг таблетки). Таблетки упаковывали в подходящий упаковочный материал и хранили при 40°C/75% RH.

Результаты стабильности:

Таблица 3. Результаты стабильности при 40°C/75% RH для таблеток без покрытия (композиции A), полученных с помощью мокрого гранулирования, хранящихся в открытых флаконах из HDPE (ПЭВП)

Исследование	t=0	t=6 месяцев 40°C/75% RH
Образец для исследования (%)	98,5	98,5
Примеси (%)		
Примесь A	N.D.	<0,05
Примесь B	<0,05	0,13
Примесь C	N.D.	0,05
Примесь D	N.D.	<0,05
Набольшая единичная неспецифическая примесь	N.D.	0,15
Суммарные неспецифические примеси/деграданты	N.D.	0,15
Суммарные примеси/деграданты	<0,05%	0,33

Таблица 4. Химические структуры различных примесей

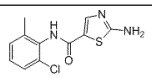
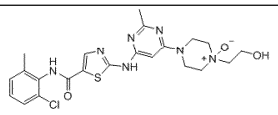
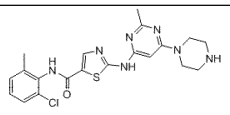
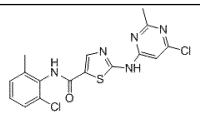
Примесь	Химическая структура
Примесь A	
Примесь B	
Примесь C	
Примесь D	

Таблица 5. Результаты стабильности при 40°C/75% RH для покрытых оболочкой таблеток (композиции A), полученных с помощью мокрого гранулирования, хранящихся в различных упаковочных материалах

Исследование	t=0	t=6 месяцев 40°C/75% RH		
		открытые флаконы из HDPE	Флаконы из HDPE/полипропиленовая крышка	Alu/Alu блистерная упаковка
Образец для исследования (%)	97,9	98,7	98,1	98,3
Примеси (%)				
Примесь A	N.D.	<0,05	N.D.	N.D.
Примесь B	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Примесь C	N.D.	<0,05	<0,05	<0,05
Примесь D	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Набольшая единичная неспецифическая примесь	N.D.	0,05	<0,05	<0,05
Суммарные неспецифические примеси/деградаты	N.D.	0,05	<0,05	<0,05
Суммарные примеси/деградаты	<0,05	0,05	<0,05	<0,05

XRPD-анализ, выполненный после хранения таблеток в нескольких типах упаковочного материала (открытом флаконе из HDPE, флаконе из HDPE/полипропиленовая крышка, Alu/Alu блистерной упаковке) в течение 6 месяцев при 40°C/75% RH, показал только отражения в соответствии с безводным дазатинибом.

Пример 3. Содержащая безводный дазатиниб таблетированная композиция B, полученная способом мокрого гранулирования

Содержащие безводный дазатиниб таблетки, полученные с помощью мокрого гранулирования, имеют состав B, указанный в табл. 6.

Таблица 6. Таблетированная композиция B таблеток, полученных способом мокрого гранулирования

Компонент	Количество (мг/таблетку)	Вес%
Интрагранулярные компоненты		
Безводный дазатиниб	140,00	25,00
Моногидрат лактозы	189,00	33,75
Микрокристаллическая целлюлоза	155,05	27,69
Гидроксипропилцеллюлоза	22,40	4,00
Очищенная вода		Достаточное количество
Экстрагранулярные компоненты		
Микрокристаллическая целлюлоза	39,55	7,06
Натрия кроскармеллоза	11,20	2,00
Стеарат магния	2,80	0,50
Суммарный вес сердцевины таблетки	560,00	100,00

Гидроксипропилцеллюлозу растворяли в воде и смешивали с другими интрагранулярными компонентами в смесителе с большими сдвиговыми усилиями. Полученный гранулят сушили в сушилке с псевдоожиженным слоем. Гранулят просеивали через сито с соответствующим размером ячейки. Микрокристаллическую целлюлозу и натрия кроскармеллозу просеивали через сито с подходящим размером ячейки для деагломерации. Наполнители смешивали с просеянным гранулятом в барабанном смесителе. Полученный однородный порошок прессовали с использованием вращающегося таблеточного пресса, используя соответствующие штампы. Часть таблеток покрывали водной суспензией покрытия Opadry® II White 31K28459 до увеличения веса на 3% (=16,8 мг/140 мг таблетки). Таблетки упаковывали в подходящий упаковочный материал и хранили при 40°C/75% RH.

Таблица 7. Результаты стабильности при 40°C/75% RH для покрытых оболочкой таблеток (композиции B), полученных с помощью мокрого гранулирования, хранящихся в различных упаковочных материалах

Исследование	t=0	t=1 месяц 40°C/75% RH	
		флаконы из HDPE/полипропиленовая крышка	Alu/Alu блистерная упаковка
Образец для исследования (%)	102,3	99,9	101,4
Примеси (%)			
Набольшая единичная неспецифическая примесь/деградаты	<0,1	<0,1	<0,1
Суммарные примеси/деградаты	<0,1	0,1	<0,1

XRPD-анализ, выполненный после хранения таблеток в нескольких типах упаковочного материала (открытом флаконе из HDPE, флаконе из HDPE/полипропиленовая крышка, Alu/Alu блистерной упаковке) в течение 1 месяца при 40°C/75% RH, показал только отражения в соответствии с безводным дазатинибом.

Пример 4. Содержащая безводный дазатиниб композиция C, полученная способом сухого гранулирования

Содержащие безводный дазатиниб таблетки, полученные с помощью сухого гранулирования, имеют состав C, указанный в табл. 8.

Таблица 8. Таблетированная композиция C таблеток, полученных способом сухого гранулирования

Компонент	Количество (мг/таблетку)	Вес%
Интрагранулярные компоненты		
Безводный дазатиниб	140,00	25,00
Коллоидный диоксид кремния	2,80	0,50
Безводная лактоза	194,60	34,75
Микрокристаллическая целлюлоза	165,41	29,54
Натрия кроскармеллоза	11,20	2,00
Стеарат магния	2,80	0,5
Экстрагранулярные компоненты		
Микрокристаллическая целлюлоза	29,19	5,21
Натрия кроскармеллоза	11,20	2,00
Стеарат магния	2,80	0,50
Суммарный вес сердцевины таблетки	560,00	100,00

Безводный дазатиниб и коллоидный диоксид кремния просеивали через сито с соответствующим размером ячейки и смешивали в диффузионном смесителе для получения "предварительной смеси". Безводную лактозу, микрокристаллическую целлюлозу и натрия кроскармеллозу просеивали через сито с соответствующим размером ячейки и смешивали с "предварительной смесью" в диффузионном смесителе для получения "предварительно пластифицированной смеси". Стеарат магния просеивали через сито с соответствующим размером ячейки и смешивали с "предварительно пластифицированной смесью" в диффузионном смесителе. Полученную пластифицированную смесь прессовали в комки и затем просеивали, используя коническую просеивающую машину. Экстрагранулярную микрокристаллическую целлюлозу и кроскармелозу просеивали через сито с соответствующим размером ячейки и смешивали с полученным гранулятом в диффузионном смесителе. Остальную часть стеарата магния просеивали через сито с соответствующим размером ячейки и смешивали с гранулятом в диффузионном смесителе. Полученный однородный порошок прессовали с использованием вращающегося таблеточного пресса, используя соответствующие штампы.

Таблетки покрывали водной суспензией покрытия Opadry® II 31K28459 до увеличения веса на 3% (=16,8 мг/140 мг таблетки).

Таблетки упаковывали в подходящий упаковочный материал и хранили при 4 0°C/7 5% RH.

Таблица 9. Результаты стабильности при 40°C/75% RH для покрытых оболочкой таблеток (композиции C), полученных с помощью сухого гранулирования, хранящихся в различных упаковочных материалах

Исследование	t=0	t=1 месяц 40°C/75% RH	
		флаконы из HDPE/ полипропиленовая крышка	Alu/Alu блистерная упаковка
Образец для исследования (%)	100,0	98,4	98,1
Примеси (%)			
Примесь A	<0,05	<0,05	<0,05
Примесь B	<0,05	<0,05	<0,05
Примесь C	<0,05	<0,05	<0,05
Примесь D	N.D.	N.D.	N.D.
Набольшая единичная неспецифическая примесь	N.D.	0,06	<0,05
Суммарные неспецифические примеси/деградаты	N.D.	0,06	<0,05
Суммарные примеси/деградаты	<0,05	0,06	<0,05

XRPD-анализ, выполненный после хранения таблеток в нескольких типах упаковочного материала (открытом флаконе из HDPE, флаконе из HDPE/полипропиленовая крышка, Alu/Alu блистерной упаковке) в течение 1 месяца при 40°C/75% RH, показал только отражения в соответствии с безводным дазатинибом.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Таблетированная композиция, содержащая безводный дазатиниб и один или более фармацевтически приемлемых наполнителей для лечения хронического миелоидного лейкоза (CML) и острого лимфобластного лейкоза (ALL), причем рентгеновская порошковая дифрактограмма безводного дазатиниба включает характеристические пики со следующими углами отражения 2θ (+ 0,2): 6,8°, 11,1°, 12,3°, 13,2°, 13,7°, 16,7°, 21,0°, 24,3° и 24,8°, определенные с использованием излучения Cu-Kα, и причем на таблетку нанесено пленочное покрытие с использованием композиции для покрытия, содержащей органический сложный эфир в качестве пластификатора, где органический сложный эфир представляет собой триацетин.

2. Таблетированная композиция по п.1, в которой композиция для покрытия дополнительно содержит полимер, представляющий собой целлюлозу и краситель.

3. Таблетированная композиция по п.2, в которой полимер, представляющий собой целлюлозу, представляет собой гидроксипропилцеллюлозу.

4. Таблетированная композиция по п.2 или 3, в которой красителем является диоксид титана.

5. Таблетированная композиция по любому из пп.1-4, в которой композиция для покрытия дополнительно содержит лактозу.

6. Таблетированная композиция по любому из пп.1-5, демонстрирующая скорость растворения, составляющую по крайней мере 85% за 20 мин при испытании в 0,01 н растворе соляной кислоты в воде в аппарате II USP при 25°C, 75 об./мин.

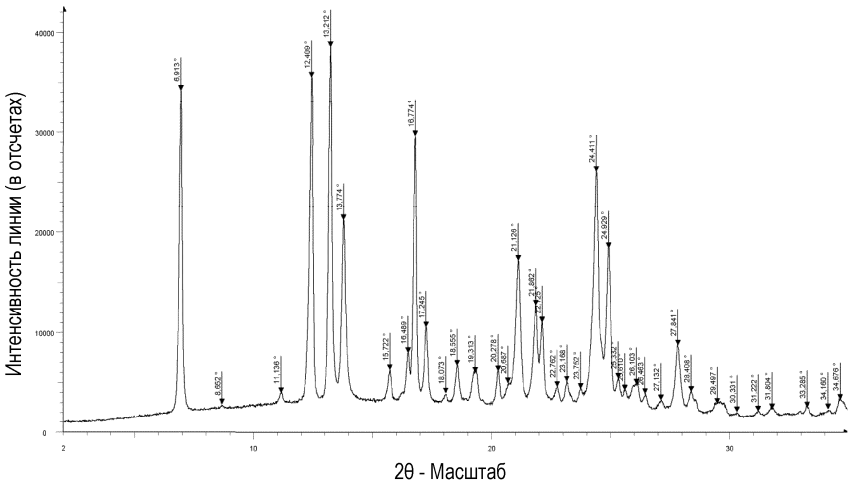
7. Таблетированная композиция по любому из пп.1-6, в которой фармацевтически приемлемые наполнители выбраны из одного или более связующих веществ, разбавителей, вызывающих дезинтеграцию агентов, скользящих веществ или смазывающих веществ.

8. Способ получения таблетированной композиции по любому из пп.1-7, включающий гранулирование.

9. Способ по п.8, включающий мокрое гранулирование.

10. Способ по п.8, включающий мокрое гранулирование с использованием воды в качестве растворителя.

11. Способ по п.8, включающий сухое гранулирование.



Полная XRPD-картина безводного дазатиниба («N-6»)