

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202090402** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2020.05.19

(51) Int. Cl. *A61K 9/16* (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2018.07.25

(54) **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ ПАЛЬБОЦИКЛИБ**

(31) 17183861.8

(72) Изобретатель:

(32) 2017.07.28

**Виванкос Мартинес Марта, Альварес
Фернандес Лисардо, Кумар Рохит
(ES), Веллада Кальсада Хосе (NL)**

(33) EP

(86) PCT/EP2018/070227

(87) WO 2019/020715 2019.01.31

(74) Представитель:

(71) Заявитель:

СИНТОН Б.В. (NL)

Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции гранулята, содержащей свободное основание пальбоциклиба, имеющей улучшенную биодоступность.

202090402

A1

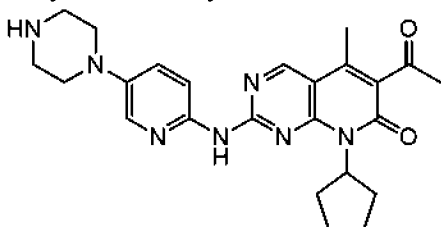
A1

202090402

ИЗМЕНЕННОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ ПАЛЬБОЦИКЛИБ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОМУ ОТНОСИТСЯ НАСТОЯЩЕЕ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, в частности, к композиции гранулята, содержащей свободное основание пальбоциклиба, имеющее повышенную биодоступность.



Пальбоциклиб, имеющий химическую структуру, представленную выше, представляет собой селективный ингибитор циклин-зависимых киназ CDK4 и CDK6. Он показан для лечения рака молочной железы.

Пальбоциклиб свободное основание и его фармацевтически приемлемые соли описаны в WO2003062236.

Содержащая пальбоциклиб капсула немедленного высвобождения одобрена под торговым названием Ibrance® (Pfizer) в Евросоюзе и США. Как правило, выпускаемые в продажу капсулы пальбоциклиба содержат 75, 100 или 150 мг пальбоциклиба.

В WO 2005/005426 описано получение свободного основания пальбоциклиба и различных его моно- и ди-кислотно-аддитивных солей, включая различные полиморфные формы изетионата.

В соответствии с WO2014128588, было обнаружено, что пальбоциклиб, получаемый стандартным процессом распада соли, является в высокой степени статическим и образует крупные твердые агломераты, которые не диспергируются при просеивании и не могут быть использованы в разработке. Согласно заявителю, когда используют свободное основание пальбоциклиба, имеющее более крупный первичный размер частиц и площадь поверхности $\leq 2 \text{ м}^2/\text{г}$, улучшается производство и физико-химические свойства.

Свободное основание пальбоциклиба имеет pH-зависимую растворимость. При pH 4 или ниже пальбоциклиб ведет себя как высокорастворимое в воде соединение. При pH выше 4 растворимость лекарственного вещества значительно снижается.

В WO2016156070 описано что, когда используют свободное основание пальбоциклиба с площадью поверхности в диапазоне от 2,1 до 6,0 $\text{м}^2/\text{г}$ при определении с использованием адсорбционного анализа BET с азотом, получают порошок, который позволяет простую фармацевтическую переработку и имеет высокую скорость растворения. В WO2016156070 описано, что первичные частицы игольчатой формы не являются предпочтительными, поскольку их не так легко обрабатывать по сравнению с первичными частицами в форме хлопьев или пластин.

Вследствие проблем растворимости пальбоциклиба, является более преимущественным использование кристаллического свободного основания пальбоциклиба с площадью поверхности более $6 \text{ м}^2/\text{г}$.

Задачей настоящего изобретения является предоставление состава с пальбоциклибом, имеющего высокую площадь поверхности, для повышения его растворимости, но который все еще позволяет простую фармацевтическую переработку.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ НАСТОЯЩЕГО ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции гранулята, содержащей терапевтически эффективную дозу кристаллического пальбоциклиба и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов, где кристаллы пальбоциклиба представляют собой иглы с площадью поверхности от 6 до $10 \text{ м}^2/\text{г}$ и распределением размера частиц $d(0,9)$ от 5 до 50 микрометров.

Также оно относится к грануляту, пригодному для получения такой фармацевтической композиции, и к способу получения такой фармацевтической композиции.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

Фиг.1: Электронно-микроскопические изображения материала пальбоциклиба, полученного согласно примеру 1.

Фиг.2: XRPD формы А пальбоциклиба.

Фиг.3: Сравнение фармацевтической композиции гранулята по настоящему изобретению с Ibrance®.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ НАСТОЯЩЕГО ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции гранулята, содержащей терапевтически эффективную дозу кристаллического пальбоциклиба и одного или нескольких фармацевтически приемлемых эксципиентов, где кристаллы пальбоциклиба представляют собой иглы с площадью поверхности от 6 до $15 \text{ м}^2/\text{г}$ и распределением размера частиц $d(0,9)$ от 5 до 50 микрометров.

В документах уровня техники описаны проблемы производства при использовании пальбоциклиба с большей площадью поверхности, особенно если он имеет форму игл.

Неожиданно было обнаружено, что, когда используют пальбоциклиб, имеющий высокую площадь поверхности и кристаллическую форму игл с распределением размера частиц $d(0,9)$ от 5 до 50 микрометров, и когда его производят в качестве гранулята, проблемы, описанные в документах уровня техники, решаются.

Фармацевтическую композицию гранулята определяют как фармацевтическую композицию, полученную посредством процесса грануляции.

Высокую площадь поверхности определяют как площадь поверхности $\geq 6 \text{ м}^2/\text{г}$, предпочтительно от 6 до $15 \text{ м}^2/\text{г}$, более предпочтительно от 6 до $10 \text{ м}^2/\text{г}$, еще более предпочтительно от 6 до $8 \text{ м}^2/\text{г}$ при определении посредством адсорбционного анализа ВЕТ с азотом.

Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции гранулята

пальбоциклиба, имеющей распределение размера частиц $d(0,9)$ от 5 до 50 микрометров, предпочтительно от 7 до 40 микрометров, более предпочтительно от 10 до 30 микрометров, еще более предпочтительно от 7 до 30 микрометров. Каждую величину нижнего предела такого диапазона можно комбинировать с любой величиной верхнего предела такого диапазона, которая не противоречит ей. В области определения размера частиц является общепризнанным и хорошо понятно, что размер частиц и/или распределение размера частиц не могут быть прямо связаны с удельной площадью поверхности частиц, поскольку любое допущение, касающееся размера частиц и как таковой площади поверхности, не учитывает конкретную текстуру поверхности, и/или конкретные контуры поверхности, и/или конкретные дефекты поверхности, и/или локализованные свойства поверхности частиц, любые и все из которых могут влиять на удельную площадь поверхности и связанные с ней свойства. На свойства поверхности и, в частности, удельную площадь поверхности может значительно влиять, например, высокоэнергетическая подача, ассоциированная с процессами механического измельчения, для уменьшения размера частиц. Например, высокоэнергетическая подача может вызывать разрушение кристаллической решетки на поверхности частиц, и образование дефектов кристаллов может приводить к увеличению удельной площади поверхности по сравнению с частицами, имеющими меньшее распределение размеров частиц, но полученными посредством процесса контролируемой кристаллизации.

В предпочтительном варианте осуществления кристаллический пальбоциклиб по настоящему изобретению имеет кристаллы игольчатой формы в виде агломератов. Характерное электронно-микроскопическое изображение агломератов изображено на фиг. 1.

Кристалл пальбоциклиба игольчатой формы относится к остроконечному значительно удлиненному кристаллу, имеющему сходную ширину и толщину.

Агломерат определяют как совокупность прочно связанных кристаллов пальбоциклиба.

Предпочтительно кристаллический пальбоциклиб по настоящему изобретению характеризуется тем, что он является полиморфной формой А свободного основания, имеющий характеристическую порошковую рентгенодифрактограмму (XRPD), включающую отражение по углам $2\text{-}\theta$ $5,0\pm 0,2$, $7,9\pm 0,2$, $10,0\pm 0,2$, $11,5\pm 0,2$, $22,5\pm 0,2$. Типичная XRPD полиморфной формы А свободного основания представлена на фиг. 2. Соответствующие данные приведены в таблице 1.

Таблица 1

Угол	Величина d	Интенсивность, %
2-$\theta$$^{\circ}\pm 0,2$	Ангстрем	%
5,03	17,56	37,8
7,95	11,11	25,7
10,07	8,78	75,7

11,49	7,69	53,6
14,01	6,32	17,3
15,08	5,87	11,6
15,93	5,56	22,2
17,07	5,19	61,0
17,46	5,08	15,8
18,67	4,75	39,6
19,66	4,51	54,8
20,15	4,40	19,8
21,11	4,21	21,8
21,86	4,06	16,7
22,45	3,96	100,0
22,97	3,87	36,6
23,69	3,75	13,5
28,51	3,13	16,5
28,83	3,09	13,0
30,15	2,96	12,0

Пальбоциклиб по настоящему изобретению имеет высокую площадь поверхности и малый размер частиц. Эти характеристики могут обеспечивать составы с высокой растворимостью, которые могут не быть биоэквивалентными выпускаемому в продажу продукту. Эта проблема может быть решена добавлением в композицию одного или нескольких модулирующих растворение средств.

Модулирующие растворение средства по настоящему изобретению представляют собой фармацевтически приемлемые эксципиенты, способные модулировать скорость растворения лекарственного средства в кислых условиях, в частности, при pH 2.

Модулирующие растворение средства по настоящему изобретению представляют собой:

- Разрыхлители, которые можно добавлять в фармацевтическую композицию гранулята для способствования распаду таблетки или капсулы на фрагменты меньшего размера в водной среде, тем самым повышая доступную площадь поверхности и обеспечивая более быстрое высвобождение активного фармацевтического ингредиента. Для замедления профиля растворения количество разрыхлителя, используемого в композиции, составляет от 2 до 4%, более предпочтительно от 2,5 до 3,5%, еще более предпочтительно 3% по массе в расчете на общую массу композиции. Подходящие примеры разрыхлителей для применения в соответствии с настоящим изобретением включают кросповидон, натрия крахмала гликолят, кроскармеллозу натрий и смеси любых из вышеуказанных. Предпочтительным разрыхлителем является натрия крахмала

гликолят. Разрыхлители можно добавлять в качестве внутригранульного или внегранульного эксципиента. Дезинтеграция происходит в результате быстрого поглощения воды с последующим быстрым и значительным набуханием. При добавлении в качестве внутригранульного эксципиента разрыхлитель помогает разрушить гранулы, в то время как при добавлении в качестве внегранульного эксципиента он помогает таблетке или капсуле дезинтегрироваться. В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения разрыхлитель добавляют внегранульным и внутригранульным образом. В более предпочтительном варианте осуществления 40-70% общей массы разрыхлителя в композиции добавляют внутригранульным образом и 30-60% добавляют внегранульным. Еще более предпочтительно, 50-60% общей массы разрыхлителя в композиции добавляют внутригранульным образом и 40-50% внегранульным.

- Связующие вещества, которые удерживают эксципиенты, которые присутствуют в таблетке или капсуле, вместе. Связующие вещества обеспечивают получение таблеток, капсул и гранул, имеющих желаемую или требуемую механическую прочность. Связующие вещества, которые пригодны для применения в соответствии с настоящим изобретением, включают коповидон, повидон, гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу и натрий карбоксилметилцеллюлозу. Предпочтительные связующие вещества представляют собой связующие вещества, имеющие вязкость 250 мПа.с или менее для 10% водного раствора при 25°C, еще более предпочтительными являются связующие вещества, имеющие вязкость 250 мПа.с или менее для 10% водного раствора при 25°C. Наиболее предпочтительным связующим веществом является коповидон. Связующие вещества предпочтительно используют в количестве 3-10% по массе в расчете на общую массу композиции, более предпочтительно в количестве 4-8%, и наиболее предпочтительно в количестве 6-8%.

- Комбинацию одного или нескольких связующих веществ и одного или нескольких разрыхлителей.

Помимо связующих веществ и разрыхлителей один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов для применения в соответствии с настоящим изобретением могут быть выбраны, например, из разбавителей, смазывающих веществ и веществ, способствующих скольжению.

Разбавители представляют собой наполнители, которые используют для увеличения суммарного объема фармацевтической композиции гранулята. Главным образом, путем комбинирования разбавителя с активным фармацевтическим ингредиентом конечному продукту придают надлежащую массу и размер для облегчения производства и обработки. Подходящие примеры разбавителей для применения в соответствии с настоящим изобретением включают крахмал, прежелатинизированный крахмал, микрокристаллическую целлюлозу, фосфат кальция, лактозу, сорбит, маннит и сахарозу. В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения в качестве разбавителей используют микрокристаллическую целлюлозу и/или лактозу.

В предпочтительном варианте осуществления состав содержит аргинина

гидрохлорид, который действует в качестве средства, улавливающего муравьиную кислоту, снижающего уровень примесей в результате реакции Майяра путем взаимодействия между пальбоциклибом и редуцирующими сахарами, содержащимися в эксципиентах.

Фармацевтическая композиция гранулята по изобретению предпочтительно содержит:

а) по меньшей мере один разбавитель в количестве от 40% до 80% по массе в расчете на общую массу композиции;

б) по меньшей мере одно связующее вещество в количестве от 3% до 10% по массе в расчете на общую массу композиции;

с) по меньшей мере один разрыхлитель в количестве от 2 до 4% в расчете на общую массу композиции.

Фармацевтическая композиция гранулята по изобретению также может содержать смазывающее вещество. Смазывающие вещества, как правило, используют для снижения трения скольжения. В частности, для снижения трения на между поверхностями таблеток или капсул. Подходящие смазывающие вещества для применения в соответствии с настоящим изобретением включают стеарат магния, стеарат кальция, стеариновую кислоту, глицерилбегенат гидрогенизированное растительное масло и глицерин фумарат.

Фармацевтическая композиция гранулята по изобретению также может содержать вещество, способствующее скольжению. Вещества, способствующие скольжению, повышают текучесть продукта путем снижения трения между частицами. Подходящим примером является коллоидный диоксид кремния.

Смазывающие вещества и вещества, способствующие скольжению, предпочтительно используют в общем количестве от 0,05% до 5% по массе в расчете на общую массу композиции.

В предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая композиция гранулята по настоящему изобретению содержит следующие ингредиенты в расчете на массу композиции:

а) терапевтически эффективная доза пальбоциклиба, где кристаллы пальбоциклиба представляют собой иглы с площадью поверхности от 6 до 15 м²/г и распределением размера частиц d(0,9) от 5 до 50 микрометров в количестве от 25% до 35% по массе;

б) микрокристаллическая целлюлоза, или прежелатинизированный крахмал, или их смесь в количестве от 30% до 50% по массе;

с) Лактоза в количестве от 10% до 30% по массе;

д) Натрия крахмала гликолят в количестве от 2% до 4% по массе;

е) Коповидон в количестве от 3% до 10% по массе; и

ф) Смазывающее вещество и вещество, способствующее скольжению, в количестве от 0,05% до 5% по массе.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения терапевтически эффективная доза пальбоциклиба составляет 75 мг, 100 мг или 125 мг.

Фармацевтически приемлемые эксципиенты для применения в соответствии с настоящим изобретением можно использовать внутригранульным образом, внегранульным образом или и тем, и другим.

Фармацевтические композиции, описанные в настоящем описании, можно получать с использованием общепринятых способов и оборудования, хорошо известного в данной области.

Фармацевтическую композицию по настоящему изобретению можно получать посредством влажного или сухого гранулирования, предпочтительным является сухое гранулирование.

Кроме того, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции гранулята, как описано в настоящем описании выше, полученной способом сухого гранулирования, причем этот способ включает:

1. Смешение пальбоциклиба, где кристаллы пальбоциклиба представляют собой иглы с площадью поверхности от 6 и 15 м²/г и распределением размера частиц d(0,9) от 5 до 50 микрометров, и одного или нескольких фармацевтически приемлемых эксципиентов с образованием смеси, необязательно с добавлением модулирующего растворение средства, такого как разрыхлитель, в количестве от 2% до 4% по массе в расчете на общую массу композиции, связующего вещества или их комбинации;

2. Сухое гранулирование полученной смеси;

3. Помол смеси через сито с размером ячеек от 1 до 3 мм;

4. Дополнительное смешение полученного гранулята с одним или несколькими дополнительными фармацевтически приемлемыми эксципиентами с получением дополнительной смеси;

5. Смазывание смеси;

6. Необязательно инкапсулирование смеси.

Кроме того, настоящее изобретение относится к грануляту, пригодному для получения фармацевтической композиции гранулята, как описано в настоящем описании выше, полученного способом сухого гранулирования, причем этот способ включает:

1. Смешение пальбоциклиба, где кристаллы пальбоциклиба представляют собой иглы с площадью поверхности от 6 до 15 м²/г и распределением размера частиц d(0,9) от 5 до 50, и одного или нескольких фармацевтически приемлемых эксципиентов с получением смеси, предпочтительно с использованием модулирующего растворение средства, такого как разрыхлитель, в количестве от 2% до 4% по массе в расчете на общую массу композиции, связующего вещества или их комбинации;

2. Сухое гранулирование полученной смеси.

Распределение размера частиц (PSD) гранул, полученных после процесса сухого гранулирования и помола, может влиять на профиль растворения. Для уменьшения скорости растворения требуется определенное количество грубых гранул. Можно использовать различные способы помола, например, молотковую мельницу (такую как мельница Fitz) или мельницу с вращающейся лопастью (такую как BTS). Молотковая

мельница является предпочтительной с точки зрения производства, поскольку она обеспечивает более эффективный процесс. Используют размер сита от 1 до 3 мм. Предпочтительно используют размер сита 2 мм. Сито может иметь отверстия сита с неровной поверхностью или без нее.

Более 30% общего количества гранул по настоящему изобретению, предпочтительно от 35 до 50%, имеют распределение размера частиц (PSD) > 250 мкм.

PSD(%) > 250 мкм определяют как процент от общего количества гранул, который остался на сите калибра 250 мкм.

Фармацевтические композиции гранулята по настоящему изобретению могут быть составлены в качестве капсулы или таблетки. Предпочтительными являются капсулы.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению предпочтительно упакована в материал блистерной упаковки. Особенно предпочтительный материал блистерной упаковки для применения в соответствии с настоящим изобретением представляет собой блистерные упаковки холодового формования. В блистерных упаковках холодового формования, также известных как алюминий/алюминиевые блистерные упаковки, используется алюминиевая пленка, полученная посредством холодового формования, и мембранный материал из алюминиевой фольги. Использование алюминия обеспечивает практически полный барьер против влаги, обеспечивая более длительный срок хранения продукта. Таким образом, предотвращается возможная реакция Майяра. Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению является стабильной. После хранения в течение 6 месяцев при 40°C/75% RH общее количество примесей все еще является низким.

Фармацевтическую композицию в соответствии с настоящим изобретением можно применять в качестве лекарственного средства. Фармацевтическую композицию, как правило, можно применять для лечения рака молочной железы.

Настоящее изобретение иллюстрируется следующими примерами.

Примеры

Распределение размера частиц смеси определяют путем механического встряхивания (способ сухого просеивания) на основе Ph.Eur.monograph 2.9.38. Каждое сито для тестирования (от 45 до 710 мкм) тарируют и исследуемый образец помещают на верхнее сито (с наибольшим размером ячеек). Стопку сит встряхивают в течение 10 минут с использованием аналитического просеивающего устройства Restch AS 200 Digit. Наконец, каждое сито повторно взвешивают для определения массы материала, оставшейся на каждом из них и в емкости для сбора.

SEM проводили в стандартных условиях.

Полную порошковую рентгенодифракцию (XRPD) в соответствии с фиг.2 определяли с использованием дифрактометра Bruker-AXS D8 Vario с геометрией $\Theta/2\Theta$ (режим отражения), оборудованного детектором Lynxeye и использующего следующие условия измерения:

Начальный угол (2Θ): 2,0°

Конечный угол (2Θ): $35,0^\circ$

Ширина шага сканирования: $0,02^\circ$

Время шага сканирования: 0,2-2,0 секунды

Тип радиации: Cu

Ширина длины облучающей волны: $1,5406\text{\AA}$ ($K\alpha_1$), с использованием первичного монохроматора

Выходная щель: 6,0 мм

Фокусная щель: 0,2 мм

Щель расходимости: переменная (V20)

Распределение размера частиц (PSD) определяют с использованием анализатора дифракции LASER Malvern Mastersizer 2000, который работает в диапазоне размеров от 0,02 мкм до 2000 мкм. Влажную дисперсию получают из образца сухого порошка и добавляют в диспергирующий модуль. Полученные исходные данные преобразуются посредством программного обеспечения в PSD с использованием теории Ми. Этот способ основан на Ph. Eur. Method 2.9.31 и USP <429>.

Удельную площадь поверхности (SSA) оценивают с использованием Quantachrome NOVA touch 2LX. В качестве газа для проведения измерений используют N_2 и для оценки SSA используют способ BET. Для измерения использовали следующие установки:

Адсорбат: Азот

Ячейка для образца: 9-мм ячейка с большой ампулой, длинная; измерение проводят с использованием соответствующего прокладочного стержня

Масса образца*: приблизительно 3/4 ампулы ячейки

Условия дегазирования: 960 мин при 30°C в вакууме (снижение на $10^\circ\text{C}/\text{мин}$)

Измеренные точки изотермы: 11 равноудаленных точек в диапазоне 0,05-0,30 p/p_0 **

Точки, анализируемые с использованием BET: 7 равноудаленных точек из целого диапазона 0,05-0,20 p/p_0

Использование модели сокращения объема данных для адсорбата: Да (N_2)

Температурная задержка бани: по меньшей мере 600 с

Опция P_0 : непрерывная (измерение каждые 30 минут)

Режим объема пустот: Измерение с гелием

Время уравнивания: 160 с

Завершение уравнивания: 2400 с

Толерантность: 0,05

* Используемое количество образца зависит от его SSA и других физических параметров. Реальная площадь поверхности образца в ячейке для измерения должна составлять от $1\text{ м}^2/\text{г}$ до $20\text{ м}^2/\text{г}$.

** Можно измерять точки выше или ниже этого диапазона.

Пример 1: Получение свободного основания пальбоциклиба

3,4 кг пальбоциклиба смешивали с 3,68 кг воды для получения суспензии. Смесь

смешивали с 17 кг воды и к смеси добавляли 0,86 кг HCl (35-39%, масс./масс.).

Смесь нагревали при 40°C, растворяли пальбоциклиб и pH раствора доводили с использованием HCl до 3-4. После этого раствор пальбоциклиба.HCl фильтровали.

Водный раствор NaOH получали с 0,37 кг NaOH, растворенного в 5 кг воды. Этот раствор добавляли к раствору пальбоциклиба.HCl в течение 60-80 мин до конечного pH 11-12,5. Из смеси преципитировало желтое твердое вещество свободного основания пальбоциклиба.

Выделенное твердое вещество выделяли путем фильтрации и промывали 9,1 кг воды и 2,5 кг ацетона. Полученное твердое вещество сушили на фильтре в течение по меньшей мере 12 часов. Затем твердое вещество сушили при комнатной температуре в течение по меньшей мере 10 часов. Твердое вещество измельчали через сито с размером ячеек 0,8 мм. Измельченный продукт сушили при 28-30°C в течение по меньшей мере 4 часов.

Получали пальбоциклиб с площадью поверхности 6,9 м²/г, игольчатой морфологией и D90 11,5 мкм.

Пример 2: Состав пальбоциклиба 125 мг.

Компонент	125 мг	%
Пальбоциклиб (SBL)	125,000	27,78%
Микрокристаллическая целлюлоза (Vivapur 102)	95,917	41,3%
Моногидрат лактозы (Supertab 11SD)	70,458	15,66%
Натрия крахмала гликолят (Glicolis)	6,750	3%
Co-PVP (Plasdone s-630)	36,000	8,00%
Коллоидный диоксид кремния (Aerosil 200VV Pharma)	10,125	2,3%
Стеарат магния (Ligamed MF-2-V)	4,500	2,00%

Пример 3: Способ производства фармацевтических композиций в соответствии с настоящим изобретением представлен на фиг.4.

Пример 4 Сравнение фармацевтической композиции гранулята по настоящему изобретению с Ibigrance®

Состав, полученный согласно примеру 3, является биологически эквивалентным коммерческому продукту Ibigrance® при определении с 900 мл HCl 0,1 N с использованием устройства USP II при 50 об/мин, как показано на фиг.3.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция гранулята, содержащая терапевтически эффективную дозу кристаллического пальбоциклиба и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов, где кристаллы пальбоциклиба представляют собой иглы с площадью поверхности от 6 до 15 м²/г и распределением размера частиц d(0,9) от 5 до 50 микрометров.

2. Фармацевтическая композиция гранулята по п.1, имеющая одно или несколько средств, модулирующих растворение.

3. Фармацевтическая композиция гранулята по п.2, где средство, модулирующее растворение, представляет собой разрыхлитель в количестве от 2% до 4% по массе в расчете на общую массу композиции, связующее вещество или их комбинацию.

4. Фармацевтическая композиция гранулята по п.3, где разрыхлитель добавляют внутригранульным или внегранульным образом.

5. Фармацевтическая композиция гранулята по п.3 или 4, где разрыхлитель представляет собой натрия крахмала гликолят.

6. Фармацевтическая композиция гранулята по п.3, где связующее вещество имеет вязкость 250 мПа с или менее для 10% водного раствора при 25°C.

7. Фармацевтическая композиция гранулята по п.6, где связующее вещество представляет собой коповидон или гидроксипропилметилцеллюлозу.

8. Фармацевтическая композиция гранулята по любому из п.п. 3, 6 или 7, где количество связующего вещества находится в диапазоне 3-10% по массе в расчете на общую массу композиции.

9. Фармацевтическая композиция гранулята по любому из п.п. 1-8, где композиция дополнительно содержит 40-80% разбавителей по массе в расчете на общую массу композиции.

10. Фармацевтическая композиция гранулята по любому из п.п. 1-9, содержащая в расчете на общую массу композиции:

а) терапевтически эффективную дозу пальбоциклиба в количестве от 25% до 35% по массе;

б) микрокристаллическую целлюлозу, или прежелатинизированный крахмал, или их смесь в количестве от 30% до 50% по массе;

с) лактозу в количестве от 12% до 30% по массе;

д) натрия крахмала гликолят в количестве от 2 до 4% по массе;

е) коповидон в количестве от 3% до 10% по массе; и

ф) смазывающее вещество и вещество, способствующее скольжению, в количестве от 0,05% до 5% по массе.

11. Гранулят, пригодный для получения фармацевтической композиции по любому из п.п. 1-10, полученный способом сухого гранулирования, где способ включает:

а) смешение пальбоциклиба, где кристаллы пальбоциклиба представляют собой иглы с площадью поверхности от 6 до 15 м²/г и распределением размера частиц d(0,9) от 5

до 50 микрон, и одного или нескольких фармацевтически приемлемых эксципиентов с получением смеси, и

б) сухое гранулирование полученной смеси.

12. Гранулят по п.11, где распределение размера частиц гранул $PSD > 250$ мкм составляет от 35 до 50%.

13. Гранулят по п.11 или 12, где размера гранул достигают с использованием молотковой мельницы.

14. Фармацевтическая композиция гранулята по любому из п.п. 1-10, полученная способом сухого гранулирования, который включает:

а) смешение пальбоциклиба, имеющего подобные иглам основные частицы с площадью поверхности от 6 до 15 м²/г и распределением размера частиц $d(0,9)$ от 5 до 50 микрон и одного или нескольких фармацевтически приемлемых эксципиентов с получением смеси;

б) сухое гранулирование полученной смеси;

с) измельчение смеси предпочтительно с использованием сита с размером ячеек от 1 мм до 3 мм;

д) дальнейшее перемешивание полученного гранулята с одним или несколькими дополнительными фармацевтически приемлемыми эксципиентами с получением другой смеси;

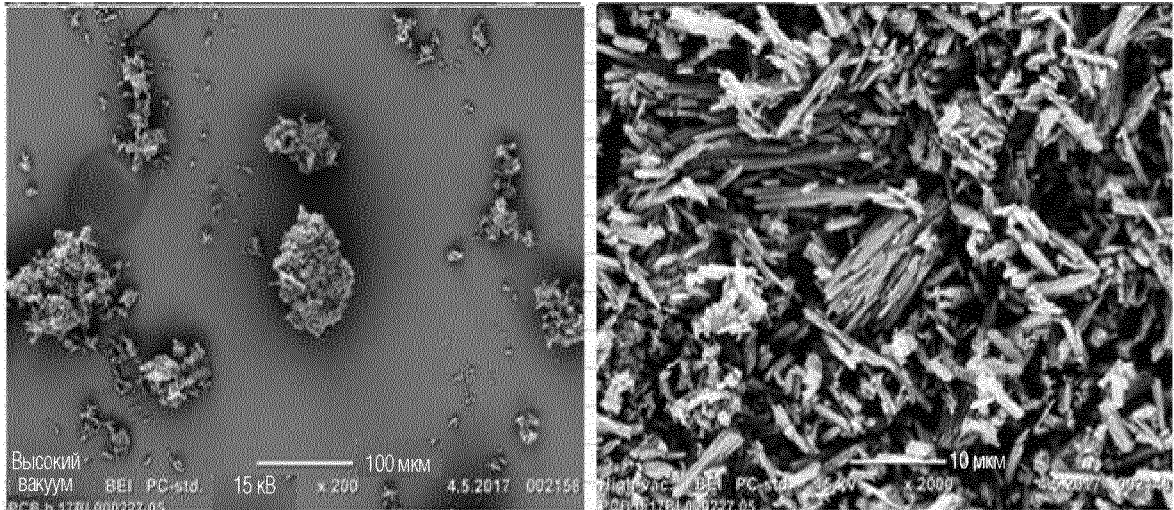
е) смазывание смеси;

ф) необязательно инкапсулирование смеси.

15. Фармацевтическая композиция по любому из предшествующих п.п., которая представляет собой капсулу.

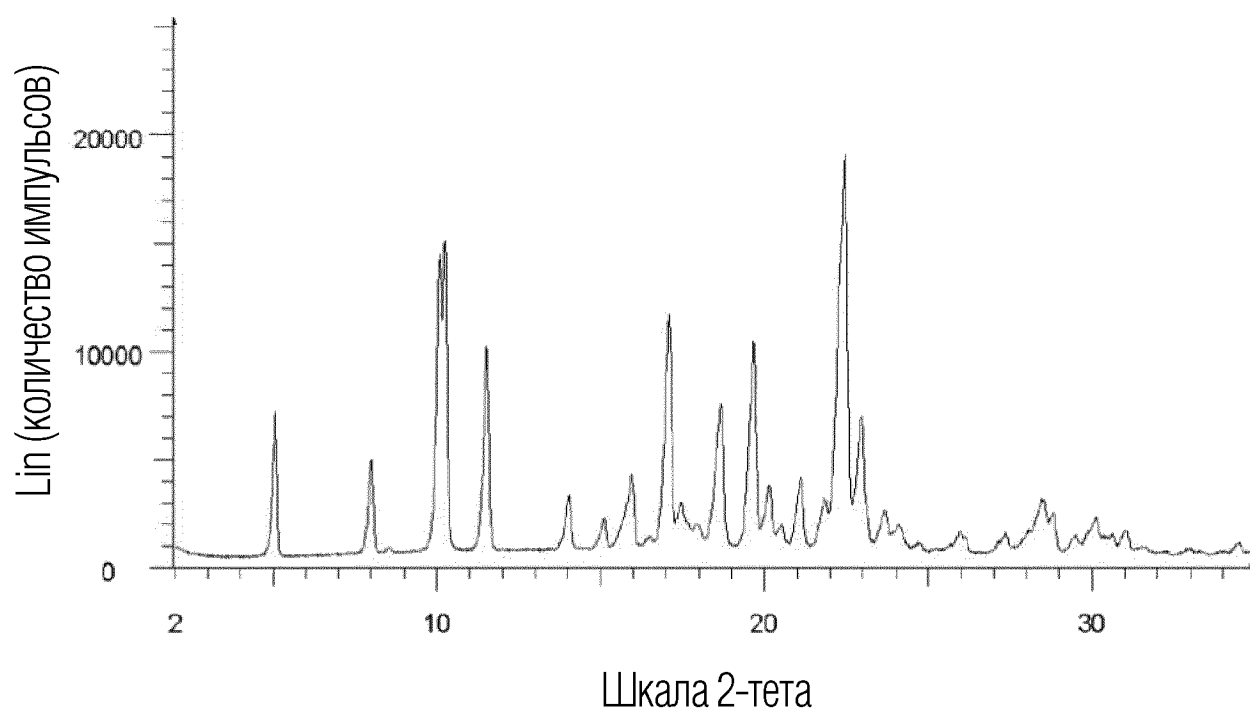
1/4

ФИГ. 1

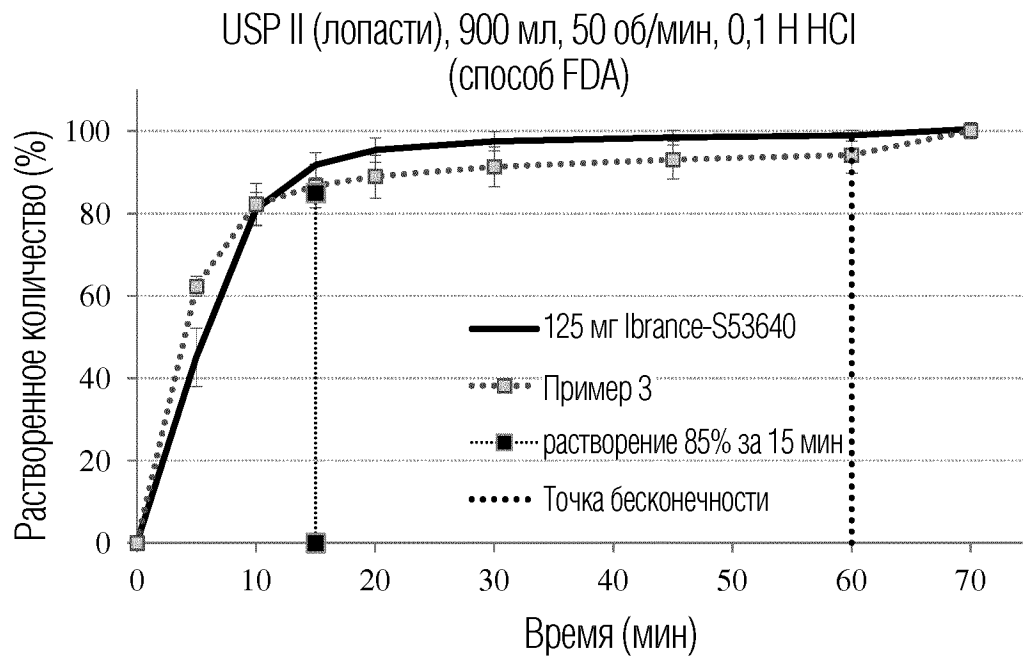


ФИГ. 2

XRPD Формы А



ФИГ. 3



ФИГ. 4

