

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202192829 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.11.28(51) Int. Cl. C07D 215/54 (2006.01)
A61K 31/4706 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)(22) Дата подачи заявки
2021.11.12

(54) ГИДРАТИРОВАННАЯ АМОРФНАЯ ФОРМА 4-(2,4-ДИХЛОР-5-МЕТОКСИАНИЛИНО)-6-МЕТОКСИ-7-[3-(4-МЕТИЛПИПЕРАЗИН-1-ИЛ)ПРОПОКСИ]ХИНОЛИН-3-КАРБОНИТРИЛА (ВАРИАНТЫ), СПОСОБ ЕЁ ПОЛУЧЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

(96) 2021000118 (RU) 2021.11.12
(71) Заявитель:
ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ
ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ
"АКСЕЛЬФАРМ" (RU)

(72) Изобретатель:
Иванов Андрей Сергеевич, Скорняков
Юрий Владимирович, Торчинов
Георгий Юрьевич (RU)

(74) Представитель:
Иванов А.С. (RU)

(57) Изобретение относится к гидратированной (стабилизированной водой) аморфной форме 4-(2,4-дихлор-5-метоксианилино)-6-метокси-7-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]хинолин-3-карбонитрила (международное запатентованное название - бозутиниб, бозутиниб), способу её получения и применению в фармацевтических композициях, которые могут быть использованы для лечения онкологических заболеваний. Техническим результатом является создание новой аморфной формы бозутиниба, обладающей улучшенными показателями гигроскопичности и стабильности, более высокой биологической доступностью и терапевтической эффективностью по сравнению с известной безводной аморфной формой. Гидратированная аморфная форма бозутиниба содержит от 3,06 до 3,75% воды и характеризуется следующими термическими эффектами в условиях дифференциальной сканирующей калориметрии при скорости нагрева 10 град./мин: 66,85±5°C (эндо), 228,74±5°C (экзо). Способ получения гидратированной аморфной формы бозутиниба характеризуется тем, что используемый в качестве сырья кристаллический бозутиниба моногидрат просеивают, высушивают до постоянной массы при нагревании в вакууме, механически измельчают и кондиционируют при относительной влажности 72,5% и температуре 20°C в течение 48 ч.

A1

202192829

202192829

A1

Описание изобретения

ГИДРАТИРОВАННАЯ АМОРФНАЯ ФОРМА 4-(2,4-ДИХЛОР-5-МЕТОКСИАНИЛИНО)-6-МЕТОКСИ-7-[3-(4-МЕТИЛПИПЕРАЗИН-1-ИЛ)ПРОПОКСИ]ХИНОЛИН-3-КАРБОНИТРИЛА (ВАРИАНТЫ), СПОСОБ ЕЁ ПОЛУЧЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение относится к гидратированной (стабилизированной водой) аморфной форме 4-(2,4-дихлор-5-метоксианилино)-6-метокси-7-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]хинолин-3-карбонитрила (международное запатентованное название – бозутиниб, босутиниб) и её применению в фармацевтических композициях, которые могут быть использованы для лечения онкологических заболеваний.

Сведения о предшествующем уровне техники

В фармацевтической отрасли твердые вещества могут использоваться как в кристаллическом, так и в аморфном состоянии. Аморфные материалы отличаются от кристаллических отсутствием дальнего порядка взаимного расположения молекул, а также четко определенной молекулярной конформации. Некоторые вещества в аморфной форме склонны к спонтанной кристаллизации, другие же имеют тенденцию находиться только в аморфной форме.

Поскольку в разных твердых структурах присутствуют меж- и внутримолекулярные взаимодействия, кристаллографически различные формы отличаются уровнем свободной энергии, и, следовательно, своими свойствами. У разных форм одного и того же химического соединения имеются различия в термодинамических свойствах, таких как растворимость, свободная энергия, температура плавления, кинетических свойствах, таких как скорость растворения и стабильность, а также механических свойствах.

Обычно наиболее стабильная форма является предпочтительной при производстве лекарственных средств, так как это позволяет избежать фазовых превращений. Недостатком стабильной формы является то, что она обычно имеет меньшую растворимость, что в случае лекарственных средств, может означать меньшую биологическую доступность. Таким образом, обнаружение новых аморфных форм лекарственных соединений, обладающих улучшенными фармакологическими, физико-химическими и технологическими свойствами, является актуальной задачей современной науки, а создание таких форм представляет собой важное техническое достижение.

Для характеристики аморфных форм наиболее часто применяются следующие физические методы анализа: рентгенофазовый анализ, дифференциальная сканирующая калориметрия, инфракрасная спектроскопия, рамановская спектроскопия, терагерцовая спектроскопия, спектроскопия твердофазного ядерного магнитного резонанса и другие. Первые четыре метода используются наиболее часто, так как соответствующее аналитическое оборудование наиболее доступно. Спектральные свойства кристаллических и аморфных форм органических соединений могут заметно отличаться. Например, в работе [Mol. Pharmaceutics, 2008, 56, 937-945] приведено сравнительное описание инфракрасных спектров кристаллических и аморфных форм фармацевтических субстанций целикоксиба, валдекоксиба, рофекоксиба и эторикоксиба. Эти данные демонстрируют значительные изменения отдельных сигналов в инфракрасном спектре аморфных субстанций. Изменения касаются как положения отдельных сигналов, так и их интенсивности и, в первую очередь, характерны для атомов, участвующих в образовании водородных связей.

Также известно, что свойства аморфного вещества могут зависеть от способа, которым оно было получено. Существенное отличие в физических свойствах было обнаружено для α -аморфной, β -аморфной, α -кристаллической и β -кристаллической форм азелнидипина. При помощи ИК-спектроскопии было установлено, что указанные кристаллические и аморфные формы отличаются характером и прочностью водородных связей [Shuang Du, et al. RSC Adv., 2018, 8, 32756-32764]. В другом исследовании было показано, что аморфный симвастатин, полученный методом криоизмельчения, обладает более низкой стабильностью, чем аморфный симвастатин, приготовленный путём переохлаждения расплава [K. A. Graeser, C. J. Strachan, J. E. Patterson, K. C. Gordon and T. Rades, Physicochemical properties and stability of two differently prepared amorphous forms of simvastatin, Cryst. Growth Des. 8, 2008, 128–135].

Таким образом, для описания разных аморфных форм химических соединений возможно использовать как признаки, относящиеся непосредственно к веществу (например, спектральные и термодинамические свойства), так и признаки способа их получения, включающие последовательность технологических стадий и режимов их проведения.

Настоящее изобретение относится к новой, неизвестной ранее аморфной форме известного соединения «бозутиниб».

Бозутиниб относится к классу ингибиторов киназ. Он ингибирует патологическую киназу Bcr-Abl, обуславливающую развитие хронического миелолейкоза (ХМЛ). Было показано, что бозутиниб связывается с киназным доменом Bcr-Abl, а также является

ингибитором киназ семейства Src, Lyn и Hck. Кроме того, бозутиниб обладает минимальной ингибирующей активностью в отношении рецепторов PDGF и c-KIT.

В исследованиях *in vitro* и *in vivo* было показано, что бозутиниб в организме человека подвергается метаболизму в печени. После однократного и многократного приема бозутиниба в дозах 400 и 500 мг у человека основным циркулирующим метаболитом являлись оксидехлорированный (M2) и N-деметилованный (M5) бозутиниб; в меньших количествах присутствовал бозутиниба N-оксид (M6). Основным путь выведения – через кишечник (91,3% от введенной дозы), 3,29% от введенной дозы выводится через почки. [Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Бозулиф, таблетки, покрытые плёночной оболочкой ЛП-002711-141114, далее ИМП «Бозулиф»].

Известно противоопухолевое средство из семейства ингибиторов киназ «Бозулиф», выпускаемое в форме таблеток покрытых пленочной оболочкой. Согласно ИМП «Бозулиф», препарат показан для лечения миелолейкоза с положительной филаделфийской хромосомой (ХМЛ Ph+), в хронической фазе, фазе акселерации или бластном кризе при непереносимости или неэффективности предшествующей терапии иматинибом, нилотинибом и дазатинибом.

В международной публикации WO2017029584 A1 (опубл. 23.02.2017 г., МПК: C07D 215/54, A61K 31/4706, A61K 9/10) описана аморфная форма бозутиниба, способ её получения, фармацевтическая композиция, содержащая эту форму, а также применение для лечения онкологических заболеваний. Аморфная форма бозутиниба охарактеризована при помощи данных порошковой рентгеновской дифракции и дифференциальной сканирующей калориметрии. На дифрактограмме наблюдается широкое гало, характерное для аморфного состояния вещества. На термограмме ДСК присутствует широкий эндотермический пик с экстремумом при 79,9 °С (начало пика – при 46,87 °С). Способ получения аморфного бозутиниба заключается в том, что 7-(3-хлоропропокси)-4-((2,4-дихлоро-5-метоксифенил)амино)-6-метоксихинолин-3-карбонитрил обрабатывают N-метилпиперазином в присутствии триэтиламина и диметилсульфоксида при температуре 105 -110 °С. Перемешивают полученный продукт с водой, апротонным растворителем и кислотой, затем разделяют водный и органический слои. Из водного слоя при помощи основания высаживают продукт и выделяют аморфный бозутиниб. В качестве апротонного растворителя может выступать этилацетат, метилацетат, либо пропилацетат. В качестве кислоты используют концентрированную соляную кислоту, а в качестве основания - бикарбонат натрия. Фармацевтическую композицию на основе аморфного

бозутиниба получают путем смешивания субстанции и фармацевтически приемлемых наполнителей.

Известно множество кристаллических гидратов бозутиниба: два различных моногидрата (с орторомбической и триклинной сингонией), дигидрат, гексагидрат и гептагидрат. Также известны многочисленные сольваты бозутиниба и безводная кристаллическая форма, которая может быть получена кристаллизацией аморфного бозутиниба в безводной среде. Для большинства кристаллогидратов бозутиниба высушивание при повышенной температуре приводит к аморфизации (уменьшению кристалличности) вещества. Также отмечается, что аморфная форма бозутиниба способна переходить в термодинамически наиболее стабильный кристаллический моногидрат (орторомбический) при повышенной температуре и относительной влажности $\geq 75\%$ [E. Tieger et al. CrystEngComm, 2016, 18, 9260-9274]. Таблица 14 того же источника содержит условия, при которых аморфная форма бозутиниба стабильна при различных значениях температуры и относительной влажности. Так, при 25 °C и относительной влажности 75% аморфная форма сохраняет стабильность (не кристаллизуется). Следует отметить, что аморфные гидраты бозутиниба из литературы не известны.

Международная публикация WO 2015123758 A1 (опубл. 27.08.2015 г., МПК: C07D215/54, A61K31/4706, A61K9/10) описывает аморфную форму бозутиниба, кристаллические формы сольватов бозутиниба с ацетонитрилом, метанолом и пропиленгликолем, твердые дисперсии с содержанием заявленных форм, а также способы получения и применение в фармацевтической композиции. Аморфная форма бозутиниба охарактеризована при помощи рентгенофазового анализа и дифференциальной сканирующей калориметрии. На дифрактограмме наблюдается широкое гало, а на термограмме ДСК – экзотермический пик с пиком при температуре 255 °C. В общем виде процесс получения аморфной формы заключается в следующем: бозутиниб растворяют в подходящем растворителе и из полученного раствора подходящим способом выделяют аморфную фазу. В качестве конкретного примера приведен следующий способ. Сольват бозутиниба с метанолом растворяют в ацетоне, далее полученную суспензию нагревают до 30-35 °C. Аморфный бозутиниб получают при помощи распылительной сушки в вакууме при температуре 60 °C. Аморфный бозутиниб используют в получении фармацевтических композиций, а также твердых дисперсии с коповидоном, повидоном и аморфным алюмометасиликатом магния (Neusilin™). Получение твердой дисперсии включает следующие стадии: приготовление раствора либо суспензии бозутиниба в подходящем растворителе, удаление данного растворителя и добавление анти-растворителя, выделение твердой дисперсии аморфного бозутиниба в комбинации с

одним или более фармацевтически приемлемым наполнителем. В патентной заявке отмечается, что готовые лекарственные формы на основе аморфного бозутиниба включают в себя твердые пероральные формы, такие как порошки, гранулы, таблетки, капсулы. Композиции могут быть получены подходящим способом: смешивание, сухое гранулирование, влажное гранулирование. Полученные твердые формы являются стабильными, воспроизводимыми, обладают улучшенными характеристиками растворимости и растворения, позволяющими увеличить биодоступность бозутиниба, который плохо растворяется в воде.

В международной патентной заявке WO2015149727 A1 (опубл. 08.10.2015 г., МПК: C07D 215/54) раскрываются различные кристаллические, а также аморфная формы бозутиниба. Аморфная форма охарактеризована при помощи данных порошковой рентгеновской дифракции, термограмм дифференциальной сканирующей калориметрии, рамановских спектров. На дифрактограмме рентгенофазового анализа наблюдается широкое гало. В спектре рамановской спектроскопии присутствуют характерные сигналы при 2944, 2215, 1619, 1593, 1502, 1464, 1402, 1327, 1219, 738 cm^{-1} . Плавление аморфного бозутиниба наблюдалось в диапазоне температур 108-118 °C. В вышеуказанной патентной заявке описаны способы получения аморфной формы бозутиниба, включающие в себя растворение вещества в растворителе при нагревании и удаление последнего под вакуумом. В качестве примера подходящих растворителей указаны: хлористый метилен, изопропанол, тетрагидрофуран и толуол.

Низкая растворимость бозутиниба в физиологических средах в сочетании с его низкой способностью проникать через биологические мембраны, позволяет отнести данное вещество к четвертому классу согласно биофармацевтической классификации [Zh. O'Brien, M.F. Moghaddam, "A Systematic Analysis of Physicochemical and ADME Properties of All Small Molecule Kinase Inhibitors Approved by US FDA from January 2001 to October 2015". *Curr. Med. Chem.*, 2017 24 (29), 3159–3184]. Возможным решением проблемы низкой растворимости, и как следствие, недостаточной биодоступности, могло бы стать применение бозутиниба в аморфной форме. Общеизвестно, что аморфные лекарственные субстанции способны обладать улучшенными характеристиками кинетики растворения и растворимости благодаря тому, что потеря в энергии при переходе из аморфной фазы в раствор ниже, чем для кристаллической фазы, однако для этого необходимо решить ряд задач:

1. Описанные выше известные способы получения безводного аморфного бозутиниба включают использование органических растворителей. При этом остаточное содержание этих растворителей в аморфной субстанции не

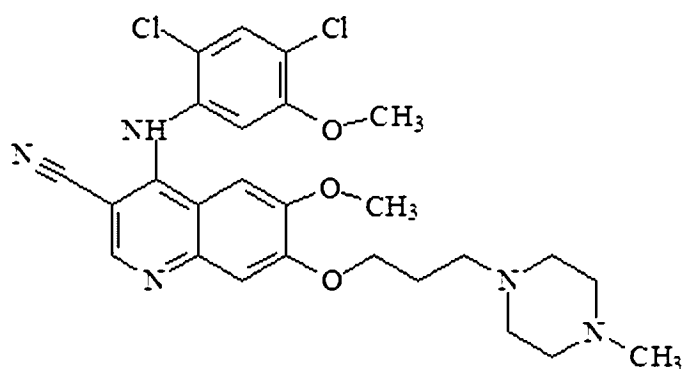
оценивалось. Требованиями ICH и государственных (региональных) фармакопей устанавливаются определенные допустимые уровни остаточного содержания органических растворителей в фармацевтических продуктах. Рекомендации ICH нормируют содержание органических растворителей в лекарственных средствах, исходя из допустимого ежедневного воздействия (PDE) или предельно допустимого остаточного содержания, выражаемого в миллионных долях (м.д.). Так, для хлористого метилена PDE=6,0 мг/сут, а предельно допустимое остаточное содержание – 600 м.д. (0,06 %); для толуола PDE=8,9 мг/сут, а предельно допустимое остаточное содержание – 890 м.д. (0,089 %).

2. Промышленное применение аморфных лекарственных субстанций требует подтверждения их стабильности в течение нормативного срока хранения. При этом, важна как фазовая стабильность (устойчивость к кристаллизации), так и химическая, которая может также уменьшаться вследствие большей внутренней энергии и более высокой молекулярной подвижности в аморфной форме.

Таким образом, настоящее изобретение направлено на решение вышеуказанных задач, а также на повышение биологической доступности и терапевтической эффективности бозутиниба, при сохранении стабильности и других параметров качества. Это достигается путём создания новой стабилизированной аморфной формы бозутиниба.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к новой, неизвестной ранее аморфной форме известного соединения «бозутиниб», которое характеризуется следующей структурной формулой:



Брутто-формулой: C₂₆H₂₉Cl₂N₅O₃

Молекулярной массой: 530,4.

Более конкретно, изобретение относится к гидратированной (стабилизированной водой) аморфной форме 4-(2,4-дихлор-5-метоксианилино)-6-метокси-7-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]хинолин-3-карбонитрила (МНН – бозутиниб), способу её

получения и применению в фармацевтических композициях, которые могут быть использованы для лечения онкологических заболеваний.

Обнаруженный нами эффект стабилизации аморфного бозутиниба водой является неожиданным и неочевидным для специалиста, поскольку известно, что вода (влага) обычно оказывает противоположный эффект, выражающийся в уменьшении температуры стеклования, увеличении молекулярной подвижности, скорости нуклеации и кристаллизации. Подобные эффекты характерны как для индивидуальных аморфных веществ, так и для твердых аморфных со-дисперсий [см. напр. S. Strydom et al. The effect of temperature and moisture on the amorphous-to-crystalline transformation of stavudine. *Int. J. Pharmaceut.*, 2009, 379, 72–81; M. Milne et al. The Stabilization of Amorphous Zopiclone in an Amorphous Solid Dispersion. *AAPS PharmSciTech*, 2015, 16 (5), 1190–1202; R. Laitinen et al. Emerging trends in the stabilization of amorphous drugs, *Int. J. Pharmaceut.*, 2013, 453 65–79].

Заявленная группа изобретений направлена, в первую очередь, на решение актуальной задачи расширения арсенала известных аморфных форм бозутиниба, которые могут быть использованы для лечения онкологических заболеваний. Данная задача решается путем создания новой, не известной ранее гидратированной аморфной формы 4-(2,4-дихлор-5-метоксианилино)-6-метокси-7-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]-хинолин-3-карбонитрила (бозутиниба), способа её получения, фармацевтической композиции на её основе и использования указанной аморфной формы в составе композиции для лечения онкологических заболеваний.

Техническим результатом заявленной группы изобретений является создание новой аморфной формы 4-(2,4-дихлор-5-метоксианилино)-6-метокси-7-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]хинолин-3-карбонитрила (бозутиниба), обладающей улучшенными показателями гигроскопичности и стабильности, более высокой биологической доступностью и терапевтической эффективностью, по сравнению с известной безводной аморфной формой. Под безводной формой подразумевается вещество, существенно свободное от воды. При этом безводная форма может содержать в себе незначительное количество воды в количестве не более 0,5 % массы.

Предлагаемая аморфная форма является слабо гигроскопичной, в то время как известная аморфная форма является умеренно гигроскопичной в соответствии с методикой определения гигроскопичности, приведённой в Европейской Фармакопее (см. Пример 9). При этом термины «слабо гигроскопичный» (slightly hygroscopic) и «умеренно гигроскопичный» (moderately hygroscopic) следует понимать в том смысле, в котором они определены в Европейской Фармакопее. При помещении образца известной безводной аморфной формы в воду наблюдалось формирование геля на поверхности образца и

слипание его частиц в плотную массу, в то время как новая гидратированная аморфная форма в тех же условиях неожиданно быстро образовывала суспензию при встряхивании.

Предлагаемые способы получения аморфной формы бозутиниба отличаются тем, что в них либо не используются органические растворители (см. примеры **2a,b**), либо применяются растворители, относящиеся к 3-ему классу токсичности (см. пример **1**).

Ближайшим аналогом (прототипом) стабилизированного аморфного бозутиниба по настоящему изобретению можно считать безводный аморфный бозутиниб, описанный в международной патентной публикации WO2015123758 A1 (см. выше), а также в родственном патенте США № 9776970 B2 (опубл. 02.03.2017 г.).

Гидратированная аморфная форма по настоящему изобретению характеризуется широким гало в спектре порошковой рентгеновской дифракции (см. Фиг. 1). Она содержит от 3,06 до 3,75 % воды и характеризуется следующим тепловыми эффектами, регистрируемыми в условиях дифференциальной сканирующей калориметрии при скорости нагрева 10 град./мин: $66,85 \pm 5$ °C (эндотермический), $228,74 \pm 5$ °C (экзотермический). Репрезентативная дифрактограмма для образца, полученного по примеру **2a**, приведена на Фиг.3. Термические эффекты, присутствующие на дифрактограмме в области более высоких температур, по-видимому, связаны с разложением вещества. Поскольку координаты экстремумов на кривой ДСК существенно зависят от конструкции прибора и условий проведения эксперимента, во всех случаях в качестве температуры фазового перехода принималась температура, соответствующая точке пересечения экстраполированной в область пика базовой линии графика с касательной к точке перегиба на левом плече кривой (T_{onset}).

В предпочтительном варианте осуществления способа получения гидратированного аморфного бозутиниба в качестве сырья используют известную кристаллическую форму I. Сырьевой моногидрат бозутиниба просеивают и высушивают до постоянной массы при нагревании в вакууме, после чего измельчают механическим способом. Измельченное и механически активированное вещество кондиционируют при относительной влажности 72,5% и температуре 20 °C в течение 48 ч.

В другом варианте осуществления способа получения гидратированного аморфного бозутиниба сырьевой бозутиниб сначала синтезируют взаимодействием 4-((5-метокси-2,4-дихлорфенил)амино)-6-метокси-7-фторхлорхинолин-3-карбонитрила с (4-метилпиперазин-1-ил)пропан-1-олом в присутствии изоамилата калия в качестве основания в среде диметилформамида с последующей водной обработкой. Полученный таким образом бозутиниб высушивают в вакууме до постоянной массы. Высушенное вещество измельчают механически, после чего безводный механически активированный

бозутиниб кондиционируют при относительной влажности 72,5% (в герметичной камере с насыщенным водным раствором хлорида натрия) и температуре 20 °С в течение 48 ч.

Таким образом, предложенные способы получения указанной аморфной формы бозутиниба отличаются тем, что в них либо совсем не используются органические растворители, либо используются растворители второго и третьего класса токсичности, причём обеспечивается их остаточное содержание ниже предельно допустимых уровней, что обеспечивает их промышленную применимость.

Более высокая стабильность гидратированной аморфной формы бозутиниба по настоящему изобретению в сравнении с известной безводной аморфной формой продемонстрирована соответствующими исследованиями (пример 6).

Проведенные нами испытания на животных достоверно показали, что гидратированная аморфная форма бозутиниба по настоящему изобретению, характеризующаяся указанными выше параметрами и полученная предложенными в настоящем изобретении способами, обладает улучшенной биологической доступностью и терапевтической эффективностью при лечении опухолевых заболеваний, по сравнению с известной безводной аморфной формой бозутиниба, описанной в патентной публикации WO2015123758. Биодоступность гидратированной аморфной формы бозутиниба составила 31-32%, тогда как для известной аморфной формы это значение составило 21% (Пример 10). Известно, что для изучения применимости лекарственного средства для лечения заболеваний не всегда возможно использовать конкретные опухолевые клетки. В таких случаях принято применять ксенотрансплантаты опухолей. В примере 11 для исследования терапевтической эффективности использовали клетки K562, относящиеся к миелогенной лейкемиейклеточной линии человека. Было показано, что средний объем опухоли в группе животных существенно уменьшался при использовании суспензии с гидратированным аморфным бозутинибом в качестве действующего вещества. Дополнительно в Таблице 8 приведены данные по выживаемости животных в данном эксперименте.

Перечень фигур чертежей и иных материалов

Для пояснения сущности технического решения к описанию приложены Фигуры 1-5.

На Фиг. 1 приведен спектр порошковой рентгеновской дифракции гидратированной аморфной формы бозутиниба по примеру 2а.

На Фиг. 2 приведен спектр порошковой рентгеновской дифракции исходной кристаллической формы бозутиниба.

На Фиг. 3 приведена термограмма ДСК гидратированной аморфной формы бозутиниба.

На Фиг. 4 приведен ^1H ЯМР спектр аморфного бозутиниба по примеру 1 (ДМСО d_6).

На Фиг. 5 приведен график сравнения терапевтической эффективности (группа 1 – гидратированная аморфная форма бозутиниба по примеру 2a, группа 2 – гидратированная аморфная форма бозутиниба по примеру 2b, группа 3 – безводная аморфная форма бозутиниба по примеру 3, группа 4 – контроль (не получала лечения).

Сведения, подтверждающие возможность осуществления изобретения

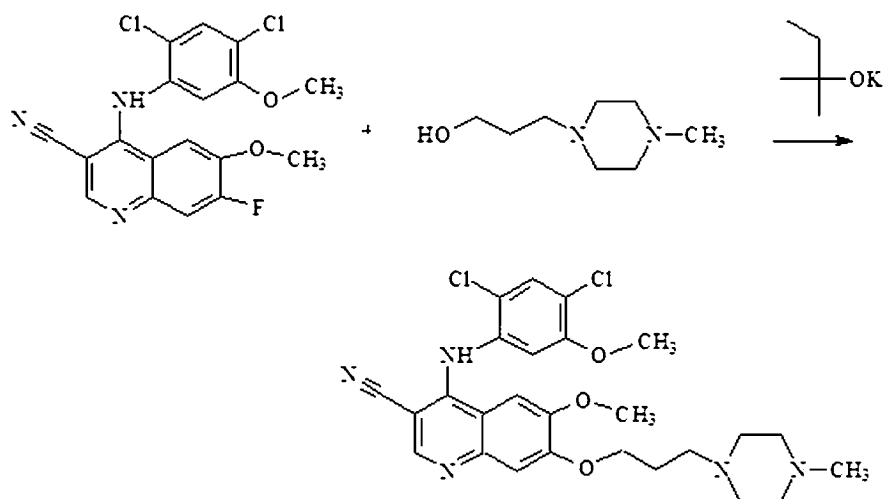
Физико-химический анализ проводился методом ядерной магнитной спектроскопии ^1H ЯМР, ИК-спектроскопии, ВЭЖХ, ГЖХ и рентгенофазовым анализом. Спектры ^1H ЯМР были зарегистрированы в насыщенном растворе в дейтерированном диметилсульфоксиде (ДМСО- d_6) на ЯМР-спектрометре высокого разрешения Bruker AVANCE 600 на рабочей частоте 600 МГц.

Рентгенофазовый анализ (РФА) проводили на дифрактометре Rigaku D/MAX-2500 (Rigaku, Япония) на $\text{CuK}\alpha$ излучении ($\lambda = 1,54056 \text{ \AA}$). Содержание воды анализировалось на автоматическом титраторе C20D, Mettler Toledo (Швейцария).

Термоаналитические исследования проводили на приборе NETZSCH DSC 204 F1. Измерительную систему калибровали согласно норме ISO 11357-1 по параметрам фазовых переходов стандартных веществ (C_6H_{12} , Hg, бензойная кислота, Ga, KNO_3 , In, Sn, Bi, CsCl, чистота 99.99%). Систематическая ошибка температурной калибровки (определена по In) составляет $0,1^\circ$. Образцы тестировали в стандартных алюминиевых ячейках ($V = 56 \text{ мм}^3$, $d = 6 \text{ мм}$), завальцованных крышкой с отверстием (отношение площади дна ячейки к площади отверстия составляло порядка 40) в потоке (40 мл/мин) азота (ВЧ) в интервале температур $20\text{--}80^\circ\text{C}$ при скорости нагревания $10^\circ/\text{мин}$.

Возможность осуществления заявленной группы изобретений иллюстрируется следующими примерами, но не ограничивается только ими.

Пример 1. Синтез 4-(2,4-дихлор-5-метоксианилино)-6-метокси-7-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]-хинолин-3-карбонитрила.



В 250 мл N,N-диметилформаида растворяли 10,00 г 4-((5-метокси-2,4-дихлорфенил)амино)-6-метокси-7-фторхлорхинолин-3-карбонитрила, 4,40 г (4-метилпиперазин-1-ил)пропан-1-ола и 3,53 г изоамилата калия. Полученную смесь перемешивали в течение 12 часов, затем к ней прибавляли 1,5 л воды и перемешивали полученную суспензию еще 30 мин. Выпавший осадок отфильтровывали на фильтре Шотта (S3), промывали 3×250 мл водой. Полученный бозутиниб высушивали в вакууме при остаточном давлении 120-70 мбар и температуре 45-50 °С до постоянной массы. Структура соединения была подтверждена данными ¹H ЯМР спектроскопии.

Пример 2а. Получение гидратированного аморфного 4-(2,4-дихлор-5-метоксианилино)-6-метокси-7-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]хинолин-3-карбонитрила.

10,0 г кристаллической формы I бозутиниба моногидрата (производства Afine Chemicals Limited, Китай) просеивали и высушивали до постоянной массы в вакууме при остаточном давлении не выше 70 мбар и температуре 45-50 °С. Сухой порошок измельчали на спирально-струйной мельнице с использованием сжатого воздуха в качестве технологического газа. Скорость подачи была 1 г/мин, давление измельчения - 5 бар, давление подающего воздуха – 6 бар. Измельченное и механически активированное вещество кондиционировали при относительной влажности 72,5% (в герметичной камере с насыщенным водным раствором хлорида натрия) и температуре 20 °С в течение 48 ч. Получали 9,20 г аморфной формы бозутиниба. Выход составил 92 %. Сохранность молекулярной структуры бозутиниба, отсутствие продуктов деградации и других органических примесей, включая значимые уровни остаточных органических растворителей, подтверждается спектром ¹H ЯМР полученного продукта.

Пример 2b. Получение гидратированного аморфного бозутиниба.

Гидратированный аморфный бозутиниб получали в тех же условиях, что и в Примере 2a, с той разницей, что в качестве сырья использовали бозутиниб, синтезированный по примеру 1, а измельчение проводили в течение 1 ч в вакуумной планетарной мельнице с использованием шариков из диоксида циркония в качестве мелющих тел. Скорость вращения диска и камеры была 450 об/мин, при этом камера меняла направление вращения каждые две минуты.

Пример 3. Получение безводного аморфного бозутиниба известным способом (международная патентная заявка WO 2015123758, пример 6).

В колбу загружали 10,0 г сольвата бозутиниба с изопропанолом (получен по примеру 3 патентной заявки WO 2015123758) и 100,0 мл ацетона, перемешивали при комнатной температуре. Полученный раствор подвергали распылительной сушке в вакууме при температуре 60 - 65 °С. Полученный аморфный бозутиниб промывали водой на мелкопористом фильтре Шотта и высушивали в вакууме при температуре 40 °С до постоянной массы. Получали 8,82 г аморфного бозутиниба. Спектр порошковой рентгеновской дифракции представлял собой широкое гало, как на фигуре 3, приведенной в международной патентной публикации WO2015123758.

Пример 4. Определение содержания воды кулонометрическим титрованием по методу Карла Фишера.

Определение выполняли кулонометрическим титрованием по методу К. Фишера (ГФ XIII, ч. 1, с. 719) на автоматическом титраторе C20D («Mettler Toledo», Швейцария).

К навеске бозутиниба 0,200 г прибавляли 5 мл метанола безводного. Содержимое флакона перемешивали на шейкере Unimax 2000 в течение 60 мин при скорости вращения 300 об/мин.

С помощью одноразового шприца вместимостью 1 мл отбирали около 0,4 мл раствора. Взвешивали шприц с содержимым. Затем помещали аликвоту раствора в ячейку для титрования. Взвешивали пустой шприц. Рассчитывали величину навески раствора и вводили это значение в прибор. После этого получали рассчитанное встроенным программным обеспечением значение содержания воды в испытуемом растворе (w), в миллионных долях (м.д.).

Содержание воды в субстанции (W), в процентах, рассчитывали по формуле:

$$W = \frac{w \times (a_0 + a) - w_0 \times a_0}{10000 \times a},$$

Где: w - содержание воды в аликвоте раствора субстанции, в м.д.;

w_0 - содержание воды в растворителе, в м.д.;

a_0 - навеска растворителя, в граммах;

a - навеска субстанции, в граммах.

Таблица 1

Данные о массовом содержании воды в образцах аморфного бозутиниба по примерам **2a**, **2b** и **3**.

	Гидратированный аморфный бозутиниб по примеру 2a	Гидратированный аморфный бозутиниб по примеру 2b	Безводный аморфный бозутиниб по примеру 3
Количество воды в образце, %	$3,16 \pm 0,1$	$3,65 \pm 0,1$	$0,15 \pm 0,1$

Пример 5. Получение готового лекарственного средства в форме таблеток, покрытых оболочкой, содержащих аморфный бозутиниб, 100 мг.

Отвешивали на весах и просеивали в индивидуальные маркированные контейнеры следующие компоненты:

- Бозутиниб по примерам **2a**, **2b**, **3** - 100,00 г (в пересчете на безводное вещество);
- Целлюлоза микрокристаллическая (VIVAPUR 101, JRS PHARMA, Германия) – 27,83 г;
- Кроскармеллоза натрия (Solutab A, Blanver, Бразилия) – 5,80 г;
- Полосамер (Kolliphor P180, Riol-Chemie GmbH) – 4,35 г;
- Повидон К– 25 (I S P Technologies, США) – 2,90 г;
- Магния стеарат (NutriMag STv, CALMAGS GmbH, Германия) – 0,72 г.

Пленочная оболочка: опадрай II желтый, поливиниловый спирт, титана диоксид, макрогол, тальк, краситель железа оксид желтый.

Для просева стеарата магния использовали сита с размером ячеек $0,200 \pm 0,0083$ мм, для остальных компонентов – $0,400 \pm 0,015$ мм.

В смеситель загружали последовательно бозутиниб и микрокристаллическую целлюлозу и перемешивали со скоростью 20 ± 1 об/мин. Процесс грануляции проводили по полного израсходования гранулирующей жидкости (водный раствор повидона и

полоксамера). Сушку и калибровку гранул осуществляли на оборудовании типа «кипящий слой». В смеситель загружали сухой гранулят, натрия кроскармеллозу и магния стеарат. Опудривание осуществляли в течение 2-5 минут. Полученную массу для таблетирования выгружали в сборник для таблетмассы. Процесс таблетирования осуществляли на роторном таблет-прессе с обеспыливателем.

Готовили суспензию для покрытия таблеток оболочкой из компонентов - опадрай II желтый, поливиниловый спирт, титана диоксид, макрогол, тальк, краситель железа оксид желтый. Покрытие таблеток-ядер пленочной оболочкой проводили в установке для тонкослойного покрытия.

Пример 6. Исследование стабильности аморфного бозутиниба.

Стабильность образцов гидратированного аморфного бозутиниба, полученных по примерам **2a** и **2b** была подтверждена отсутствием пиков в спектре порошковой рентгеновской дифракции после двух месяцев хранения при температуре $25 \pm 2^\circ\text{C}$ и относительной влажности $60 \pm 5\%$. Для образца известной аморфной формы бозутиниба, полученной по примеру **3**, после хранения при тех же условиях на порошковой дифрактограмме наблюдалось появление рефлексов, превышающих уровень шума, на фоне сохраняющегося широкого гало.

Пример 7. Ускоренные испытания стабильности препарата, содержащего аморфный бозутиниб, 100 мг.

Ускоренные испытания стабильности препарата проводили в течение 6 месяцев при температуре $40 \pm 2^\circ\text{C}$ и относительной влажности $75 \pm 5\%$. На основании результатов изучения стабильности был подтверждён срок годности лекарственного препарата в течение 24 месяцев.

Таблица 2

Данные о стабильности препарата на основе гидратированного аморфного бозутиниба по примеру **2a**.

Показатель	Нормативные требования	0 мес.	3 мес.	6 мес.	12 мес.
Подлинность	Время удерживания основного пика на хроматограмме	Соот	Соот	Соот	Соот
Растворение	Не менее 80% (Q) от заявленного количества бозутиниба должно перейти в раствор через 30 мин	95,6	94,9	94,5	94,0

Сумма примесей	Не более 0,5%	0,26	0,29	0,31	0,32
Количественное определение	Содержание бозутиниба в таблетке должно быть от 95 % до 105% от заявленного количества	99,9	99,8	99,7	99,5

Таблица 3

Данные о стабильности препарата на основе гидратированного аморфного бозутиниба по примеру 2b.

Показатель	Нормативные требования	0 мес.	3 мес.	6 мес.	12 мес.
Подлинность	Время удерживания основного пика на хроматограмме	Соот	Соот	Соот	Соот
Растворение	Не менее 80% (Q) от заявленного количества бозутиниба должно перейти в раствор через 30 мин	98,4	98,2	97,9	97,6
Сумма примесей	Не более 0,5%	0,15	0,16	0,18	0,19
Количественное определение	Содержание бозутиниба в таблетке должно быть от 95 % до 105% от заявленного количества	99,6	99,4	99,3	99,1

Таблица 4

Данные о стабильности препарата на основе аморфного бозутиниба по примеру 3.

Показатель	Нормативные требования	0 мес.	3 мес.	6 мес.	12 мес.
Подлинность	Время удерживания основного пика на хроматограмме	Соот	Соот	Соот	Соот
Растворение	Не менее 80% (Q) от заявленного количества бозутиниба должно перейти в раствор через 30 мин	97,9	97,5	96,9	96,6
Сумма примесей	Не более 0,5%	0,31	0,32	0,32	0,33
Количественное определение	Содержание бозутиниба в таблетке должно быть от 95 % до 105% от заявленного количества	99,7	99,6	99,5	99,4

Пример 8. Определение остаточных органических растворителей.

Для образцов аморфного бозутиниба по изобретению остаточные органические растворители определяли методом газовой хроматографии в соответствии с ГФ РФ (ОФС 1.1.0008.15 «Остаточные органические растворители», ОФС 1.2.1.2.0004.15 «Газовая хроматография», ОФС 1.2.1.2.0001.15 «Хроматография») на газовом хроматографе с программированием температуры, снабженном пламенно-ионизационным детектором GC-2010 Plus, Shimadzu (Япония) и автоматическим устройством для анализа равновесной паровой фазы типа «Headspace», АОС -5000 Plus, Shimadzu (Швейцария).

Таблица 5

Данные о содержании остаточных органических растворителей в образцах кристаллического и аморфного бозутиниба

	Кристаллическая форма I бозутиниба	Гидратированный аморфный бозутиниб по примеру 2a	Гидратированный аморфный бозутиниб по примеру 2b	Безводный аморфный бозутиниб по примеру 3	Предельное содержание с учетом требований ГФ РФ XIII
N,N-диметил-формамид	0,060	0,001	Не обнаружен	0,008	0,088
Изоамиловый спирт	Не обнаружен	Не обнаружен	НПКО*	Не обнаружен	-
Изопропанол	0,2	Не обнаружен	Не обнаружен	0,3	0,5%
Ацетон	0,3	Не обнаружен	0,05	0,1	0,5%

Примечание: *НПКО – ниже предела количественного обнаружения

Хроматографические условия:

- капиллярная кварцевая колонка размером 30 м x 0,32 мм, заполненная сорбентом (6%-цианопропилфенил)-диметилполисилоксан, толщина неподвижной фазы 1.8 мкм (типа ZB-624, кат.№: 7НМ-G005-31 «Phenomenex», США);
- температура колонки – 45 °С (5 мин) → 20 °С/мин → 190 °С (3 мин)
- температура инжектора – 200 °С;
- детектор – пламенно-ионизационный (ПИД);
- скорость подачи воздуха для ПИД – 450 мл/мин*;
- скорость подачи водорода для ПИД – 45 мл/мин*;

- температура детектора – 250 °С;
- газ-носитель – азот;
- скорость газа-носителя – 1 мл/мин;
- расщепление потока – 20:1
- время регистрации – 15,25 мин.

Пример 9. Исследование гигроскопичности образцов аморфного бозутиниба.

Оценка гигроскопичности образцов аморфного бозутиниба по примерам **2a**, **2b** и **3** проводилась в соответствии с Европейской Фармакопеей [Characters section in monographs. European Pharmacopoeia 6, version 6.8, Section 5.11 ed.2010] в условиях относительной влажности 80±2% при 25 °С в течение 24 ч.

Таблица 6

Данные о гигроскопичности образцов аморфного бозутиниба

	Гидратированный аморфный бозутиниб по примеру 2a	Гидратированный аморфный бозутиниб по примеру 2b	Аморфный бозутиниб по примеру 3
Исходная навеска, г	0,50	0,70	0,40
Прибавка в массе, %	1,87	1,74	5,36

Прибавка в массе образцов по примерам **2a** и **2b** составила больше 0,2% и меньше 2%, что позволяет категорировать гидратированную аморфную форму бозутиниба по настоящему изобретению как слабо гигроскопичную. Безводный аморфный бозутиниб по сравнительному примеру **3** следует категорировать как умеренно гигроскопичный.

Пример 10. Исследование фармакокинетики бозутиниба in vivo.

Крысы-самцы линии Спрег-Дули массой 210-250 г в возрасте 10-11 недель содержались в стандартных лабораторных условиях при температуре 21-23 °С и влажности 40-45 %, имели свободный доступ к еде и воде. Животные были разделены на три группы, по 12 особей в каждой. Первая группа получала однократную дозу гидратированного аморфного бозутиниба по примеру **2a**, вторая группа – гидратированный аморфный бозутиниб по примеру **2b**, третья – аморфный бозутиниб по примеру **3**. Лекарство вводилось перорально через желудочно-кишечный зонд в дозировке 50 мг/кг в пересчете на сухое вещество. Бозутиниб вводился в форме водной суспензии, в состав которой входит 0,5% (v/v) метилцеллюлозы, 2% (v/v) полисорбата 80 (Tween 80).

Для исследования биодоступности аморфный бозутиниб вводился внутривенно однократно в дозировке 5 мг/кг.

Образцы крови отбирались через 0; 0,0083 (для внутривенного введения), 0,25; 0,5; 1; 2; 4; 8; 12; 24; 48; 72 и 96 часов после введения препарата и помещались в капилляры с гепарином. Плазма центрифугировалась при комнатной температуре, затем хранилась при температуре -80 °С. Образцы плазмы анализировались при помощи ВЭЖХ для определения концентрации бозутиниба.

Данные, полученные для внутривенного введения: $C_{\max} = 680$ нг/мл; $AUC = 703$ нг×ч/мл; $t_{1/2} = 2,4$ ч.

Таблица 7

Данные о фармакокинетике бозутиниба *in vivo*.

	Гидратированный аморфный бозутиниб по примеру 2a	Гидратированный аморфный бозутиниб по примеру 2b	Безводный аморфный бозутиниб по примеру 3
$C_{\max}$, нг/мл	359	340	219
AUC , нг×ч/мл	2250	2179	1499
$t_{\max}$, ч	2,6	2,8	3,2
$t_{1/2}$, ч	2,9	3,2	3,9
F , %*	32	31	21

*Различия являются статистически достоверными с учетом уровня значимости $p \leq 0,05$.

Биодоступность рассчитывалась по следующей формуле:

$$F = \left(\frac{AUC_x \times D_{\text{вв}}}{AUC_{\text{вв}} \times D_x} \right) \times 100 \%,$$

где AUC_x – площадь под кривой концентрация – время после перорального введения;

$AUC_{\text{в/в}}$ – площадь под кривой концентрация – время после внутривенного введения;

D_x – дозировка препарата для перорального введения;

$D_{\text{в/в}}$ – дозировка препарата для внутривенного введения.

Пример 11. Исследование терапевтической эффективности аморфного бозутиниба *in vivo*.

Для исследования терапевтической эффективности бозутиниба использовались иммунодефицитные голые мыши в возрасте 5-7 недель. Животные содержались в стандартных лабораторных условиях при температуре 23-25 °С, влажности 45 ± 5%, имели свободный доступ к воде и еде. Для исследования применяли модель-ксенотрансплантант хронической миелоидной лейкемии. Животным в левый бок вводилось 0,2 мл суспензии клеток человека K562 (50 млн клеток/ мл в Матригеле). Лечение начинали через 10 дней после введения клеток.

Аморфный бозутиниб вводился через желудочно-кишечный зонд в виде суспензии - 2 % Tween 80 (v/v) в 5 % растворе декстрозы в воде. Дозировка препарата составляла 75 мг/кг дважды в день в течение 10 дней. Лечение препаратом приводило к полному исчезновению опухоли через 64 дня. Размер опухоли измерялся дважды в неделю, используя штангенциркуль. Объем опухоли рассчитывался, исходя из формулы $(L \times W^2)/2$, где L – наибольший диаметр опухоли, W – наименьший диаметр.

На Фиг. 5 показан график изменения среднего объема опухоли в каждой группе. Животные были разделены на 4 группы по 12 особей в каждой. Первая группа получала лечение гидратированным аморфным бозутинибом по примеру **2a**, вторая группа – гидратированным аморфным бозутинибом по примеру **2b**, третья группа – безводным аморфным бозутинибом по примеру **3**, четвертая группа – контрольная, получала раствор, не содержащий действующего вещества. Наилучший терапевтический эффект наблюдался в группах 1 и 2, где средний объем опухоли на конец периода лечения составил 5 и 10 мм³. В контрольной группе средний объем опухоли на конец периода лечения составил 1935 мм³.

Для сравнения эффективности препарата также было проведено сравнение выживаемости мышей в каждой группе после окончания срока лечения (см. Таблицу 8).

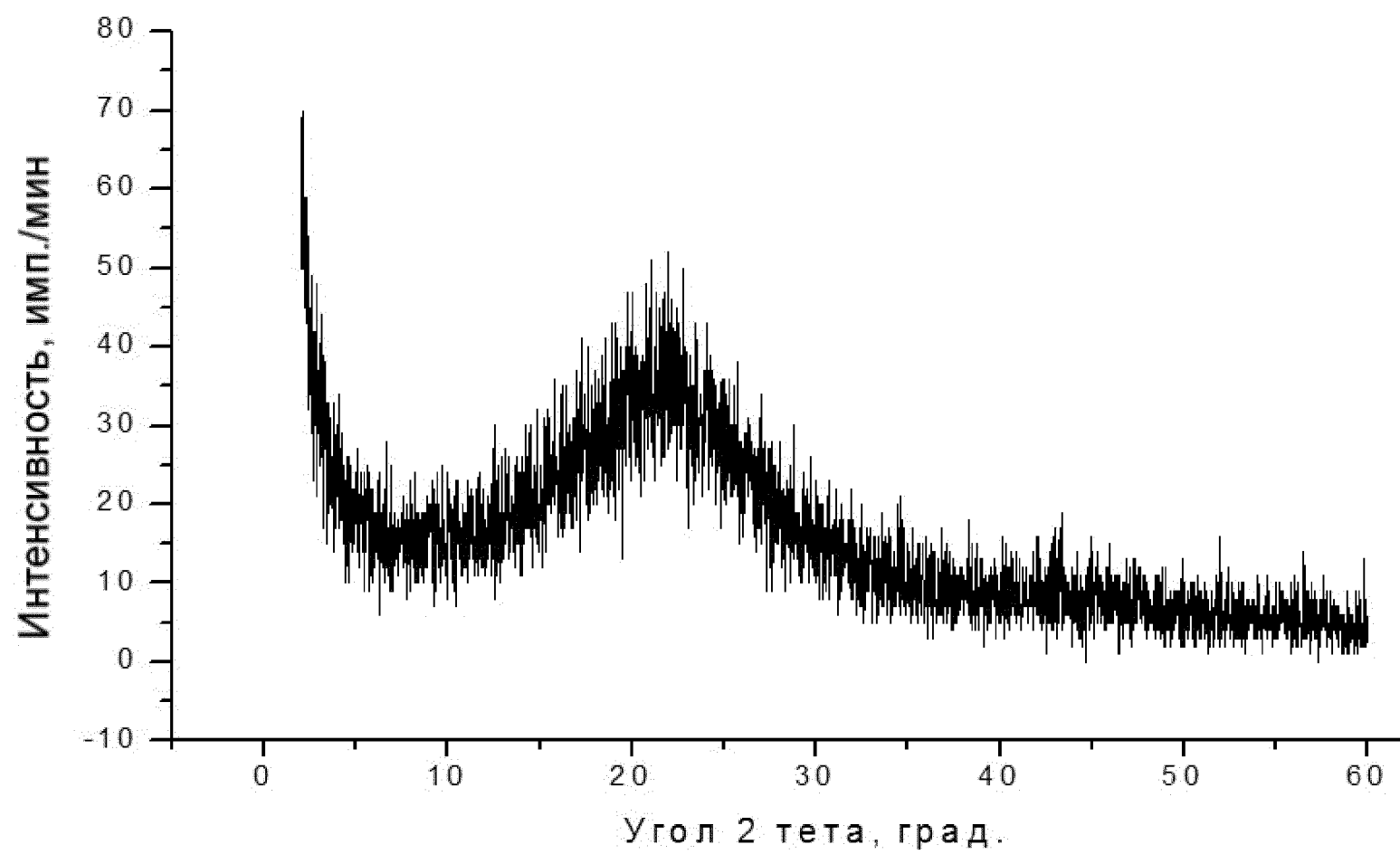
Таблица 8

Данные о количестве выживших особей после окончания периода лечения.

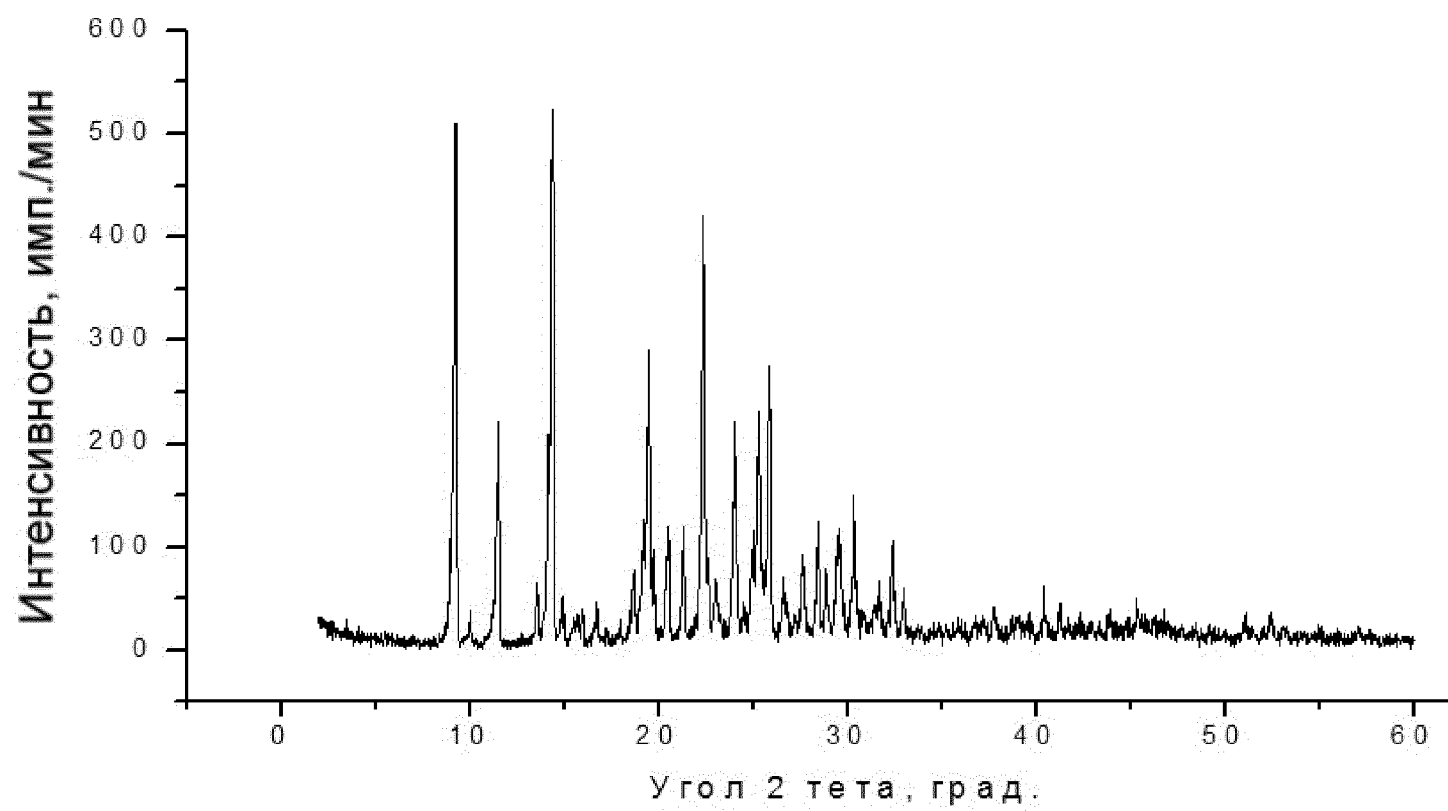
	11 день	22 день	36 день	43 день	64 день
1 группа	9/10	8/10	8/10	8/10	8/10
2 группа	9/10	9/10	8/10	8/10	7/10
3 группа	8/10	7/10	5/10	5/10	5/10
4 группа	1/10	0/10			

Формула изобретения

1. Аморфная форма бозутиниба, отличающаяся тем, что она содержит от 3,06 до 3,75 % воды и характеризуется следующими термическими эффектами в условиях дифференциальной сканирующей калориметрии при скорости нагрева 10 град./мин: $66,85 \pm 5$ °C (эндотермический), $228,74 \pm 5$ °C (экзотермический).
2. Способ получения аморфной формы бозутиниба по п.1, отличающийся тем, что указанную форму получают из кристаллического бозутиниба моногидрата, который последовательно просеивают, высушивают до постоянной массы при нагревании в вакууме, механически измельчают и кондиционируют при относительной влажности 72,5% и температуре 20 °C в течение 48 ч.
3. Способ по п.2, отличающийся тем, что в качестве сырья используется бозутиниб, получаемый при взаимодействии 4-((5-метокси-2,4-дихлорфенил)амино)-6-метокси-7-фторхлорхинолин-3-карбонитрила и (4-метилпиперазин-1-ил)пропан-1-ола с использованием изоамилата калия в качестве основания.
4. Фармацевтическая композиция для лечения чувствительных к бозутинибу опухолевых заболеваний, содержащая аморфную форму бозутиниба по п. 1 в сочетании с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами.

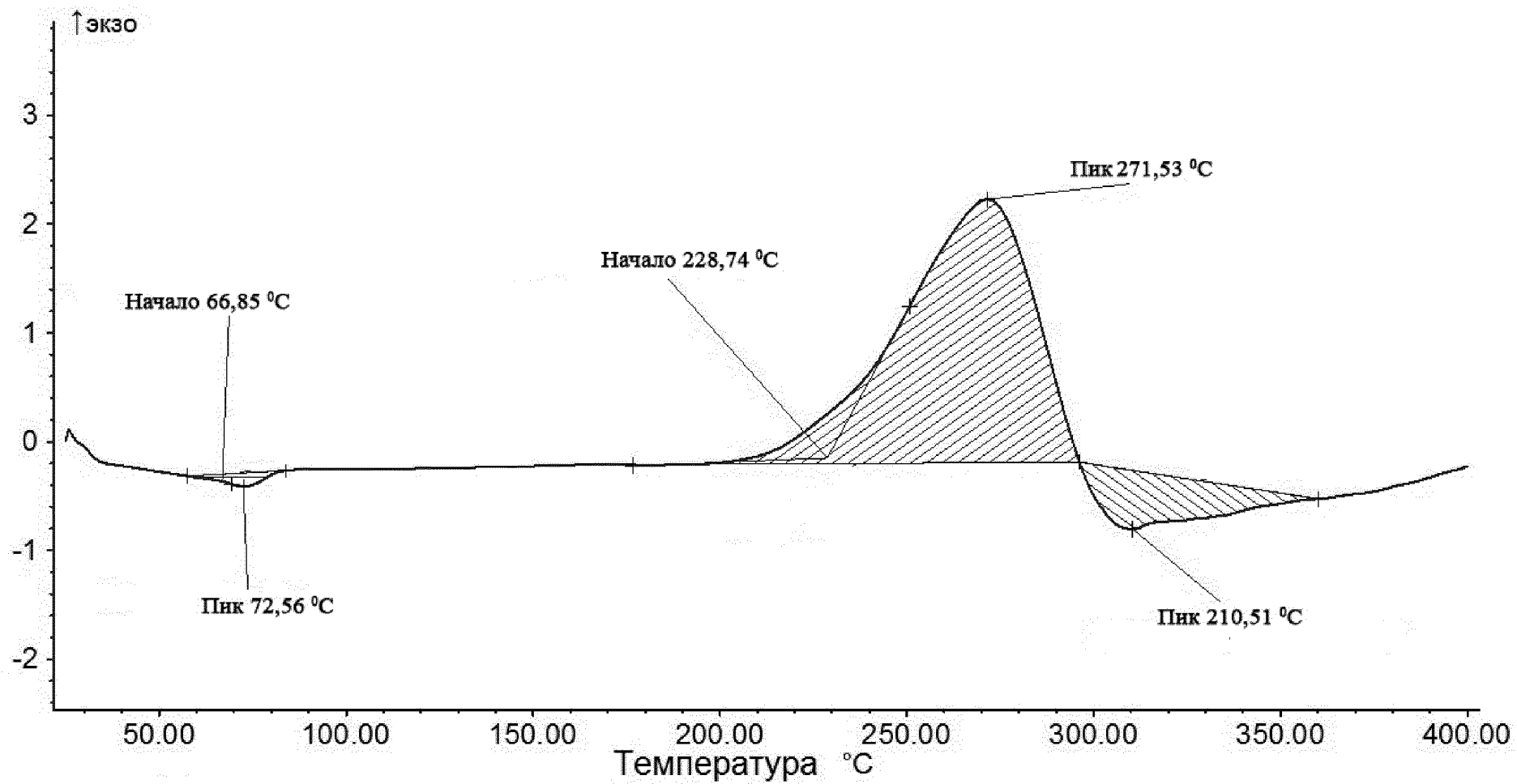


Фиг.1

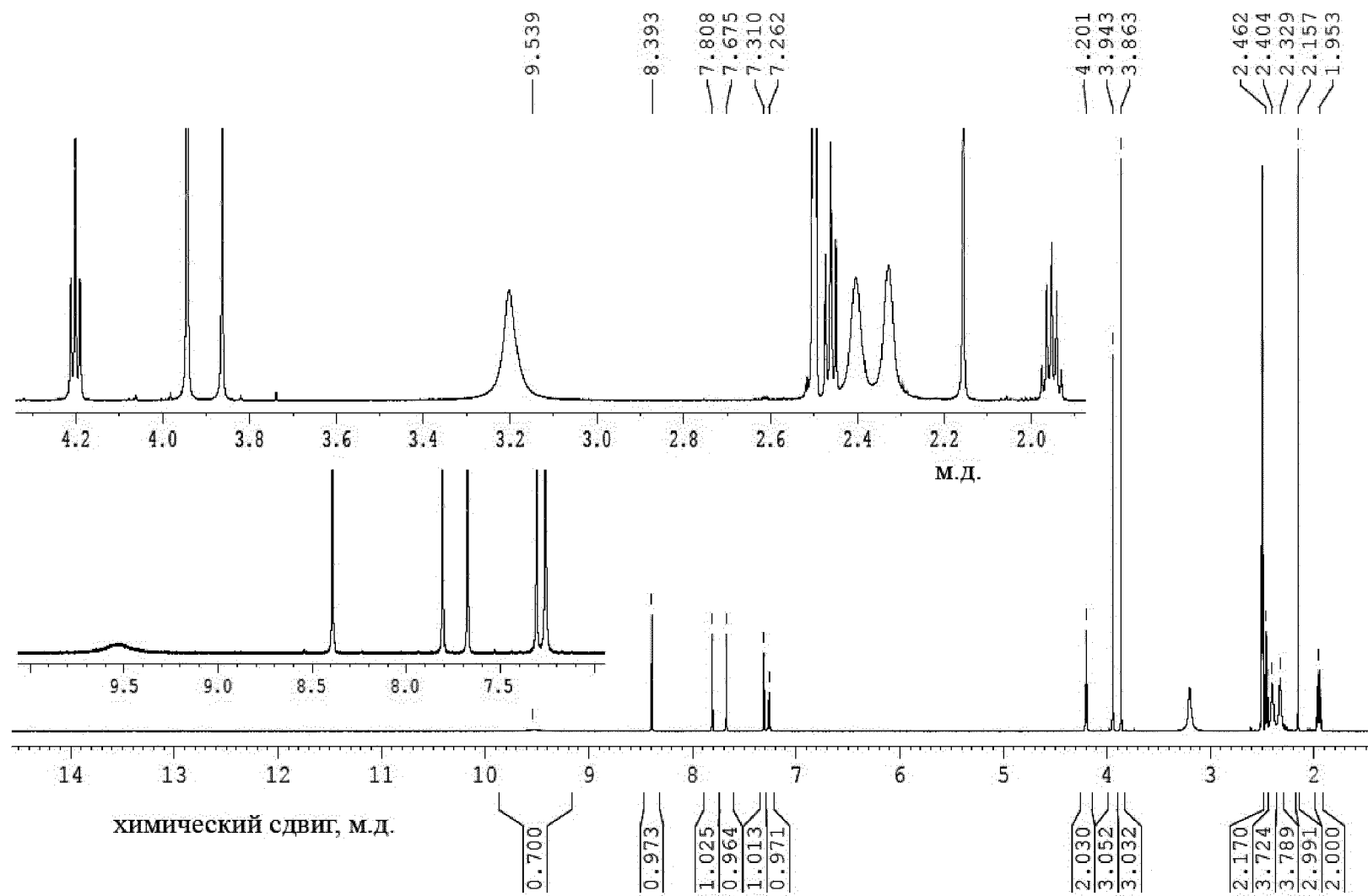


Фиг. 2

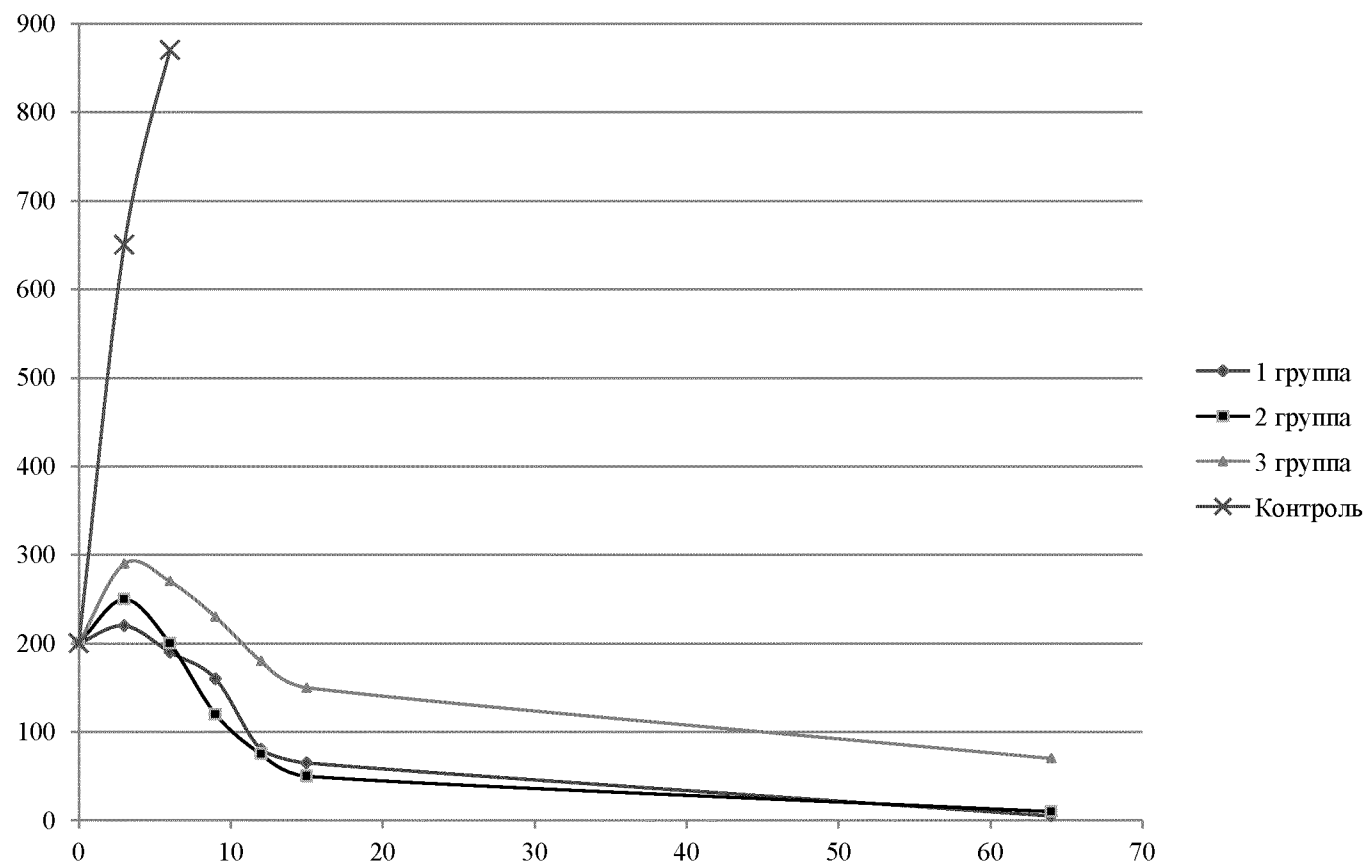
ДСК мВ/мг



Фиг. 3



Фиг.4



Фиг. 5

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ
(статья 15(3) ЕАПК и правило 42 Патентной инструкции к ЕАПК)

Номер евразийской заявки:

202192829

А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:

C07D 215/54 (2006.01)
A61K 31/4706 (2006.01)
A61P 35/00 (2013.01)

Согласно Международной патентной классификации (МПК)

Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:

Просмотренная документация (система классификации и индексы МПК)
C07D 215/54, A61K 31/4704, A61P 35/00

Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, используемые поисковые термины)
Espacenet, ЕАПАТИС, EPOQUE Net, Reaxys, Google

В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
Y	WO 2017/029584 A1 (SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LIMITED) 23.02.2017, реферат, с.1, с.2, строки 1-10, с.3-4, с. 5, строки 1-12, пример, формула	1, 4
A		2-3
Y	CN 109078189 A (HUANG, YONG-HUA) 25.12.2018, абзацы 0010-0011, 0014-0015, 0019-0021, пример 8, пункты 6, 10 формулы	1, 4
Y	CN 109125732 A (HUANG YONGHUA) 04.01.2019, абзацы 0015, 0019-0023, 0074-78, пример 4, пункт 6 формулы	1, 4
Y	Дж. БЕРНШТЕЙН. Полиморфизм молекулярных кристаллов. Москва, Наука, 2007, гл. 7.7. Важность аморфных форм, с.337-339	1, 4
Y	ANNA KARAGIANNI et al. Co-Amorphous Solid Dispersions for Solubility and Absorption Improvement of Drugs: Compositions, Preparation, Characterization and Formulations for oral Delivery. Pharmaceuticals, 2018, 10, 98, реферат	1, 4
Y	RIIKA LAITINEN et al. Emerging trends in the stabilization of amorphous drugs. International Journal of Pharmaceuticals, 2013, 453, p.65-79, реферат	1, 4
A	RU 2309149 C2 (УАЙТ ХОЛДИНГЗ КОРПОРЕЙШН) 27.10.2007	1-4
A	DIANE H.BOSCHELLI et al. Facile preparation of new 4-phenylamino-3-quinolinecarbonitrile Src kinase inhibitors via 7- fluoro intermediates: Identification of potent 7-amino analogs. Bioorganic & Medical Chemistry. 2008, том 16 (1), с.405-412, соединение 1a	1-4

☐ последующие документы указаны в продолжении

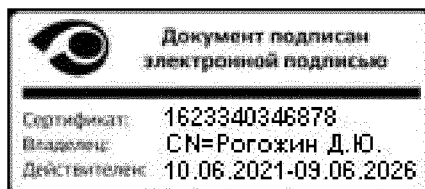
* Особые категории ссылочных документов:

«А» - документ, определяющий общий уровень техники
«D» - документ, приведенный в евразийской заявке
«Е» - более ранний документ, но опубликованный на дату подачи евразийской заявки или после нее
«О» - документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д.
"Р" - документ, опубликованный до даты подачи евразийской заявки, но после даты испрашиваемого приоритета"

«Т» - более поздний документ, опубликованный после даты приоритета и приведенный для понимания изобретения
«Х» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну или изобретательский уровень, взятый в отдельности
«У» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий изобретательский уровень в сочетании с другими документами той же категории
«&» - документ, являющийся патентом-аналогом
«L» - документ, приведенный в других целях

Дата проведения патентного поиска: 25 апреля 2022 (25.04.2022)

Уполномоченное лицо:
Заместитель начальника Управления экспертизы -
начальник отдела формальной экспертизы



Д.Ю. Рогожин