

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202192864** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.08.04

(51) Int. Cl. **C07D 215/48** (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.11.17

(54) КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ ФОРМА Q 4-[3-ХЛОР-4-(ЦИКЛОПРОПИЛКАРБАМОИЛАМИНО)ФЕНОКСИ]-7-МЕТОКСИХИНОЛИН-6-КАРБОКСАМИДА МЕТАНСУЛЬФОНАТА, СПОСОБ ЕЁ ПОЛУЧЕНИЯ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА

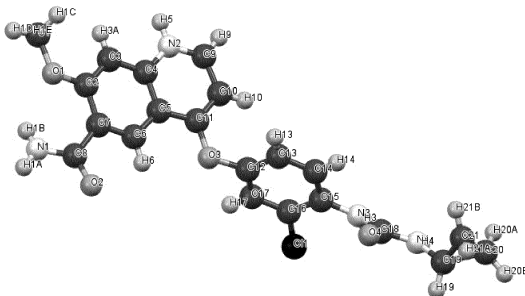
(96) 2021000121 (RU) 2021.11.17

(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) Группа изобретений относится к новой кристаллической форме леватиниба мезилата, способу её получения и фармацевтической композиции для лечения рака на её основе. Техническими результатами являются улучшение сыпучести леватиниба мезилата и гранулята на его основе, улучшение однородности дозирования в капсулированном препарате, а также увеличение биологической доступности и терапевтической эффективности в опытах на животных для кристаллической формы Q по сравнению с известной формой С. Кристаллическая форма Q леватиниба мезилата характеризуется параметрами элементарной ячейки: а 8,7866(3); b 36,8509(12); с 8,8497(3); α 90; β 106,1079(12); γ 90, а также дополнительно характеризуется сигналами при 4,79; 9,61; 10,80; 12,44; 15,82; 17,85; 20,61; 21,05; 21,84; 23,15; 24,30; 25,25; 26,00; 26,40; 26,72; 27,27; 27,88; 28,85° ± 0,1° угла 2θ на порошковой дифрактограмме, полученной в излучении Cu-Kα с длиной волны 1,54056 Å. Способ получения кристаллической формы Q включает стадии приготовления раствора леватиниба мезилата в ДМФА в сосуде с гидрофобной внутренней поверхностью при температуре около 60°C, прибавления воды, охлаждения при перемешивании до температуры 3-5°C, фильтрования и высушивания под вакуумом при температуре около +40°C.



A1

202192864

202192864

A1

КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ ФОРМА Q 4-[3-ХЛОР-4-(ЦИКЛОПРОПИЛКАРБАМОИЛАМИНО)ФЕНОКСИ]-7-МЕТОКСИХИНОЛИН-6-КАРБОКСАМИДА МЕТАНСУЛЬФОНАТА, СПОСОБ ЕЁ ПОЛУЧЕНИЯ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА

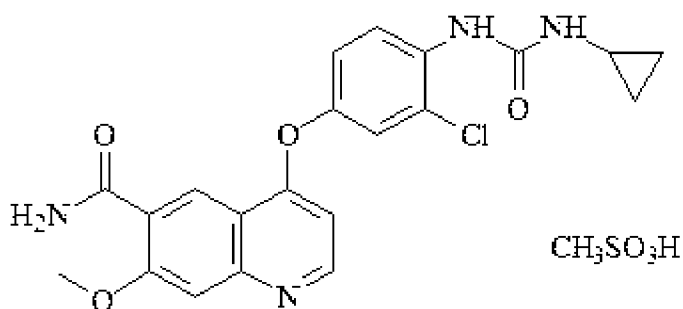
Описание изобретения

Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение относится к новой, неизвестной ранее, кристаллической форме Q 4-[3-хлор-4-(циклопропилкарбамоиламино)фенокси]-7-метоксихинолин-6-карбоксамида метансульфоната (ленватиниба мезилата), противоопухолевого лекарственного средства из группы ингибиторов киназ.

Сведения о предшествующем уровне техники

Настоящее изобретение относится к новой кристаллической форме Q 4-[3-хлор-4-(циклопропилкарбамоиламино)фенокси]-7-метоксихинолин-6-карбоксамида метансульфоната (ленватиниба мезилата; ленватиниба метансульфоната; МНН - ленватиниб), которое характеризуется следующей структурной формулой:



Брутто-формулой: $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{ClN}_4\text{O}_4 \cdot \text{CH}_4\text{O}_3\text{S}$.

Молекулярной массой 522,96 (мезилат), 426,86 (основание).

Ленватиниб является пероральным мультирецепторным ингибитором тирозинкиназы, активным в отношении рецепторов васкулярного эндотелиального фактора роста (VEGF): VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) и VEGFR3 (FLT4). Он также ингибирует другие киназы, задействованные в патологическом ангиогенезе, росте и прогрессировании опухоли, такие как рецепторы фактора роста фибробластов, FGFR1, 2,

3, и 4, а также рецепторы тромбоцитарного фактора роста альфа-типа, такие как KIT и RET. В 2015 году Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США одобрило применение ленватиниба для лечения пациентов с местнорецидивирующим или метастатическим, прогрессирующим, устойчивым к терапии радиоактивным йодом формам карциномы щитовидной железы.

Впервые кристаллические формы различных солей ленватиниба описаны в патентном семействе с датой приоритета от 25.12.2003 по заявке JP2003-430939, включающем патент РФ №2328489 С2 (опубл. 10.07.2008, МПК: C07D 215/48, A61K 31/47, A61P 9/10, A61P 17/06, A61P 27/02, A61P 29/00, A61P 35/00). Кристаллическую форму А получали смешиванием основания ленватиниба, подходящего растворителя (метанола, этанола) и метансульфоновой кислоты, последующим нагреванием и охлаждением смеси. В другом варианте смешивали основание ленватиниба, уксусную и метансульфоновую кислоты, нагревали до растворения, затем добавляли растворитель (метанол, этанол) и медленно охлаждали смесь до выпадения соответствующих кристаллов. Кристаллическую форму В метансульфоната ленватиниба получали путем высушивания с аэрацией сольвата ленватиниба мезилата с уксусной кислотой. Кристаллическую форму С получали нагреванием сольвата ленватиниба мезилата с диметилсульфоксидом и последующим медленным охлаждением до комнатной температуры. В данном способе использование растворителя необязательно. Все указанные выше кристаллические формы были охарактеризованы данными дифференциальной сканирующей калориметрии и порошковой рентгеновской дифракции (см. таб. 1).

В патенте США № 10246418 В2 (опубл. 02.04.2019, МПК: A61K 31/47, A61P 35/00, C07D 215/48, C07C 255/03) описан способ получения кристаллической формы М ленватиниба мезилата. К суспензии основания ленватиниба в ацетонитриле по каплям добавляли метансульфоновую кислоту и оставляли перемешиваться. Выпавший осадок представлял собой кристаллическую форму М ленватиниба мезилата. В патенте приведены данные порошковой рентгеновской дифракции (см. таб. 1), дифференциальной сканирующей калориметрии, термогравиметрического анализа и ИК-спектроскопии. Также была продемонстрирована большая растворимость кристаллической формы М в сравнении с формой С в воде и физиологических средах.

Способ получения кристаллической формы 1 раскрывается в международной публикации WO 2018196687 A1 (опубл. 01.11.2018, МПК: A61K 31/47; A61P 35/00; C07D 215/48). Пример 1 описывает получение ленватиниба мезилата из соответствующего основания в среде ацетонитрила или смеси ацетонитрил-вода под действием

метансульфоновой кислоты. В примере 2 показана возможность быстрой трансформации известной кристаллической формы М в условиях высокой влажности в заявленную форму 1.

В международной публикации WO 2018122780 A1 (опубл. 05.07.2018, МПК: A61K 31/47; C07D 215/00; C07D 215/48) описана кристаллическая форма VN1 и аморфная форма леватиниба мезилата. Для получения формы VN1 к леватинибу (в форме основания) в метилизобутилкетоне прибавляли метансульфоновую кислоту и перемешивали 24 часа. Продукт выделяли фильтрованием. Аморфную форму получали методом распылительной сушки из раствора леватиниба мезилата в метаноле. Заявленные формы охарактеризованы данными порошковой рентгеновской дифракции и дифференциальной сканирующей калориметрии.

В международной патентной публикации WO 2019228485 A1 (опубл. 05.12.2019, МПК: A61K 31/47; A61P 35/00; C07D 215/48) раскрывается способ получения кристаллической формы X леватиниба мезилата, включающий приготовление суспензии основания леватиниба в водном метаноле, прибавлении метансульфоновой кислоты (по каплям), нагревании до растворения и последующей кристаллизации продукта из охлажденного до комнатной температуры раствора.

Согласно описанию к патентной заявке Китая CN 110229103 A (опубл. 13.09.2019, МПК: C07C 303/32; C07C 309/04; C07D 215/48), кристаллическая форма В леватиниба мезилата может быть получена из основания леватиниба и метансульфоновой кислоты в среде изопропанола, н-пропанола, тетрагидрофурана и метилэтилкетона. В патентной заявке порошковая дифрактограмма приведена без указания численных значений углов 2 θ . Порошковые дифрактограммы в таком же виде для других кристаллических форм леватиниба мезилата содержатся в патентных заявках Китая CN 110256341 A и CN 111689897 A.

Таблица 1

RU 2328489 C2			EP 3287444 A1 (US10246418B2)	WO 2018196687 A1		WO 2019228485 A1
Форма А	Форма В	Форма С	Форма М	Форма I	Форма 7	Форма X
7,21	6,54	5,72	11,30	7,40	5,30	22,84
8,25	9,66	9,64	6,10	14,80	9,60	20,16
8,93	10,64	10,14	15,20	24,80	10,70	9,46
9,20	11,38	10,50	17,90	26,60	16,80	14,52

9,91	12,22	11,32	23,50	20,40	18,50	24,86
10,43	12,64	11,48	21,80	25,80	19,30	18,92
10,93	13,10	13,26	7,90	9,70	20,80	26,82
12,24	14,48	13,84	10,10	22,80	22,40	8,68
13,72	15,02	15,28	22,80	23,30	24,30	10,32
15,09	15,42	15,62				
15,37	16,74	16,44				
15,70	17,02	17,06				
16,55	17,30	17,62				
18,58	17,70	19,16				
19,23	18,38	19,80				
19,93	18,88	20,34				
20,33	19,40	20,76				
20,97	19,96	21,46				
22,01	20,34	22,08				
22,41	20,82	22,55				
22,97	21,38	23,14				
23,44	22,18	23,84				
24,11	22,90	24,94				
24,54	23,18	25,78				
24,99	23,42	26,80				
25,52	24,08	28,30				
25,79	24,82	29,90				
26,28	25,48	31,04				
26,88	25,88	31,16				
27,40	26,40	32,76				
27,71	26,74	33,56				
28,01	27,00	34,44				
28,55	27,64					
28,86	28,32					
29,40	28,60					
30,49	29,22					
30,88	29,68					
31,28	29,96					

31,76	30,30					
32,10	31,80					
32,92	32,66					
33,12	32,94					
33,71	33,36					
34,29	35,40					
34,64	36,55					
34,94	37,24					
36,08	38,32					
36,73	38,70					
37,60						
38,14						
38,60						
39,40						

Таблица 1 (продолжение).

CN 110903239A	CN 110563644A	CN 109988112A	EP 3620453 A1	CN 111574359A
Форма 6				
4,16	4,19	8,00	5,70	9,30
5,73	10,15	11,20	6,30	11,20
6,20	12,40	12,60	8,00	13,40
8,20	16,54	16,10	11,70	13,90
10,13	18,93	17,20	12,70	20,60
10,93	20,23	17,80	15,30	22,80
11,27	22,05	18,10	16,00	24,10
11,51	23,49	18,80	17,00	25,20
12,20	26,07	19,70	19,10	26,40
12,54	29,26	20,20	19,60	26,60
13,52		20,60	20,20	28,20
14,88		21,90	20,40	
16,40		22,10	23,20	
17,68		22,90	24,10	
18,35		23,30	25,10	

19,15		23,70	25,50	
19,86		24,20	26,30	
20,50		25,00	27,50	
21,01		25,40	29,10	
21,59		26,30		
22,21		27,00		
22,58		28,30		
23,10		28,80		
23,92		29,40		
24,80				
25,33				
26,29				
27,10				
27,97				
29,76				
31,60				
33,43				
34,42				
35,76				
37,34				
38,34				
39,18				

Таблица 1 (продолжение).

WO 2018051792 A1							WO 2019092625 A1 (основание ленватиниба)
Форма DMSO- 1	Форма DMSO- 2	Форма ACA-1	Форма ACA-1 HT DRY	Форма CHF-1	Форма FOA-1	Форма H2O-1	
4,54	4,58	5,97	6,03	4,53	4,71	4,52	4,13
9,02	9,21	7,72	7,75	9,08	9,43	5,12	10,38
15,49	12,55	10,06	11,18	10,45	9,74	6,05	12,41

17,26	13,89	10,90	12,21	13,60	10,55	9,06	14,04
18,21	15,65	11,98	13,65	15,23	11,04	10,49	16,59
18,71	18,57	12,59	15,06	15,74	11,92	14,08	17,36
19,90	19,22	13,73	15,67	16,90	14,16	16,51	19,06
20,51	21,09	15,61	16,90	17,27	14,86	19,86	20,03
22,83	22,10	16,89	17,83	18,18	15,63	24,01	20,92
25,21	23,19	17,16	18,97	18,89	16,13	26,90	21,70
27,40	25,88	17,85	19,45	19,87	16,78		22,41
29,46	26,87	19,38	20,04	20,47	17,55		23,53
32,29	31,71	20,34	21,44	21,19	18,70		26,75
36,25	37,54	20,85	23,08	21,80	19,56		28,04
38,66		21,45	23,69	22,34	20,28		29,20
		22,02	24,96	22,79	20,85		29,44
		22,59	25,28	23,12	21,39		
		23,60	26,99	25,14	22,43		
		24,53	28,86	25,58	22,88		
		25,93	31,68	26,19	23,72		
		26,73	33,51	26,70	24,48		
		28,36	35,66	27,42	24,96		
		29,01	37,57	28,14	25,31		
		30,91		29,31	26,12		
		32,52		31,67	26,75		
		35,11		32,08	27,19		
		36,38		32,73	27,84		
		37,66		33,25	30,06		
				34,13	31,08		
				36,00	31,56		
				36,91	32,00		
				38,46	34,52		
				39,27	35,79		
					38,28		
					39,33		

Известно, что левлатиниба мезилат подобно многим другим производным арилмочевин, обладает склонностью к поглощению влаги и образованию геля в водных средах. Также известно, что левлатиниб склонен к гидролизу с образованием генотоксичного продукта распада. Разработчикам не удалось создать препарат левлатиниба в таблетированной форме по причине низкой стабильности субстанции при соответствующих технологических условиях его производства, поскольку при этом происходило накопление генотоксичного продукта распада. В итоге препарат был выпущен и зарегистрирован в форме капсул. В состав лекарственного препарата «Ленвима» были включены малогигроскопичные вспомогательные ингредиенты, которые уменьшали влагопоглощение и увеличивали стабильность активной субстанции. В частности, карбонат кальция использовался в качестве нерастворимого наполнителя, который препятствует желированию левлатиниба. Готовый лекарственный препарат выпускается в форме капсул из гипромеллозы, которые значительно менее гигроскопичны, чем аналогичные более дешевые желатиновые. Первичная упаковка препарата представляет собой блистеры типа «Alu-Alu», способные обеспечивать максимальную защиту от атмосферной влаги и являющиеся наиболее дорогим вариантом коммерчески доступной блистерной упаковки [EMA/250082/2015 - CHMP assessment report Lenvima. 2015]. В международной публикации WO 2018185175 A1 (опубл. 11.10.2018) описана фармацевтическая композиция на основе левлатиниба мезилата и карбоната натрия, обладающая уменьшенной деградацией и желированием в водной среде.

Таким образом, гигроскопичность, гидролитическая деградация с образованием токсичных продуктов и склонность к желированию являются хорошо известными проблемами, связанными с применением лекарственных средств, содержащих левлатиниба мезилат. Также очевидно, что проблема гигроскопичности и стабильности активной фармацевтической субстанции левлатиниба мезилата (без вспомогательных веществ) на сегодняшний день остается не полностью решенной.

Сущность изобретения

Заявленная группа изобретений относится к новой, неизвестной ранее, кристаллической форме Q 4-[3-хлор-4-(циклопропилкарбамоиламино)фенокси]-7-метоксихинолин-6-карбоксамида метансульфоната (левлатиниба мезилата; левлатиниба метансульфоната; международное непатентованное название - левлатиниб), способу её получения, фармацевтической композиции на её основе, предназначенной для лечения чувствительных к левлатинибу видов рака.

В ходе экспериментов по оптимизации условий кристаллизационной очистки левватиниба мезилата авторы случайно оставили тефлоновый шпатель, которым перемешивали раствор, в стакане с раствором левватиниба мезилата в водном диметилформамиде. На следующий день было неожиданно обнаружено, что вещество закристаллизовалось в стакане, причем кристаллы на дне и стенках стакана отличались по внешнему виду от кристаллов, выросших на тефлоновом шпателе. Авторы предположили, что свойства поверхности могут влиять на нуклеацию определенного полиморфа. В последующих экспериментах мы исследовали кристаллизацию левватиниба мезилата сначала в небольших ёмкостях, изготовленных из политетрафторэтилена (тефлона), а затем в стандартной стеклянной лабораторной посуде с нанесенным гидрофобным покрытием внутренней поверхности.

В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения кристаллическая форма Q левватиниба мезилата была получена осаждением из горячего раствора в горячем диметилформамиде водой с последующим охлаждением. При этом кристаллизация проводилась в стеклянном сосуде с силанизированной поверхностью. Под силанизацией понимается модификация поверхности производными кремния с целью придания ей гидрофобных свойств. Образующиеся из раствора кристаллы представляли собой новую, неизвестную ранее кристаллическую форму левватиниба мезилата, названную нами формой Q. Сохранность молекулярной структуры левватиниба мезилата подтверждена методами спектроскопии ЯМР и масс-спектрометрии (Фиг. 1-3). Время кристаллизации обычно составляло 4-7 часов. Модификацию поверхности стекла производными кремния можно реализовать любым известным способом, например, описанным в работе [P.Michael Conn «Neuroendocrine Peptide Methodology», 2012, 820-821]. Обработанное по указанной методике стекло становилось гидрофобным и не смачивалось водой. В том случае, если кристаллизацию при аналогичных условиях проводили в стеклянном сосуде из несиланизированного стекла, емкостях из нержавеющей стали или эмалированной стали, образование кристаллической формы Q не происходило.

Структура левватиниба мезилата была подтверждена данными ^1H -, ^{13}C -спектроскопии, масс-спектрометрии (Фиг 1, 2, 3). Кристаллическая форма, полученная способом по настоящему изобретению, была охарактеризована данными порошковой рентгеновской дифракции с сигналами при следующих значениях угла 2θ : 4,79; 9,61; 10,80; 12,44; 15,82; 17,85; 20,61; 21,05; 21,84; 23,15; 24,30; 25,25; 26,00; 26,40; 26,72; 27,27; 27,88; $28,85^\circ \pm 0,1^\circ$ (Фиг. 4). В качественном фазовом анализе методом порошковой рентгеновской дифрактометрии принято использовать допустимую сходимость углов 2θ

(расстояние между пиками) для одной кристаллической формы исследуемого вещества и стандартного образца в пределах $\pm 0,2^\circ$ угла 2θ . Следовательно, к каждому из пиков на дифрактограммах исследуемого и стандартного образцов следует применять погрешность $\pm 0,1^\circ$ угла 2θ , поскольку под сходимостью принято понимать степень близости друг к другу независимых результатов измерений, полученных в конкретных регламентированных условиях. [ОФС.1.2.1.1.0011.15 Рентгеновская порошковая дифрактометрия], [ГОСТ Р ИСО 5725-1-2002]. Сравнение характерных пиков на дифрактограмме кристаллической формы Q левлатиниба мезилата (Фиг.4) с таковыми для известных из уровня техники кристаллических форм данного химического соединения, приведенных в Таблице 1, позволяет считать форму Q новой. Независимое исследование для монокристалла позволило определить следующие параметры элементарной ячейки: **a** 8,7866(3); **b** 36,8509(12); **c** 8,8497(3); **α** 90; **β** 106,1079(12); **γ** 90; объем 2752,9 Å³; и установить для полиморфа Q моноклинную сингонию. Кристаллическая форма с данными параметрами элементарной ячейки также неизвестна из уровня техники. Последующая расшифровка структуры и уточнение тепловых и позиционных параметров для соли привело к фактору недостоверности 4,51%; Z-фактор: Z: 4 Z': 1. Значения в скобках обозначают стандартное (среднеквадратическое) отклонение величины.

Фазовая стабильность кристаллической формы Q при хранении была подтверждена методом порошковой рентгеновской дифрактометрии (Пример 4). В качестве прототипа настоящего изобретения авторами была выбрана кристаллическая форма С левлатиниба мезилата, которую получали известным способом, описанным в патенте РФ № 2328489 С2, примере 7. Авторы обратили внимание, что в порошке указанной формы С частицы вещества склонны к слеживанию. В то же время новая кристаллическая форма Q представляет собой кристаллический порошок, лишенный указанного недостатка. Также оказалось, что при просеивании вручную измельченных кристаллов формы С происходит забивание ситовых ячеек, тогда как аналогичного размера измельченные кристаллы формы Q по настоящему изобретению легко проходят сквозь сита. Просев измельченных кристаллов формы С удалось осуществить только при использовании ультразвуковой вибрационной ситовой установки. При использовании той же самой ультразвуковой вибрационной ситовой установки размеры измельченных кристаллов формы Q просеивались примерно в 2,4 раза быстрее.

На основе новой кристаллической формы Q и известной кристаллической формы С левлатиниба мезилата авторами были разработаны фармацевтические композиции в форме капсул, содержащих гранулированный состав (гранулят). В процессе производства готовой лекарственной формы проводилось измерение сыпучести гранулята на тестере

типа GTB (ERWEKA, Германия). Сыпучесть чаще всего характеризуется временем (в секундах), необходимым для опорожнения металлической воронки с цилиндрическим отверстием определенных размеров, или скоростью (килограммы в секунду) вытекания материала из воронки. Для гранулята левгатиноба мезилата формы С, полученной по примеру 3 настоящего изобретения, сыпучесть данным методом измерить не удалось, т.к. масса оказалась не сыпучей. Критерием сыпучести также может выступать угол естественного откоса. Методика определения сыпучести по углу естественного откоса основана на измерении угла между горизонтальной плоскостью и образующей конуса, самопроизвольно создаваемого сыпучим материалом. Чем выше сыпучесть материала, тем меньше угол естественного откоса. Для композиции на основе левгатиноба мезилата по примеру 1а этот параметр составил 34 градуса, что согласно Государственной Фармакопее РФ, классифицируется как хорошая степень сыпучести. Для гранулята на основе левгатиноба мезилата по примеру 3 угол естественного откоса - 47 градусов, что соответствует неудовлетворительной степени сыпучести (пример 8).

На основе полученных данных был сделан вывод, что фармацевтическая композиция на основе кристаллической формы Q левгатиноба мезилата значительно более предпочтительна по своим технологическим свойствам для получения фармацевтической композиции в форме гранулята, в отличие от известной кристаллической формы С того же соединения. Кроме того, было установлено, что гранулят на основе кристаллической формы Q левгатиноба мезилата обеспечивает лучшую однородность дозирования, что повышает качество соответствующего готового лекарственного средства.

С целью изучения фармакокинетики и терапевтической эффективности новой кристаллической формы Q левгатиноба мезилата были проведены испытания на животных *in vivo*. Для сравнения фармакокинетических параметров крысы Спрег-Доули были разделены на две группы, в каждой из которых животным перорально через желудочно-кишечный зонд вводился препарат на основе определенной кристаллической формы в форме водной суспензии с добавлением 5% метилцеллюлозы в дозировке 3 мг/кг. Первая группа получала кристаллическую форму Q по примеру 1а, вторая группа - известную кристаллическую форму С левгатиноба мезилата по примеру 3. Также отдельной группе животных вводили действующее вещество внутривенно в виде водного раствора. Исследование показало, что при использовании кристаллической формы Q левгатиноба мезилата по настоящему изобретению наблюдается некоторое увеличение площади под кривой время-концентрация, максимальной концентрации и уменьшение

времени её достижения. Биодоступность кристаллической формы Q составила 77,5 %, тогда как для кристаллической формы С этот показатель составил 68,5 % (Пример 10).

Терапевтическая эффективность была изучена на примере животных, которым в заднюю часть туловища имплантировались клетки FTC-236, полученные из метастаз шейного лимфатического узла при фолликулярном раке щитовидной железы у пациентов (Пример 11). Мыши были разделены на три группы. Первая получала лечение препаратом на основе леватиниба мезилата по примеру 1a (форма Q), вторая – по примеру 3 (форма С), третья – контрольная, не получала лечения. Препарат вводился в виде водной суспензии измельченного гранулята на основе указанных кристаллических форм, полученного по Примеру 6. На конец периода лечения оценивалось подавление опухолевого роста по отношению к контрольной группе. Согласно полученным данным наилучший показатель наблюдался в группе 1, получавшей лечение кристаллической формой Q леватиниба мезилата (Фиг. 6).

Таким образом, техническими результатами настоящего изобретения являются улучшение сыпучести леватиниба мезилата и гранулята на его основе, улучшение однородности дозирования в капсулированном препарате, а также увеличение биологической доступности и терапевтической эффективности в опытах на животных для новой, неизвестной ранее кристаллической формы Q по сравнению с известной кристаллической формой С.

Перечень фигур чертежей и иных материалов

Для пояснения сущности изобретения технического изобретения к описанию приложены фигуры 1-6.

На Фиг. 1 приведен спектр ^1H ЯМР леватиниба мезилата, полученного по примеру 1a, зарегистрированный на частоте 600 МГц в дейтерированном диметилсульфоксиде (DMSO-d_6).

На Фиг. 2 приведен спектр ^{13}C ЯМР леватиниба мезилата, полученного по примеру 1a, зарегистрированный в дейтерированном диметилсульфоксиде (DMSO-d_6).

На Фиг. 3 приведен масс-спектр с электроспрей-ионизацией в режиме регистрации положительных ионов для леватиниба мезилата, полученного по примеру 1a.

На Фиг. 4 приведена порошковая рентгенограмма кристаллической формы леватиниба мезилата по примеру 1a.

На Фиг. 5 приведено пространственное представление молекулы леватиниба мезилата.

На Фиг. 6 приведена диаграмма изменения объема опухоли в группах, получавших лечение, по сравнению с контрольной.

Сведения, подтверждающие возможность осуществления изобретения

Физико-химический анализ кристаллического ленватиниба мезилата был осуществлен методом ядерной магнитной спектроскопии ^1H ЯМР, ^{13}C ЯМР, ВЭЖХ, ГЖХ и рентгенофазовым анализом. Спектры ^1H и ^{13}C ЯМР были зарегистрированы в насыщенном растворе в дейтерированном диметилсульфоксиде (DMSO- d_6) на ЯМР-спектрометре высокого разрешения Bruker AVANCE 600 на рабочих частотах 600 и 600 МГц соответственно.

Рентгеноструктурный анализ проводили на приборе Bruker Quest D8 дифрактометре, оснащенном Photon-III детектором (ф- и ω -сканирование) при 100K с использованием Mo K α -излучения. Структура была решена прямым методом при использовании SHELXT [G. M. Sheldrick. «SHELXT - Integrated space-group and crystal-structure determination». *Acta Cryst.* 2015, A71, 3-8; DOI: 10.1107/S2053273314026370] и уточнена по F^2 при помощи SHELXL-2018. [G. M. Sheldrick. «Crystal structure refinement with SHELXL». *Acta Cryst.* 2015, C71, 3-8; DOI: 10.1107/S2053229614024218]. Учет поглощения проводили по реальной форме кристалла или полуэмпирически по программе SADABS SADABS 2016/2: L. Krause, R. Herbst-Irmer, G.M. Sheldrick, D. Stalke. «Comparison of silver and molybdenum microfocus X-ray sources for single-crystal structure determination» *J. Appl. Cryst.* 2015, 48, 3-10. Рентгенофазовый анализ проводили на рентгеновском дифрактометре Rigaku D/MAX-2500 (Rigaku, Япония) в излучении Cu-K α ($\lambda=1,54056 \text{ \AA}$).

Содержание воды анализировалось на автоматическом титраторе C20D, Mettler Toledo (Швейцария).

Сыпучесть измеряли на тестере для определения сыпучести порошков/гранулятов типа GTB (ERWEKA, Германия).

В качестве сырья для получения новой кристаллической Q-модификации ленватиниба мезилата использовался сырьевой ленватиниба мезилат производства Chongqing Carelife Pharmaceutical Co. Ltd. (Китай).

Пример 1а. Способ получения кристаллической формы ленватиниба мезилата в сосудах из силанизированного стекла.

В стеклянном сосуде, поверхность которого была силанизирована известным способом [P.M. Conn «Neuroendocrine Peptide Methodology», 2012, 820-821], растворили леватиниба мезилат (5,0 г) в диметилформамиде (около 200 мл) при перемешивании при температуре около +60 °С. К раствору прибавили около 300 мл воды и охладили при перемешивании до 3-5 °С. Образовавшийся осадок отфильтровали на мелкопористом фильтре Шотта, промыли водой и высушили до постоянной массы под вакуумом при температуре около +40 °С. Получили 4,62 г кристаллической формы Q леватиниба мезилата, охарактеризованной методом рентгеноструктурного анализа. Сохранность молекулярной структуры леватиниба мезилата подтверждена данными ¹H ЯМР спектроскопии (Фиг. 1), ¹³C ЯМР спектроскопии (Фиг. 2) и масс-спектрометрии (Фиг. 3). Порошковая дифрактограмма представлена на Фиг. 4.

Пример 1b. Способ получения кристаллической формы леватиниба мезилата в сосуде из политетрафторэтилена.

Кристаллическую форму С леватиниба мезилата получали аналогично способу 1a, используя вместо стеклянного сосуда сосуд из политетрафторэтилена. Кристаллическая форма Q леватиниба мезилата получена с выходом 83%. Порошковая дифрактограмма продукта идентична порошковой диаграмме образца, полученного по Примеру 1a (Фиг.4).

Пример 2. Способ получения кристаллической формы леватиниба мезилата (масштабирование).

В стеклянном сосуде, поверхность которого была силанизирована известным способом [P.M. Conn «Neuroendocrine Peptide Methodology», 2012, 820-821], растворили леватиниба мезилат (50,0 г) в объёме около 2,0 л диметилформамида при перемешивании и нагревании до 60 °С. К раствору прибавили около 3,0 л воды при перемешивании и охладили до 3-5 °С. Образовавшийся осадок отфильтровали на мелкопористом фильтре Шотта и высушили до постоянной массы под вакуумом при температуре около +40 °С. Получили 45,6 г кристаллической формы Q леватиниба мезилата, охарактеризованной методом рентгеноструктурного анализа. Порошковая дифрактограмма продукта идентична порошковой диаграмме образца, полученного по Примеру 1a (Фиг.4).

Пример 3. Получение кристаллической формы С леватиниба мезилата известным способом (прототип, патент RU 2328489 С2, пример 7).

К суспензии 4-(3-хлор-4-(циклопропиламинокарбонил)аминофенокси)-7-метокси-6-хинолинкарбоксамида (1,28 г) в уксусной кислоте (12,8 мл) добавили метансульфоновую

кислоту (0,408 мл) и перемешивали при комнатной температуре до полного растворения. Раствор нагрели на водяной бане до температуры 30 °С и прибавили изопропиловый спирт (7,7 мл). В полученный раствор прикапали изопропиловый спирт (18 мл) равными порциями в течение 40 мин. Смесь охладили до комнатной температуры, затем до температуры 15 °С. Выпавшие кристаллы отфильтровали, промыли изопропиловым спиртом, затем суспендировали в этаноле при комнатной температуре в течение 1 часа. Продукт отфильтровали, промыли этанолом и сушили до постоянной массы. Порошковая дифрактограмма полученного продукта совпала с таковой для кристаллической формы С, представленной на Фиг. 9 чертежей к патенту РФ № 2328489 С2.

Пример 4. Исследование фазовой стабильности образцов левватиниба мезилата.

Стабильность образцов кристаллической формы Q левватиниба мезилата, полученных по примерам 1a, 1b и 2 была подтверждена отсутствием смещения за пределы доверительного интервала $\pm 0,2^\circ$ или возникновения дополнительных брэгговских пиков в спектре порошковой рентгеновской дифракции после 6 месяцев хранения при температуре $25 \pm 2^\circ\text{C}$ и влажности $60 \pm 5\%$.

Пример 5. Определение содержания воды в образцах левватиниба мезилата методом К. Фишера.

Определение выполняли микрометодом в соответствии с Фармакопеей ЕАЭС (2.1.5.13. «Вода: микроопределение») на автоматическом кулонометрическом титраторе без диафрагмы, например, «899 Coulometer» («Metrohm», Швейцария) или аналогичном. Около 100,0 мг субстанции помещали в сухой флакон вместимостью 20 мл. Взвешивали флакон с резиновой пробкой с точностью до $\pm 0,0002$ г, прибавляли 10 мл реагента для титрования по К. Фишеру и сразу же плотно закрывали. Взвешивали флакон с введенным растворителем и рассчитывали величину навески растворителя, в граммах. Полученный раствор подвергали воздействию ультразвука при температуре 50 °С до полного растворения навески, охлаждали раствор до комнатной температуры. Рассчитывали величину навески испытуемого раствора и вводили это значение в прибор. Получали рассчитанное встроенным программным обеспечением значение содержания воды в аликвоте испытуемого раствора (w), в миллионных долях (ppm).

Титрование проводили до установления конечной точки титрования.

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

$$W = \frac{w_i \times (a_0 + a) - w_0 \times a_0}{10000 \times a} \times 100\%$$

где: w_i – содержание воды в аликвоте испытуемого раствора, в ppm;
 w_0 – содержание воды в растворителе, в м.д.;
 a_0 – масса навески растворителя, в граммах;
 a – масса навески субстанции, в граммах.

	Ленватиниба мезилат по примеру 1a	Ленватиниба мезилат по примеру 1b	Ленватиниба мезилат по примеру 2	Ленватиниба мезилат по примеру 3
Содержание воды, %	0,08	0,11	0,12	0,88

Пример 6. Получение готового лекарственного средства на основе кристаллического ленватиниба мезилата в форме капсул, 4 мг.

Отвешивали на весах, просеивали и развешивали в индивидуальные пакеты:

- Кристаллический ленватиниба мезилат по примерам **1a** или **3** – 212,0 г;
- Карбонат кальция – 1430,0 г;
- Маннитол – 697,0 г;
- Низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза – 1083,0 г;
- Целлюлоза микрокристаллическая – 433,0 г;
- Гидроксипропилцеллюлоза – 130,0 г.

Для просева стеарата магния использовали сита с размером ячеек $0,200 \pm 0,0083$ мм, для остальных компонентов – $0,400 \pm 0,015$ мм. Кристаллическую форму С ленватиниба мезилата просеивали при помощи ультразвуковой вибрационной ситовой установки, в остальных случаях порошки просеивали через сита вручную.

В гранулятор загружали кристаллический ленватиниба мезилат и кальция карбонат, смешивали со скоростью 15 ± 1 об/мин в течение 5-7 мин. Затем добавляли маннитол, низкозамещенную гидроксипропилцеллюлозу и микрокристаллическую целлюлозу и смешивали со скоростью 20 ± 1 об/мин в течение 8-9 мин. Гидроксипропилцеллюлозу растворяли в очищенной воде в емкости из нержавеющей стали. После смешивания водный раствор гидроксипропилцеллюлозы добавляли в гранулятор в течение 7-8 мин и гранулировали. Влажные гранулы сушили с помощью сушилки в кипящем слое с температурой воздуха на входе 70°C и на выходе 40°C . Высушенные гранулы

просеивали через сита. В смеситель загружали измельченные гранулы, микрокристаллическую целлюлозу и тальк. Смесью перемешивали в течение 7-9 мин со скоростью 15 ± 1 об/мин. С помощью капсульной машины полученный гранулят инкапсулировали в капсулы из гипромеллозы. Масса капсулы $100,0 \text{ г} \pm 7,5\%$.

Пример 7. Исследование стабильности готового лекарственного средства на основе кристаллического левнатиниба мезилата.

Ускоренные испытания стабильности препарата проводили в течение 6 месяцев при температуре 40 ± 2 °C и относительной влажности 75 ± 5 %. На основании результатов изучения стабильности был подтвержден срок годности лекарственного препарата в течение 24 месяцев.

Данные о стабильности препарата на основе левнатиниба мезилата по примеру 1а

Показатель	Нормативные требования	0 мес.	3 мес.	6 мес.	9 мес.	12 мес.
Подлинность	Время удерживания основного пика на хроматограмме	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.
Растворение	Не менее 80% (Q) от заявленного количества левнатиниба должно перейти в раствор через 30 мин	94,5	95,2	95,3	95,1	95,0
Сумма примесей	Не более 0,5%	0,12	0,15	0,18	0,26	0,32
Количественное определение	Содержание в таблетке должно быть от 95 % до 105 % от заявленного количества	98,1	98,1	97,9	97,8	97,4
Вода	Не более 3,0 %	1,4	1,6	1,7	1,7	1,8

Данные о стабильности препарата на основе левнатиниба мезилата по примеру 3.

Показатель	Нормативные требования	0 мес.	3 мес.	6 мес.	9 мес.	12 мес.
Подлинность	Время удерживания	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.

	основного пика на хроматограмме					
Растворение	Не менее 80% (Q) от заявленного количества левватиниба должно перейти в раствор через 30 мин	86,8	86,7	85,9	85,7	85,4
Сумма примесей	Не более 0,5%	0,21	0,22	0,24	0,29	0,35
Количественное определение	Содержание в таблетке должно быть от 95 % до 105 % от заявленного количества	100,0	100,1	99,9	99,7	99,6
Вода	Не более 3,0 %	1,7	1,9	2,1	2,2	2,4

Пример 8. Измерение угла естественного откоса гранулята образцов левватиниба мезилата.

Для определения сыпучести применяли приспособление, состоящее из основания, с нанесенными концентрическими окружностями диаметром от 100 до 500 мм через 10 мм, стойки со шкалой для измерения высоты, подвижной планки, способной перемещаться в вертикальной и горизонтальной плоскостях. Полый цилиндр (диаметром 100 мм и высотой 300 мм) устанавливали на основании, совмещая его с окружностью 100 мм. Насыпали в него 100 г гранулята и поднимали строго вертикально вверх с одинаковой скоростью во всех экспериментах. Рассыпаясь, материал приобретал форму, близкую к конической. Эксперимент повторяли 5–6 раз, каждый раз фиксируя высоту конуса h и его диаметр D . По среднему арифметическому значению этих измерений рассчитывали угол естественного откоса α :

$$\alpha = \arctg \frac{h}{0,5 \cdot D}$$

	Гранулят левватиниба мезилата по примеру 1a	Гранулят левватиниба мезилата по примеру 3
Угол естественного откоса, град.	34 ± 1	47 ± 1

Пример 9. Определение однородности дозирования готового лекарственного средства.

Определение проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) в соответствии с Фармакопеей Евразийского Экономического Союза (2.1.2.28. «Высокоэффективная жидкостная хроматография», 2.1.2.36 «Хроматографические методы разделения») на жидкостном хроматографе высокого давления, снабженном ультрафиолетовым детектором, например, «Agilent 1260» («Agilent Technologies», США).

Капсулу препарата помещали в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляли 35 мл растворителя, встряхивали на шейкере со скоростью 350 об/мин в течение 30 минут, обрабатывали ультразвуком в течение 15 минут с периодическим перемешиванием, раствор охлаждали до комнатной температуры, объем раствора доводили растворителем до метки и перемешивали.

1,5 мл полученного фильтрата помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводили объем раствора подвижной фазой до метки и перемешивали. Повторяли процедуру еще для девяти капсул.

Содержание леватиниба в капсуле (x_i), в процентах от заявленного количества, рассчитывали по формуле:

$$x_i = \frac{S_i \times a_0 \times P \times K \times V_1 \times V_3 \times 100}{S_0 \times N \times 100 \times 1 \times L \times V_2} = \frac{S_i \times a_0 \times P \times K \times V_1 \times V_3}{S_0 \times N \times L \times V_2},$$

- где:
- S_i – площадь пика леватиниба на хроматограмме испытуемого раствора;
 - S_0 – площадь пика леватиниба на хроматограмме стандартного раствора;
 - a_0 – навеска стандартного образца (СО) леватиниба мезилата, взятая для приготовления стандартного раствора, в мг;
 - P – содержание леватиниба мезилата в СО леватиниба мезилата, в процентах;
 - K – коэффициент пересчета леватиниба мезилата на леватиниб (= 0,8163);
 - N – коэффициент разведения стандартного раствора, в миллилитрах (= 10000);
 - V_1 – объем первой мерной колбы для приготовления испытуемого раствора (= 50 для дозировки 4 мг), в мл;
 - V_2 – аликвота для приготовления испытуемого раствора (= 1,5 для дозировки 4 мг), в мл;
 - V_3 – объем второй мерной колбы для приготовления испытуемого раствора (= 25 для дозировки 4 мг), в мл;

L – заявленное количество леватиниба в препарате (=4 для дозировки 4 мг),
в мг.

	Капсулы с леватиниба мезилатом по примеру 1a	Капсулы с леватиниба мезилатом по примеру 3
Первый показатель приемлемости (AV), %	4,9	15,0

Пример 10. Исследование фармакокинетики образцов леватиниба мезилата *in vivo* у крыс.

Крысы-самцы Спрег-Доули в возрасте 7 недель весом 180-200 г содержались в стандартных лабораторных условиях при температуре 21-23 °С и влажности 45-55 %. Животные имели свободный доступ к еде и воде. Крысы были разделены на группы по 12 особей в каждой. Первая группа получала перорально через желудочно-кишечный зонд водную суспензию с добавлением 5% (V/V) метилцеллюлозы на основе кристаллической формы Q леватиниба мезилата по примеру 1a, вторая – суспензию с добавлением 5% (V/V) метилцеллюлозы на основе кристаллической формы леватиниба мезилата С по примеру 3 (прототип). Внутривенно вводили водный раствор на основе известной кристаллической формы С леватиниба мезилата. Дозировка для перорального и парентерального введения составила 3 мг/кг.

Образцы крови отбирались из катетера в яремной вене (200 мкл) через 0, 0,083 (только для внутривенного введения), 0,25; 0,5; 1; 2; 4; 8; 12; 24; 48; 72 и 96 часов после введения препарата. Плазма центрифугировалась при комнатной температуре, затем хранилась при температуре -80 °С. Образцы плазмы анализировались при помощи ВЭЖХ для определения концентрации леватиниба мезилата.

Для внутривенного введения были получены следующие фармакокинетические параметры: $AUC_{(0 \rightarrow \infty)} = 30,25 \text{ мг} \times \text{ч/мл}$; $C_{\max} = 14,08 \text{ мг/мл}$; $t_{1/2} = 3,51 \text{ ч}$.

Биодоступность пероральной формы введения рассчитывалась по 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.

$AUC_{\text{вв}}$ – площадь под кривой концентрация – время после внутривенного введения.

D_x – дозировка препарата для перорального введения.

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

Параметр	Ленватиниба мезилат по примеру 1a	Ленватиниба мезилат по примеру 3 (прототип)
$AUC_{(0 \rightarrow \infty)}$, мг×ч/мл	23,44	20,72
C_{max} , мг/мл	6,99	6,41
$t_{1/2}$, ч	3,01	3,48
F^* , %	77,5	68,5

*Различия можно считать статистически достоверными ($p \leq 0,05$).

Пример 11. Исследование терапевтической эффективности образцов ленватиниба мезилата.

Сравнение терапевтической эффективности образцов ленватиниба мезилата проводили на голых мышках в возрасте 5-6 недель. Животным в заднюю часть туловища вводились клетки FTC-236, полученные из метастаз шейного лимфатического узла при фолликулярном раке щитовидной железы в объеме 0,1-0,2 мл при плотности клеток $5-10 \times 10^7$ клеток/мл. При достижении объема опухоли 200-300 мм³ животных случайным образом разделили на три группы, по 12 особей в каждой. Объем опухоли измерялся дважды в неделю и рассчитывался по формуле $[(D)^2 \times d]/2$, где D - наибольший диаметр опухоли, d - наименьший. Изменение объема опухоли (её рост) относительно контрольной группы оценивался по формуле $\Delta T/C = (\Delta T/\Delta C) \times 100\%$, где ΔT – рост опухоли в группе с лечением, ΔC – рост опухоли в контрольной группе.

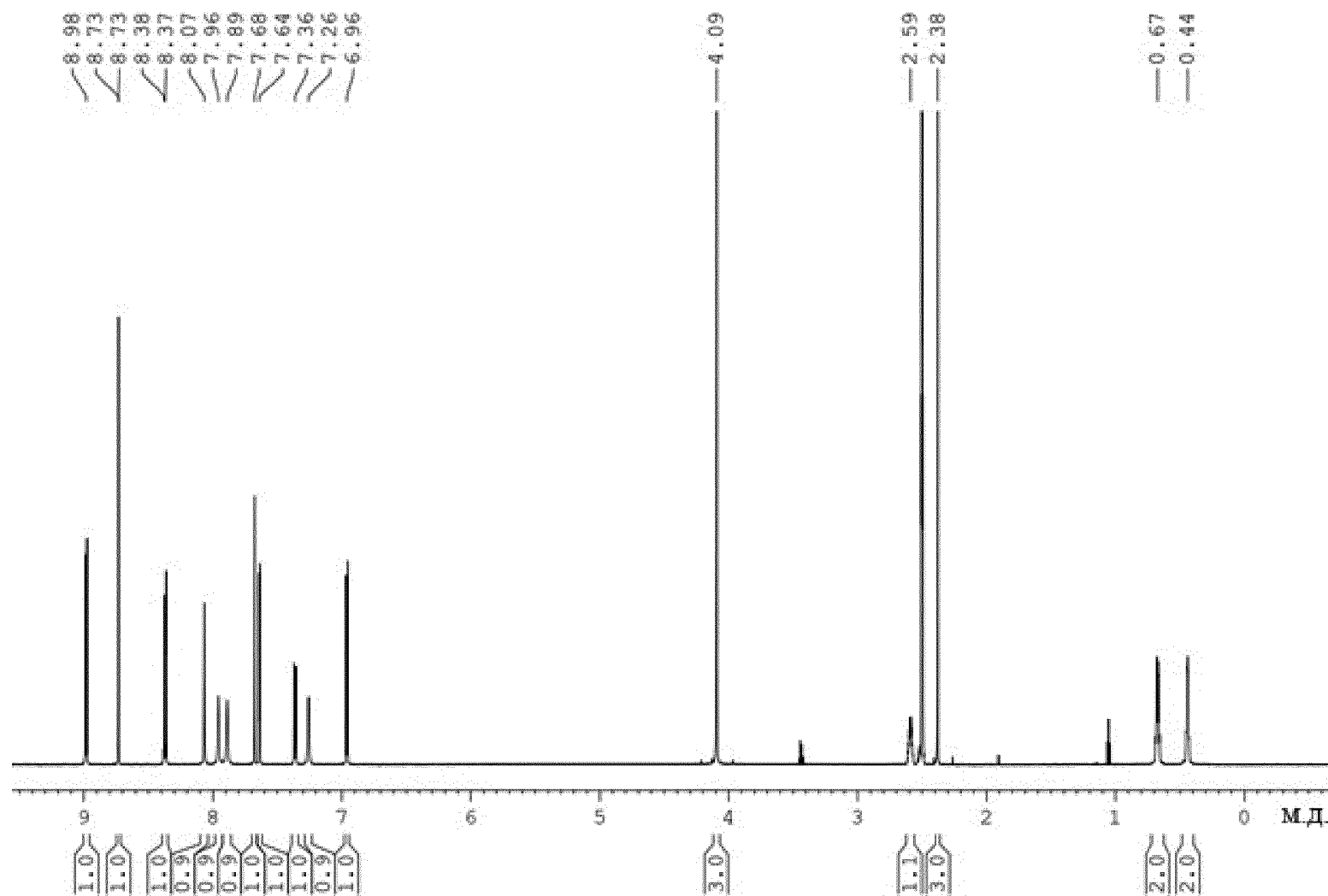
Группа 1 получала лечение ленватиниба мезилатом по примеру 1a, группа 2 – по примеру 3, группа 3 (контрольная) не получала лечения. Препарат на основе ленватиниба мезилата вводился перорально через желудочно-кишечный зонд один раз в день в виде водной суспензии измельченного гранулята на основе указанных форм в течение 15 дней. Результаты оценивались на конец лечения. Наибольшее подавление опухолевого роста наблюдалось в группе 1, где лечение выполняли лекарственным средством на основе кристаллической формы Q ленватиниба мезилата по примеру 1a. Так, в контрольной группе размер опухоли составил около 1000 мм³, в первой группе 405 мм³, а во второй 560 мм³. Различия в полученных результатах можно считать статистически достоверными

с учетом достигнутого критерия $p \leq 0,05$. Диаграмма данных по изменению объема опухоли ($\Delta T/C$) приведена на Фиг. 5.

Формула изобретения

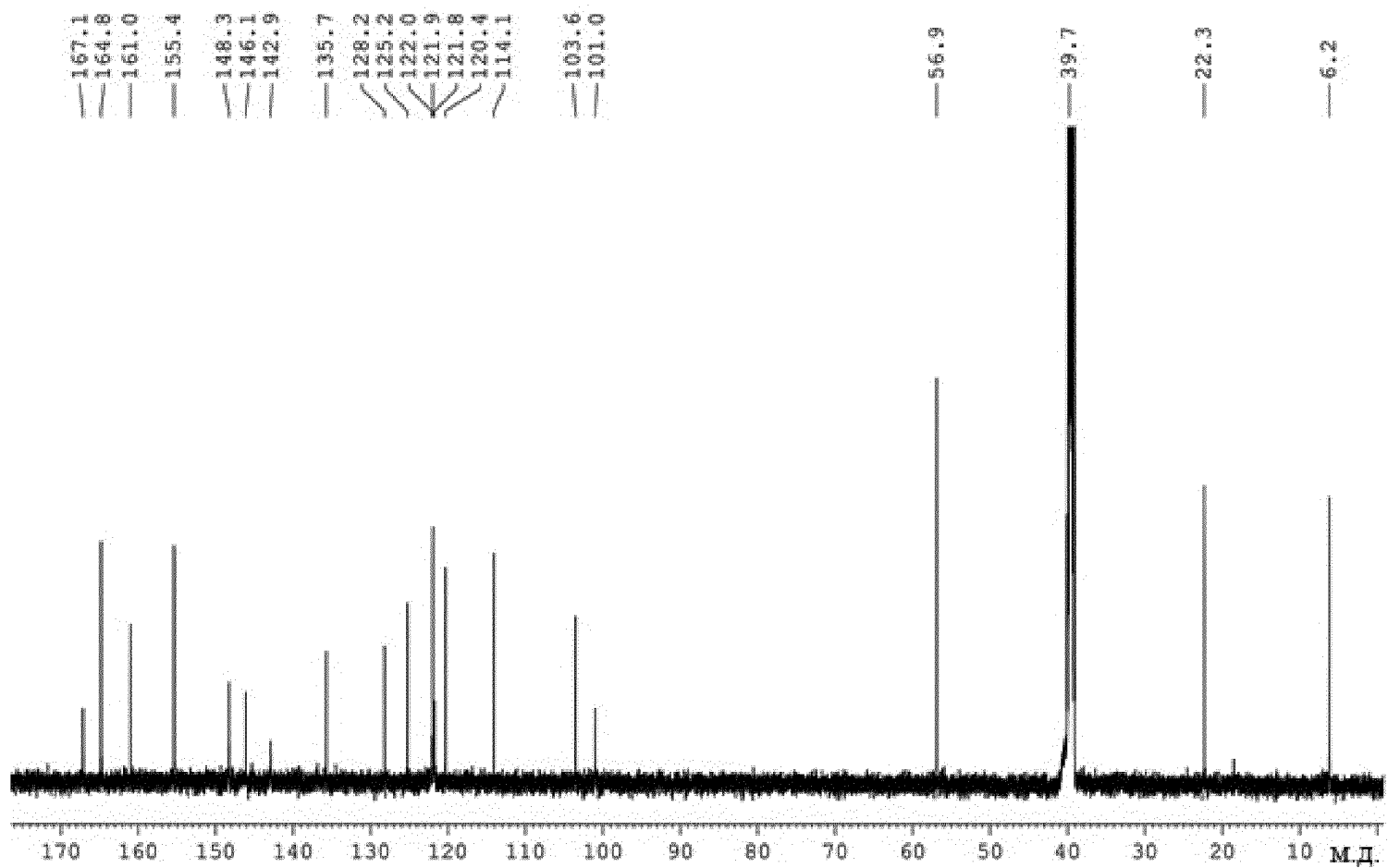
1. Кристаллическая форма Q 4-[3-хлор-4-(циклопропилкарбамоиламино)фенокси]-7-метоксихинолин-6-карбоксамида метансульфоната, характеризующаяся параметрами элементарной ячейки: а 8,7866(3); b 36,8509(12); с 8,8497(3); α 90; β 106,1079(12); γ 90.
2. Кристаллическая форма по п.1, дополнительно характеризующаяся сигналами при 4,79; 9,61; 10,80; 12,44; 15,82; 17,85; 20,61; 21,05; 21,84; 23,15; 24,30; 25,25; 26,00; 26,40; 26,72; 27,27; 27,88; 28,85 ° $\pm$ 0,1° угла 2 θ на порошковой дифрактограмме, полученной в излучении Cu-K α с длиной волны 1,54056 Å.
3. Способ получения кристаллической формы Q по п.1, включающий стадии приготовления раствора 4-[3-хлор-4-(циклопропилкарбамоиламино)фенокси]-7-метоксихинолин-6-карбоксамида метансульфоната в диметилформамиде в сосуде с гидрофобной внутренней поверхностью при температуре около 60 °С, прибавления воды, охлаждения при перемешивании до температуры 3-5 °С, фильтрации и высушивания под вакуумом при температуре около +40 °С.
4. Фармацевтическая композиция для перорального введения, предназначенная для лечения чувствительных к ленватинибу видов рака, содержащая в качестве фармакологически активного ингредиента кристаллическую форму Q 4-[3-хлор-4-(циклопропилкарбамоиламино)фенокси]-7-метоксихинолин-6-карбоксамида метансульфоната по п.1 в сочетании со вспомогательными веществами.

¹H, Lenva in DMSO-d₆, TE = 303K, Bruker AVANCE 600

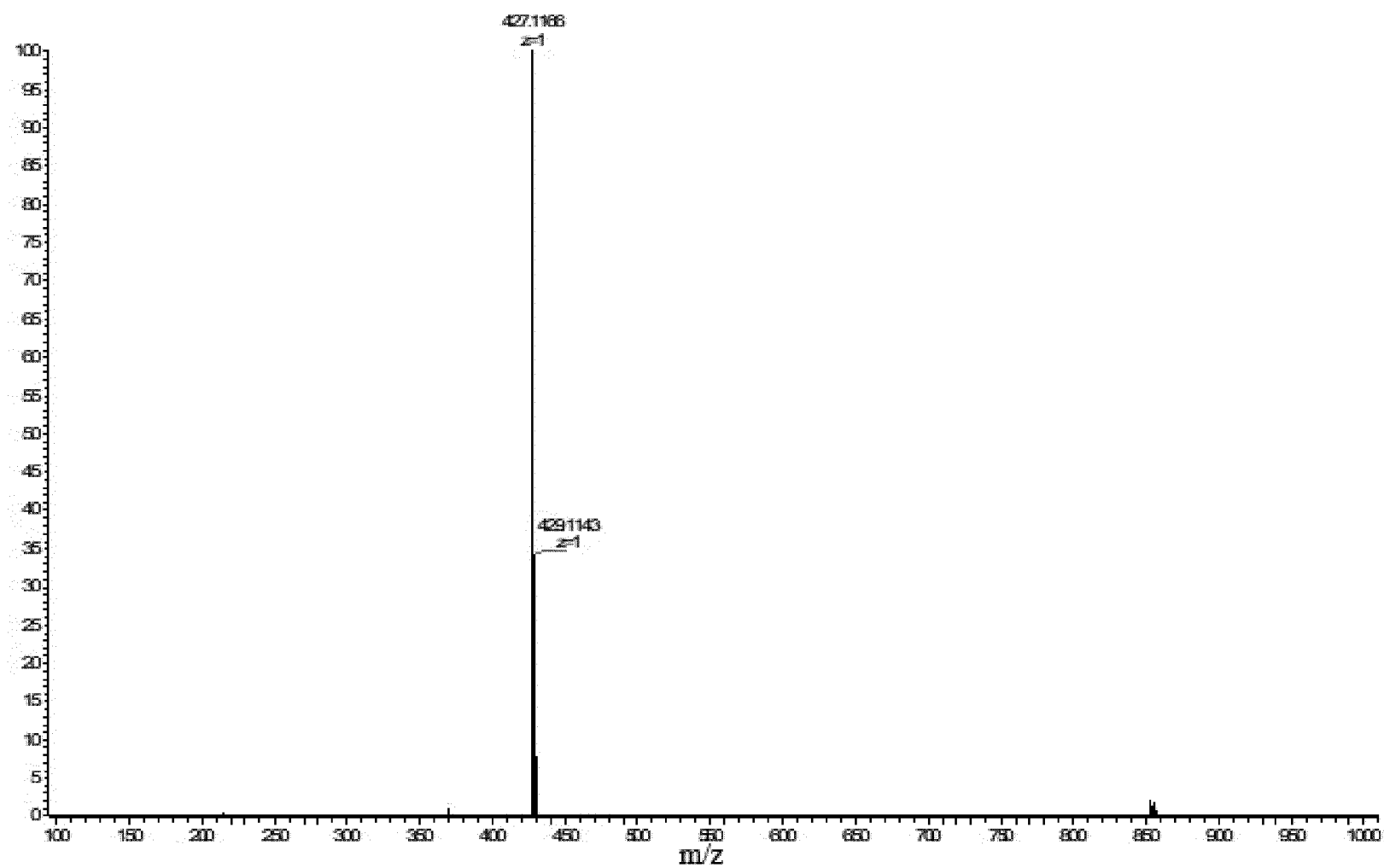


Фиг. 1

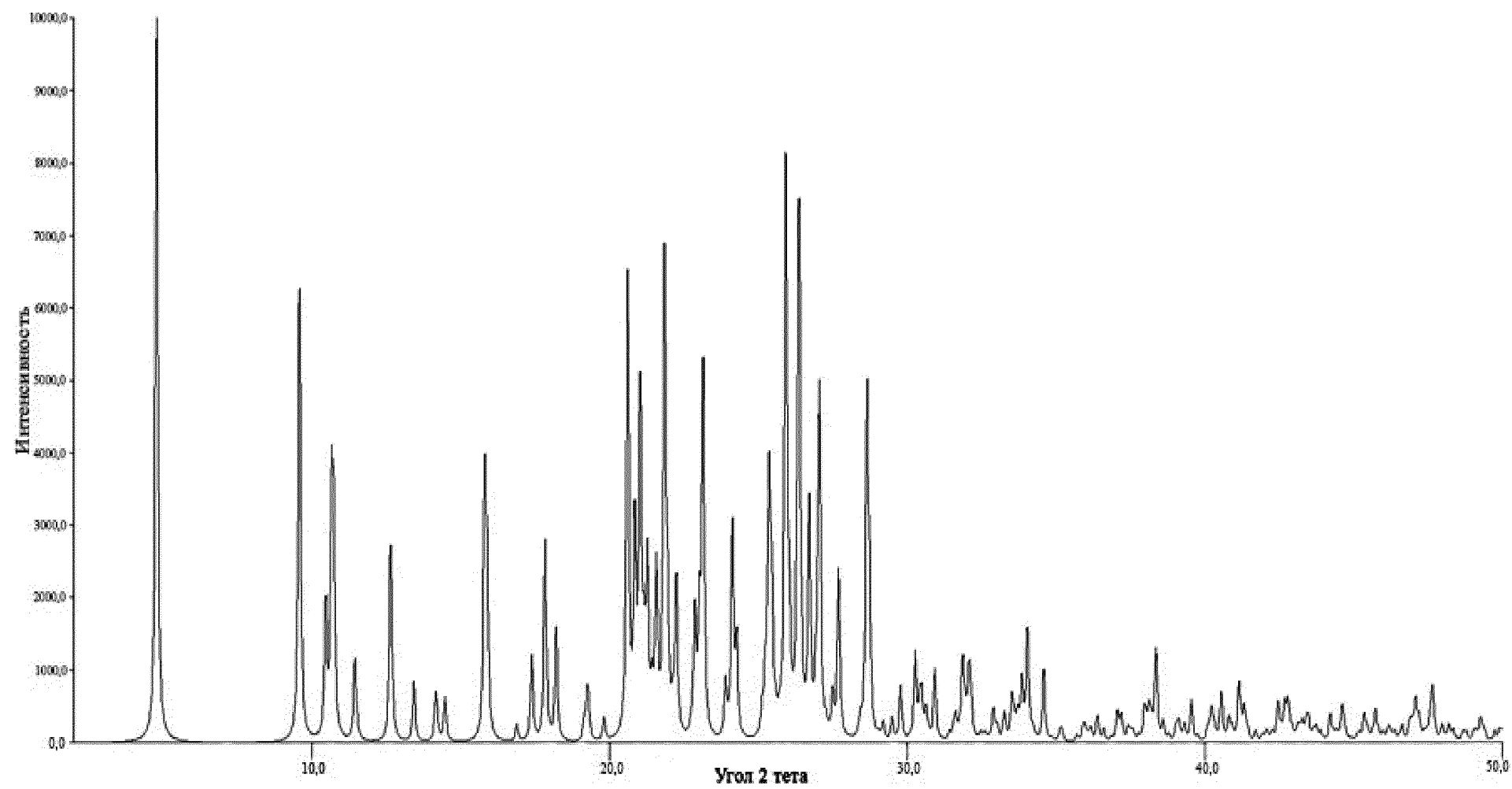
$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$, Lenva in DMSO- d_6 , TE = 303K, Bruker AVANCE 600



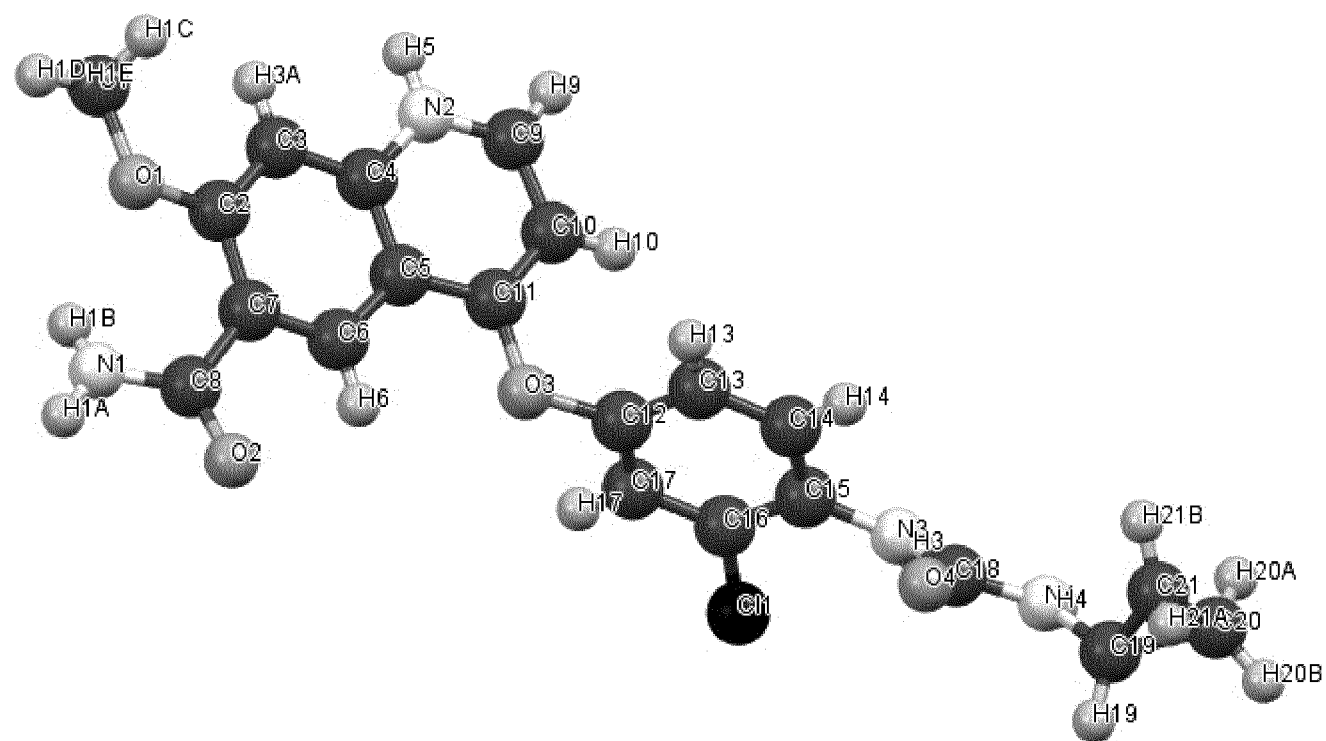
Фиг. 2



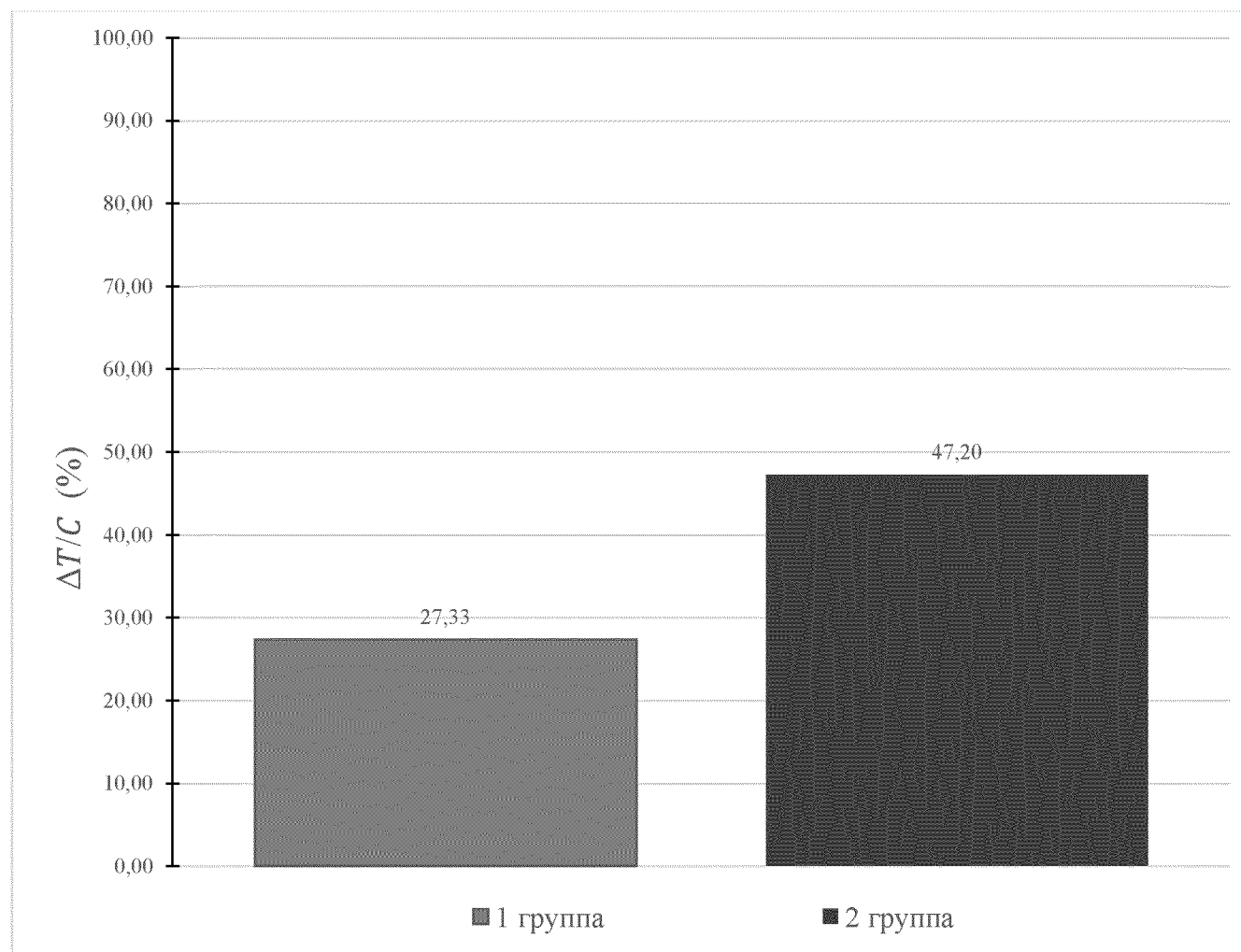
Фиг. 3



Фиг. 4



Фиг. 5



Фиг. 6

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

Номер евразийской заявки:

202192864

А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:

C07D 215/48 (2006.01)

A61K 31/47 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

Согласно Международной патентной классификации (МПК)

Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:

Просмотренная документация (система классификации и индексы МПК)

C07D 215/00, 215/48; A61K 31/00, 31/47; A61P 35/00

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

В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
Y	EP 1698623 B1 (EISAI R&D MAN CO LTD) 2015-04-15 пар.[0007], [0038]-[0039], [0108]-[0109], формула пар.[0012]	1, 2, 4 3
Y	EP 1797881 B1 (EISAI R&D MAN CO LTD) 2009-04-15 пар.[0024], [0025], [0029]-[0033], [0084]	1, 2, 3, 4
Y	RICHARD J. BASTIN et al. Salt selection and optimization procedures for pharmaceutical new chemical entities. ORGANIC PROCESS RESEARCH & DEVELOPMENT, 2000, Vol.4, p.427 – 435 реферат, с. 427 – 428, Табл. 2 и 3, с.434	1, 2, 4
Y	STEPHEN M. BERGE et al. Pharmaceutical salts. JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, 1977, Vol.66, No.1, pp. 1-19 с. 5 – 6, Табл.3	1, 2, 4
Y	RAVL KUMAR SADINENL et al, Novel method for the synthesis of lenvatinib using 4-nitrophenyl cyclopropylcarbamate and their pharmaceutical salts. Institute of Chemistry, Slovak Academy of science 2020, [онлайн] [найдено 2022-03-01]. Найдено в https://doi.org/10.1007/s11696-020-01402-z Раздел «Preparation of lenvatinib mesylate», «Results and discussion»	3
Y	ZHIXING ZHENG et al, The mechanism of solvent-mediated desolvation transformation of lenvatinib mesylate from DMSO solvate to form D, ACTA CRYST, 2020, Vol.76, doi:10.1107/S2052520620003935, весь документ	3

☐ 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

«Y» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий изобретательский уровень в сочетании с другими документами той же категории

«&» - документ, являющийся патентом-аналогом

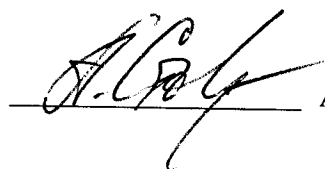
«L» - документ, приведенный в других целях

Дата проведения патентного поиска: **28/02/2022**

Уполномоченное лицо:

Заместитель начальника Управления экспертизы

Начальник отдела химии и медицины



А.В. Чебан