

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202192775** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.05.31

(22) Дата подачи заявки
2021.11.09

(51) Int. Cl. **C07D 405/12** (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
B82Y 5/00 (2006.01)

(54) НАНОКРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ ФОРМА N-[4-[(3-ХЛОР-4-ФТОРФЕНИЛ)АМИНО]-7-[[3S)-ТЕТРАГИДРО-3-ФУРАНИЛ]ОКСИ]-6-ХИНАЗОЛИНИЛ]-4-(ДИМЕТИЛАМИНО)-2-БУТЕНАМИДА (2Z)-2-БУТЕНДИОАТА (1:2), СПОСОБ ЕЁ ПОЛУЧЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

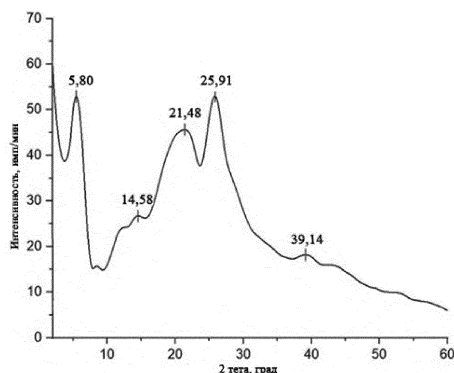
(96) 2021000117 (RU) 2021.11.09

(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 нанокристаллической форме N-[4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-7-[[3S)-тетрагидро-3-фуранил]окси]-6-хиназолинил]-4-(диметиламино)-2-бутенамида (2Z)-2-бутендиоата (1:2) (афатиниба дималеата), способу её получения и применению в фармацевтических композициях, которые могут быть использованы для лечения онкологических заболеваний. Техническим результатом является создание новой нанокристаллической формы афатиниба дималеата, обладающей улучшенной биологической доступностью и терапевтической эффективностью по сравнению с известной кристаллической формой А афатиниба дималеата (фракция с размером частиц 200-400 мкм). Нанокристаллическая форма характеризуется средним размером частиц 214 ± 10 нм и положением сигналов при 5,71; 21,57 и $25,85 \pm 0,2^\circ$ угла 2θ в спектре порошковой рентгеновской дифракции, полученном с использованием $\text{Cu(K}\alpha\text{)}$ -излучения. Способ получения нанокристаллической формы афатиниба дималеата из сырьевого афатиниба дималеата включает следующие стадии: а) нагревание при перемешивании смеси D-фруктозы, мочевины и сырьевого афатиниба дималеата в массовом соотношении 2:5:1 при $60 \pm 5^\circ\text{C}$; б) прибавление к указанной нагретой смеси воды при перемешивании; в) выделение продукта фильтрацией в тангенциальном потоке и г) высушивание продукта под вакуумом до постоянной массы при $+40 \pm 2^\circ\text{C}$.



A1

202192775

202192775

A1

НАНОКРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ ФОРМА N-[4-[(3-ХЛОР-4-ФТОРФЕНИЛ)АМИНО]-
7-[[(3S)-ТЕТРАГИДРО-3-ФУРАНИЛ]ОКСИ]-6-ХИНАЗОЛИНИЛ]-4-
(ДИМЕТИЛАМИНО)-2-БУТЕНАМИДА (2Z)-2-БУТЕНДИОАТА (1:2), СПОСОБ ЕЁ
ПОЛУЧЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
Описание изобретения

Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение относится к нанокристаллической форме N-[4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-7-[[(3S)-тетрагидро-3-фуранил]окси]-6-хиназолинил]-4-(диметиламино)-2-бутенамида (2Z)-2-бутендиоата (1:2) (далее афатиниб дималеат; международное непатентованное название – афатиниб), способу её получения и применению в фармацевтических композициях, которые могут быть использованы для лечения онкологических заболеваний.

Сведения о предшествующем уровне техники

Из многочисленных источников хорошо известно, что афатиниб представляет собой мощный селективный и необратимый блокатор протеинтирозинкиназных рецепторов семейства ErbB (рецепторы эпидермального фактора роста). Афатиниб ковалентно связывается и необратимо блокирует передачу сигналов от всех гомо- и гетеродимеров, образованных семейством ErbB (EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), ErbB3 и ErbB4). На доклинических моделях опухолей, создаваемых путем нарушений системы ErbB, афатиниб, применяющийся в качестве единственного препарата, эффективно блокирует рецепторы ErbB, и приводит к ингибированию опухолевого роста или к регрессу опухоли. Особенно чувствительны к лечению афатинибом модели немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), вызываемого мутациями EGFR (L858R и Del19). Афатиниб сохраняет существенную противоопухолевую активность *in vitro* на клеточных линиях НМРЛ и *in vivo* на моделях опухолей (модели с использованием ксенотрансплантатов или трансгенные модели), которые индуцируются мутантными изоформами EGFR с известной резистентностью к обратимым ингибиторам EGFR, таким как эрлотиниб и gefitinib. После применения препарата максимальные концентрации афатиниба отмечались примерно через 2-5 часов. После приема внутрь в виде таблеток средняя относительная биодоступность по сравнению с раствором для приема внутрь составляет 92% [Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата

Гиотриф, таблетки, покрытые плёночной оболочкой ЛП-002275-071116, далее ИМП «Гиотриф»].

Известно противоопухолевое средство из группы протеинтирозинкиназ «Гиотриф», выпускаемое в виде таблеток, покрытых пленочной оболочкой. Согласно инструкции по медицинскому применению (ИМП) «Гиотриф», препарат применяется в качестве монотерапии при:

- местно-распространенном или метастатическом немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ) с мутацией (мутациями) рецептора эпидермального фактора роста EGFR;
- местно-распространенном или метастатическом плоскоклеточном НМРЛ у пациентов, прогрессирующих на фоне или после химиотерапии на основе препаратов платины.

Под наночастицами, в том числе, нанокристаллами (нанокристаллической формой) принято понимать частицы, геометрический размер которых измеряется в нанометровом диапазоне. При этом максимальный размер наночастиц зависит от области техники. Так, в коллоидной химии под наночастицами обычно понимают частицы, имеющие размер менее 100 нм. В фармацевтике под наночастицами принято понимать частицы, размер которых лежит в пределах от нескольких нанометров до одного микрона (1000 нм) [J.-U.A.H Junghanns, R.H. Müller. *Int J Nanomedicine*, 2008, 3(3), 295–310]. В настоящем изобретении под термином «нанокристаллическая форма» подразумевается кристаллическая форма с размером частиц не более 1000 нм.

Под афатиниба дималеатом подразумевается кислотно-аддитивная соль, образуемая одной молекулой N-[4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-7-[[[3S)-тетрагидро-3-фуранил]окси]-6-хиназолинил]-4-(диметиламино)-2-бутенамида и двумя молекулами (2Z)-2-бутендиовой (малеиновой) кислоты.

Кристаллическая форма А афатиниба дималеата наиболее часто используется в получении коммерчески доступных фармацевтических композиций. Она впервые описана в патенте США 8426586, защищающем химический синтез предшествующих соединений, а также способ получения кристаллической формы А и фармацевтическую композицию на её основе. Кристаллическая форма А афатиниба дималеата охарактеризована при помощи дифференциальной сканирующей калориметрии, порошковой рентгеновской дифракции и термогравиметрического анализа. На термограмме ДСК наблюдается эндотермический пик в диапазоне температур 175-190 °С. Температура плавления данной формы составляет 178 °С. Данные спектра порошковой рентгеновской дифракции представлены в таблице 7.

В международной патентной заявке WO2017093789 A1 раскрывается кристаллическая форма М8 афатиниба дималеата и способ ее получения. Способ получения формы М8 включает в себя растворение афатиниба в органическом растворителе, добавление раствора малеиновой кислоты и затем выделение соответствующей кристаллической формы фильтрованием, промыванием и высушиванием. Также дополнительно описаны другие кристаллические формы и способы их получения. Для каждой кристаллической формы приведен график порошковой рентгеновской дифракции (см. Таблицу 7).

В международной патентной заявке WO2013052157 A1 описаны кристаллические формы С, D, E афатиниба дималеата, способы получения свободного основания, а также фармацевтическая композиция, содержащая указанные формы. Кристаллические формы охарактеризованы при помощи спектров порошковой рентгеновской дифракции (см. Таблицу 8) и термограмм ДСК.

В международной патентной заявке WO2016199076 A2 описаны кристаллические формы F, G, H, I, J, K, L. Все формы охарактеризованы при помощи порошковой рентгеновской дифракции (см. Таблицу 8), дифференциальной сканирующей калориметрии и термогравиметрического анализа.

В заявке США 20170240533 A1 описана кристаллическая форма I афатиниба дималеата, а также способ ее получения. Кристаллическая структура охарактеризована при помощи рентгенофазового анализа и термогравиметрического анализа. Заявлено, что кристаллическая форма отличается высокой чистотой, сыпучестью, имеет высокую растворимость и устойчивость к полиморфным превращениям. Способ получения включает в себя растворение афатиниба дималеата либо основания афатиниба и малеиновой кислоты в спирте, затем добавление полученного раствора к апротонному растворителю и выделение кристаллической формы I.

В международной патентной заявке WO2016185485 A3 раскрываются способы получения, в том числе химический синтез, новых кристаллических и аморфных форм афатиниба дималеата и афатиниба дигидрохлорида. Заявлена кристаллическая форма R афатиниба дималеата, которая охарактеризована при помощи порошковой рентгеновской дифракции.

В международной публикации WO2016027243 A1 раскрываются аморфные и кристаллические формы IV и V афатиниба дималеата, твердые дисперсии на их основе, а также их способы получения и применение фармацевтических композиций. В патентной заявке также описаны другие кристаллические формы III – XXIII афатиниба дималеата и

способы их получения. Все полученные полиморфные формы охарактеризованы при помощи рентгенофазового анализа (см. Таблицу 9).

Евразийский патент ЕА 031059 В описывает кристаллическую форму α афатиниба дималеата, кристаллическую форму β афатиниба основания и фармацевтические композиции на их основе. Кристаллическая форма α афатиниба дималеата охарактеризована при помощи порошковой рентгеновской дифракции (см. Таблицу 10), дифференциальной сканирующей калориметрии, твердотельной ^{13}C ЯМР спектроскопии, рамановской спектроскопии. На термограмме ДСК наблюдается эндотермический пик при температуре 181,63 °С. В спектре ^{13}C твердотельного ЯМР наблюдаются сигналы при 171,6; 129,6; 102,4 и 79,0 $\pm 0,2$ м.д. В спектре комбинационного рассеяния присутствуют сигналы при 3041, 1686, 1390, 1234, 602 ± 4 см $^{-1}$. Отмечено, что данная кристаллическая форма отличается повышенной термодинамической стабильностью в отличие от формы А, описанной в патенте США №8426586 и представленной в качестве сравнения.

Изобретение, описанное в Евразийском патенте ЕА 024026 В1, относится к новым солям афатиниба, кристаллическим формам и способам их получения, а также фармацевтическим композициям, в которых присутствуют указанные соединения. Для всех заявленных соединений приведены данные порошковой рентгеновской дифракции (см. Таблицу 10), ИК-спектроскопии, дифференциальной сканирующей калориметрии. На термограмме ДСК для кристаллической формы В афатиниба дималеата наблюдается экзотермический пик при 129,5 °С, второстепенный эндотермический пик при 156,8 °С и основной эндотермический пик при температуре 173,9 °С. В ИК-спектре присутствуют сигналы при 3321,2; 3034,0; 1687,6; 1643,6; 1498,0; 1456,6; 1353,4; 1268,4; 1067,5; 869,0; 780,0; 654,7 и 576,4 см $^{-1}$.

Патент Китая CN 104540820 раскрывает различные соли афатиниба, в том числе афатиниба дималеат. Описанная форма N афатиниба дималеата отличается высокой кристаллическостью, лучшей растворимостью, повышенной скоростью растворения, улучшенной термической стабильностью и стабильностью при хранении, более низкой влагопоглощающей способностью. Рамановский спектр включает следующие сигналы при 1657, 1607, 1546, 1494, 1404, 1374, 1302, 1217 и 783 см $^{-1}$. В ИК спектре присутствуют сигналы при 1684, 1576, 1542, 1496, 1449, 1351, 1088, 891 и 859 см $^{-1}$. Температура плавления составила 166,2 °С. На термограмме ТГА наблюдается разложение при температуре 164,1 °С. Растворимость кристаллической формы N в воде при комнатной температуре составила 12,7 мг/мл.

В заявке США 20180194754 A1 раскрывается группа кристаллических форм афатиниба дималеата Н1, Н2, Н3, а также кристаллические формы основания афатиниба и

способы их получения. Все кристаллические формы охарактеризованы при помощи спектров порошковой рентгеновской дифракции (см. Таблицу 10).

В патентной заявке Китая CN 104744445 А описана кристаллическая форма I афатиниба малеата, а также способ ее получения. На термограмме ТГА наблюдается перегиб в диапазоне температур 50-125 °С с потерей в массе 4,41 %. Кристаллическая форма охарактеризована при помощи данных порошковой рентгеновской дифракции (см. Таблицу 10) и термогравиметрического анализа.

Патентная заявка Китая CN 104803992 А содержит описание кристаллических форм II и III, способ получения, фармацевтическую композицию на основе афатиниба дималеата (см. Таблицу 11). Способ получения кристаллических форм включает в себя растворение при нагревании афатиниба малеата в подходящем растворителе, охлаждение, удаление растворителя и выделение кристаллического продукта.

В заявке Китая CN 104926800 А описана еще одна кристаллическая форма Н афатиниба дималеата (см. Таблицу 11). На термограмме ДСК наблюдается эндотермический пик в диапазоне температур 157-171 °С, что вероятно соответствует плавлению. Процесс получения включает смешивание афатиниба основания и малеиновой кислоты в подходящем растворителе при комнатной температуре, затем охлаждение до 5 °С и перемешивание в течение нескольких часов, затем фильтрование полученного осадка и высушивание конечного соединения.

В заявке США 20200039967 А1 описана кристаллическая форма Z афатиниба дималеата и способы её получения. Кристаллическую форму Z получают путем растворения афатиниба дималеата в 2-бутаноле, перемешивания в течение 48 часов, разбавления водой и фильтрования полученного осадка (см. Таблицу 11).

Многообразие известных кристаллических форм афатиниба дималеата говорит о том, что желаемые характеристики полиморфных форм указанной субстанции и фармацевтических композиций на её основе до сих пор не достигнуты и являются предметом непрерывных исследований. При этом, большое число известных кристаллических форм также свидетельствует о неочевидности полезных свойств, присущих каждой новой форме.

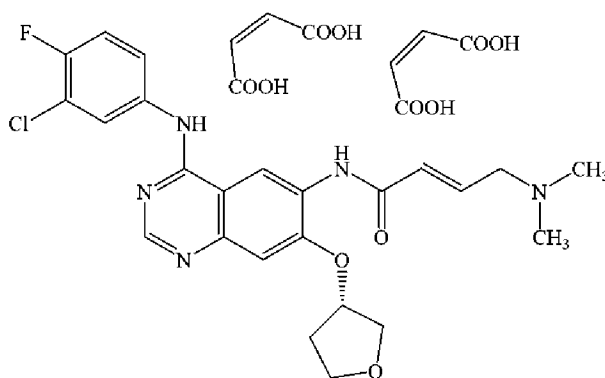
В то же время, новая кристаллическая форма, обладающая улучшенными ценными свойствами, будет представлять собой важное научное и техническое достижение. Существует ряд задач, которые до сих пор не решались при помощи инжиниринга кристаллов афатиниба дималеата. В частности, известно, что при хранении данного вещества, в том числе в составе фармацевтической композиции, происходит накопление

продуктов деградации [B.B. Chavan, *e.a.* Isolation and structural characterization of degradation products of afatinib dimaleate by LC-Q-TOF/MS/MS and NMR: cytotoxicity evaluation of afatinib and isolated degradation product. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 2019, 166, 139-146]. Поэтому одной из задач предлагаемой группы изобретений является создание стабильной нанокристаллической формы афатиниба дималеата, пригодной для использования в фармацевтической композиции.

Биодоступность афатиниба дималеата не изучалась на человеке. По этой причине, об уровне биодоступности можно судить только на основании животных моделей. Известно, что биодоступность афатиниба дималеата для крыс и мини-пиггов составляет 44 % и 11 %, соответственно [S.Wind, D.Schnell, T.Ebner, M.Freiwald, P.Stopfer. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Afatinib, *Clin. Pharmacokinet.* 2017, 56, 3, 235–250]. Мини-пиги являются, вероятно, наиболее адекватной моделью для изучения фармакокинетики и фармакодинамики у человека, поэтому можно обоснованно считать, что биодоступность афатиниба дималеата у человека также будет невысокой. Исходя из этого, одной из задач заявленной группы изобретений является увеличение биодоступности кристаллической формы афатиниба дималеата.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к новой нанокристаллической форме известного вещества «афатиниба дималеата», которое характеризуется следующей формулой:



Брутто-формулой: $C_{24}H_{25}ClFN_5O_5 \cdot 2C_4H_4O_4$

Молекулярной массой: 717,18 (афатиниба дималеат).

Также заявленное изобретение относится к способу получения нанокристаллической формы афатиниба дималеата, ее применению в фармацевтических композициях, которые могут быть использованы для лечения онкологических заболеваний.

Заявленная группа изобретений направлена на решение актуальной задачи расширения арсенала известных полиморфных форм афатиниба дималеата, которые могут

быть использованы для лечения онкологических заболеваний. Данная задача решается путем создания новой нанокристаллической формы N-[4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-7-[[3S)-тетрагидро-3-фуранил]окси]-6-хиназолинил]-4-(диметиламино)-2-бутенамида (2Z)-2-бутендиоата (1:2) (афатиниба дималеата).

Основным техническим результатом заявленной группы изобретений является создание новой нанокристаллической формы N-[4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-7-[[3S)-тетрагидро-3-фуранил]окси]-6-хиназолинил]-4-(диметиламино)-2-бутенамида (2Z)-2-бутендиоата (1:2) (афатиниба дималеата), обладающей улучшенной биологической доступностью и терапевтической эффективностью, по сравнению с известной кристаллической формой А афатиниба дималеата.

Для нанокристаллической формы афатиниба дималеата, полученной по примеру 1, в спектре порошковой рентгеновской дифракции имеются сигналы со следующими значениями углов 2θ : 5,80; 14,58; 21,48; 25,91 и 39,14 град. Для нанокристаллической формы афатиниба дималеата, полученной способом по примеру 2, в спектре порошковой рентгеновской дифракции имеются сигналы со следующими значениями углов 2θ : 5,62; 21,66 и 25,80 град. Остальные пики оказались недостаточно отчетливо выражены после применения сглаживания рентгенограммы. Несомненно, дифрактограммы вещества, полученного по примерам 1 и 2 относятся к одной и той же кристаллической форме, однако из-за низкой насыпной плотности и немного более низкого среднего размера частиц (см. Фиг. 9) для образца по примеру 2 добиться надежного разрешения дополнительных пиков на сглаженной дифрактограмме не удалось.

Таким образом, нанокристаллическая форма афатиниба дималеата по настоящему изобретению характеризуется устойчивыми сигналами в спектре порошковой рентгеновской дифракции, находящимися при значениях 5,71; 21,57 и $25,85 \pm 0,2$ град угла 2θ . Одинаковые условия съёмки рентгеновских спектров, полученных с использованием монохроматического излучения Cu(K α) с длиной волны $\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$, позволяют легко сравнить эти данные с известными кристаллическими формами. По положению указанных дифракционных максимумов нанокристаллическая форма афатиниба дималеата по настоящему изобретению не совпадает ни с одной из известных кристаллических или слабо закристаллизованных форм (см. Таблицы 7-11). Следовательно, она является новой. Поскольку известно, что размеры наночастиц определяют число пиков, которые можно получить на дифрактограмме, авторы относят средний размер частиц афатиниба дималеата к существенным признакам предлагаемой новой наноразмерно кристаллической формы [см. напр. C.F. Holder, R.E. Schaak «Tutorial on Powder X-ray Diffraction for Characterizing Nanoscale Materials», *ACS Nano* 2019, 13,

7359–7365; DOI: 10.1021/acsnano.9b05157]. Качественный анализ дифрактограммы проводился в соответствии с требованиями, предусмотренными ОФС ГФ РФ «Рентгеновская порошковая дифрактометрия». При этом, относительные интенсивности сигналов не принимались во внимание в качестве признаков предлагаемой наноразмерной кристаллической формы ввиду того, что они могут варьироваться из-за эффектов преимущественной ориентации кристаллов.

Особенностью порошковой дифрактограммы вещества по изобретению является уширение дифракционных пиков и высокий уровень шума. Вероятное объяснение этому феномену заключается в маленьком размере кристаллитов и вероятной их дефектности, что означает ещё более маленький размер области когерентного рассеяния (ОКР). Под ОКР следует понимать упорядоченный участок вещества, на котором возможно когерентное рассеяние волнового пакета рентгеновского излучения. Следует отметить, что для образца вещества характерна довольно низкая насыпная плотность. Вещество по изобретению не является аморфным, поскольку в этом случае порошковая дифрактограмма представляла бы собой широкое размытое гало. Для определения положения дифракционных максимумов было применено сглаживание дифрактограммы по методу LOESS в среде OriginPro 2018 SR1 версия 9.5.1.195. Сглаженные дифрактограммы представлены на Фиг.1б и на Фиг. 2б. Также полученная новая нанокристаллическая форма характеризуется слабой гигроскопичностью (см. Таблицу 1).

Для нанокристаллического афатиниба дималеата, полученного по примеру 1, в условиях дифференциальной сканирующей калориметрии при скорости нагрева 10 °С/мин, наблюдаются следующие тепловые эффекты: 97,90 °С (эндо) и 156,71 °С (экзо). Эффекты при более высоких температурах, по-видимому, связаны с разложением вещества. Поскольку координаты экстремума 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}).

Для нанокристаллической формы афатиниба дималеата по изобретению методом динамического светорассеяния был определен средний размер частиц, равный 214 ± 10 нм. Графики распределения по размеру частиц для вещества по примерам 1 и 2 представлены на Фиг. 8.

Исследование фармакокинетики на крысах линии Хан-Вистар (пример 8) проводили для образцов афатиниба дималеата, полученных по примерам 1, 2, 3. Животных содержали в стандартных лабораторных условиях со свободным доступом к

еде и воде. На основе полученных данных биологическая доступность нанокристаллического афатиниба дималеата по примерам 1 и 2 составила 55% и 56% соответственно. Для известной кристаллической формы А биодоступность составила 43%.

Известно, что афатиниб способен необратимо связываться с рецепторами семейства ErbB, тем самым нарушая последующую передачу сигналов, предотвращая рост злокачественных клеток и вызывая апоптоз (запрограммированную смерть) раковых клеток. Таким образом, необратимые связывающие свойства афатиниба с рецепторами семейства ErbB обеспечивают более прочное, избирательное и полное нарушение передачи информации в раковых клетках, что приводит к уникальным характеристикам по сравнению с другими лекарствами, нацеленными на определенные клетки. В настоящем изобретении оценка терапевтической эффективности афатиниба проводилась на животных, которым прививались клетки линии A431, экспрессирующие высокий уровень трансмембранных рецепторов EGFR и обнаруживаемые уровни HER2. Для количественного сравнения эффективности терапевтического агента использовалось отношение среднего объема опухоли в группе, получающей лечение афатиниба дималеатом, к среднему объему опухоли в контрольной группе: $A = (T/C) \times 100\%$, где Т - средний объем опухоли в исследуемой группе, мм³; С - средний объем опухоли в контрольной группе, мм³.

Наилучший результат наблюдался в группах 1 и 2, где животные получали лечение нанокристаллическим афатиниба дималеатом по примерам 1 и 2 (см. Таблицу 6). Для этих групп значение А составило 1,47 и 1,36, соответственно. Тогда как для группы 3, получающей лечение известной кристаллической формой А (фракция с размером частиц 200-400 мкм), значение А составило 2,63. Исходя из этих данных нанокристаллическая форма афатиниба дималеата по изобретению обладает улучшенной терапевтической эффективностью по сравнению с известной кристаллической формой А, которая используется в известном лекарственном средстве Гиотриф (Giotrif) (согласно данным Комитета по лекарственным средствам для человека при Европейском агентстве по лекарственным средствам [CHMP assessment report EMA/491185/2013]).

В предпочтительном варианте осуществления способа получения новой нанокристаллической формы афатиниба дималеата, указанную форму получают сплавлением сырьевого афатиниба дималеата (конкретная кристаллическая форма не устанавливалась), мочевины и D-фруктозы в массовом соотношении 1:5:2 с последующим прибавлением воды и выделением продукта путём фильтрования и промывания избытком воды, и дальнейшим высушиванием под вакуумом до постоянной массы. Преимуществом

данного варианта является отсутствие в получаемом продукте органических растворителей.

Для фармацевтической композиции, содержащей новую нанокристаллическую форму афатиниба дималеата, наблюдается меньшее накопление продуктов деградации в процессе длительного хранения. Таким образом, готовое лекарственное средство, содержащее нанокристаллический афатиниба дималеат по примерам **1** и **2**, является более стабильным, чем готовое лекарственное средство, содержащее известную форму афатиниба дималеата по примеру **3**.

Перечень фигур чертежей и иных материалов

Для пояснения сущности заявляемого технического решения к описанию приложены Фиг.1-9.

На Фиг. 1a приведен спектр порошковой рентгеновской дифракции нанокристаллического афатиниба дималеата по примеру **1**.

На Фиг. 1b приведен сглаженный спектр порошковой рентгеновской дифракции нанокристаллического афатиниба дималеата по примеру **1**, полученный с применением локально-линейной регрессии (алгоритм LOESS).

На Фиг. 2a приведен спектр порошковой рентгеновской дифракции нанокристаллического афатиниба дималеата по примеру **2**.

На Фиг. 2b приведен сглаженный спектр порошковой рентгеновской дифракции нанокристаллического афатиниба дималеата по примеру **2**, полученный с применением локально-линейной регрессии (алгоритм LOESS).

На Фиг. 3 приведен спектр порошковой рентгеновской дифракции исходного афатиниба дималеата (кристаллическая форма не устанавливалась).

На Фиг. 4 приведена дериватограмма исходного кристаллического афатиниба дималеата.

На Фиг. 5 приведена дериватограмма нанокристаллического афатиниба дималеата по примеру **1**.

На Фиг. 6a приведен ^1H ЯМР спектр нанокристаллического афатиниба дималеата по примеру **1**, зарегистрированный на частоте 600 МГц в ДМСО- d_6 .

На Фиг. 6b приведен ^{13}C ЯМР спектр нанокристаллического афатиниба дималеата по примеру **2**, зарегистрированный на частоте 150 МГц в ДМСО- d_6 .

На Фиг. 7 приведен график сравнения терапевтической эффективности нанокристаллического афатиниба дималеата по изобретению и известной кристаллической формы А. Группа 1 – введение нанокристаллического афатиниба

дималеата по примеру 1, группа 2 – введение нанокристаллического афатиниба дималеата по примеру 2, группа 3 - введение известной кристаллической формы А афатиниба дималеата (фракция с размером частиц 200-400 мкм), группа 4 – контрольная, не получавшая лечение афатинибом.

На Фиг. 8 приведены диаграммы распределения среднего объема опухоли в группах 1, 2, 3.

На Фиг. 9 приведены графики распределения по размеру частиц для нанокристаллического афатиниба дималеата по примеру 1 (слева) и нанокристаллического афатиниба дималеата по примеру 2 (справа).

Сведения, подтверждающие возможность осуществления изобретения

Физико-химический анализ нанокристаллического афатиниба дималеата был осуществлен методом ядерной магнитной спектроскопии ^1H ЯМР, ИК-спектроскопии, ВЭЖХ, ГЖХ и рентгенофазовым анализом.

Спектры ^1H и ^{13}C ЯМР были зарегистрированы в насыщенном растворе в дейтерированном диметилсульфоксиде ($\text{DMSO-}d_6$) на ЯМР-спектрометре высокого разрешения Bruker AVANCE 600 на рабочих частотах 600 и 600 МГц соответственно.

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 $10^\circ/\text{мин}$. Экспериментальные данные обрабатывали с помощью пакета анализа NETZSCH Proteus Analysis согласно стандарту, ISO/CD 11358.

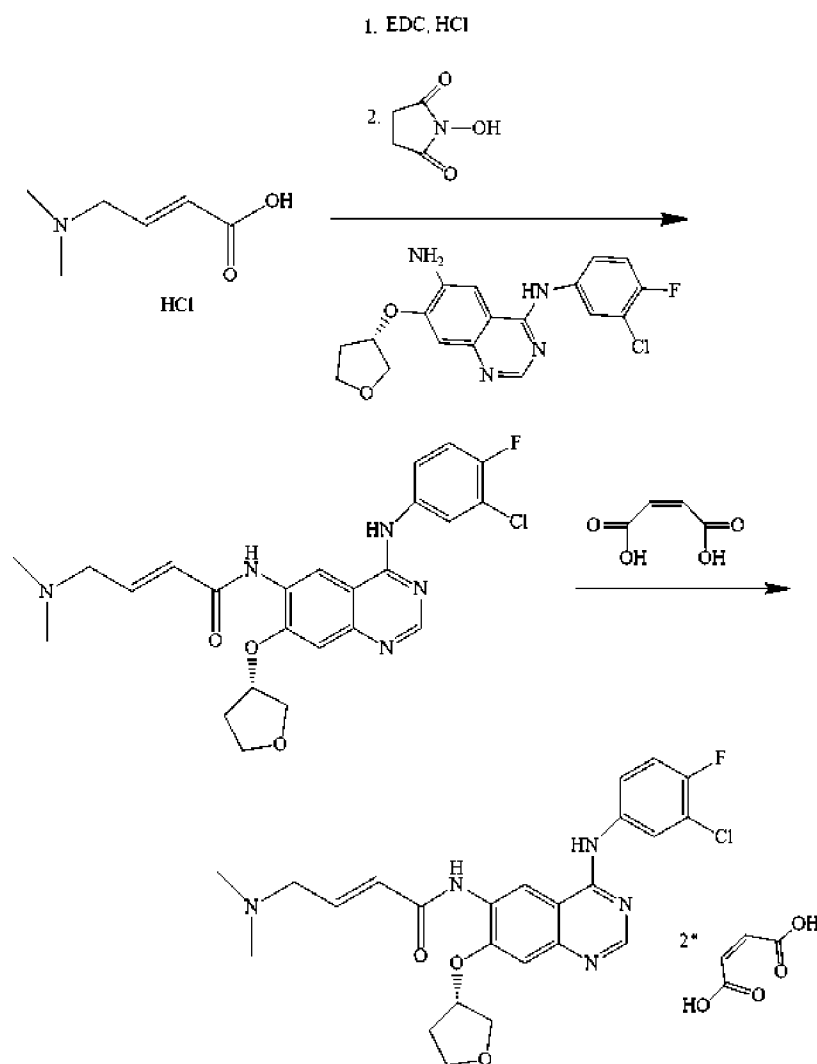
Размер частиц определялся при помощи динамического светорассеяния (анализатор размера частиц Marvern Zetasizer Ver 7.11 UK).

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

Пример 1. Получение нанокристаллического N-[4-[(3-хлор-4-фтор-фенил)амино]-7-[[3S)-тетрагидро-3-фуранил]окси]-6-хиназолинил]-4-(диметиламино)-2-бутенамида (2Z)-2-бутендиоата (1:2).

В трёхгорлую круглодонную колбу, оснащённую механической якорной мешалкой, загрузили 20,00 г *D*-фруктозы, 50,00 г мочевины и 10,00 г сырьевого афатиниба дималеата (Qingdao Sigma Chemical Co, LTD, Китай). Смесь нагрели до температуры $60 \pm 5^\circ\text{C}$ при медленном перемешивании, и перемешивали в течение 30 минут при температуре $60 \pm 5^\circ\text{C}$. К перемешиваемой массе прибавили 1,0 л воды очищенной и интенсивно перемешивали в течение 30 мин. Водную суспензию концентрировали и промывали избытком деминерализованной воды на установке для фильтрации в тангенциальном потоке с использованием мембраны с отсечкой 300 кДа; фильтровали на той же установке. Полученный продукт высушили под вакуумом до постоянной массы при температуре $+40 \pm 2^\circ\text{C}$. Получили 9,50 г нанокристаллической формы афатиниба дималеата. Выход 95 %. ESI-MS: $m/z=486,17$ ($M+H^+$). Сохранность молекулярной структуры афатиниба дималеата, отсутствие продуктов деградации и других органических примесей, включая значимые уровни остаточных органических растворителей, подтверждали спектром ^1H ЯМР полученного продукта (Фиг. 6а). График распределения частиц полученного продукта по размеру представлен на Фиг. 8 (слева).

Пример 2. Получение нанокристаллического N-[4-[(3-Хлор-4-фтор-фенил)амино]-7-[[3S)-тетрагидро-3-фуранил]окси]-6-хиназолинил]-4-(диметиламино)-2-бутенамида (2Z)-2-бутендиоата (1:2).



К 10,00 г (Е)-4-(диметиламино)-бут-2-еновой кислоты в 500 мл N,N-диметилформамида прибавили 11,50 г 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида гидрохлорида (EDC·HCl) и 7,60 г N-гидроксисукцинимида. Реакционную смесь перемешивали в течение 4 часов при температуре 20 ± 5 °С, затем прибавили 22,67 г (S)-N⁴-(3-хлор-4-фторфенил)-7-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)хиназолин-4,6-диамина. Реакционную смесь перемешивали в течение 12 часов и смешивали с 1,0 л очищенной, охлажденной до +5 °С воды. Выделившийся осадок фильтровали на стеклянном пористом фильтре Шотта (S3), промыли 200 мл 5% раствором Na₂CO₃, затем 3×200 мл водой, высушили на воздухе. Полученное основание афатиниба растворяли в 1,0 л 95%-го этанола, нагретого до 40 ± 5 °С, прибавили 13,92 г малеиновой кислоты и охладили при перемешивании до +20 °С. Осадок фильтровали на стеклянном пористом фильтре Шотта (S3), промыли очищенной водой (3×200 мл), высушили под вакуумом до постоянной массы при температуре 40 °С и использовали в качестве сырья для получения нанокристаллического

афатиниба дималеата согласно методике из примера 1 с пропорциональным изменением загрузки всех компонентов. Выход реакции составил 34,8 г (81%). ESI-MS: $m/z = 486,17$ ($M+H^+$). Сохранность молекулярной структуры афатиниба дималеата, отсутствие продуктов деградации и других органических примесей, включая значимые уровни остаточных органических растворителей, подтверждали спектром ^{13}C ЯМР полученного продукта (Фиг. 6b). График распределения частиц полученного продукта по размеру представлен на Фиг. 8 (справа).

Пример 3. Получение кристаллической формы А афатиниба дималеата с размером частиц 200-400 мкм известным способом (патент US 8426586, пример 3).

6,00 г N-[4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-7-[[[(3S)-тетрагидро-3-фуранил]окси]-6-хиназолинил]-4-(диметиламино)-2-бутенамида суспендировали в 84,0 мл этилового спирта и нагрели до 70 °C. Затем добавили 2,94 г малеиновой кислоты, растворенной в 36,0 мл этанола. Полученную смесь охладил до 20 °C и перемешивали при этой температуре в течение 2 ч. Перемешивание продолжали при температуре 0° C в течение 3 ч. Осадок фильтровали на пористом фильтре Шотта (S3), промыли 3×100 мл этанола и высушили под вакуумом при 40 °C до постоянной массы. Получили 7,98 г (90 %) афатиниба дималеата кристаллической формы А. Высушенный продукт измельчили в агатовой ступке и выделили фракцию 200-400 мкм, используя сита с размером ячеек $0,200 \pm 0,0083$ мм и $0,400 \pm 0,015$ мм. Спектр порошковой рентгеновской дифракции полностью совпадал со спектром, представленным в патенте US 8426586.

Пример 4. Исследование гигроскопичности образцов нанокристаллического афатиниба дималеата, полученных по примерам 1 и 2.

Оценку гигроскопичности образцов нанокристаллического афатиниба дималеата по примерам 1 и 2 производили в соответствии с Европейской Фармакопеей [Characters section in monographs. European Pharmacopoeia 6, version 6.8, Section 5.11 ed.2010] в условиях относительной влажности $80 \pm 2\%$ при 25 °C в течение 24 ч.

Таблица 1.

Данные о гигроскопичности образцов нанокристаллического афатиниба дималеата, полученных по примерам 1 и 2.

	Нанокристаллический афатиниба дималеат по примеру 1	Нанокристаллический афатиниба дималеат по примеру 2
Исходная навеска, г	0,50	0,75
Прибавка в массе, %	1,06	0,83

В соответствии с критериями Европейской Фармакопеи – прибавка в массе образца $<2\%$ и $\geq 0,2\%$, все исследованные образцы нанокристаллического афатиниба дималеата следует классифицировать как слабо гигроскопичные.

Пример 5. Получение готового лекарственного средства в форме таблеток, покрытых оболочкой, содержащих нанокристаллический афатиниба дималеат, 20 мг.

Отвешивали на весах и развешивали в индивидуальные маркированные контейнеры:

- Нанокристаллический афатиниба дималеат по примерам 1, 2 или 3 – 1182,4 г;
- Моногидрат лактозы – 4954,4 г;
- Микrokристаллическая целлюлоза (VIVAPUR 101, производства JRS PHARMA, Германия) – 739,2 г;
- Безводный коллоидный диоксид кремния (Аэросил, Evonik Degussa GmbH) – 36,0 г;
- Кросповидон (Polyplasdone®XL, ISP) – 144,0 г;
- Стеарат магния (NutriMag STv производства CALMAGS GmbH, Германия) – 144,0 г;

Состав оболочки:

- Гипромеллоза 2910 – 100,0 г;
- Макрогол 400 – 10,0 г;
- Диоксид титана – 50,0 г;
- Полисорбат 80 – 18,0 г;
- Тальк – 22,0 г.

Нанокристаллический афатиниба дималеат загружали в роликовый компактор, гранулировали, затем просеивали на ситах и перемешивали в течение 10 минут. Полученный сухой гранулят, лактозы моногидрат, микrokристаллическую целлюлозу, коллоидный диоксид кремния, кросповидон загружали в смеситель и перемешивали в течение 10 минут. Полученную смесь просеивали через сита с размером отверстий 800 мкм. Массу загружали в смеситель и дополнительно перемешивали в течение 2-3 минут. Затем в полученную смесь добавляли просеянный стеарат магния. Опудривание осуществляли в течение 2-5 минут. Полученную массу для таблетирования выгружали в сборник для таблет-массы. Процесс таблетирования осуществляли на роторном таблет-прессе с обеспыливателем.

Суспензию для покрытия таблеток оболочкой готовили из следующих компонентов: тальк, очищенная вода, диоксид титана. Покрытие таблеток-ядер пленочной оболочкой проводили в установке для тонкослойного покрытия. Процесс нанесения суспензии продолжали до тех пор, пока не была достигнута требуемая средняя масса таблетки – $185,0 \text{ мг} \pm 5\%$.

Пример 6. Исследование стабильности образцов нанокристаллического афатиниба дималеата.

Стабильность образцов афатиниба дималеата, полученных по примерам 1 и 2 была подтверждена отсутствием смещения за пределами доверительного интервала $\pm 0,2^\circ$ или возникновения дополнительных пиков в спектре порошковой рентгеновской дифракции после двух месяцев хранения при температуре $25 \pm 2^\circ\text{C}$ и относительной влажности $60 \pm 5\%$.

Пример 7. Испытания стабильности препарата, содержащего нанокристаллический афатиниба дималеат.

Ускоренные испытания стабильности препарата проводились в течение 12 месяцев при температуре $40 \pm 2^\circ\text{C}$ и относительной влажности $75 \pm 5\%$. На основании результатов изучения стабильности подтвержден срок годности лекарственного препарата в течение 24 месяцев.

Стабильность лекарственного препарата, содержащего 20 мг нанокристаллического афатиниба дималеата по примеру 1.

Таблица 2.

Данные о стабильности препарата, содержащего нанокристаллический афатиниба дималеат по примеру 1.

Показатель	Нормативные требования	0 мес.	6 мес.	9 мес.	12 мес.
Подлинность	Время удерживания основного пика на хроматограмме	Соот.	Соот.	Соот.	Соот.
Растворение	Не менее 75 % афатиниба дималеата от заявленного количества должно высвободиться в среду растворения через 30 мин	97,5	97,5	97,3	97,1
Сумма примесей	Не более 3%	0,7	1,1	1,4	1,8
Количественное определение	Содержание афатиниба дималеата ($\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{ClFN}_5\text{O}_{11}$) в таблетке должно быть от 175,8 до 194,3 мг (от 95,0% до 105,0% от заявленного количества)	98,1	97,4	97,3	97,0

Стабильность лекарственного препарата, содержащего 20 мг нанокристаллического афатиниба дималеата по примеру 2.

Таблица 3.

Данные о стабильности препарата, содержащего нанокристаллический афатиниба дималеат по примеру 2.

Показатель	Нормативные требования	0 мес.	6 мес.	9 мес.	12 мес.
Подлинность	Время удерживания основного пика на хроматограмме	Соот.	Соот.	Соот.	Соот.
Растворение	Не менее 75 % афатиниба дималеата от заявленного количества должно высвободиться в среду растворения через 30 мин	98,8	97,9	97,5	97,4
Сумма примесей	Не более 3%	0,8	1,0	1,4	1,9
Количественное определение	Содержание афатиниба дималеата ($C_{32}H_{33}ClFN_5O_{11}$) в таблетке должно быть от 175,8 до 194,3 мг (от 95,0% до 105,0% от заявленного количества)	99,3	98,6	98,4	97,9

Стабильность лекарственного препарата, содержащего 20 мг кристаллической формы афатиниба дималеата по примеру 3.

Таблица 4.

Данные о стабильности препарата, содержащего нанокристаллический афатиниба дималеат по примеру 3.

Показатель	Нормативные требования	0 мес.	6 мес.	9 мес.	12 мес.
Подлинность	Время удерживания основного пика на хроматограмме	Соот.	Соот.	Соот.	Соот.
Растворение	Не менее 75 % афатиниба дималеата от заявленного количества должно высвободиться в среду растворения через 30 мин	97,5	97,1	97,0	96,9
Сумма примесей	Не более 3%	0,9	1,2	1,5	2,1
Количественное определение	Содержание афатиниба дималеата ($C_{32}H_{33}ClFN_5O_{11}$) в таблетке должно быть от 175,8 до 194,3 мг (от 95,0% до 105,0% от заявленного количества)	99,3	98,9	98,7	97,6

Пример 8. Исследование фармакокинетики нанокристаллического афатиниба дималеата *in vivo*.

Крысы-самцы линии Хан-Вистар массой 180-200 г в возрасте 6-8 недель содержались в стандартных условиях при температуре $22 \pm 3^\circ\text{C}$, влажности $50 \pm 5\%$, имели свободный доступ к еде и воде. Животные были разделены на три группы по 6 особей в каждой. Первая группа получала нанокристаллический афатиниба дималеат, полученный по примеру 1; вторая группа – нанокристаллический афатиниба дималеат, полученный по примеру 2, третья группа - афатиниб дималеат кристаллической формы А по примеру 3.

Образцы крови отбирались через катетер в яремной вене (200 мкл) 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°C . Образцы плазмы анализировались при помощи ВЭЖХ для определения концентрации афатиниба.

Афатиниба дималеат вводился перорально однократно в виде суспензии в растворе 0,5% метилцеллюлоза / 0,4% полисорбат 80 (Tween80) в дозировке 8 мг/кг (в пересчете на свободное основание) через желудочно-кишечный зонд. Для внутривенного введения афатиниба дималеат вводился однократно в дозировке 4 мг/кг (в пересчете на свободное основание).

Для внутривенного введения были получены следующие фармакокинетические параметры: $AUC_{0 \rightarrow \infty} = 2850 \text{ нмоль} \times \text{ч/л}$; $C_{\max} = 1575 \text{ нмоль/л}$; $t_{1/2} = 5,45 \text{ ч}^* \cdot \text{м т}$

Таблица 5.

Данные о фармакокинетике нанокристаллического афатиниба дималеата *in vivo* на крысах-самцах линии Хан-Вистар.

Параметр	Нанокристаллический афатиниба дималеат по примеру 1	Нанокристаллический афатиниба дималеат по примеру 2	Кристаллическая форма А афатиниба дималеата по примеру 3
$AUC_{0 \rightarrow \infty}$, (нмоль $\times$ ч/л)	3135	3192	2452
$C_{\max}$ (нмоль/л)	447	449	380
$t_{\max}$ (ч)	3,6	3,7	4,0
F, %	55	56	43

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

где F – биодоступность;

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

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

D_x – дозировка препарата для перорального введения;

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

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

Пример 9. Сравнительная оценка терапевтической эффективности афатиниба дималеата.

Для оценки терапевтической эффективности афатиниба дималеата была выбрана модель ксенотрансплантата эпидермальной карциномы. Животным прививалось $1-5 \times 10^6$ клеток, относящихся к клеточным линиям A431, экспрессирующих высокий уровень трансмембранных рецепторов EGFR и обнаруживаемые уровни HER2. Для исследования применялись безволосые самки мышей в возрасте 6-7 недель массой 21-31 г. Мыши были разделены на 4 группы по 6 особей в каждой: первая группа получала лечение нанокристаллическим афатиниба дималеатом, полученным по примеру 1, вторая группа – нанокристаллическим афатиниба дималеатом, полученным по примеру 2, третья – афатиниба дималеатом кристаллической формы А по примеру 3, четвертая, контрольная – раствором без использования терапевтического агента. Животные получали лечение перорально через желудочно-кишечный зонд в ежедневной дозировке 20 мг/кг в течение 25 дней. Субстанцию вводили в виде суспензии в растворе 0,5 % метилцеллюлоза / 0,4 % полисорбат / 80 (Tween 80) (v/v).

Лечение начинали, когда опухоль достигала объема 50-100 мм³. При достижении объема опухоли более 1000 мм³ животное умерщвляли. Объем опухоли рассчитывали по формуле $(L \times D^2)/2$, где L - наименьший диаметр, D - наибольший диаметр. Измерения проводились три раза в неделю штангенциркулем. Результаты измерений округлялись до ближайшего целого числа.

На Фиг. 7 приведен график сравнения терапевтической эффективности нанокристаллического афатиниба дималеата по изобретению и известной кристаллической формы А. Наилучший результат наблюдался в группах 1 и 2, получавших лечение нанокристаллическим афатинибом дималеатом по примерам 1 и 2. В контрольной группе средний объем опухоли увеличивался со временем и на конец лечения составил 950 мм³. В таблице приведена сравнительная оценка отношения среднего объема опухоли в исследуемой группе к объему опухоли в контрольной группе.

Наибольшее подавление опухолевого роста наблюдалось для нанокристаллического афатиниба дималеата по примеру 2.

Таблица 6.

Данные о терапевтической эффективности афатиниба дималеата на безволосых самках мышей.

	Нанокристаллический афатиниба дималеат по примеру 1	Нанокристаллический афатиниба дималеат по примеру 2	Кристаллическая форма А афатиниба дималеата по примеру 3	Контроль
Средний объем опухоли на конец периода лечения, мм ³	14	13	25	950
А, %	1,47	1,36	2,63	-

$$A = (T/C) \times 100\%$$

где Т - средний объем опухоли в исследуемой группе, мм³;

С - средний объем опухоли в контрольной группе, мм³

Таблица 7.

Данные порошковой рентгеновской дифракции для известных кристаллических форм афатиниба дималеата с использованием монокроматического CuK α -излучения с длиной волны $\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$.

US 8426586	WO 2017093789							
Форма А	Форма М1	Форма М2	Форма М4	Форма М5	Форма М6	Форма М7	Форма М8	Форма М9
4,91	5,07	4,98	4,24	4,95	5,59	5,63	5,54	5,38
6,42	8,98	8,91	5,01	5,32	7,21	5,86	8,28	6,12
7,47	9,34	9,61	5,35	5,98	9,02	6,25	9,04	8,98
8,13	10,30	10,11	6,01	6,38	9,43	8,29	9,42	9,92
10,37	11,79	10,59	7,12	7,25	10,57	9,19	10,57	10,31
11,69	13,73	11,15	8,22	7,95	11,14	9,60	11,02	10,56

12,91	14,43	12,02	9,90	8,87	12,27	10,38	12,25	12,07
13,46	15,26	14,91	10,44	10,25	13,78	10,72	14,64	13,55
13,66	16,30	15,98	11,08	11,17	14,63	11,09	15,86	15,50
14,94	16,60	16,64	11,62	11,65	15,87	11,50	17,17	15,87
16,58	17,05	17,53	14,06	12,97	16,44	12,43	17,50	17,41
17,19	17,62	18,20	14,88	13,61	17,04	13,94	18,91	18,03
17,87	18,40	18,43	15,26	14,57	17,51	15,36	19,34	18,54
19,43	18,64	19,17	17,01	16,40	18,00	16,03	20,04	18,79
19,91	19,40	20,19	17,66	17,53	18,94	17,19	21,43	19,26
20,84	19,95	21,41	18,05	18,29	19,41	17,61	22,60	19,68
21,33	20,43	22,00	18,53	18,55	19,90	18,96	24,73	20,44
21,58	20,74	22,79	19,70	19,69	20,89	19,25	26,48	21,01
22,25	21,22	23,68	20,49	20,37	21,23	19,42	28,17	21,58
22,94	22,02	24,56	21,73	21,15	21,48	20,09	28,97	22,11
23,67	22,73	24,85	22,17	21,83	22,19	21,47		22,57
24,82	23,85	25,40	22,60	22,68	22,69	22,53		22,88
25,56	24,41	25,72	24,95	23,81	23,78	23,01		24,06
26,71	24,90	26,15	25,58	24,39	24,06	25,39		24,34
27,46	25,64	26,75	26,28	25,42	24,55	26,48		24,87
28,37	26,32	28,46	27,53	27,74	25,10	27,59		25,26
30,71	26,86	28,69	28,10	29,19	25,63	28,27		25,73
29,31	27,33	32,43	28,63		26,13	29,08		26,37
29,57	27,77	33,27	29,37		27,15	32,34		26,74
31,32		33,73	30,08		27,95	34,66		27,52
32,31		34,73	30,69		28,68	36,21		28,06
33,10		35,76	31,52		29,28	37,78		28,94
33,90		36,60	32,59		31,96	38,35		29,29
34,84		37,55			34,84			29,53
35,71		38,04			37,93			31,23
36,38		38,99						31,53
36,96		40,31						32,30
37,99		41,25						33,73
39,94		42,48						34,49
		42,92						35,34

		46,24						35,77
		46,62						36,99
								38,27
								39,41
								39,41
								39,76
								41,46
								43,00
								44,81
								45,92
								47,24
								48,42

Таблица 8.

Данные порошковой рентгеновской дифракции для известных кристаллических форм афатиниба дималеата с использованием монокроматического $\text{CuK}\alpha$ -излучения с длиной волны $\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$.

WO 2013052157 A1			WO 2016199076 A2							
Форм a C	Форм a D	Форм a E	Форм a F	Форм a G	Форм a H	Форм a I	Форм a J	Форм a K	Форм a L	Форм a M
5,17	5,60	5,50	3,70	5,10	5,40	3,90	4,00	4,90	4,20	5,00
5,53	7,30	11,40	5,10	9,70	6,50	5,30	4,90	5,40	5,20	5,40
5,93	9,49	17,70	5,50	10,70	7,10	5,50	5,50	11,00	7,00	6,60
8,74	10,20	22,30	6,60	14,30	10,20	5,60	6,90	12,70	8,50	7,40
9,32	10,83	25,50	9,00	15,00	11,40	6,20	8,00	20,30	10,30	8,10
10,12	11,23		10,10	16,00	12,00	8,80	9,00	22,30	11,10	8,60
10,85	11,91		11,00	16,50	12,70	10,00	10,90	25,20	12,20	10,50
11,08	12,77		12,50	16,90	13,20	11,00	12,40		12,70	11,40
12,48	14,43		13,60	17,80	13,60	11,30	13,60		13,40	12,90
13,49	15,74		15,40	17,90	16,10	12,40	13,90		15,50	13,20
15,73	16,31		16,40	18,40	17,20	15,00	14,50		16,60	13,70
16,29	16,82		17,90	18,80	17,70	16,00	16,20		18,10	14,90
16,93	17,33		20,20	19,40	19,70	17,60	16,70		18,40	16,20
17,29	17,86		20,80	20,30	20,30	18,80	17,40		20,40	16,90

17,55	18,54		21,60	20,90	21,70	22,20	17,80		21,20	17,30
18,82	18,84		22,90	21,60	22,90	25,10	18,30		23,00	19,90
19,13	19,67		25,70	22,90	23,90		18,80		24,40	21,00
19,43	20,01		26,80	23,90	25,30		19,20		24,90	22,50
20,50	20,48		33,30	24,80	26,40		20,30		25,70	23,40
21,48	20,68			25,70	27,90		21,30		26,70	24,5
21,83	21,46			26,90	31,30		21,6		28,40	25,5
22,11	21,82			28,70	33,00		23,00		29,70	26,1
23,03	22,13			36,60	36,10		24,80		33,40	26,9
23,29	22,33						25,30		35,90	28,0
24,14	23,50						26,10			29,1
24,80	24,17						27,20			32,8
25,06	24,78						28,00			37,7
26,16	25,29						29,20			
27,15	25,61						29,90			
27,83	26,30						31,20			
28,56	26,99						32,70			
29,08	27,26						33,70			
29,77	28,09						35,80			
33,88	29,25									
35,44	29,52									
36,84	29,91									
39,68	30,90									
41,33	31,88									
	32,40									
	32,98									
	33,64									
	34,01									
	36,89									
	37,27									
	37,95									
	38,59									
	39,97									
	40,97									

	41,48									
	43,23									
	45,05									

Таблица 9.

Данные порошковой рентгеновской дифракции известных кристаллических форм афатиниба дималеата с использованием монокроматического $\text{CuK}\alpha$ -излучения с длиной волны $\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$.

WO 2016027243 A1												
III	VI	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	XIII	XIV	XV
5,37	5,37	5,57	5,59	5,13	5,27	5,02	5,02	9,62	5,14	4,95	4,99	5,11
5,63	10,21	11,27	17,25	9,95	11,63	8,99	9,74	10,35	13,21	5,81	9,92	5,44
10,21	13,56	11,73	21,39	19,69	22,59	9,34	19,5	11,6	20,37	13,52	21,67	10,26
11,28	17,20	17,21	23,77	25,68	25,78	10,28	20,28	14,11	21,51	16,74	25,45	10,93
11,76	17,73	17,81				11,8	21,49	20,63	22,5	19,55	27,94	20,65
11,97	11,98	6,63				19,99	24,55	22,6	25,8	20,12	7,46	21,35
17,25						20,46				22,38	14,85	9,48
17,81						22,75				25,55	16,97	11,39
						27,78					22,5	18,9
												25,47
	21,74	21,64		13,44				13,27				
	25,36	24,83		14,82				13,72				
				17,2				19,11				
				20,4				21,58				
				22,71				25,82				
				24,1								
WO 2016027243 A1												
XVI	XVII	XVIII	XIX	XX	XXI	XXII	XXIII					
3,89	5,51	4,93	3,94	5,18	5,4	5,24	5,72					
5,54	11,06	5,53	5,59	5,45	6,8	7,86	19,11					
6,21	16,67	6,18	6,23	10,36	7,94	10,52	19,55					
8,77	19,59	9,97	8,84	10,94	25,46	11,82	20,3					
9,97	6,1	11,07	10,05	15,52		15,83	21,61					
12,35	8,65	11,39	11,19	20,75		19,78	22,77					
14,98	14,86	14,09	11,53			27,86	28,37					
17,83	22,26	8,73	12,42				9,25					
22,33		12,36	15,02				11,23					
		14,85					17,36					

		19,58					
--	--	-------	--	--	--	--	--

Таблица 10.

Данные порошковой рентгеновской дифракции известных кристаллических форм афатиниба дималеата с использованием монокроматического $\text{CuK}\alpha$ -излучения с длиной волны $\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$.

EA 031059B	EA 024026B	CN 104540820	US 20180194754 B2			CN 104744445
Форма α	Форма B	Форма N	Форма H1	Форма H2	Форма H3	Форма I
6,6	4,64	4,8	5,0	5,0	5,3	5,45
10,6	5,09	9,7	20,2	5,4	18,1	6,22
15,3	5,846	14,5	25,6	20,1	24,7	7,32
16,3	6,958	17,0	28,1	25,8		10,92
	8,652					11,39
13,3	10,079	19,5				13,05
13,8	10,589	20,1				14,92
17,0	11,772	25,6				16,82
17,3	14,072					17,52
27,1	15,068					19,85
	15,634					22,05
	16,171					25,57
	17,355					26,14
	17,732					27,93
	18,847					29,64
	19,282					
	20,808					
	21,460					
	22,056					
	23,774					
	24,101					
	24,665					
	25,097					
	25,564					
	26,928					

27,814					
28,690					
29,135					
29,386					
30,363					
30,447					
30,511					
31,198					
33,363					
30,447					
30,511					
31,198					
33,636					
34,812					
36,789					
37,925					
38,520					

Таблица 11.

Данные порошковой рентгеновской дифракции для кристаллических форм афатиниба дималеата с использованием монохроматического $\text{CuK}\alpha$ -излучения с длиной волны $\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$.

CN 104803992		CN 104926800	US 20200039967
Форма II	Форма III	Форма H	Форма Z
2,77	2,28	4,90	5,27
6,77	7,51	6,50	5,82
16,77	10,49	10,50	11,11
17,57	11,17	12,80	21,63
18,30	12,27	17,20	25,38
22,09	17,17	19,80	10,69
22,52	17,84	21,10	10,30
25,13	18,53	25,40	6,60
25,44	19,23		20,87
26,77	20,29		12,40

27,30	21,22		19,80
28,12	22,41		16,15
29,73	23,52		17,77
30,68	24,75		8,66
32,19	25,74		15,80
33,33	26,34		11,74
33,82	26,71		15,80
37,99	27,80		11,74
38,33	28,43		15,30
39,42	30,63		23,25
	33,83		22,60
	38,27		31,41
			26,72
			33,18
			28,06
			27,66
			27,07
			7,57
			9,83

Формула изобретения

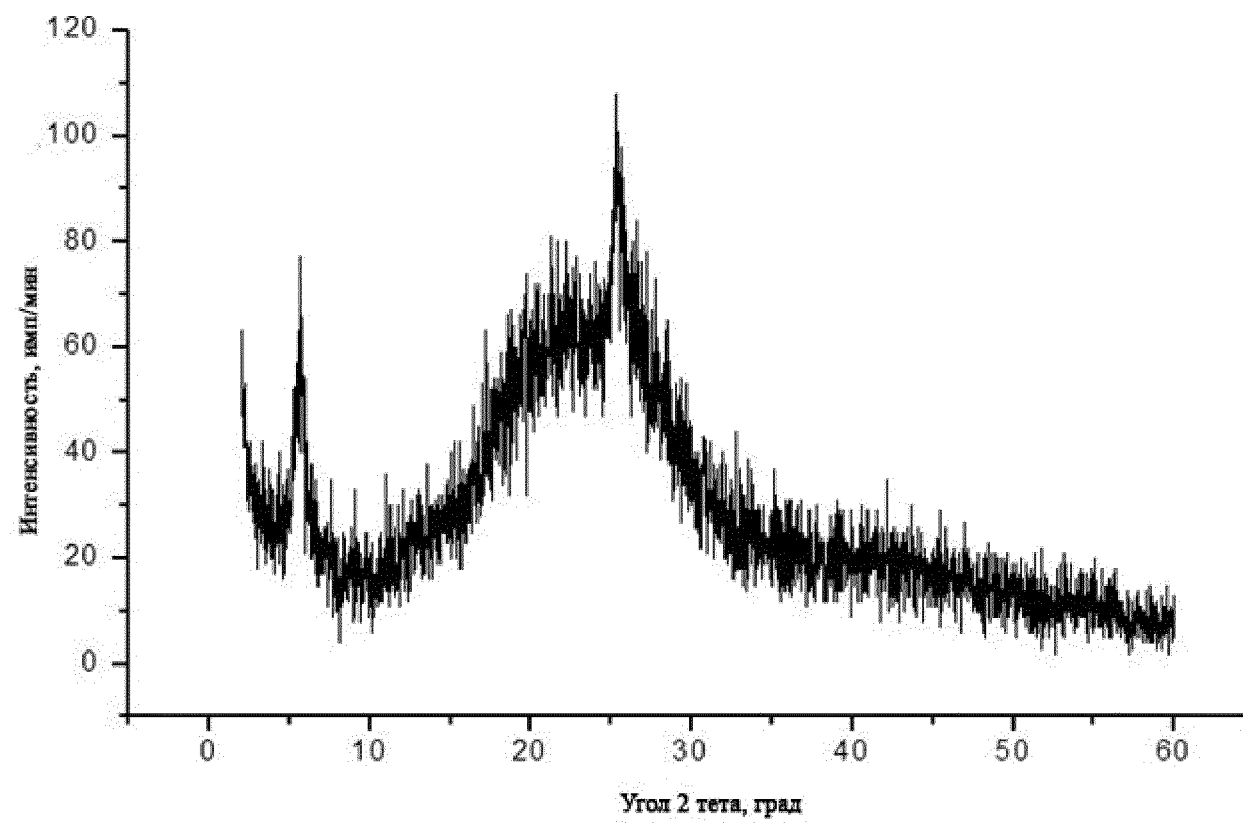
1. Нанокристаллическая форма N-[4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-7-[[3S)-тетрагидро-3-фуранил]окси]-6-хиназолинил]-4-(диметиламино)-2-бутенамида (2Z)-2-бутендиоата (1:2) (афатиниба дималеата), отличающаяся тем, что она характеризуется средним размером частиц 214 ± 10 нм и положением сигналов при 5,71; 21,57 и $25,85 \pm 0,2$ градуса угла 2θ в спектре порошковой рентгеновской дифракции, полученном с использованием Cu(K α)-излучения.

2. Способ получения нанокристаллической формы афатиниба дималеата по п.1, отличающийся тем, что он включает следующие стадии:

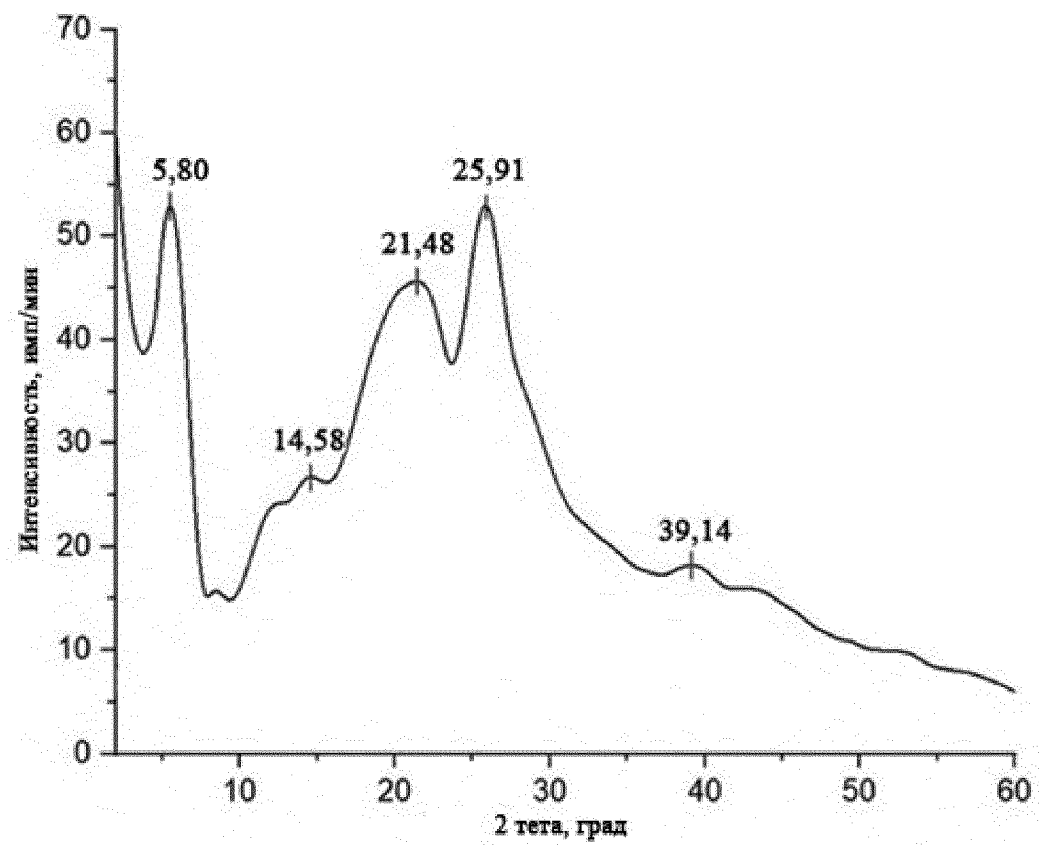
- a. нагревание при 60 ± 5 °C и перемешивании смеси D-фруктозы, мочевины и сырьевого афатиниба дималеата с массовым соотношением компонентов 2:5:1;
- b. прибавление к указанной нагретой смеси воды при перемешивании;
- c. выделение продукта фильтрацией в тангенциальном потоке;
- d. высушивание продукта под вакуумом до постоянной массы при $+40 \pm 2$ °C.

3. Способ по п.2, отличающийся тем, что сырьевой афатиниба дималеат получают химическим синтезом с использованием в качестве сырья (E)-4-(диметиламино)-бут-2-еновой кислоты и (S)-N⁴-(3-хлор-4-фторфенил)-7-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)хиназолин-4,6-диамина и использованием в качестве реагентов 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида гидрохлорида и N-гидроксисукцинимид.

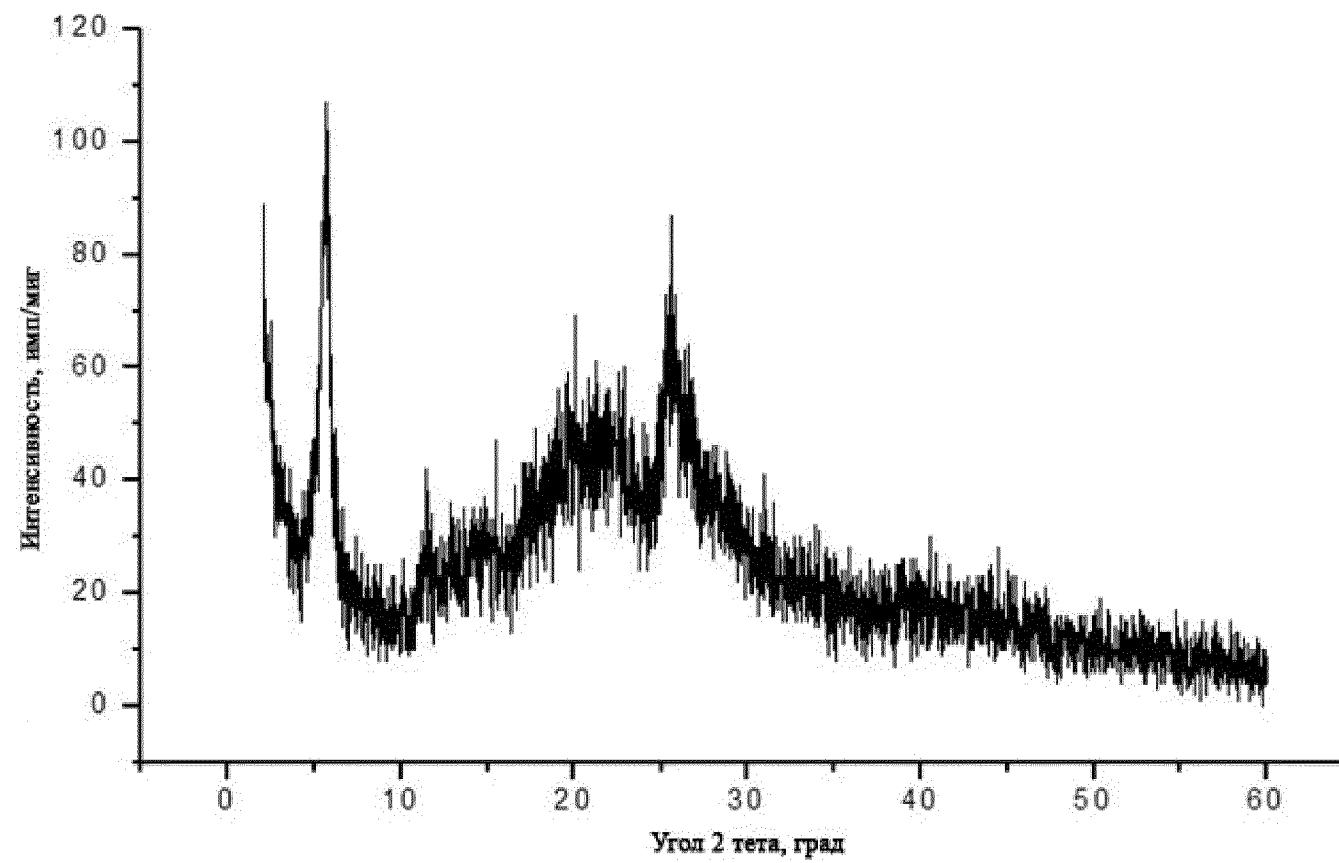
4. Фармацевтическая композиция для лечения чувствительных к афатинибу опухолевых заболеваний, отличающаяся тем, что она содержит нанокристаллическую форму афатиниба дималеата по п. 1 в сочетании с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами.



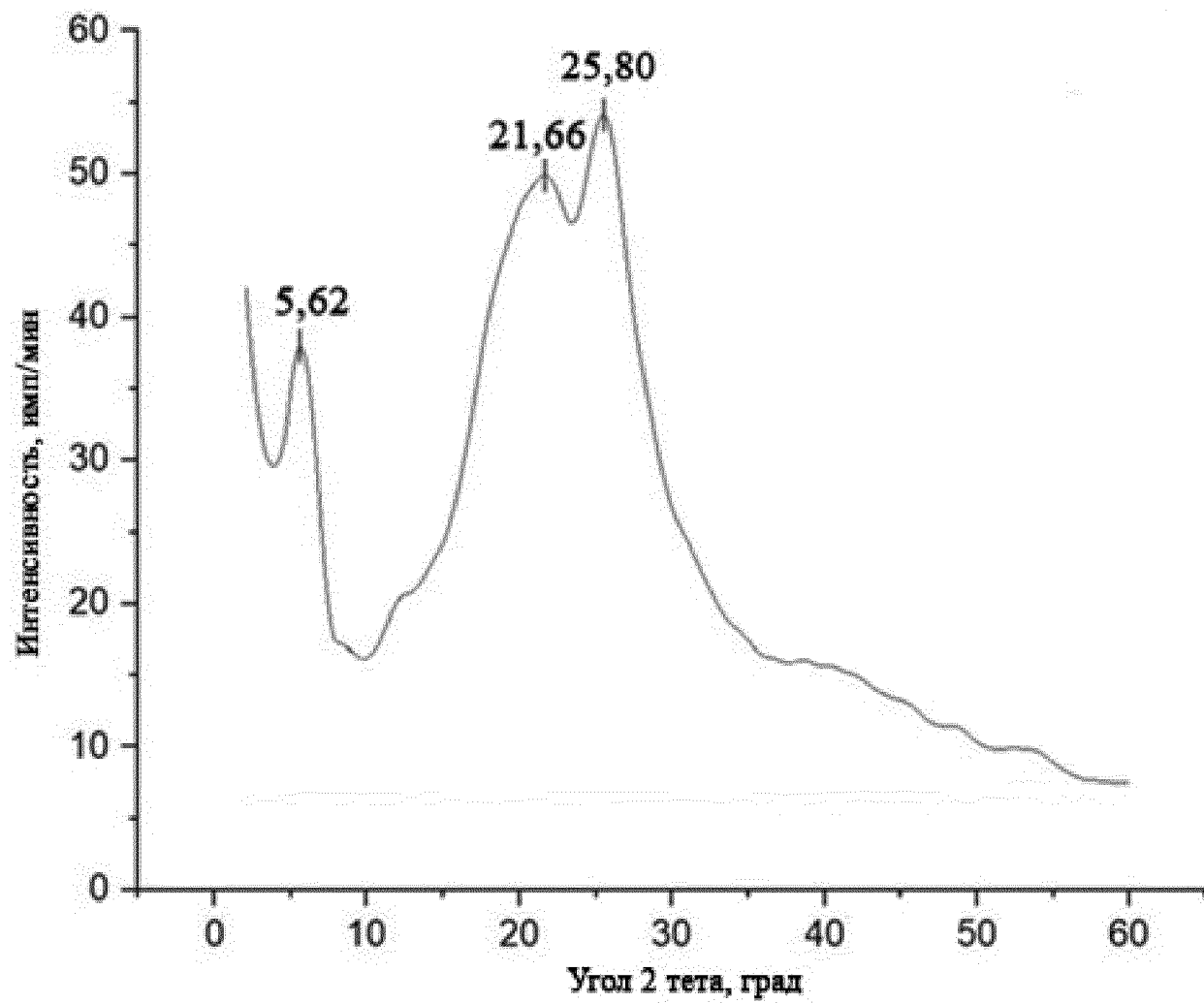
Фиг. 1а



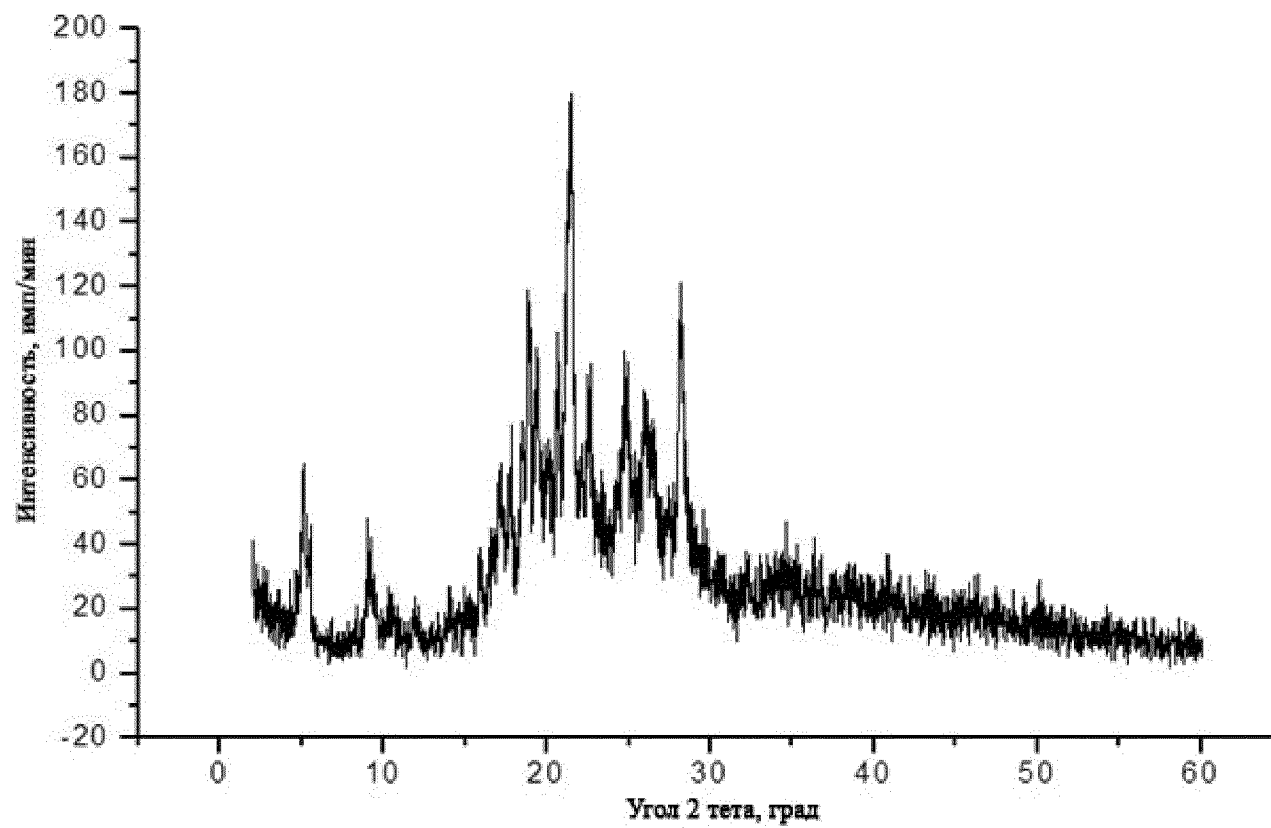
Фиг. 1b



Фиг. 2а

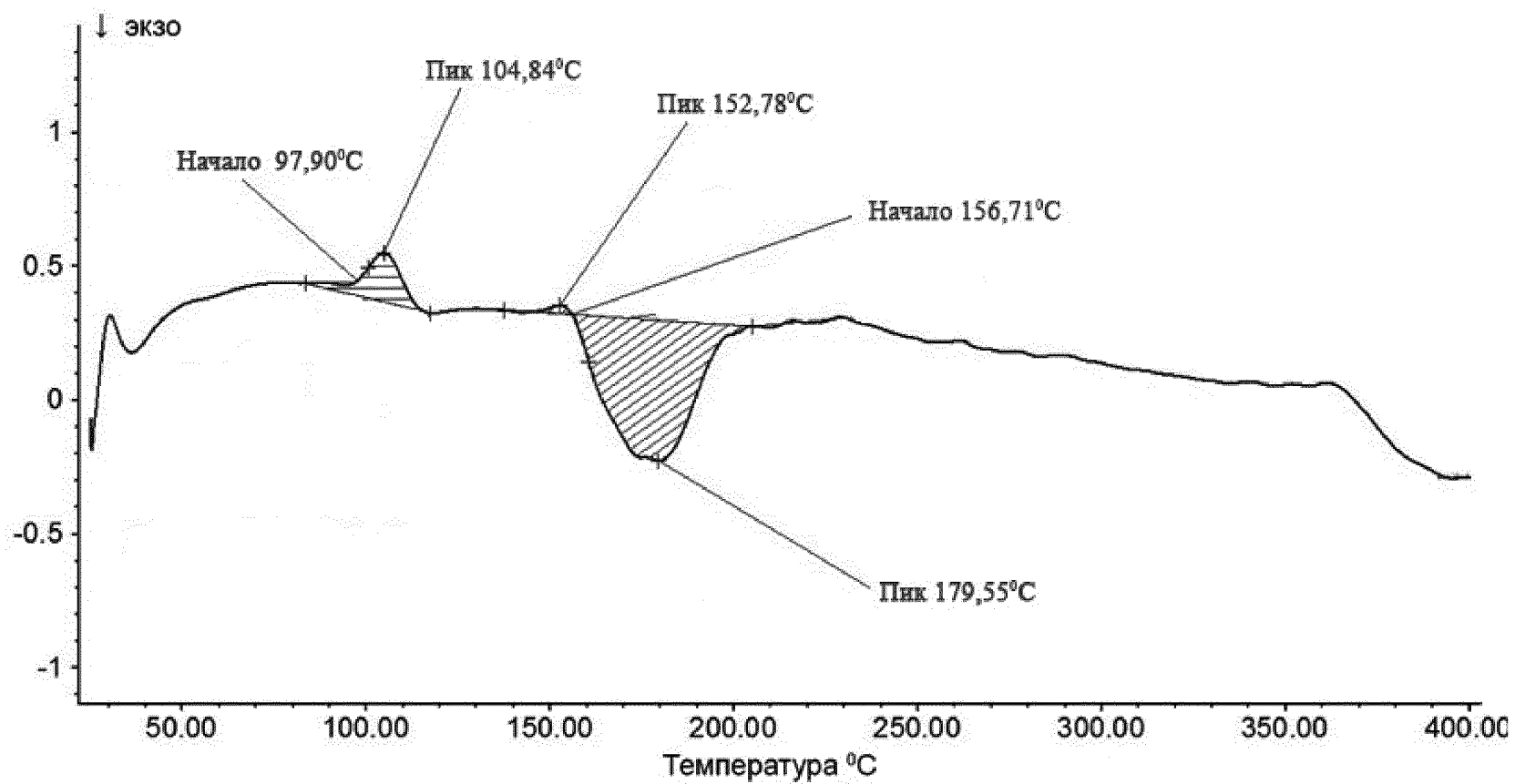


Фиг. 2b

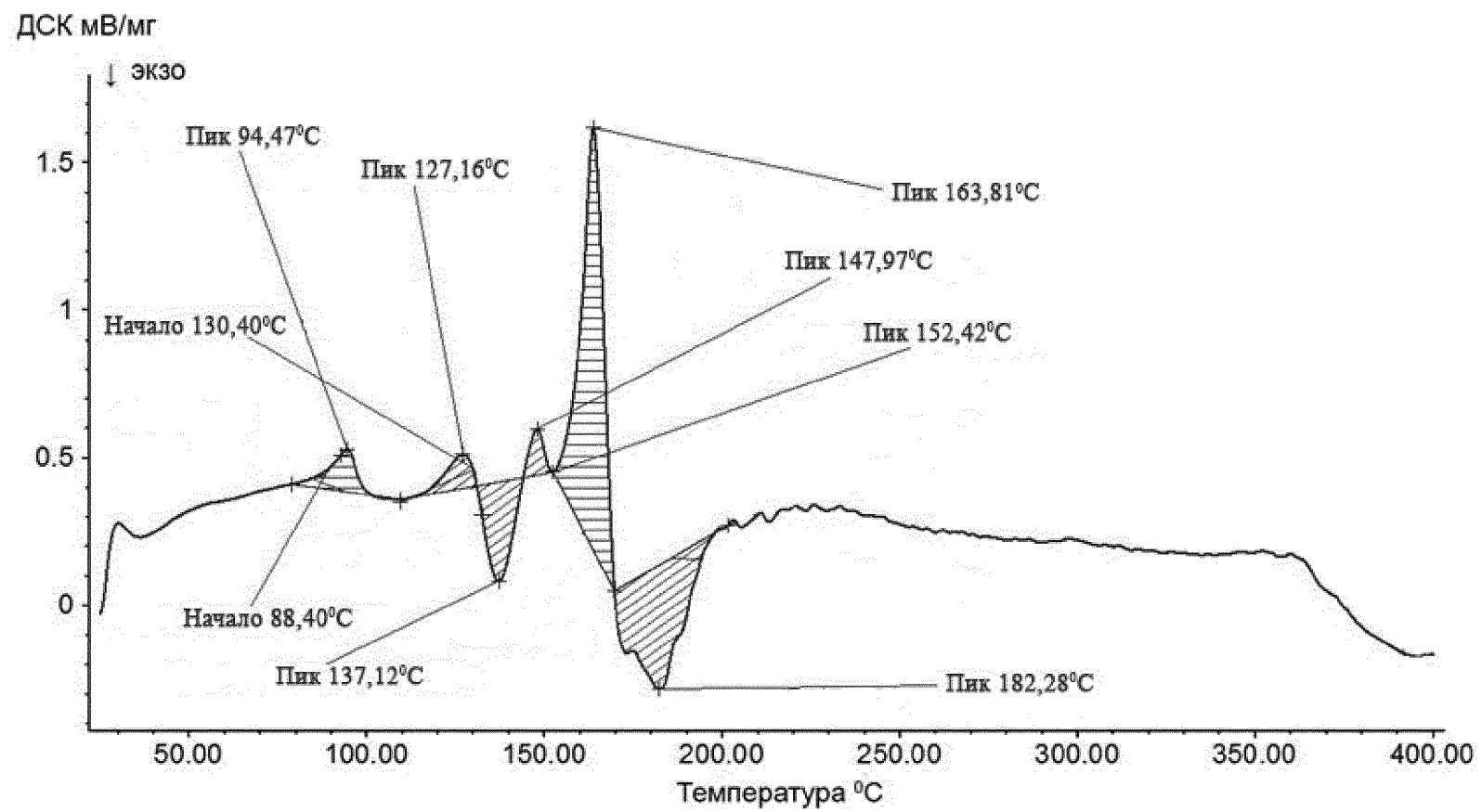


Фиг. 3

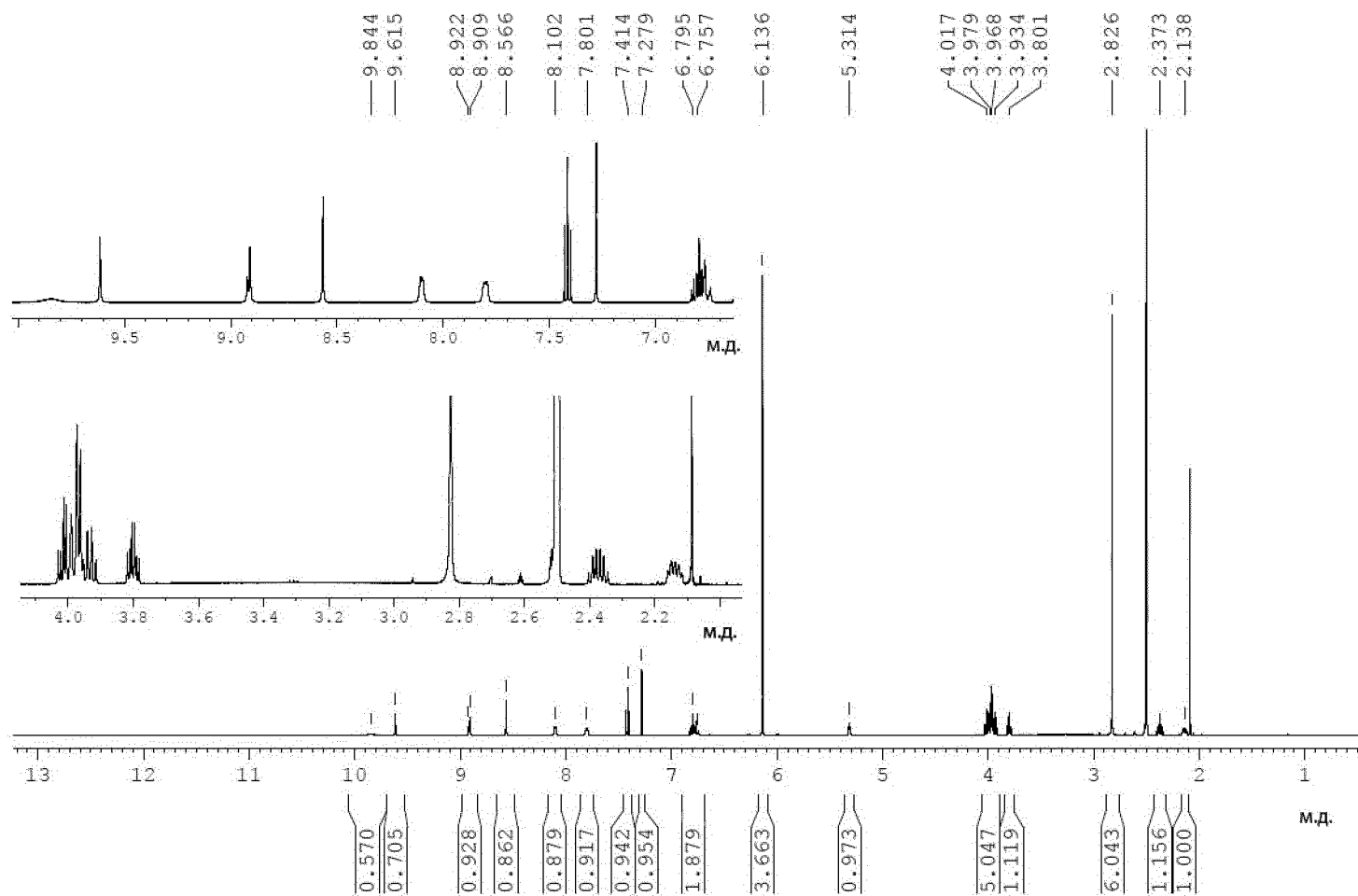
ДСК мВ/мг



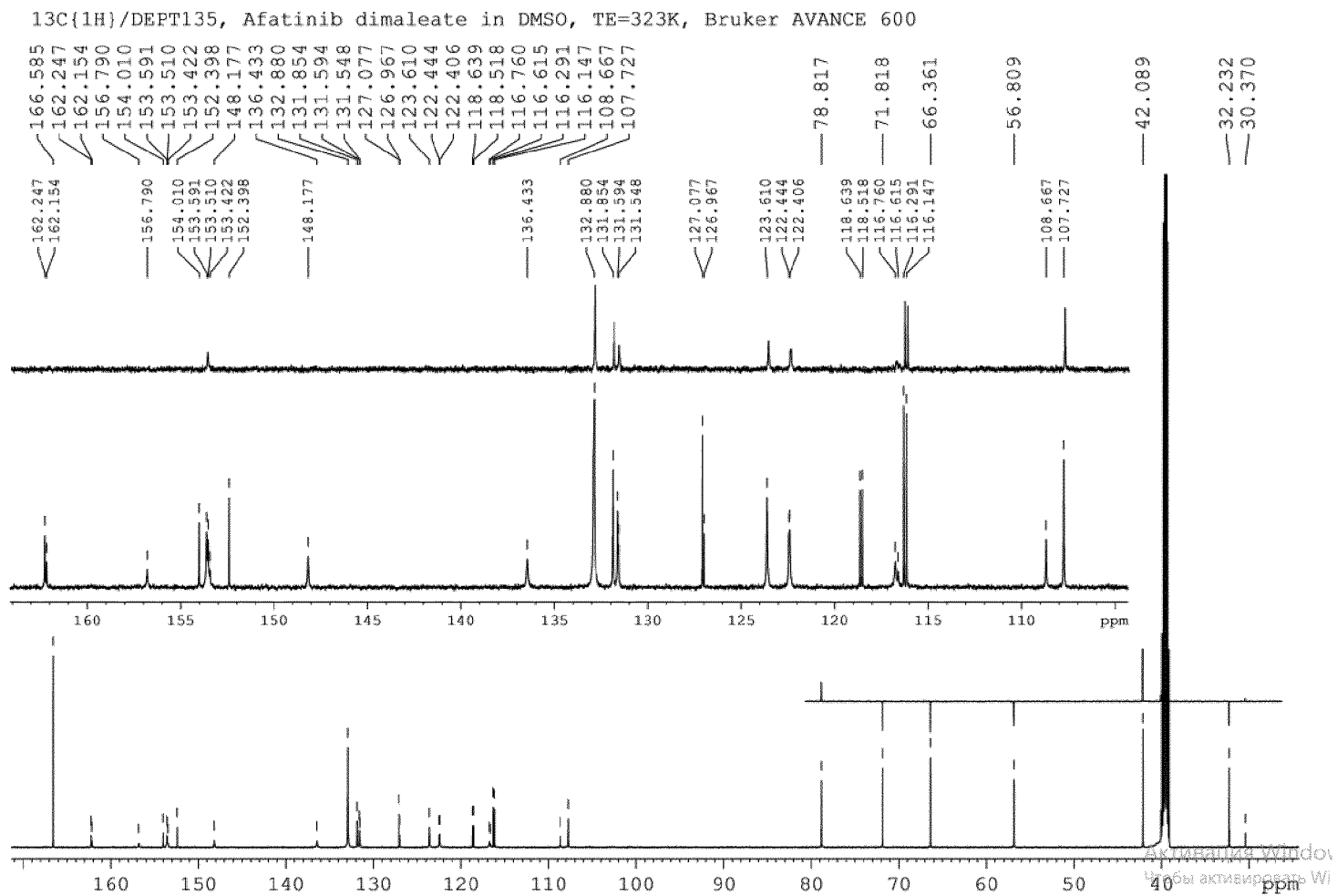
Фиг. 4



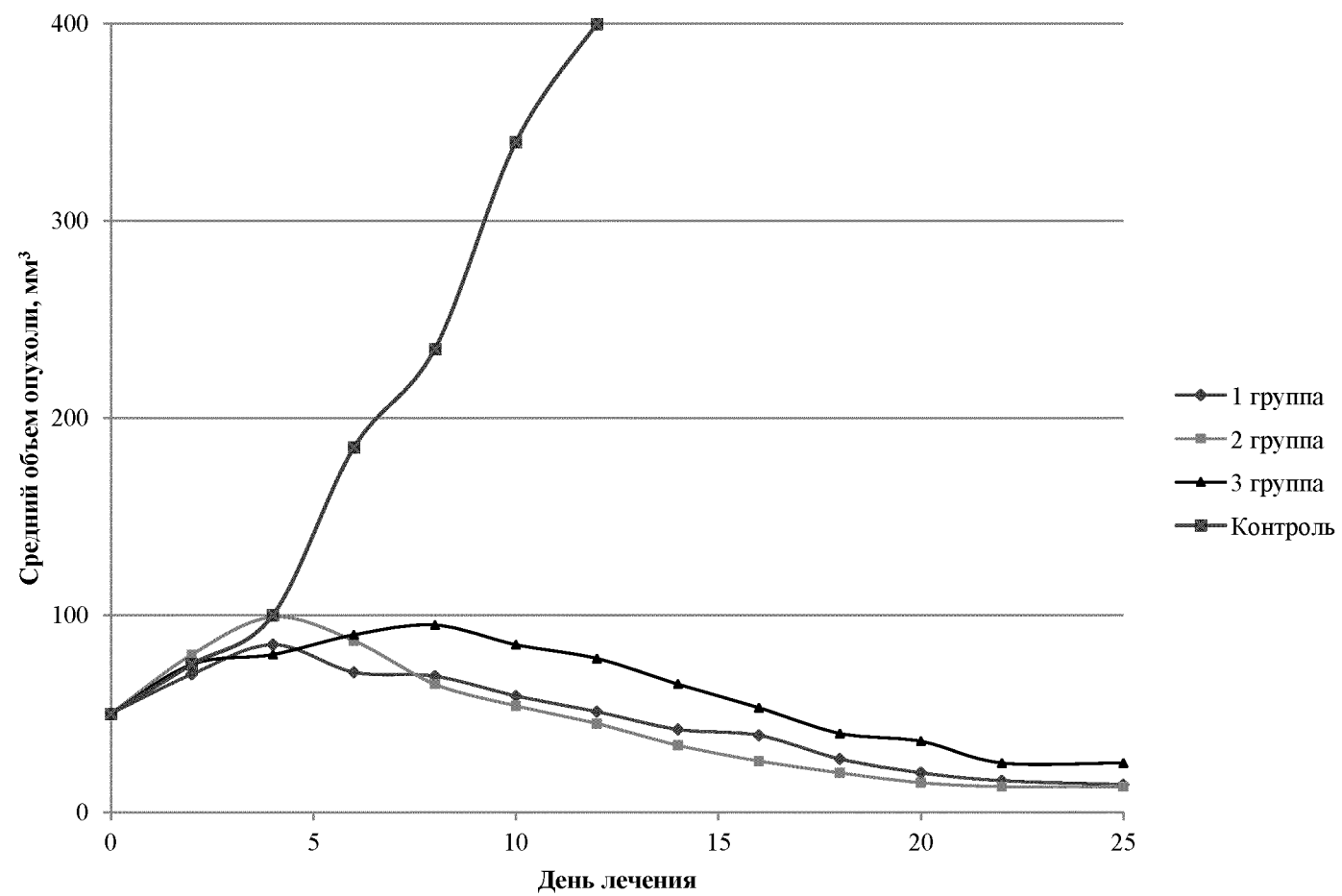
Фиг. 5



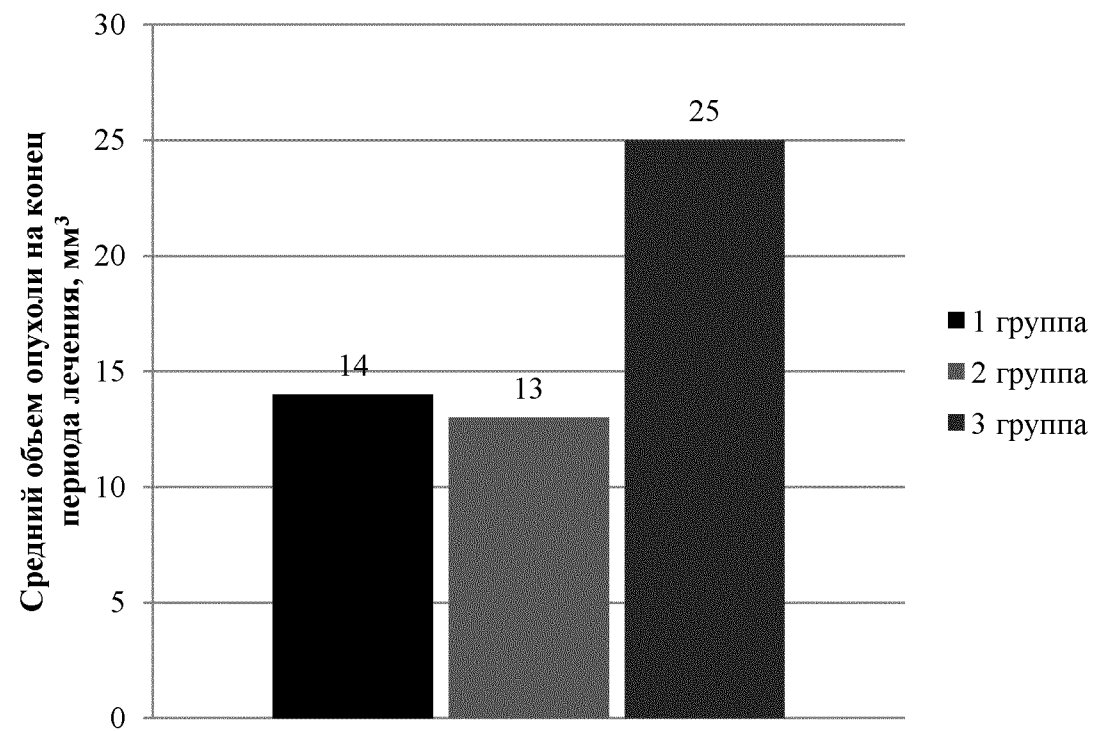
Фиг.6а



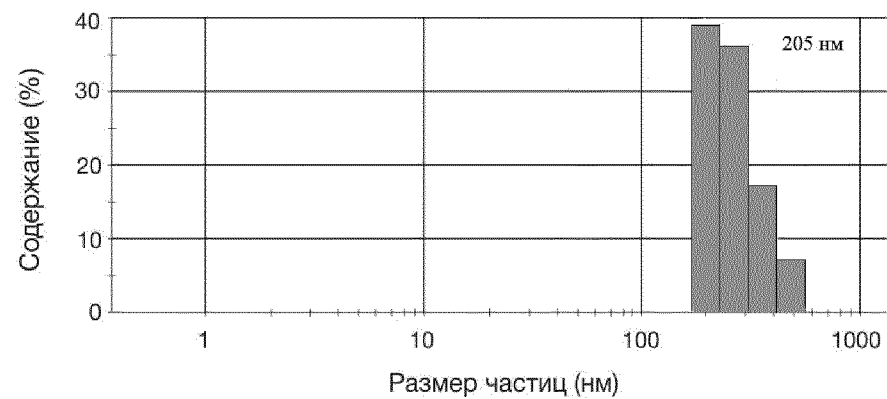
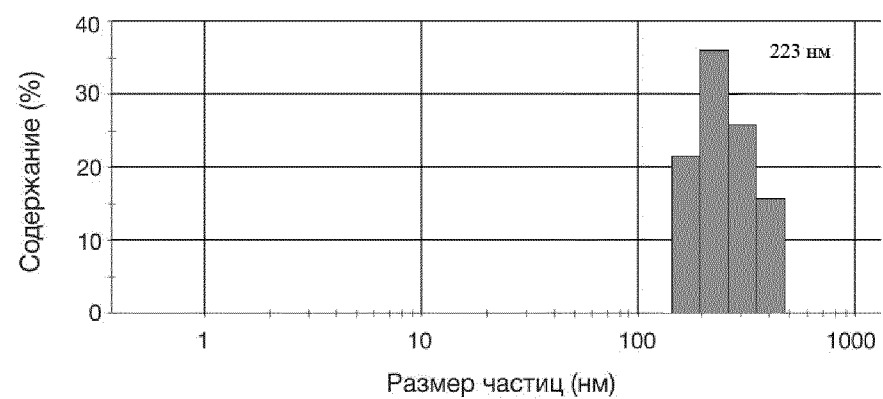
Фиг. 6b



Фиг. 7



Фиг. 8



Фиг. 9

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

Номер евразийской заявки:

202192775

А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:
См. дополнительный лист

Согласно Международной патентной классификации (МПК)

Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:

Просмотренная документация (система классификации и индексы МПК)
C07D 405/12, A61K 31/517, 9/14, B82Y 5/00, 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 №
D, X Y	WO 2017/093789 A1 (MYLAN LABORATORIES LTD) 08.06.2017, форма М6, с.12, фиг.6	1 2-4
X	WO 2017/033107 A1 (FRESENIUS KABI ONCOLOGY LTD et al.) 02.03.2017, форма F, с.7	1
D, X	WO 2016/199076 A2 (FRESENIUS KABI ONCOLOGY LTD) 15.12.2016, форма F, с.7	1
Y	CAIRA Mino R. Crystalline polymorphism of organic compounds. TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY, Design of Organic Solids, 1999, V.198, p.163- 208 doi: 10.1007/3-540-69178-2_5	2-4
Y	SERRANO Dolores R. et al. Emerging nanonisation technologies: tailoring crystalline versus amorphous nanomaterials. Current Topics in Medicinal O Chemistry, 2015, V.15, N.22, p.2327-2340 doi:10.2174/1568026615666150605122917	2-4
D, A	WO 2016/027243 A1 (DR. REDDY'S LABORATORIES LIMITED) 25.02.2016	1-4
A	WO 2015/103456 A1 (EVA PHARMACEUTICALS INTERNATIONAL GMBH et al.) 09.07.2015	1-4
A	WO 2018/187643 A1 (JOHNSON MATTHEY PUBLIC LIMITED COMPANY et al.) 11.10.2018	
D, A	ЕА 031059 В1 (ТЕВА ФАРМАСЬОТИКАЛЗ ИНТЕРНЭШНЛ ГМБХ) 30.11.2018	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, экспониро-
ванию 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,
порочающий новизну или изобретательский уровень, взятый в отдель-
ности

«У» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска,
порочающий изобретательский уровень в сочетании с другими докумен-
тами той же категории

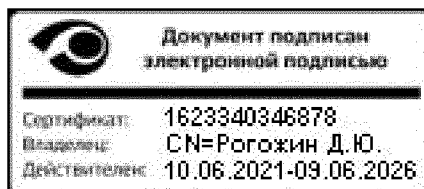
«&» - документ, являющийся патентом-аналогом

«L» - документ, приведенный в других целях

Дата проведения патентного поиска: 26 апреля 2022 (26.04.2022)

Уполномоченное лицо:

Заместитель начальника Управления экспертизы -
начальник отдела формальной экспертизы



Д.Ю. Рогожин

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ
(дополнительный лист)

Номер евразийской заявки:

202192775

КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ (продолжение графы А)

C07D 405/12 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
B82Y 5/00 (2011.01)