

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202192912** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.05.31

(51) Int. Cl. **C07D 213/82** (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.11.23

(54) ГИДРАТИРОВАННАЯ АМОРФНАЯ ФОРМА 4-[4-([4-ХЛОР-3-(ТРИФТОРОМЕТИЛ)ФЕНИЛ]КАРБАМОИЛ}АМИНО)-3-ФТОРФЕНОКСИ]-N-МЕТИЛПИРИДИН-2-КАРБОКСАМИДА, СПОСОБ ЕЁ ПОЛУЧЕНИЯ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ НА ЕЁ ОСНОВЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

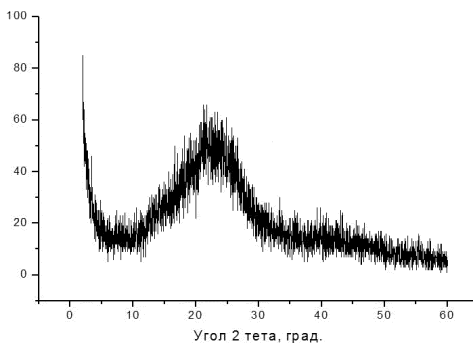
(96) **2021000124 (RU) 2021.11.23**

(71) Заявитель:
**ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ
ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ
"АКСЕЛЬФАРМ" (RU)**

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

(74) Представитель:
Иванов А.С. (RU)

(57) Изобретение относится к гидратированной (стабилизированной водой) аморфной форме 4-[4-([4-хлор-3-(трифторометил)фенил]карбамоил}амино)-3-фторфенокси]-N-метилпиридин-2-карбоксамида (МНН - регорафениб), способу ее получения и применению в фармацевтических композициях, которые могут использоваться для лечения онкологических заболеваний. В заявленном изобретении достигаются неожиданные технические результаты в виде улучшенной биологической активности и терапевтической эффективности заявленной аморфной формы по сравнению с известным аналогом. Гидратированная аморфная форма регорафениба характеризуется широким гало в спектре порошковой рентгеновской дифракции, зарегистрированном на излучении $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda=1,54056 \text{ \AA}$) (см. фигуру) и содержит от 2,5 до 4,3 мас.% воды. Способ получения гидратированной аморфной формы регорафениба из сырьевого кристаллического или безводного аморфного регорафениба характеризуется тем, что сырьевой регорафениб высушивают до постоянной массы при температуре 45-50°C в вакууме, механически измельчают и кондиционируют при относительной влажности около 72,5% и температуре около 20°C в течение около 48 ч.



A1

202192912

202192912

A1

ГИДРАТИРОВАННАЯ АМОРФНАЯ ФОРМА 4-[4-({[4-ХЛОР-3-(ТРИФТОРОМЕТИЛ)ФЕНИЛ]КАРБАМОИЛ}АМИНО)-3-ФТОРФЕНОКСИ]-N-МЕТИЛПИРИДИН-2-КАРБОКСАМИДА, СПОСОБ ЕЁ ПОЛУЧЕНИЯ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ НА ЕЁ ОСНОВЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ.

Описание изобретения

Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение относится к гидратированной аморфной форме 4-[4-({[4-хлор-3-(трифторометил)фенил]карбамоил}амино)-3-фторфенокси]-N-метилпиридин-2-карбоксамида (МНН – регорафениб), способу ее получения и применению в фармацевтических композициях, которые могут использоваться для лечения онкологических заболеваний.

Предшествующий уровень техники

В фармацевтической отрасли твердые ингредиенты могут использоваться как в кристаллическом, так и в аморфном состоянии. Аморфные тела отличаются от кристаллических отсутствием дальнего порядка (более 2 нанометров) взаимного расположения молекул, а также четко определенной молекулярной конформации. Нередко аморфные тела обнаруживают так называемый средний порядок, проявляющийся в интервале от 0,5 до 2,0 нм. На наличие среднего порядка может указывать предпик или первый острый дифракционный пик (FSDP) в спектре рентгеновской дифракции. Некоторые вещества в аморфной форме склонны к спонтанной кристаллизации, другие же имеют тенденцию находиться только в аморфной форме.

Для характеристики аморфных форм наиболее часто применяются следующие физические методы: рентгенофазовый анализ, дифференциальная сканирующая калориметрия, инфракрасная спектроскопия, рамановская спектроскопия, терагерцовая спектроскопия, спектроскопия твердофазного ядерного магнитного резонанса и другие. Первые четыре метода используются наиболее часто. Спектральные свойства кристаллических и аморфных форм органических соединений могут заметно отличаться. Например, в работе [A.M. Kaushal, *et al.* FTIR Studies on Differential Intermolecular Association in Crystalline and Amorphous States of Structurally Related Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Mol. Pharmaceutics*, 2008, 56, 937-945] приведено сравнительное

описание инфракрасных спектров кристаллических и аморфных форм фармацевтических субстанций целикоксиба, валдекоксиба, рофекоксиба и эторикоксиба. Эти данные демонстрируют значительные изменения отдельных сигналов в инфракрасном спектре аморфных субстанций. Изменения касаются как положения отдельных сигналов, так и их интенсивности и, в первую очередь, характерны для атомов, участвующих в образовании водородных связей. Также известно, что свойства аморфного вещества могут зависеть от способа, которым оно было получено. Существенное отличие в физических свойствах было обнаружено для α -аморфной, β -аморфной, α -кристаллической и β -кристаллической форм азелнидипина. При помощи ИК-спектроскопии было установлено, что указанные кристаллические и аморфные формы отличаются характером и прочностью водородных связей [Shuang Du, *et al. RSC Adv.*, 2018, **8**, 32756-32764]. В другом исследовании было показано, что аморфный симвастатин, полученный методом криоизмельчения, обладает более низкой стабильностью, чем аморфный симвастатин, приготовленный путём переохлаждения расплава [K. A. Graeser, C. J. Strachan, J. E. Patterson, *et al.*, Physicochemical properties and stability of two differently prepared amorphous forms of simvastatin, *Cryst. Growth Des.* **8**, 2008, 128–135]. Таким образом, для описания разных аморфных форм химических соединений возможно использовать как признаки, относящиеся непосредственно к веществу (например, спектральные и термодинамические свойства), так и признаки способа их получения, включающие последовательность технологических стадий и режимов их проведения.

Обнаружение фармацевтически приемлемых стабильных аморфных форм лекарственных соединений, обладающих улучшенными фармакологическими, физико-химическими или технологическими свойствами, является актуальной задачей современной науки, а создание таких форм представляет собой важное техническое достижение.

Известно, что регорафениб (BAY 73-4506) является ингибитором многочисленных протеинкиназ, включая киназы, участвующие в ангиогенезе опухоли (VEGFR1, -2, -3, TIE2), онкогенеза (KIT, RET, RAF-1, BRAF), а также входящие в состав микроокружения опухоли (PDGFR, FGFR). В частности, регорафениб ингибирует мутантную киназу KIT, ключевой онкогенный фактор в развитии стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта. Благодаря этому регорафениб блокирует пролиферацию опухолевых клеток. В доклинических исследованиях было показано, что регорафениб оказывает выраженное противоопухолевое действие на широком спектре опухолевых моделей, включая колоректальный рак и гастроинтестинальные стромальные опухоли. Эффект препарата связан с его ангиогенным и антипролиферативным воздействием. Кроме того,

регорафениб показывает антиметастатическое действие *in vivo*. Основные метаболиты препарата в организме человека (М-2 и М-5) по своей эффективности на моделях *in vitro* и *in vivo* сопоставимы с регорафенибом. [Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата «Стиварга», таблетки, покрытые пленочной оболочкой ЛП003405-131016, далее ИМП «Стиварга»].

Известно противоопухолевое средство, ингибитор протеинкиназы «Стиварга», выпускаемое в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой. Согласно ИМП «Стиварга», препарат показан при метастатическом колоректальном раке у пациентов, которым уже проводилась или не показана химиотерапия фторпиримидиновыми препаратами, терапия, направленная против сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), и терапия, направленная против рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR), а также при неоперабельных или метастатических гастроинтестинальных стромальных опухолях у пациентов при прогрессировании на терапии иматинибом и сунитинибом или при непереносимости данного лечения.

Низкая растворимость в физиологических средах и высокая всасываемость, обнаруженная на модели монослоя клеток кишечного эпителия Caco-2, позволяют отнести данный препарат к классу II согласно биофармацевтической классификации. Это означает, что именно растворимость лимитирует биодоступность препарата. После приема таблеток регорафениба относительная биодоступность по сравнению с раствором для приема внутрь составляет 69-83% [NDA 203-085 Regorafenib/Stivarga]. В то же время, биодоступность регорафениба неочевидным образом зависит от типа принимаемой пищи. Для лекарства, относящегося к биофармацевтическому классу II, можно было бы ожидать увеличения абсорбции в желудочно-кишечном тракте за счет солюбилизации липофильной молекулы лекарства, а также ингибирования efflux-транспортеров жирами. Однако оказалось, что богатая жирами пища, наоборот, снижает биодоступность. Согласно ИМП «Стиварга», наибольшая концентрация регорафениба и его активных метаболитов наблюдается после приема с бедным жирами завтраком (по сравнению с приемом завтрака богатым жирами или натощак). Кривая зависимости "концентрация-время" демонстрирует несколько пиков как для регорафениба, так и для его основных циркулирующих метаболитов, в течение 24 ч после приема дозы, что связано с печеночно-кишечной рециркуляцией. Приблизительно 90% дозы регорафениба, меченого радиоактивным изотопом, выводится в течение 12 суток после его приема, при этом 71% выводится через кишечник (47 % в виде неизмененного вещества и 24% в виде метаболитов) и около 19 % - почками в виде глюкуронидов. В равновесном состоянии выведение глюкуронидов почками уменьшается и составляет меньше 10 %. Исходное

соединение, обнаруженное в каловых массах, может быть продуктом желудочно-кишечного расщепления глюкуронидов, или продуктом восстановления метаболита М-2 (N-оксида), или остатком неабсорбированного препарата.

В международной патентной публикации WO 2016051422 A2 (Опубл. 07.04.2016; МПК: C07D213/82) описана аморфная форма регорафениба и способы её получения. В спектре порошковой рентгеновской дифракции наблюдается широкое гало с относительно малоинтенсивным предпиком в районе 4 градусов угла 2θ и основным пиком в районе 22 градусов угла 2θ . Заявленный способ получения заключается в растворении регорафениба в подходящем растворителе или смеси растворителей, перемешивании реакционной смеси, фильтровании осадка и отгонки растворителя из полученного фильтрата. В качестве подходящих растворителей заявлены тетрагидрофуран (ТГФ), смесь ТГФ с метанолом, метилэтилкетон. Следует отметить, что описанные способы получения подразумевают использование тетрагидрофурана, который относится ко 2 классу токсичности согласно Государственной Фармакопее РФ.

Описан способ получения аморфной формы регорафениба, заключающийся в распылительной сушке 2%-го раствора регорафениба в смеси дихлорметан-метанол (1:1, v/v) с последующей досушкой в вакууме при комнатной температуре. Аморфная природа полученного продукта подтверждена при помощи рентгенофазового анализа (РФА) и дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), хотя соответствующие данные в источнике не приведены [C. Liu *et al.* Impact of a single hydrogen substitution by fluorine on the molecular interaction and miscibility between sorafenib and polymers. *Mol. Pharmaceutics*, 2019, 16 (1), 318–326].

Согласно требованиям ICH (Международная конференция по гармонизации технических требований к регистрации фармацевтических продуктов, предназначенных для применения человеком) и Государственной фармакопее РФ, предельно допустимое содержание в фармацевтических продуктах (PDE) составляет 720 м.д. (0,072 %) для ТГФ, 600 м.д. (0,060%) для дихлорметана и 3000 м.д. (0,3 %) для метанола.

В литературе описана микронизация регорафениба (моногидрата) путем механического измельчения в подходящей дисперсионной среде (легкое вазелиновое масло или смесь вспомогательных фармацевтических ингредиентов). В результате микронизации были получены офтальмологические композиции, содержащие микро- и наноразмерные частицы регорафениба. При этом сохранение кристаллической структуры регорафениба не устанавливалось. [S.Horita, *et al.* Species differences in ocular pharmacokinetics and pharmacological activities of regorafenib and pazopanib eye-drops among

rats, rabbits and monkeys. *Pharmacol. Res. Perspect.* 2019, 7 (6), e00545; DOI: 10.1002/prp2.545].

Согласно евразийскому патенту № 010832 В1 (Опубл. 2008-12-30; МПК: А61К 31/4425; А61 К31/17; А61К 47/30; А61К 9/10; А61Р 35/00), для аморфной со-дисперсии регорафениба с поливинилпирролидоном марки PVP-25 в соотношениях 1:3 и 1:7 растворимость в ацетатном буфере с рН 4,5 с добавлением 0,1% лаурилсульфата при 37 °С оказалась примерно в четыре раза выше, чем растворимость физической смеси регорафениба (подразумевается кристаллическое вещество, неспособное к образованию супернасыщенного раствора) и PVP-25 в соотношении 1:7. Существенное улучшение фармакокинетических характеристик аморфной со-дисперсии регорафениба с поливинилпирролидоном и кроскармеллозой натрия было продемонстрировано на крысах. Кристаллический микронизированный регорафениб (208 °С (начало), 211°С (пик), $\Delta H = 91,4$ Дж/г) в 0,5 %-ном водном растворе тилозы и аморфную со-дисперсию в воде вводили перорально в один прием. При дозе 2 мг/кг AUC аналита для аморфной со-дисперсии оказался выше в 2,4 раза (с 4,1 до 9,8 мг·ч/л) по сравнению с микронизированной субстанцией, а при дозе 50 мг – в 5 раз (с 30,1 до 152 мг·ч/л). Таким образом, преимущества аморфных со-дисперсий регорафениба с полимером было установлено по сравнению с микронизированным кристаллическим регорафенибом или его физической смеси с полимером. Аморфная субстанция регорафениба в качестве объекта сравнения не использовалась.

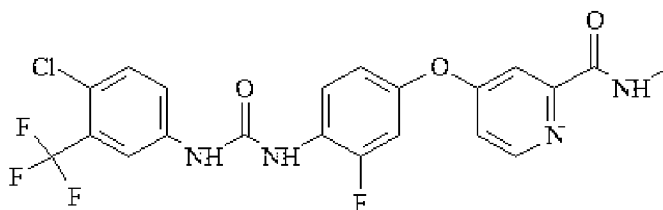
В евразийском патенте № 027685 В1 (Опубл. 31.08.2017; МПК: А61К31/4412; А61К9/28) описана лекарственная композиция, содержащая твердую со-дисперсию на основе регорафениба (активный ингредиент). Лекарственная форма может представлять собой таблетку с быстрым высвобождением. Способ получения твердой дисперсии согласно патенту основан на приготовлении раствора регорафениба и поливинилпирролидона в смеси ацетона и 95%-го этилового спирта. При помощи вакуумного гранулятора в кипящем слое раствор распыляют на смесь кроскармеллозы натрия и микрокристаллической целлюлозы. Похожий способ был использован для получения твердой аморфной со-дисперсии регорафениба и поливинилпирролидона (Коллидон 30) в соотношении 80:20 (w/w) с использованием распылительной сушки раствора компонентов в смеси этанол-ацетон [M. Müller, *et al.* Development and Characterization of a Regorafenib Amorphous Solid Dispersion/ 11th PBP World-Meeting 19th-22th March 2018, Granada, Spain]. Полученный продукт был аморфным по данным РФА и характеризовался температурой стеклования 136 °С по данным ДСК.

К достоинствам способов, основанных на распылительной сушке из органических растворителей, можно отнести возможность использовать регорафениб в любой полиморфной форме (в том числе, кристаллический моногидрат) и любого гранулометрического состава, поскольку сырьевая субстанция подвергается полному растворению. Недостатками данного способа можно назвать использование дорогостоящего взрывобезопасного оборудования, а также применение в промышленных масштабах легковоспламеняющихся растворителей, таких как ацетон. При работе с легковоспламеняющимися жидкостями предъявляются особые требования к производственным помещениям, приточно-вытяжной вентиляции, герметичности всего оборудования, защите от статического электричества, а также конструкции самого помещения. Данные недостатки неустранимы при применении описанной технологии, поскольку растворимость регорафениба в воде крайне низка. При помощи программного обеспечения ALOGrS 2.1 рассчитано значение растворимости в воде 0,00102 мг/мл. В то же время стоит учитывать, что негорючие органические растворители, как правило, высокотоксичные (четырёххлористый углерод, хлороформ).

Таким образом, общей задачей настоящей группы изобретений является усовершенствование способа получения композиции, содержащей регорафениб, с тем, чтобы избежать использования в технологии органических растворителей и, при этом, предотвратить снижение растворимости или биодоступности лекарственного средства.

Сущность изобретения

Изобретение относится к гидратированной (стабилизированной водой) аморфной форме 4-[4-({[4-хлор-3-(трифторометил)фенил]карбамоил}амино)-3-фторфенокси]-N-метилпиридин-2-карбоксамида (международное непатентованное название – регорафениб), способу её получения и применению в фармацевтических композициях, которые могут использоваться для лечения онкологических заболеваний. Регорафениб характеризуется следующей структурной формулой:



Брутто-формулой: $C_{21}H_{15}ClF_4N_4O_3$;

Молекулярной массой: 482,82.

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

Основной задачей заявленной группы изобретений является расширение арсенала технических средств определённого назначения. Данная задача решается путем создания неизвестной ранее гидратированной аморфной формы 4-[4-([4-хлор-3-(трифторометил)фенил]карбамоил}амино)-3-фторфенокси]-N-метилпиридин-2-карбоксамида (регорафениба), разработки способов её получения, фармацевтической композиции, содержащей указанную форму, и её использование для лечения онкологических заболеваний. Кроме того, в заявленном изобретении достигаются неожиданные технические результаты в виде улучшенной биологической доступности и терапевтической эффективности заявленной аморфной формы по сравнению с известным аналогом.

Порошковая рентгенограмма (Фиг. 1) гидратированной аморфной формы регорафениба по настоящему изобретению, зарегистрированная на излучении $\text{CuK}\alpha$ с длиной волны $\lambda = 1,54056 \text{ \AA}$, представляет собой широкое гало, отличающееся от рентгенограммы безводной аморфной формы, описанной в международной патентной публикации WO 2016051422 A2. На термограмме ДСК гидратированной аморфной формы регорафениба по настоящему изобретению присутствуют следующие тепловые эффекты: $104,89 \pm 1,5 \text{ }^\circ\text{C}$ (эндотермический); $139,20 \pm 1,5 \text{ }^\circ\text{C}$ (экзотермический) и $212,50 \pm 1,5 \text{ }^\circ\text{C}$ (эндотермический) (см. Фиг. 2). Указанная термограмма регистрировалась при скорости нагрева 10 град/мин. Поскольку координаты экстремумов на кривой ДСК существенно зависят от конструкции прибора и условий проведения эксперимента, во всех случаях в качестве температуры фазового перехода принималась температура, соответствующая точке пересечения экстраполированной в область пика базовой линии графика с касательной к точке перегиба на левом плече кривой ($T_{\text{нач}}$). Содержание воды в гидратированной аморфной форме регорафениба находится в интервале от 2,5 до 4,3 массовых %, предпочтительно, в интервале от 3,0 до 3,8 массовых %. Таким образом,

аморфный регорафениб по настоящему изобретению не образует стехиометрический комплекс, в отличие от кристаллического моногидрата регорафениба, а содержание воды находится в нем в определенном диапазоне. Указанные значения содержания воды определяют любым подходящим способом, например, кулонометрическим титрованием по Карлу Фишеру.

В предпочтительном варианте осуществления способа получения гидратированного аморфного регорафениба в качестве сырья используют кристаллический регорафениба моногидрат. Сырьевую субстанцию высушивают до постоянной массы при нагревании в вакууме, после чего механически измельчают. Сразу после измельчения механически-активированное вещество кондиционируют при относительной влажности около 72,5 % и температуре около 20 °C в течение около 48 ч. В дополнительном варианте осуществления способа получения гидратированного аморфного регорафениба в качестве сырья используют безводную аморфную форму регорафениба.

Гидратированный аморфный регорафениб по изобретению остается стабильным в течение двухлетнего периода хранения в отличие от безводного аморфного регорафениба, полученного согласно примеру 7 международной патентной публикации WO2016051422 A2 (см. пример 3). На рентгенограмме аморфного регорафениба по примеру 3 наблюдается появление сигналов, превышающих шум, на фоне сохраняющегося широкого гало.

Фармацевтическую композицию по настоящему изобретению на основе гидратированного аморфного регорафениба получают путем физического смешивания и сухого гранулирования регорафениба и поливинилпирролидона (Повидон К-25). Авторами было проведено сравнение стабильности фармацевтической композиции по изобретению с известной аналогичной композицией, представляющей собой аморфную со-дисперсию регорафениба и поливинилпирролидона полученной согласно патенту РФ №2581585 (см. примеры 9a и 9b). Было обнаружено, что в течение длительного периода хранения готового лекарственного средства не происходит существенного увеличения суммы примесей, снижения показателей степени растворения или количественного определения действующего вещества. Следовательно, фармацевтическая композиция является стабильной в течение 24 месяцев. Более того, стабильность предлагаемой композиции неожиданно оказалась даже несколько выше, чем для известной аналогичной композиции, представляющей собой твердую со-дисперсию регорафениба и поливинилпирролидона. При этом разработанные нами способы получения активной фармацевтической субстанции гидратированного аморфного

регорафениба и фармацевтической композиции на ее основе, исключают использование легковоспламеняющихся органических растворителей. Следовательно, при реализации этих способов снижаются (по сравнению с известными из уровня техники способами) технические требования к оборудованию, производственному помещению, вентиляции, контролю качества, а также исчезает необходимость в утилизации жидких органических отходов.

Для исследования фармакокинетических параметров, таких как время наступления максимальной концентрации, площадь под кривой «время-концентрация», а также биодоступности, были проведены испытания на крысах линии Хан-Вистар. Крысам перорально вводилась твердая со-дисперсия на основе регорафениба и поливинилпирролидона (Повидон К-25) либо смесь гидратированного аморфного регорафениба по настоящему изобретению и поливинилпирролидона (Повидон К-25). Биодоступность для фармацевтической композиции по настоящему изобретению оказалась выше, чем для известной фармацевтической композиции (см. пример 11).

Для исследования терапевтической эффективности фармацевтической композиции на основе регорафениба использовали бестимусных иммунодефицитных мышей, которым подкожно вводили клетки колоректального рака человека Colo-25. В качестве сравнительной характеристики был выбран средний объем опухоли в каждой группе. Лечение начинали, когда средний объем опухоли достигал 100 мм³, и продолжали в течение 9 дней. Затем наблюдение за животными продолжали ещё в течение 18 дней. Потеря в массе животных в каждой группе составила не более 10%. В качестве контроля использовали группу мышей, которым вводили раствор, не содержащий действующего вещества. В группах, где лечение проводили смесью гидратированного аморфного регорафениба по примерам 1 и 2 и поливинилпирролидона, наблюдалось статистически значимое увеличение подавления опухолевого роста по сравнению с группой, где лечение проводили препаратом, содержащим твердую со-дисперсию регорафениба. Результаты исследования терапевтической активности представлены на Фиг.5.

Перечень фигур, чертежей и иных материалов

Для пояснения сущности заявленной группы изобретений к описанию приложены Фигуры 1-5.

На Фиг. 1 приведена рентгенограмма порошковой рентгеновской дифракции гидратированной аморфной формы регорафениба, полученной по примеру 1.

На Фиг. 2 приведена термограмма ДСК гидратированной аморфной формы регорафениба, полученной по примеру 2.

На Фиг. 3 приведен ^1H ЯМР спектр гидратированной аморфной формы регорафениба, полученной по примеру 1 (ДМСО d_6).

На Фиг. 4 приведен ^{13}C ЯМР спектр гидратированной аморфной формы регорафениба, полученной по примеру 2 (ДМСО d_6).

На Фиг. 5 приведен график сравнения терапевтической эффективности фармацевтической композиции на основе регорафениба на мышах (Группа 1 – смесь гидратированной аморфной формы регорафениба по примеру 1 и поливинилпирролидона, группа 2 – смесь гидратированной аморфной формы регорафениба по примеру 2 и поливинилпирролидона, группа 3 – твердая со-дисперсия регорафениба и поливинилпирролидона, группа 4, контроль – не получала лечение).

Сведения, подтверждающие возможность осуществления изобретения

Физико-химический анализ проводился при помощи ядерной магнитной спектроскопии ^1H и ^{13}C ЯМР, ГЖХ и рентгенофазового анализа. Спектры ^1H и ^{13}C ЯМР были зарегистрированы в насыщенном растворе в дейтерированном диметилсульфоксиде (ДМСО- D_6) на ЯМР-спектрометре высокого разрешения Bruker AVANCE 600 на рабочей частоте 600 МГц.

Рентгенофазовый анализ (РФА) проводили на дифрактометре Rigaku D/MAX-2500 (Rigaku, Япония) на $\text{CuK}\alpha$ излучении ($\lambda = 1,54056 \text{ \AA}$).

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

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

Все испытуемые и стандартные растворы необходимо хранить в месте, защищенном от прямых солнечных лучей.

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

Пример 1. Получение гидратированного аморфного 4-[4-({[4-хлор-3-(трифторометил)фенил]карбамоил}амино)-3-фторфенокси]-N-метилпиридин-2-карбоксамида.

10,00 г кристаллического регорафениба моногидрата (производства Yunfei Pharmaceutical (Shenzhen) Co., Ltd., Китай) просеивали и высушивали до постоянной массы в вакууме при остаточном давлении не выше 70 мбар и температуре 45-50 °С. Сухой порошок измельчали на спирально-струйной мельнице с использованием сжатого воздуха в качестве технологического газа. Скорость подачи – 1 г/мин, давление измельчения - 5 бар, давление подающего воздуха – 6 бар. Измельченное и механически-активированное вещество сразу кондиционировали при относительной влажности около 72,5% (в герметичной камере с насыщенным водным раствором хлорида натрия) и температуре около 20 °С в течение около 48 ч. Получали 9,50 г гидратированной аморфной формы регорафениба в виде порошка белого цвета. Выход 95 %. Данные рентгенофазового анализа представлены на Фиг. 1. Сохранность молекулярной структуры регорафениба, отсутствие продуктов деградации и других органических примесей, включая значимые уровни остаточных органических растворителей, подтверждается спектром ¹H ЯМР полученного продукта (см. Фиг. 3)

Пример 2. Получение гидратированной аморфной формы регорафениба.

Гидратированную аморфную форму регорафениба получали в тех же условиях, что и в Примере 1, с той разницей, что в качестве сырья использовали безводный аморфный регорафениб, полученный по примеру 3, а измельчение проводили в течение 1 ч в вакуумной планетарной мельнице с использованием шариков из диоксида циркония в качестве мелющих тел. Скорость вращения диска и камеры была 450 об/мин, при этом камера меняла направление вращения каждые две минуты. Получали 9,40 г гидратированной аморфной формы регорафениба в виде порошка белого цвета. Выход 94 %. Порошковая дифрактограмма продукта аналогична спектру вещества, полученного по примеру 1, представленному на Фиг. 1. Сохранность молекулярной структуры регорафениба подтверждается спектром ¹³C ЯМР полученного продукта (см. Фиг. 4).

Пример 3. Получение безводной аморфной формы регорафениба известным способом (международная патентная заявка WO2016051422 A2, пример 7).

1,00 г 4-[4-({[4-хлор-3-(трифторометил)фенил]карбамоил}амино)-3-фторфенокси]-N-метилпиридин-2-карбоксамида растворяли в 10,0 мл тетрагидрофурана при температуре 25-30 °С. Раствор пропускали через фильтровальную бумагу. Растворитель из полученного фильтрата упаривали на роторном испарителе под вакуумом, создаваемым мембранным насосом. Поступающий в мембранный насос воздух пропусклся через

холодовую ловушку для улавливания паров растворителя. Отогранный растворитель собирали для утилизации. Получали 0,85 г регорафениба в виде аморфного порошка почти белого цвета (выход 85%). Спектр порошковой рентгеновской дифракции полученного вещества аналогичен спектру, представленному на Фиг.2 международной заявки WO 2016051422 A2.

Пример 4. Определение воды в субстанции регорафениба кулонометрическим титрованием по методу Карла Фишера.

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

К навеске 0,030 г прибавляют 5,0 мл метанола безводного. Содержимое флакона перемешивают на шейкере Unimax 2000 в течение 60 мин при скорости вращения 300 об/мин. С помощью одноразового шприца вместимостью 1 мл отбирают около 0,4 мл раствора. Взвешивают шприц с содержимым. Помещают аликвоту раствора в ячейку для титрования. Взвешивают пустой шприц. Рассчитывают величину навески раствора и вводят это значение в прибор. Получают рассчитанное встроенным программным обеспечением значение содержания воды в испытуемом растворе (w), в миллионных долях (м.д.).

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

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

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

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

a_0 - навеска растворителя, в граммах;

a - навеска субстанции, в граммах.

Таблица 1 – Содержание воды в субстанции, в %

	Аморфный регорафениб по примеру 1	Аморфный регорафениб по примеру 2	Аморфный регорафениб по примеру 3
Количество воды в образце, %	$3,0 \pm 0,5$	$3,8 \pm 0,5$	$0,71 \pm 0,5$

Пример 5. Получение готового лекарственного средства в форме таблеток покрытых пленочной оболочкой, содержащих регорафениб 40 мг (по примеру 1 патента ЕА 027685 В1).

Отвешивают на весах и просеивают в индивидуальные маркированные контейнеры следующие компоненты:

- кристаллический регорафениба моногидрат (Yunfei Pharmaceutical (Shenzhen) Co., Ltd.) – 415,0 г (в пересчете на регорафениб – 400,0 г);
- целлюлоза микрокристаллическая (VIVAPUR 101, JRS PHARMA, Германия) – 1000,0 г;
- кроскармеллоза натрия (Solutab A, Blanver, Бразилия) – 1540,0 г;
- магния стеарат (NutriMag STv, CALMAGS GmbH, Германия) - 36,0 г;
- повидон К-25 (I S P Technologies, США) – 1600,0 г;
- кремния диоксид коллоидный (Аэросил, Evonik Degussa GmbH) - 24,0 г.

Состав оболочки: Опадрай II 85G35294 розовый (железа оксид красный E172, железа оксид желтый E172, лецитин, Макрогол/PEG 3350, поливиниловый спирт частично гидролизированный, тальк, диоксид титана E171).

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

Для получения грануляционной жидкости регорафениба моногидрат и повидон К-25 растворяют в смеси 1200,0 г 95%-го этанола и 4800,0 г ацетона. Получение гранул твердой со-дисперсии регорафениба с повидоном К-25 производится в вакуумном грануляторе с кипящим слоем, имеющем газонепроницаемый корпус, выполненный во взрывобезопасном исполнении с ударопрочностью не менее 10 бар. Раствор распыляют на слой порошка 1000,0 г кроскармеллозы натрия и 1000,0 г микрокристаллической целлюлозы при температуре 70-75 °С. Выпускной поток отработанного газа, содержащий пары органических растворителей, поступает в конденсатор, для улавливания растворителей. Отработанная смесь этанола и ацетона из конденсатора утилизируется.

Для получения поддающегося прессованию гранулята очень крупные гранулы из кипящего слоя прокатывают через компактор и дополнительно просеивают через сита с размером ячеек 3,15 и 1,0 мм.

В смеситель загружают предварительно просеянный диоксид кремния коллоидный, кроскармеллозу натрия, стеарат магния и гранулят регорафениба, затем перемешивают со скоростью 10 об/мин.

Полученную массу для таблетирования выгружают в сборник для таблеточной массы. Процесс таблетирования осуществляют на роторном таблеточном прессе с обеспыливателем.

Готовят суспензию для покрытия таблеток оболочкой из 120,0 г Опадрай П 85G35294 и 640,0 г очищенной воды, суспендируют до однородного состояния. Покрытие таблеток-ядер пленочной оболочкой ведут в установке для тонкослойного покрытия при температуре воздуха на выходе 35 °С до получения требуемой массы таблеток 472,0 г.

Пример 6. Получение готового лекарственного средства в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, содержащего гидратированный аморфный регорафениб, 40 мг.

Отвешивают на весах и просеивают в индивидуальные маркированные контейнеры следующие компоненты:

- гидратированный аморфный регорафениб, полученный по примерам 1 или 2 – 415,0 г (в пересчете на регорафениб – 400,0 г);
- целлюлоза микрокристаллическая (VIVAPUR 101, JRS PHARMA, Германия) – 1000,0 г;
- кроскармеллоза натрия (Solutab A, Blanver, Бразилия) – 1540,0 г;
- магния стеарат (NutriMag STv, CALMAGS GmbH, Германия) - 36,0 г;
- повидон К-25 (I S P Technologies, США) – 1600,0 г;
- кремния диоксид коллоидный (Аэросил, Evonik Degussa GmbH) - 24,0 г.
- Состав оболочки: Опадрай П 85G35294 розовый (железа оксид красный E172, железа оксид желтый E172, лецитин, макрогол/PEG 3350, поливиниловый спирт частично гидролизованный, тальк, диоксид титана E171).

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

В компактор-гранулятор загружают гидратированный аморфный регорафениб и Повидон К-25, смешивают, гранулируют, затем просеивают на ситах с размером ячеек 3,15 мм и 1,0 мм и дополнительно перемешивают. Полученный сухой гранулят, кроскармеллозу натрия, микрокристаллическую целлюлозу и коллоидный диоксид кремния перемешивают со скоростью 20 об/мин. Затем к смеси добавляют просеянный стеарат магния, опудривание продолжают в течение 3-5 мин. Полученную массу для таблетирования выгружают в сборник для таблеточной массы. Процесс таблетирования осуществляют на роторном таблеточном прессе с обеспыливателем.

Готовят суспензию для покрытия таблеток оболочкой из 120,0 г Опадрай П 85G35294 и 640,0 г очищенной воды, суспендируют до однородного состояния. Покрытие таблеток-ядер пленочной оболочкой ведут в установке для тонкослойного покрытия при температуре воздуха на выходе 35 °С до получения требуемой массы таблеток 472,0 г.

Пример 7. Определение остаточных органических растворителей в готовом лекарственном средстве в форме таблеток, покрытых оболочкой, содержащих регорафениб.

Для образцов готового лекарственного средства (далее ГЛС) в форме таблеток, покрытых оболочкой, остаточные органические растворители определяют методом газовой хроматографии в соответствии с ГФ РФ (ОФС 1.1.0008.15 «Остаточные органические растворители», ОФС 1.2.1.2.0004.15 «Газовая хроматография», ОФС 1.2.1.2.0001.15 «Хроматография») на газовом хроматографе с программированием температуры, снабженном пламенно-ионизационным детектором GC-2010 Plus, Shimadzu (Япония) и автоматическим устройством для анализа равновесной паровой фазы типа «Headspace», АОС -5000 Plus, Shimadzu (Швейцария).

Таблица 2 – Содержание остаточных органических растворителей в ГЛС

	ГЛС по примеру 5, содержащее аморфную со-дисперсию регорафениба	ГЛС по примеру 6, содержащее смесь гидратированного аморфного регорафениба по примеру 1 и Повидон К-25	ГЛС по примеру 6, содержащее смесь гидратированного аморфного регорафениба по примеру 2 и Повидон К-25	Предельное содержание с учетом требований ГФ РФ XIII
Ацетон	0,2	Не содержит	Не содержит	0,5
Этанол	0,1	Не содержит	Не содержит	0,5

Хроматографические условия:

- капиллярная кварцевая колонка размером 30 м x 0,25 мм, толщина неподвижной фазы 1,40 мкм;
- температура колонки – 40 °С (10 мин) → 70 °С/мин → 220 °С (14 мин);
- температура инжектора – 160 °С;
- детектор – пламенно-ионизационный (ПИД);
- скорость подачи воздуха для ПИД – 450 мл/мин;
- скорость подачи водорода для ПИД – 45 мл/мин;
- температура детектора – 250 °С;
- газ-носитель – гелий;
- скорость газа-носителя – 2,9 мл/мин;

- расщепление потока – 21:1;
- время регистрации – 21 мин.

Пример 8. Исследование фазовой стабильности образцов аморфного регорафениба.

Стабильность образцов аморфного гидратированного регорафениба, полученных по примерам 1 и 2, была подтверждена отсутствием пиков в спектре порошковой рентгеновской дифракции после 24 месяцев хранения при температуре $25 \pm 2^\circ\text{C}$ и относительной влажности $60 \pm 5\%$. Для образца безводного аморфного регорафениба, полученного по примеру 3, после хранения при тех же условиях на порошковой дифрактограмме наблюдалось появление рефлексов, превышающих уровень шума, на фоне сохраняющегося широкого гало после 3 месяцев хранения при тех же условиях.

Пример 9а. Ускоренные испытания стабильности препарата, содержащего аморфный регорафениб, 40 мг.

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

Таблица 3 - Данные по стабильности препарата на основе гидратированного регорафениба, полученного по примеру 1

Показатель	Нормативные требования	0 мес.	3 мес.	6 мес.	12 мес.
Подлинность	Время удерживания основного пика на хроматограмме	Соот.	Соот.	Соот.	Соот.
Растворение	Не менее 75% (Q) регорафениба должно перейти в раствор через 30 мин.	98,6	98,3	98,0	97,8
Сумма примесей	Не более 1,0%	0,27	0,34	0,37	0,42
Количественное определение	Содержание регорафениба в таблетке должно быть от 95% до 105% от заявленного количества	101,2	100,8	100,5	100,1

Таблица 4 - Данные по стабильности препарата на основе гидратированного регорафениба, полученного по примеру 2

Показатель	Нормативные требования	0 мес.	3 мес.	6 мес.	12 мес.
Подлинность	Время удерживания основного пика на хроматограмме	Соот.	Соот.	Соот.	Соот.
Растворение	Не менее 75% (Q) регорафениба должно перейти	98,0	97,8	97,6	97,3

	в раствор через 30 мин.				
Сумма примесей	Не более 1,0%	0,35	0,41	0,45	0,49
Количественное определение	Содержание регорафениба в таблетке должно быть от 95% до 105% от заявленного количества	100,3	99,3	99,1	98,7

Пример 9b. Ускоренные испытания стабильности препарата, полученного известным способом, описанным в патенте РФ №2581585.

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 подтверждён срок годности лекарственного препарата в течение 24 месяцев.

Таблица 5 - Данные по стабильности препарата на основе со-дисперсии регорафениба

Показатель	Нормативные требования	0 мес.	3 мес.	6 мес.	12 мес.
Подлинность	Время удерживания основного пика на хроматограмме	Соот.	Соот.	Соот.	Соот.
Растворение	Не менее 75% (Q) регорафениба должно перейти в раствор через 30 мин.	97,3	97,1	96,2	95,9
Сумма примесей	Не более 1,0%	0,30	0,31	0,45	0,53
Количественное определение	Содержание регорафениба в таблетке должно быть от 95% до 105% от заявленного количества	100,0	99,6	98,2	98,0

Пример 10. Определение остаточных органических растворителей в образцах аморфного регорафениба.

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

Таблица 6 – Содержание остаточных органических растворителей в образцах аморфного регорафениба

	Аморфный гидратированный регорафениб по примеру 1	Аморфный гидратированный регорафениб по примеру 2	Аморфный безводный регорафениб по примеру 3	Предельное содержание с учетом требований ГФ РФ XIII
Этанол	Не обнаружен	Не обнаружен	Не обнаружен	0,5
Ацетон	Не обнаружен	Не обнаружен	Не обнаружен	0,5

Хроматографические условия:

- капиллярная кварцевая колонка размером 60 м x 0,32 мм, заполненная сорбентом 100% метилсилоксан, толщина неподвижной фазы 5 мкм ;
- температура колонки – 40 °С (7 мин) → 60 °С/мин → 140 °С (14 мин)
- температура инжектора – 120 °С;
- детектор – пламенно-ионизационный (ПИД);
- скорость подачи воздуха для ПИД – 450 мл/мин;
- скорость подачи водорода для ПИД – 45 мл/мин;
- температура детектора – 250 °С;
- газ-носитель – гелий;
- скорость газа-носителя – 2,9 мл/мин;
- расщепление потока – 20:1
- время регистрации – 35 мин.

Пример 11. Исследование фармакокинетики регорафениба *in vivo*.

Крысы–самцы линии Хан-Вистар массой 180-200 г содержались в стандартных лабораторных условиях при температуре 21±3 °С и относительной влажности 45±5%.

Животные были разделены на три группы по 12 особей в каждой. Группа 1 получала смесь гидратированного аморфного регорафениба по примеру 1 и поливинилпирролидона; группа 2 получала смесь гидратированного аморфного регорафениба, полученного по примеру 2, и поливинилпирролидона. Смесь гидратированного аморфного регорафениба и поливинилпирролидона (Повидон К-25) готовят путем физического смешивания аналогично примеру 6. Группа 3 получала твердую со-дисперсию регорафениба и поливинилпирролидона, полученную аналогично твердой дисперсии из примера 5.

Массовое соотношение регорафениба к поливинилпирролидону было идентично и составило 1:4 в пересчете на безводную, свободную от остаточных органических растворителей субстанцию. Дозировка в пересчете на безводный регорафениб составила 8 мг/кг для перорального введения и 0,5 мг/кг для внутривенного введения. Перорально регорафениб вводился через желудочно-кишечный зонд в виде суспензии в дисперсионной среде следующего состава: 2% ДМСО + 30% PEG300 + 5% Tween 80 + вода очищенная (v/v). Внутривенно регорафениб вводился в виде раствора 60% в среде следующего состава: PEG400 + 40% очищенной воды (v/v).

Образцы крови отбирались из яремной вены через 0; 0,0083 (для внутривенного введения), 0,25; 0,5; 1; 2; 4; 8; 12; 24; 48; 72 и 96 часов после введения препарата и помещались в капилляры с гепарином. Плазма центрифугировалась при комнатной температуре, затем хранилась при температуре -80 °С. Образцы плазмы объемом 100 мкл анализировались при помощи ВЭЖХ марки Hewlett Packard 1100, оснащенного масс детектором Applied Biosystems API 4000 (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA).

Для внутривенного введения были получены следующие значения фармакокинетических параметров: $AUC = 3,35 \text{ мг} \times \text{ч/л}$; $t_{1/2} = 3,7 \text{ ч}$.

Таблица 7 – Фармакокинетические параметры

	Группа 1	Группа 2	Группа 3
AUC (мг×ч/л)	45,6	46,1	41,3
$t_{1/2}$ (ч)	7,2	7,1	7,7
$C_{\max}$ (мг/л)	3,20	3,25	3,00
F, %	85	86	77

Биодоступность рассчитывали 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;

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

Пример 12. Исследование терапевтической эффективности регорафениба *in vivo*.

Для исследования использовались бестимусные иммунодефицитные мыши самки весом 90-100 г. Животные содержались в стандартных лабораторных условиях при температуре 21 ± 3 °C и относительной влажности $45 \pm 5\%$.

Для изучения противоопухолевой активности регорафениба мышам вводилось подкожно 5×10^6 клеток человеческого колоректального рака Colo-205. Лечение начинали, когда средний объем опухоли достигал объема ~ 100 мм³. Объем опухоли измерялся дважды в неделю и рассчитывался по формуле $(L \times D^2)/2$, где L – наибольший диаметр в мм, D – наименьший диаметр в мм.

Животные были разделены на четыре группы, по 12 особей в каждой. Группа 1 получала лечение препаратом, содержащим смесь гидратированного аморфного регорафениба по примеру 1 и поливинилпирролидона, группа 2 – препаратом, содержащим смесь гидратированного аморфного регорафениба по примеру 2 и поливинилпирролидона, группа 3 – препаратом, содержащим твердую со-дисперсию регорафениба и поливинилпирролидона, группа 4 – раствор без действующего вещества. Смесь гидратированного аморфного регорафениба и Повидона К-25 готовят путем физического смешивания аналогично примеру 6. Группа 3 получала твердую со-дисперсию регорафениба и Повидон К-25, полученную аналогично твердой дисперсии из примера 5.

Композиция на основе регорафениба помещалась в твердые желатиновые капсулы (PC caps®, Capsugel) вводилась через желудочно-кишечный зонд в дозировке 30 мг/кг в пересчете на безводный регорафениб в течение 9 дней. Дальнейшее наблюдение за животными продолжали в течение 18 дней. Наибольшее подавление опухолевого роста наблюдали в группах 1 и 2, где лечение проводили препаратом на основе регорафениба по примерам 1 и 2. Средний объем опухолей на конец периода лечения в группах 1, 2, 3 и 4 составил 75, 79, 119 и 420 мм³, соответственно. Потеря в массе в каждой группе животных в течение периода лечения составила не более 10%. Графики сравнительной терапевтической эффективности фармацевтических композиций представлены на Фиг. 5. Терапевтическая эффективность композиций на основе гидратированной аморфной формы регорафениба по настоящему изобретению превосходит таковую для известной композиции сравнения с уровнем значимости $p < 0,05$.

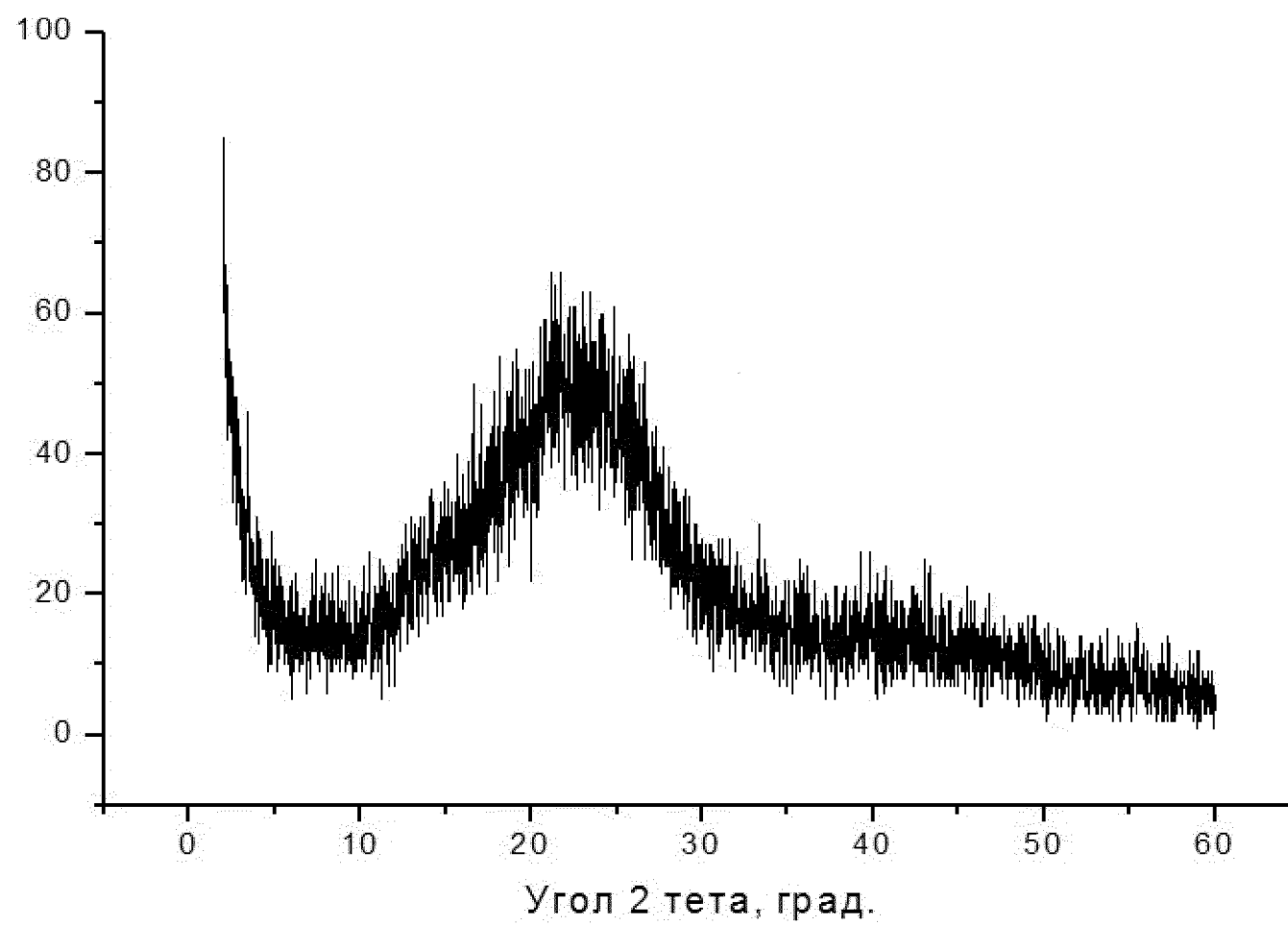
Формула изобретения

1. Аморфная форма регорафениба, характеризующаяся тем, что она имеет широкое гало в спектре порошковой рентгеновской дифракции, зарегистрированном в излучении $\text{CuK}\alpha$ с длиной волны $\lambda = 1,54056 \text{ \AA}$ (см. Фиг. 1), и содержит от 2,5 до 4,3 масс-% воды.

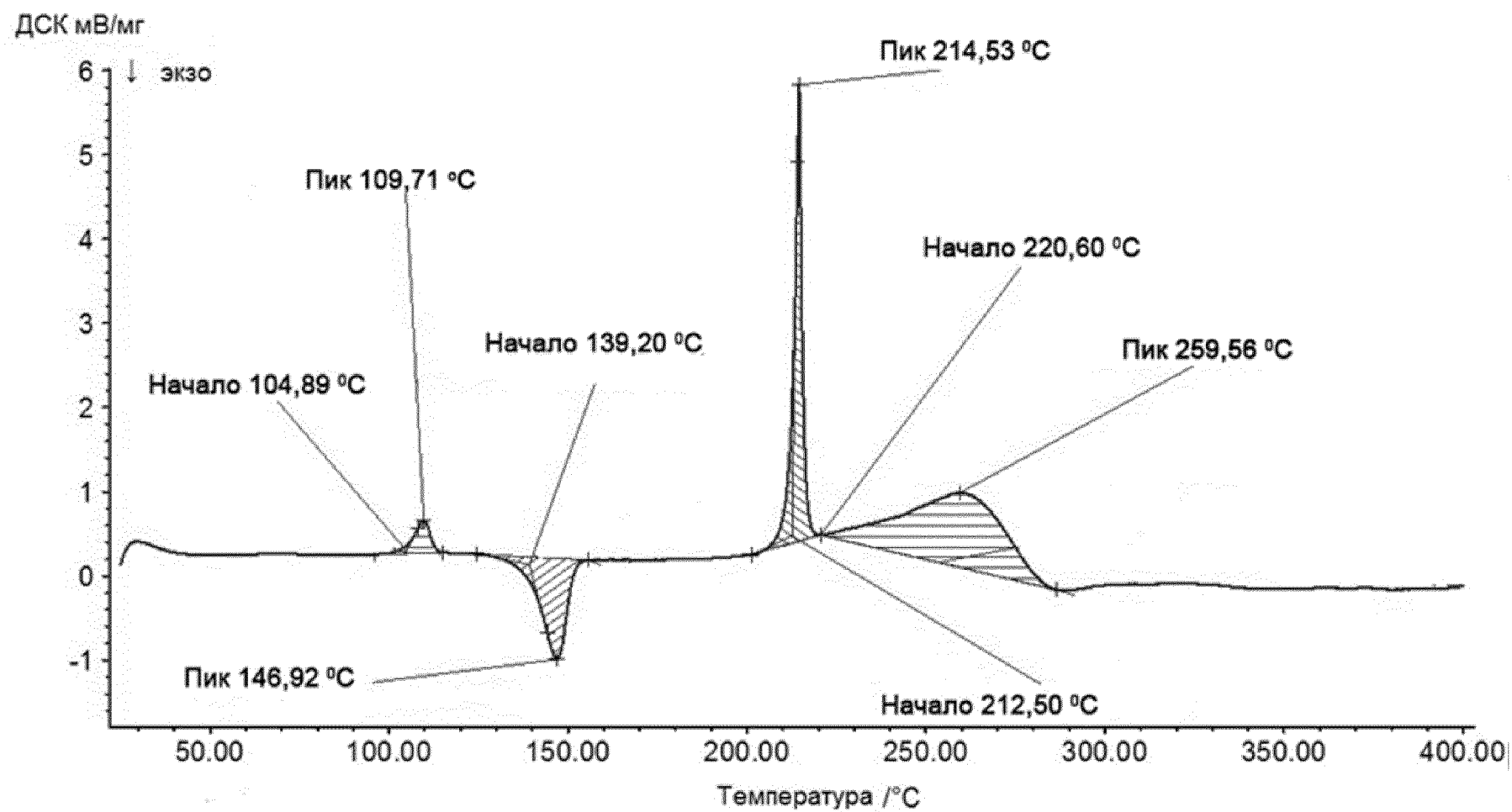
2. Аморфная форма регорафениба по п.1, дополнительно характеризующаяся термическими эффектами при $104,89 \pm 1,5 \text{ }^\circ\text{C}$ (эндотермический); $139,20 \pm 1,5 \text{ }^\circ\text{C}$ (экзотермический) и $212,50 \pm 1,5 \text{ }^\circ\text{C}$ (эндотермический) на термограмме ДСК, зарегистрированной при скорости нагрева 10 град/мин.

3. Способ получения аморфной формы регорафениба по п.1 или п.2 из сырьевого кристаллического или безводного аморфного регорафениба, характеризующийся тем, что указанный сырьевой регорафениб высушивают до постоянной массы при температуре 45-50 $^\circ\text{C}$ в вакууме, механически измельчают и кондиционируют при относительной влажности около 72,5 % и температуре около 20 $^\circ\text{C}$ в течение около 48 ч.

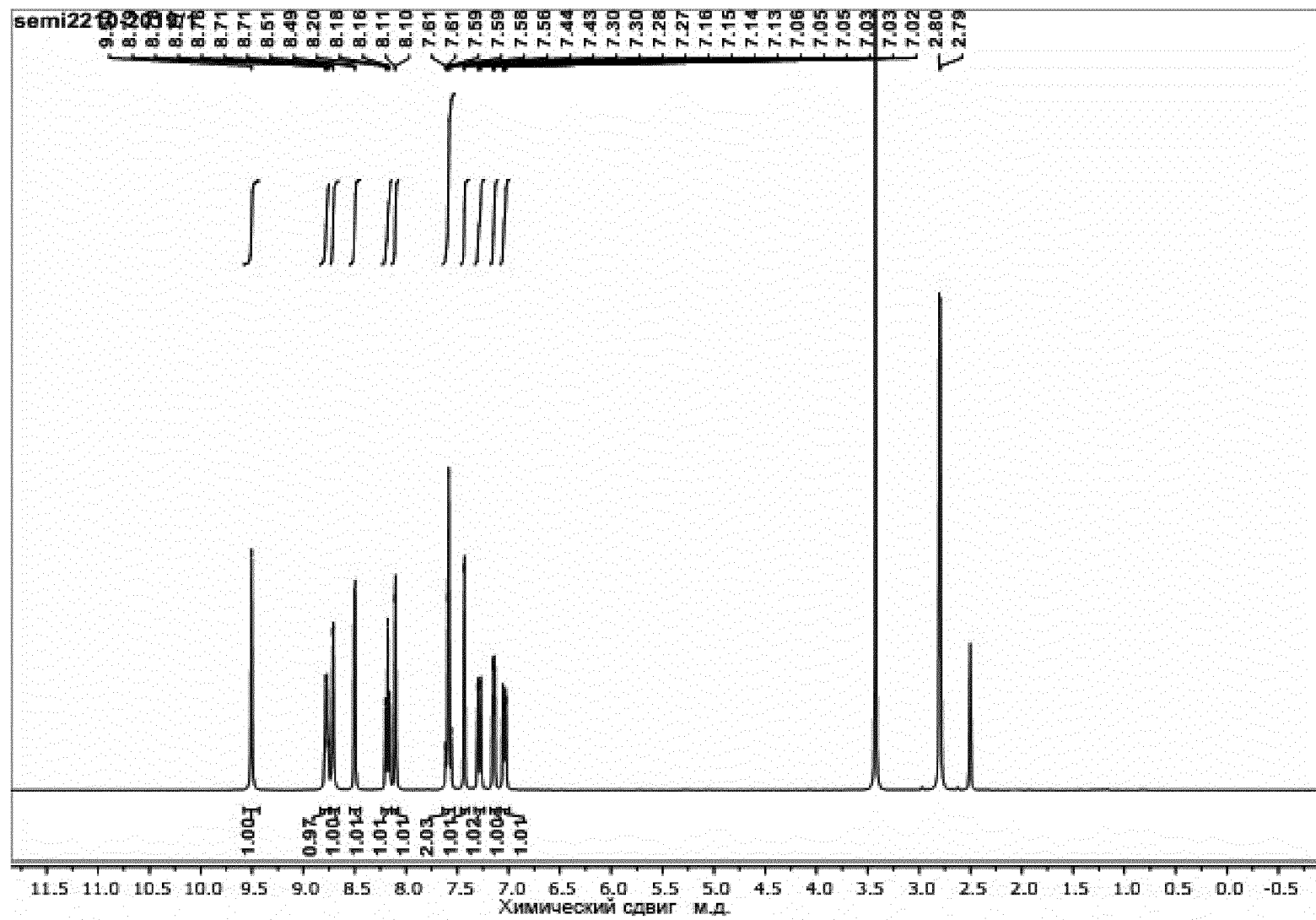
4. Фармацевтическая композиция для лечения чувствительных к регорафенибу онкологических заболеваний, содержащая аморфную форму регорафениба по п. 1 или п.2 в сочетании с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами.



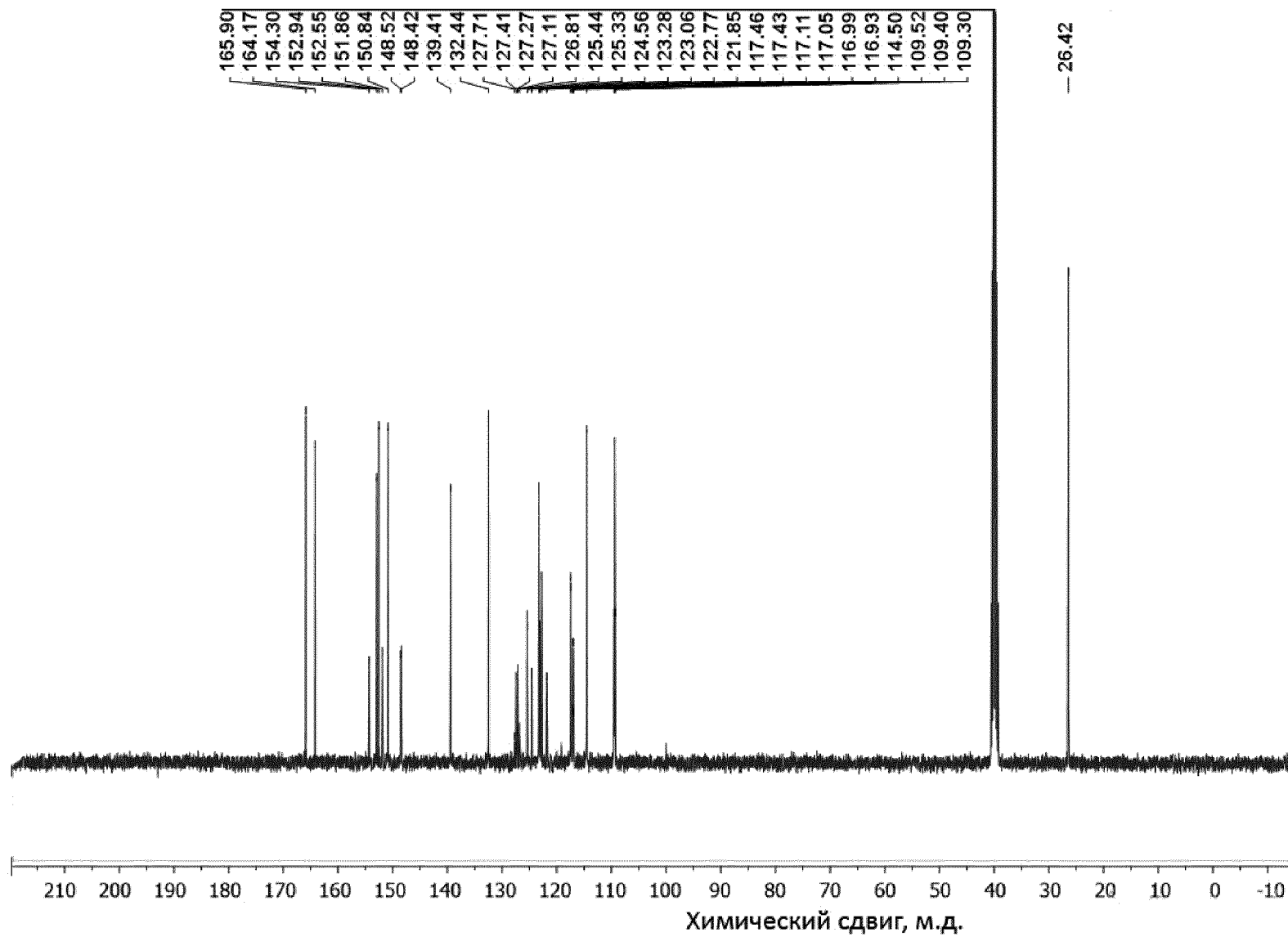
Фиг. 1



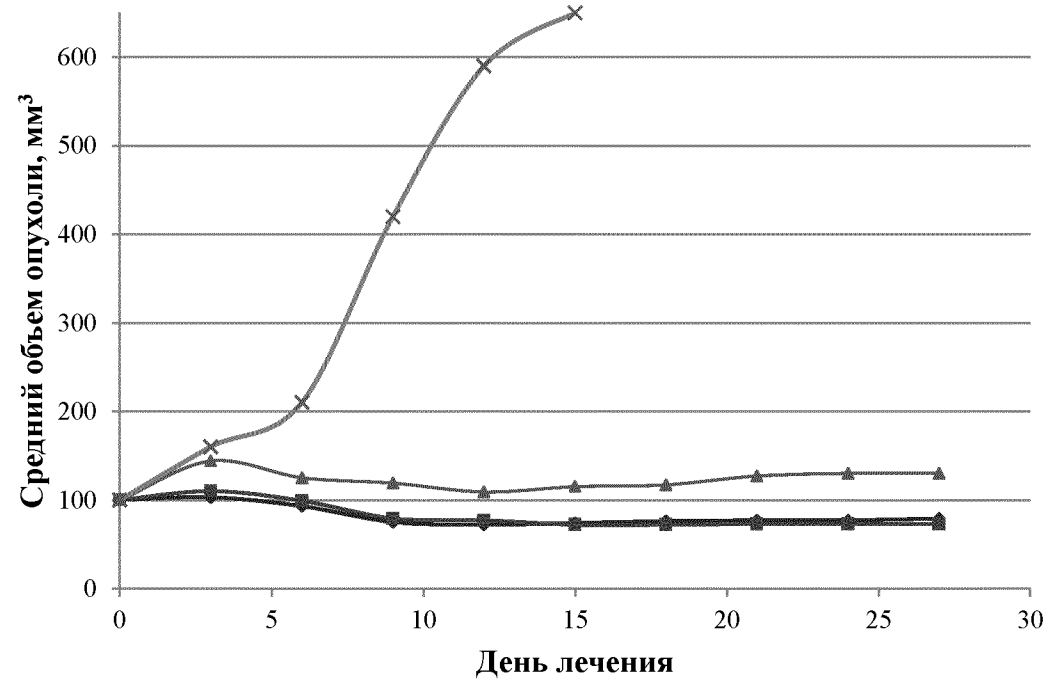
Фиг.2



Фиг. 3



Фиг. 4



Фиг. 5

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

Номер евразийской заявки:

202192912

А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:

C07D 213/82 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

Согласно Международной патентной классификации (МПК)

Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:

Просмотренная документация (система классификации и индексы МПК)
C07D 213/82, A61K 31/44, A61J 3/02, A61P 35/00

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

В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
Y A	WO 2005/009961 A2 (BAYER PHARMACEUTICALS CORPORATION et al.) 03.02.2005, пример 1, страницы 13,31-40, таблицы 1-2, пункты 1, 2, 6, 8, 10-48 формулы	1-2, 4 3
Y A	WO 2016/051422 A2 (MSN LABORATORIES PRIVATE LIMITED et al.) 07.04.2016, страница 12, строки 3-31, страницы 13-15, строки 1-25, примеры 7-9, пункты 1, 2, 1017 формулы	1-2, 4 3
Y A	CN 103301066 A (SUZHOU ZELGEN BIOPHARMACEUTICALS CO LTD.) 18.09.2013, параграфы [0004]-[0005], [0132]-[0141], примеры	1-2, 4 3
Y A	EA 027685 B1 (БАЙЕР ФАМЭСЬЮТИКЛС КОПЭРЕЙШН) 31.08.2017, реферат, страницы 1-2, абзацы 1-3, примеры, таблица 2	1-2, 4 3
Y A	EA 010832 B1 (БАЙЕР ФАМЭСЬЮТИКЛС КОПЭРЕЙШН) 30.12.2008, примеры 1, 6-20, формула	1-2, 4 3
Y A	WO 2020/096513 A1 (DISRUPTIVE MATERIALS PHARMA AB) 14.05.2020, страница 1, строки 4-11, страница 7, строка 4, страница 19, строки 16-22, страница 21, строки 5-36, страница 32, строки 13-страница 34, строки 1-2	1-2, 4 3

☒ последующие документы указаны в продолжении

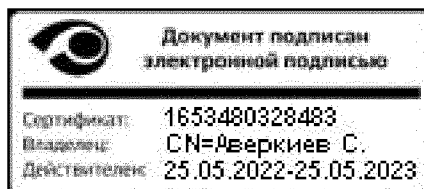
* Особые категории ссылочных документов:

«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
«У» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий изобретательский уровень в сочетании с другими документами той же категории
«&» - документ, являющийся патентом-аналогом
«L» - документ, приведенный в других целях

Дата проведения патентного поиска: 26 мая 2022 (26.05.2022)

Уполномоченное лицо:
Начальник Управления экспертизы



С.Е. Аверкиев

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ
(дополнительный лист)

Номер евразийской заявки:

202192912

ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ (продолжение графы В)

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
Y	KARAGIANNI Anna et al. Co-Amorphous Solid Dispersions for Solubility and Absorption Improvement of Drugs: Compositions, Preparation, Characterization and Formulations for oral Delivery. Pharmaceuticals, 2018, 10, 98 doi: 10.3390, реферат	1-2, 4
Y	LAITINEN Riikka et al. Emerging trends in the stabilization of amorphous drugs. International Journal of Pharmaceuticals, 2013, 453, p.65-79 doi:10.1016/j.ijpharm.2012.04.066, реферат	1-2, 4