

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202292875** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2023.01.13

(51) Int. Cl. *A61K 9/20* (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.04.13

(54) **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ,
СОДЕРЖАЩАЯ ПРОИЗВОДНОЕ АМИНОПИРИМИДИНА ИЛИ ЕГО
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИ ПРИЕМЛЕМУЮ СОЛЬ, ГИДРАТ ИЛИ СОЛЬВАТ**

(31) 63/009,623; 63/014,277

(32) 2020.04.14; 2020.04.23

(33) US

(86) PCT/IB2021/053035

(87) WO 2021/209893 2021.10.21

(71) Заявитель:
ЯНССЕН БАЙОТЕК, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Максимильен Жаклин, Раджан Гопал
(BE)

(74) Представитель:
Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,
Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов
А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А.,
Кузнецова Т.В. (RU)

(57) В изобретении представлены фармацевтические композиции для перорального введения, содержащие N-(5-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват в качестве активного ингредиента и комбинацию (i) производного целлюлозы и (ii) сахара или полиола в качестве разбавителей. Описанные композиции характеризуются улучшенной технологичностью, сохраняя фармацевтические преимущества сведения к минимуму воздействия, обусловленного изменениями параметров pH в желудке, обладая превосходной стабильностью и показывая хорошую биодоступность.

A1

202292875

202292875

A1

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ,
СОДЕРЖАЩАЯ ПРОИЗВОДНОЕ АМИНОПИРИМИДИНА ИЛИ ЕГО
5 ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИ ПРИЕМЛЕМУЮ СОЛЬ, ГИДРАТ ИЛИ СОЛЬВАТ

ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА СМЕЖНЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Настоящая заявка испрашивает преимущество приоритета по
предварительной заявке на патент США № 63/009,623, поданной 14 апреля 2020 г., и
10 предварительной заявке на патент США № 63/014,277, поданной 23 апреля 2020 г.,
полное содержание которых включено в настоящий документ путем ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0002] Настоящее описание относится к фармацевтическим композициям для
перорального введения, содержащим производное аминокпиримидина или его
15 фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват. Более конкретно, настоящее
описание относится к фармацевтической композиции, содержащей N-(5-(4-(4-
((диметиламино)метил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-
морфолинофенил)акриламид (лазертиниб) или его фармацевтически приемлемую соль,
гидрат или сольват.

20 ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0003] В WO 2016/060443 раскрыто производное аминокпиримидина, например N-
(5-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-4-
метокси-2-морфолинофенил)акриламид (лазертиниб) или его фармацевтически
25 приемлемая соль, гидрат или сольват. Лазертиниб или его фармацевтически
приемлемая соль, гидрат или сольват обладают способностью избирательно
ингибировать протеинкиназу, в частности протеинкиназу мутировавшего рецептора
эпидермального фактора роста (EGFR), и могут обеспечивать, например, эффективный
и безопасный способ лечения немелкоклеточного рака легкого. Лазертиниб или его
30 фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват известны как необратимый
ингибитор тирозинкиназы (TKI) EGFR, который оказывает менее выраженное влияние
на EGFR дикого типа, обладает высокой ингибирующей активностью в отношении
одиночной активной мутации T790M (EGFRm) и двойной мутации и превосходной

избирательностью и, согласно ожиданиям, будет показывать терапевтически эффективное действие при лечении пациентов с первичной опухолью прогрессирующего немелкоклеточного рака легкого и прогрессирующего немелкоклеточного рака легкого, сопровождающегося метастазами в головной мозг.

5 **[0004]** Когда лазертиниб или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват входят в состав композиции для перорального введения, можно считать, что лазертиниб или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват будут находиться в форме фармацевтической композиции с немедленным высвобождением, механизм которого заключается в немедленном высвобождении активного ингредиента
10 в желудке и его перенесении впоследствии в тонкий кишечник, где происходит его абсорбция. При составлении рецептуры такой фармацевтической композиции с немедленным высвобождением необходимо сводить к минимуму влияние изменений рН в желудке, например в соответствии с пищей или одновременно вводимыми лекарственными средствами (например, антацидом и т. д.). Например, поскольку рН в
15 желудке натошак непостоянен и находится в диапазоне от рН 1 до рН 3,5, а также средний рН в постпрандиальном желудке составляет рН 4 (рН 3–5), возможны отклонения скорости растворения в зависимости от физико-химических свойств активного ингредиента, что может приводить к изменениям скорости абсорбции и биодоступности.

20 **ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

[0005] Авторы настоящего изобретения обнаружили, что, если при составлении рецептуры N-(5-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламида (лазертиниба) или его
25 фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата использовать комбинацию определенных разбавителей в определенных соотношениях, можно получать фармацевтическую композицию с немедленным высвобождением, которая имеет улучшенную технологичность, сохраняя фармацевтические преимущества сведения к минимуму воздействия, обусловленного изменениями параметров рН в желудке, обладая превосходной стабильностью и показывая хорошую биодоступность.

30 **[0006]** В соответствии с аспектом настоящего описания представлены фармацевтические композиции для перорального введения, содержащие N-(5-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или

сольват в качестве активного ингредиента и комбинацию (i) производного целлюлозы и (ii) сахара или полиола в качестве разбавителей, причем производное целлюлозы и сахар или полиол присутствуют в фармацевтической композиции в массовом соотношении от 1 : 0,10 до 1 : 0,40.

- 5 [0007] Также раскрыты способы лечения немелкоклеточного рака легкого у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение субъекту фармацевтической композиции вышеописанного типа.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

- 10 [0008] На ФИГ. 1 изображены результаты исследования профиля усилия сжатия, в ходе которого выполнено сравнение композиции в соответствии с настоящим описанием с предшествующим составом.

[0009] На ФИГ. 2 изображены результаты исследования профиля усилия сжатия для композиции в соответствии с настоящим описанием.

- 15 [0010] На ФИГ. 3 изображены результаты исследования профиля усилия сжатия для дополнительной композиции в соответствии с настоящим описанием.

[0011] На ФИГ. 4 изображены результаты исследования профиля усилия сжатия для дополнительной композиции в соответствии с настоящим описанием.

[0012] На ФИГ. 5 изображены результаты исследования профиля усилия сжатия для дополнительной композиции в соответствии с настоящим описанием.

- 20 [0013] На ФИГ. 6 изображены результаты исследования профиля усилия сжатия для дополнительной композиции в соответствии с настоящим описанием.

[0014] На ФИГ. 7 изображены результаты исследования профиля усилия сжатия для дополнительной композиции в соответствии с настоящим описанием.

- 25 [0015] На ФИГ. 8 изображены результаты исследования профиля усилия сжатия для дополнительной композиции в соответствии с настоящим описанием.

[0016] На ФИГ. 9 изображены результаты исследования профиля усилия сжатия для дополнительной композиции в соответствии с настоящим описанием.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

- 30 [0017] В настоящем описании представлена фармацевтическая композиция для перорального введения, содержащая N-(5-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1H-пирозол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид (лазертиниб) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват в

качестве активного ингредиента и комбинацию (i) производного целлюлозы и (ii) сахара или полиола в качестве разбавителей, причем производное целлюлозы и сахар или полиол присутствуют в фармацевтической композиции в массовом соотношении от 1 : 0,10 до 1 : 0,40.

5 **[0018]** В данном описании понятия «разбавитель» и «добавка» имеют одно и то же значение и могут использоваться взаимозаменяемо. В соответствии с настоящим описанием было обнаружено, что, если при составлении рецептуры лазертиниба или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата использовать комбинацию определенных разбавителей в определенных соотношениях, а именно
10 комбинацию производного целлюлозы и сахара или полиола, можно получать фармацевтическую композицию с немедленным высвобождением, которая имеет превосходную технологичность и способна сводить к минимуму воздействие, обусловленное изменениями параметров pH в желудке. Изменения параметров pH в желудке включают в себя изменение pH за счет рациона питания и изменение pH с
15 помощью лекарственных средств, например, без ограничений, ингибитора протонного насоса, такого как эзомепразол, или антагониста H₂-рецептора, такого как циметидин, антацида и т. п.

[0019] Лазертиниб и способы получения лазертиниба описаны, например, в патенте США № 9,593,098, который включен в настоящий документ путем ссылки.

20 **[0020]** В фармацевтической композиции настоящего описания N-(5-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид (лазертиниб) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват можно использовать в терапевтически эффективных количествах. Например, лазертиниб или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват
25 можно использовать в диапазоне от 10 до 320 мг в виде лазертиниба на единицу состава (например, на единичную таблетку) и можно использовать в количествах, например, 10 мг, 20 мг, 40 мг, 80 мг, 100 мг, 120 мг, 160 мг, 240 мг или 320 мг.

[0021] Фармацевтическая композиция настоящего описания включает в себя комбинацию определенных разбавителей, включая комбинацию производного
30 целлюлозы и сахара или полиола. В настоящее время обнаружено, что, если массовое соотношение производного целлюлозы к сахару или полиолу в настоящих композициях составляет от 1 : 0,1 до 1 : 0,40, полученная композиция обладает превосходной технологичностью относительно предыдущих составов. В частности, когда соответствующие компоненты настоящих композиций объединяют, смешивают и

подвергают сжатию для формирования дозированной формы в виде прессованной таблетки, то в пределах данного диапазона усилий сжатия получают широкий профиль твердости. В результате настоящие композиции совместимы, т. е. обеспечивают приемлемый профиль твердости в более широком диапазоне усилий сжатия, чем составы предшествующего уровня техники. Эта характеристика более полно описана в примерах, приведенных ниже. В то же время в настоящих композициях лазертиниб или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват могут сводить к минимуму воздействие, обусловленное изменениями параметров рН в желудке.

[0022] В соответствии с настоящими композициями массовое соотношение

производного целлюлозы и сахара или полиола в настоящих композициях может находиться в диапазоне от 1 : 0,1 до 1 : 0,40, например от 1 : 0,15 до 1 : 0,40, от 1 : 0,20 до 1 : 0,30 или от 1 : 0,20 до 1 : 0,25.

[0023] Типичные производные целлюлозы включают в себя сложные эфиры целлюлозы и простые эфиры целлюлозы. Сложные эфиры целлюлозы включают в себя ацетат целлюлозы (СА), ацетатфталат целлюлозы (САР), ацетобутират целлюлозы (СAB), ацетотримелитат целлюлозы (СAТ) и фталат гидроксупропилметилцеллюлозы (НРМСР). Простые эфиры целлюлозы включают в себя метилцеллюлозу, этилцеллюлозу, гидроксилпропилцеллюлозу (НРС), гидроксиэтилцеллюлозу (НЕС), гидроксипропилметилцеллюлозу (НРМС), натрийкарбоксиметилцеллюлозу (NaСМС) и карбоксиметилцеллюлозу (СМС). Термин «производное целлюлозы» позволяет включать альтернативные формы целлюлозы, такие как микрокристаллическая целлюлоза (МКЦ). Микрокристаллическая целлюлоза доступна в ряде различных форм, называемых классами. Механические свойства классов МКЦ в значительной степени зависят от размера их частиц и степени кристаллизации. В последние годы были получены новые классы МКЦ с улучшенными фармацевтическими характеристиками, такие как силикатизированная МКЦ (СМКЦ), и классы МКЦ второго поколения, или МКЦ типа II (МКЦ-II). Эти классы получают путем совместной обработки целлюлозы с другими веществами, такими как коллоидный диоксид кремния, или посредством специальных химических процедур. Другие типы доступной чистой целлюлозы представляют собой порошкообразную целлюлозу (РС) и низкокристаллическую порошкообразную целлюлозу (LСРС), которые также включены в предполагаемое значение термина «производное целлюлозы».

[0024] Сахара, которые можно использовать в настоящей композиции, включают в себя любой из моно- или дисахаридов, включая, например, галактозу, глюкозу, маннозу,

фруктозу, ксилозу, фукозу, арабинозу, сахарозу, мальтозу и лактозу. Полиолы включают в себя низкомолекулярные соединения, такие как сахарные спирты. Мальтит, сорбит, маннит, ксилит, эритрит, этиленгликоль, глицерин, трейт, арабит, рибит, галактит, фуцит, идит, инозит, лактит и изомальт представляют типичные сахарные спирты. Другие типы полиолов включают в себя полимерные полиолы, такие как полиэтиленоксид или полиэтиленгликоль (PEG) и полипропиленгликоль (PPG).

[0025] В настоящих композициях можно использовать любую комбинацию производного целлюлозы и сахара или полиола. В некоторых вариантах осуществления производное целлюлозы представляет собой микрокристаллическую целлюлозу.

В некоторых вариантах осуществления сахар/полиол представляет собой маннит.

В соответствии с настоящими композициями массовое соотношение микрокристаллической целлюлозы и маннита в настоящих композициях может находиться в диапазоне от 1 : 0,1 до 1 : 0,40, например от 1 : 0,15 до 1 : 0,40, от 1 : 0,20 до 1 : 0,30 или от 1 : 0,20 до 1 : 0,25.

[0026] Общее количество разбавителей (производного целлюлозы и сахара или полиола) в настоящих композициях может составлять около 55–80% масс. в расчете на общую массу композиции. Например, общее количество разбавителей может составлять около 57–78% масс., 58–77% масс., 60–77% масс., 62–77% масс. или около 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79 или 80% масс. в расчете на общую массу композиции.

[0027] В дополнение к разбавителям фармацевтические композиции в соответствии с настоящим описанием могут включать в себя дополнительные эксципиенты, такие как средство для улучшения распадаемости, смазочное средство, скользящее вещество, красители или другие обычные эксципиенты.

[0028] Средство для улучшения распадаемости, если оно присутствует, может представлять собой стандартное средство для улучшения распадаемости, используемое в области фармацевтики. Однако в соответствии с настоящим описанием в случае использования среди различных средств для улучшения распадаемости определенного средства для улучшения распадаемости, а именно кроскармеллозы натрия, при переносе распавшегося/растворенного в желудке лекарственного средства в кишечник его осаждение существенно замедляется. Соответственно, предпочтительно, чтобы фармацевтическая композиция настоящего описания включала в себя кроскармеллозу натрия в качестве средства для улучшения распадаемости. Кроскармеллоза натрия может присутствовать, например, в количестве от около 0,5 до 10% масс., например 1–

10% масс., 1–5% масс., 2–5% масс., 2–3% масс. или 2,5–3% масс. относительно общей массы композиции.

[0029] Смазочное средство, если оно присутствует, может представлять собой стандартное смазочное средство, используемое в области фармацевтики. Однако в соответствии с настоящим описанием среди различных смазочных средств определенное смазочное средство, а именно стеарат магния, имеет особенно высокую совместимость с лазертинибом или его фармацевтически приемлемой солью, гидратом или сольватом и, таким образом, обеспечивает превосходную стабильность.

Соответственно, предпочтительно, чтобы фармацевтическая композиция настоящего описания включала в себя в качестве смазочного средства стеарат магния. Стеарат магния можно использовать в количестве, достаточном для достижения достаточного смазывающего эффекта, и, например, он может присутствовать в количестве, без ограничений, от около 0,4 до 2% масс., например 0,5–2% масс., 0,75–1,25% масс. или 1–2% масс. относительно общей массы композиции. В определенном варианте осуществления смазочное средство, такое как стеарат магния, присутствует в количестве около 1% масс.

[0030] Настоящие дозированные формы могут дополнительно включать в себя глидант. Глидант может быть выбран из стандартных примеров, используемых в области фармацевтики. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления глидант представляет собой коллоидный диоксид кремния. В некоторых вариантах осуществления коллоидный диоксид кремния представляет собой гидрофобный диоксид кремния. Глидант, такой как гидрофобный коллоидный диоксид кремния, может присутствовать в количестве около 0,25–0,75% масс. в расчете на общую массу композиции. Например, глидант может присутствовать в количестве 0,25, 0,30, 0,40, 0,50, 0,60, 0,70 или 0,75% масс. В конкретном варианте осуществления глидант представляет собой гидрофобный коллоидный диоксид кремния, который присутствует в количестве 0,5% масс.

[0031] В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция настоящего описания содержит N-(5-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1H-пирозол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват в качестве активного ингредиента; комбинацию микрокристаллической целлюлозы и маннита в качестве разбавителей; кроскармеллозу натрия в качестве средства для улучшения распадаемости; и стеарат магния в качестве смазочного средства. В определенных

вариантах осуществления эта композиция дополнительно содержит гидрофобный коллоидный диоксид кремния.

[0032] В настоящих композициях лазертиниба мезилат имеет превосходную стабильность, растворимость и биодоступность по сравнению с соединением в форме свободного основания, и может быть получен с высокой степенью чистоты.

Дополнительно преимуществом лазертиниба мезилата является превосходная биодоступность даже в случае совместного введения с, например, антацидом, такая же, как и в случае его самостоятельного введения. Соответственно, в фармацевтических композициях настоящего описания активный ингредиент может представлять собой лазертиниба мезилат. В определенных вариантах осуществления композиция содержит 15–40% масс. N-(5-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламида мезилата; 55–80% масс.

комбинации микрокристаллической целлюлозы и маннита; 2–3% масс. кроскармеллозы натрия; и 0,5–2% масс. стеарата магния. В некоторых вариантах осуществления

фармацевтическая композиция содержит 17–38% масс. N-(5-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламида мезилата; 60–77% масс. комбинации микрокристаллической целлюлозы и маннита; 2,5–3% масс. кроскармеллозы натрия; и 0,75–1,25% масс. стеарата магния. Любой из этих вариантов осуществления может дополнительно содержать коллоидный диоксид кремния, такой как гидрофобный коллоидный диоксид кремния, например, в количестве около 0,50% масс. в расчете на общую массу композиции.

[0033] Лазертиниба мезилат может представлять собой кристаллическую форму.

В одном варианте осуществления лазертиниба мезилат может представлять собой кристаллическую форму, имеющую профиль порошковой дифрактограммы (PXRD) с пиками в положениях 5,614, 12,394, 14,086, 17,143, 18,020, 19,104, 21,585, 22,131 и 22,487°2 θ \pm 0,2°2 θ . В другом варианте осуществления лазертиниба мезилат может представлять собой кристаллическую форму, имеющую термограмму

дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) с эндотермическим пиком при 210–230 °C, предпочтительно 217 \pm 2 °C. Лазертиниба мезилат может иметь начало при 214 \pm 2 °C. Такие соли и кристаллические формы описаны, например, в WO 2018/194356, который включен в настоящий документ путем ссылки.

[0034] Лазертиниба мезилат может быть получен способом приготовления, включающим (а) смешивание лазертиниба, свободного основания, с единственным

органическим растворителем или смешанным растворителем с последующим добавлением к нему метансульфоновой кислоты с образованием лазертиниба мезилата и (b) кристаллизацию лазертиниба мезилата посредством добавления органического растворителя к смеси, полученной на стадии (a).

- 5 **[0035]** Единственный органический растворитель на стадии (a) не имеет конкретных ограничений, но может быть выбран из группы, состоящей из ацетона, метилэтилкетона и этилацетата. Смешанный растворитель на стадии (a) может представлять собой смешанный растворитель из воды и одного или более приемлемых органических растворителей. В частности, предпочтительным является, без
- 10 ограничений, смешанный растворитель из воды и одного или более органических растворителей, выбранных из ацетона и метилэтилкетона. Соотношение смешивания воды и органического растворителя может составлять, без ограничений, от 1 : 1 до 1 : 10 по объему и, в частности, от 1 : 4 до 1 : 6. Стадию (a) можно выполнять при температуре от 20 до 70 °С, предпочтительно от 45 до 60 °С.
- 15 **[0036]** Кристаллизацию на стадии (b) можно выполнять посредством добавления органического растворителя к смеси, полученной на стадии (a), перемешивания, охлаждения и фильтрации смеси и впоследствии ее сушки с получением в результате твердого вещества. Органический растворитель на стадии (b) может быть таким же, как
- 20 единственный органический растворитель на стадии (a), или отличным от него. В частности, органический растворитель на стадии (b) может представлять собой по меньшей мере один растворитель, выбранный из группы, состоящей из ацетона, метилэтилкетона и этилацетата. Органический растворитель на стадии (b) можно добавлять в объеме от 3 мл до 20 мл на 1 г лазертиниба, свободного основания,
- 25 используемого на стадии (a). В частности, органический растворитель можно добавлять в объеме, без ограничений, от 5 мл до 20 мл на 1 г лазертиниба, свободного основания, используемого на стадии (a), и более конкретно в объеме от 5 мл до 10 мл. Смесь, полученную посредством добавления органического растворителя, можно охлаждать до температуры от 0 до 30 °С, предпочтительно от 0 до 10 °С, а затем высушивать при температуре от 30 до 70 °С для выделения лазертиниба мезилата.
- 30 **[0037]** Активный ингредиент лазертиниб может быть представлен в настоящих композициях в виде соли, гидрата или сольвата. Как отмечено выше, типичная форма соли представляет собой лазертиниба мезилат. В WO2018194356 описана мезилатная

соль лазертиниба и ее кристаллические формы. В настоящих композициях кристаллический лазертиниб может представлять собой гидрат.

[0038] Настоящие композиции могут включать в себя активный ингредиент и комбинацию разбавителей в определенном массовом соотношении. Например, активный ингредиент и комбинация разбавителей могут присутствовать в фармацевтическом составе в массовом соотношении от 1 : 1,5 до 1 : 4.

В определенных вариантах осуществления активный ингредиент и комбинация разбавителей присутствуют в фармацевтическом составе в массовом соотношении от 1 : 1,6 до 1 : 4 или в массовом соотношении от 1 : 1,8 до 1 : 3,9.

[0039] Активный ингредиент может присутствовать в количестве 15–35% масс. по отношению к общей массе фармацевтического состава. В определенных вариантах осуществления активный ингредиент присутствует в количестве 18–35% масс. по отношению к общей массе фармацевтического состава. Например, активный ингредиент может присутствовать в количестве около 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34 или 35% масс. по отношению к общей массе фармацевтического состава.

[0040] Фармацевтическую композицию настоящего описания можно применять для профилактики или лечения отторжения аллотрансплантата, реакции «трансплантат против хозяина», диабетической ретинопатии, хориоидального ангиогенеза вследствие возрастного ухудшения зрения, псориаза, артрита, остеоартрита, ревматоидного артрита, образования синовиального паннуса при артрите, рассеянного склероза, миастении гравис, сахарного диабета, диабетического сосудистого нарушения, ретинопатии недоношенных, младенческой гемангиомы, немелкоклеточного рака легкого, рака мочевого пузыря, рака головы и шеи, рака предстательной железы, рака молочной железы, рака яичника, рака желудка, рака поджелудочной железы, псориаза, фиброза, атеросклероза, рецидивирующего стеноза, аутоиммунного заболевания, аллергии, респираторного заболевания, бронхиальной астмы, отторжения трансплантата, воспаления, тромбоза, пролиферации сосудов сетчатки, воспалительного заболевания кишечника, болезни Крона, язвенного колита, поражения костей, отторжения пересаженной ткани или трансплантата костного мозга, волчанки, хронического панкреатита, кахексии, септического шока, фиброза и дифференцирующих кожных заболеваний или расстройств, заболеваний центральной нервной системы, нейродегенеративных заболеваний, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, расстройств или симптомов, связанных с повреждением нервов после

травмы головного или спинного мозга и дегенерацией экзонов, острого или хронического рака, заболевания глаз, вирусной инфекции, сердечного заболевания, легочного заболевания или заболевания почек и бронхита. Фармацевтическую композицию настоящего описания можно применять, без ограничений, для профилактики или лечения предпочтительно острого или хронического рака, более предпочтительно рака легкого, наиболее предпочтительно немелкоклеточного рака легкого или немелкоклеточного рака легкого с метастазами в головной мозг.

[0041] Далее настоящее описание будет представлено более подробно с помощью примеров, которые предназначены для иллюстрации настоящего описания, хотя настоящее описание не ограничено этими примерами.

[0042] В следующих примерах «лазертиниба мезилат» относится к мезилатной соли N-(5-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламида.

ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ В ВИДЕ НУМЕРОВАННОГО СПИСКА

Типичные варианты осуществления настоящего изобретения в виде нумерованного списка представлены ниже.

[0043] 1. Фармацевтическая композиция для перорального введения, содержащая: N-(5-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид (лазертиниб) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват в качестве активного ингредиента; и комбинацию (i) производного целлюлозы и (ii) сахара или полиола в качестве разбавителей, причем производное целлюлозы и сахар или полиол присутствуют в фармацевтической композиции в массовом соотношении от 1 : 0,10 до 1 : 0,40.

[0044] 2. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 1, в которой производное целлюлозы и сахар или полиол присутствуют в массовом соотношении от 1 : 0,15 до 1 : 0,40.

[0045] 3. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 1, в которой производное целлюлозы и сахар или полиол присутствуют в массовом соотношении от 1 : 0,20 до 1 : 0,30.

[0046] 4. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 1, в которой производное целлюлозы и сахар или полиол присутствуют в массовом соотношении от 1 : 0,20 до 1 : 0,25.

[0047] 5. Фармацевтическая композиция по любому одному из предшествующих вариантов осуществления, в которой производное целлюлозы представляет собой микрокристаллическую целлюлозу.

[0048] 6. Фармацевтическая композиция по любому одному из предшествующих вариантов осуществления, в которой сахар или полиол представляет собой маннит.

[0049] 7. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 1, дополнительно содержащая: кроскармеллозу натрия в качестве средства для улучшения распадаемости.

[0050] 8. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 7, в которой кроскармеллоза натрия присутствует в диапазоне от 2 до 3% масс. относительно общей массы композиции.

[0051] 9. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 1, дополнительно содержащая: стеарат магния в качестве смазочного средства.

[0052] 10. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 1, дополнительно содержащая кроскармеллозу натрия в качестве средства для улучшения распадаемости и стеарат магния в качестве смазочного средства.

[0053] 11. Фармацевтическая композиция по любому предшествующему варианту осуществления, в которой активный ингредиент представляет собой N-(5-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламида мезилат.

[0054] 12. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 11, в которой N-(5-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламида мезилат представляет собой кристаллическую форму, имеющую профиль PXRD с пиками в положениях 5,614, 12,394, 14,086, 17,143, 18,020, 19,104, 21,585, 22,131 и $22,487^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$.

[0055] 13. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 11, в которой N-(5-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламида мезилат представляет собой кристаллическую форму, имеющую термограмму ДСК с эндотермическим пиком при 210–230 С.

[0056] 14. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 1, содержащая 15–40% масс. N-(5-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламида мезилата; 55–

80% масс. комбинации микрокристаллической целлюлозы и маннита; 2–3% масс. кроскармеллозы натрия; и 0,5–2% масс. стеарата магния.

[0057] 15. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 1, содержащая 17–38% масс. N-(5-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламида мезилата; 60–77% масс. комбинации микрокристаллической целлюлозы и маннита; 2,5–3% масс. кроскармеллозы натрия; и 0,75–1,25% масс. стеарата магния.

[0058] 16. Фармацевтический состав по любому предшествующему варианту осуществления, дополнительно содержащий коллоидный диоксид кремния.

[0059] 17. Фармацевтический состав по варианту осуществления 16, в котором коллоидный диоксид кремния представляет собой гидрофобный коллоидный диоксид кремния.

[0060] 18. Фармацевтический состав по варианту осуществления 16 или варианту осуществления 17, в котором коллоидный диоксид кремния присутствует в количестве около 0,50% масс. в расчете на общую массу фармацевтического состава.

[0061] 19. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 15, в которой N-(5-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламида мезилат представляет собой кристаллическую форму, имеющую термограмму ДСК с эндотермическим пиком при 217 ± 2 °C.

[0062] 20. Фармацевтический состав по любому предшествующему варианту осуществления, в котором активный ингредиент и комбинация разбавителей присутствуют в массовом соотношении от 1 : 1,5 до 1 : 4.

[0063] 21. Фармацевтический состав по любому предшествующему варианту осуществления, в котором активный ингредиент и комбинация разбавителей присутствуют в массовом соотношении от 1 : 1,8 до 1 : 3,9.

[0064] 22. Фармацевтический состав по любому предшествующему варианту осуществления, в котором активный ингредиент присутствует в количестве 15–35% масс. по отношению к общей массе фармацевтического состава.

[0065] 23. Фармацевтический состав по любому предшествующему варианту осуществления, в котором активный ингредиент присутствует в количестве 18–35% масс. по отношению к общей массе фармацевтического состава.

[0066] 24. Фармацевтический состав по любому предшествующему варианту осуществления, в котором активный ингредиент присутствует в количестве около 20% масс. по отношению к общей массе фармацевтического состава.

[0067] 25. Фармацевтический состав по любому одному из вариантов

5 осуществления 1–23, в котором активный ингредиент присутствует в количестве около 25% масс. по отношению к общей массе фармацевтического состава.

[0068] 26. Фармацевтический состав по любому одному из вариантов осуществления 1–23, содержащий:

10 лазертиниба мезилат (например, моногидрат лазертиниба мезилата) в количестве, эквивалентном около 80 мг лазертиниба, свободного основания, предпочтительно в количестве около 95–98 мг, более предпочтительно около 96,48 мг, микрокристаллическую целлюлозу в количестве около 216–219 мг, более предпочтительно около 218,32 мг, маннит в количестве около 48–52 мг, более предпочтительно около 50 мг;

15 кроскармеллозу натрия в количестве около 7–10 мг, более предпочтительно около 9,5 мг, коллоидный диоксид кремния в количестве около 1–3 мг, более предпочтительно около 1,9 мг, и стеарат магния в количестве около 2–5 мг, более предпочтительно около 3,8 мг.

20 **[0069]** 27. Фармацевтический состав по любому одному из вариантов осуществления 1–23, содержащий:

лазертиниба мезилат (например, моногидрат лазертиниба мезилата) в количестве, эквивалентном около 80 мг лазертиниба, свободного основания, предпочтительно в количестве около 95–98 мг, более предпочтительно 96,48 мг,

25 микрокристаллическую целлюлозу в количестве около 286–290 мг, более предпочтительно около 288,47 мг, маннит в количестве около 64–68 мг, более предпочтительно около 66 мг; кроскармеллозу натрия в количестве около 10–14 мг, более предпочтительно около 12 мг,

30 коллоидный диоксид кремния в количестве около 1–4 мг, более предпочтительно около 2,35 мг, и стеарат магния в количестве около 3–6 мг, более предпочтительно около 4,7 мг.

[0070] 28. Фармацевтический состав по любому одному из вариантов осуществления 1–23, содержащий:

лазертиниба мезилат (например, моногидрат лазертиниба мезилата) в количестве, эквивалентном около 240 мг лазертиниба, свободного основания, предпочтительно в количестве около 287–291 мг, более предпочтительно около 289,44 мг, микрокристаллическую целлюлозу в количестве около 652–656 мг, более предпочтительно около 654,96 мг, маннит в количестве около 148–152 мг, более предпочтительно около 150 мг; кроскармеллозу натрия в количестве около 26–30 мг, более предпочтительно около 28,5 мг, коллоидный диоксид кремния в количестве около 4–7 мг, более предпочтительно около 5,7 мг, и стеарат магния в количестве около 9–13 мг, более предпочтительно около 11,4 мг.

[0071] 29. Фармацевтический состав по любому одному из вариантов осуществления 26–28, в котором лазертиниба мезилат (например, моногидрат лазертиниба мезилата) представляет собой кристаллическую форму, при которой дифракционные пики на дифрактограмме PXRD соответствуют углам 2θ (тета) $5,614 \pm 0,2$, $12,394 \pm 0,2$, $14,086 \pm 0,2$, $17,143 \pm 0,2$, $18,020 \pm 0,2$, $19,104 \pm 0,2$, $21,585 \pm 0,2$, $22,131 \pm 0,2$ и $22,487 \pm 0,2$ градуса.

[0072] 30. Фармацевтический состав по любому одному из вариантов осуществления 26–29, в котором лазертиниба мезилат (например, моногидрат лазертиниба мезилата) представляет собой кристаллическую форму, имеющую профиль PXRD с пиками в положениях $5,614$, $12,394$, $14,086$, $17,143$, $18,020$, $19,104$, $21,585$, $22,131$ и $22,487^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$.

[0073] 31. Фармацевтический состав по любому одному из вариантов осуществления 26–30, в котором лазертиниба мезилат (например, моногидрат лазертиниба мезилата) представляет собой кристаллическую форму, имеющую термограмму ДСК с эндотермическим пиком при 210 – 230 °С, предпочтительно 217 ± 2 °С.

[0074] 32. Фармацевтический состав по любому одному из вариантов осуществления 26–31 в форме таблетки, причем таблетка необязательно дополнительно включает в себя материал для покрытия.

[0075] 33А. Способ лечения рака у пациента, включающий введение пациенту фармацевтического состава по любому из вариантов осуществления 1–32.

[0076] 33В. Фармацевтический состав по любому из вариантов осуществления 1–32 для применения в лечении рака (например, рака легкого, такого как немелкоклеточный рак легкого).

5 **[0077]** 33С. Применение фармацевтического состава по любому из вариантов осуществления 1–32 для получения лекарственного средства для лечения рака (например, рака легкого, такого как немелкоклеточный рак легкого).

[0078] 34. Способ или применение по любому из вариантов осуществления 33А, 33В или 33С, причем у пациента диагностирован рак легкого.

10 **[0079]** 35. Способ или применение по любому из вариантов осуществления 33А, 33В или 33С, причем у пациента диагностирован немелкоклеточный рак легкого.

[0080] 36. Способ или применение по любому из вариантов осуществления 33А, 33В или 33С, причем у пациента диагностирован прогрессирующий немелкоклеточный рак легкого с положительной мутацией рецептора эпидермального фактора роста (EGFRm+).

15 **[0081]** 37. Способ или применение по любому из вариантов осуществления 33А, 33В или 33С, или 34–36, причем пациент имеет прогрессирующее заболевание с предшествующей терапией ингибитором тирозинкиназы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR-TKI).

20 **[0082]** 38. Способ или применение по любому из вариантов осуществления 33А, 33В или 33С или 34–37, причем пациент имеет одну или более мутаций EGFR; например мутацию Т790М EGFR.

[0083] 39. Способ или применение по любому из вариантов осуществления 33А, 33В или 33С или 34–38, включающие ежедневное введение фармацевтического состава.

25 **[0084]** 40. Способ или применение по любому из вариантов осуществления 33А, 33В или 33С или 34–38, включающие введение фармацевтического состава один раз в день.

30 **[0085]** 41. Способ или применение по любому из вариантов осуществления 33А, 33В или 33С или 34–40, включающие введение фармацевтического состава в количестве, которое обеспечивает около 240 мг лазертиниба, свободного основания, в день (например, посредством введения трех таблеток в день, причем каждая таблетка содержит эквивалент около 80 мг лазертиниба, свободного основания, или посредством введения одной таблетки в день, причем таблетка содержит эквивалент около 240 мг лазертиниба, свободного основания).

[0086] 42. Способ или применение по любому из вариантов осуществления 33А, 33В или 33С или 34–40, включающие введение фармацевтического состава в количестве, которое обеспечивает около 80 мг лазертиниба, свободного основания, в день (например, посредством введения одной таблетки в день, причем таблетка

5 содержит эквивалент около 80 мг лазертиниба, свободного основания).

[0087] 43. Способ или применение по любому из вариантов осуществления 33А, 33В или 33С или 34–40, включающие введение фармацевтического состава в количестве, которое обеспечивает около 160 мг лазертиниба, свободного основания, в день (например, посредством введения двух таблеток в день, причем каждая таблетка

10 содержит эквивалент около 80 мг лазертиниба, свободного основания).

[0088] 44. Способ или применение в соответствии с любым из вариантов осуществления 33А, 33В или 33С или 34–40, включающие введение фармацевтического состава в количестве, которое обеспечивает около 320 мг лазертиниба, свободного основания, в день (например, посредством введения четырех

15 таблеток в день, причем каждая таблетка содержит эквивалент около 80 мг лазертиниба, свободного основания, или посредством введения двух таблеток в день, причем одна таблетка содержит эквивалент около 240 мг лазертиниба, свободного основания, и одна таблетка содержит эквивалент около 80 мг лазертиниба, свободного основания).

[0089] 45. Способ или применение по любому из вариантов осуществления 33А, 33В или 33С или 34–44, включающие введение фармацевтического состава в рамках

20 схемы комбинирования с одним или более дополнительными противораковыми агентами.

[0090] 46. Способ или применение по варианту осуществления 45, причем один или более дополнительных противораковых агентов включают в себя биспецифическое

25 антитело к EGFR/c-Met.

[0091] 47. Способ или применение по варианту осуществления 46, причем биспецифическое антитело к EGFR/c-Met представляет собой JNJ-61186372 (JNJ-372) (как описано в патенте США № 9,593,164 и публикации США № 2020/0360394, которые включены в настоящий документ путем ссылки).

30 ПРИМЕРЫ

Пример 1. Приготовление фармацевтических композиций и испытание на сжатие

[0092] *Приготовление сравнительной композиции.* Ранее разработанные дозированные формы были получены и подвергнуты исследованиям по сжатию для оценки

технологичности относительно фармацевтических композиций в соответствии с настоящим описанием.

[0093] Состав сравнительной композиции показан в таблице 1 ниже. В данном документе принято, что термин «ядро таблетки» предпочтительно относится к таблетке без материала покрытия. В данном документе принято, что термин «таблетка с покрытием» предпочтительно относится к таблетке, которая включает в себя ядро таблетки, а также материал для покрытия.

Таблица 1

Компоненты	мг/таб.	% масс./масс.
Лазертиниба мезилаг ¹	93,86 ¹	39,94
Микрокристаллическая целлюлоза (Vivarug 112)	67,14	28,57
Маннит (Pearlitol 200SD)	66,00	28,09
Кроскармеллоза натрия (Ac-Di-Sol)	6,00	2,55
Стеарат магния (MF-2-V Vegetable)	2,00	0,85
Опадрай АМВ80W62680	7,05	3,00
Ядро таблетки	235,00	100,00
Таблетка с покрытием	242,05	103,00

10

¹ 80 мг лазертиниба на таблетку эквивалентно 93,86 мг лазертиниба мезилата

[0094] Способ получения сравнительной композиции был следующим:

- 15 i. Взвешенное количество на партию лазертиниба мезилата пропускали через экран № 20 меш и переносили в бункер.
- ii. К материалу стадии i. добавляли взвешенное количество микрокристаллической целлюлозы (Vivarug 112) и смешивали материалы при определенном числе оборотов с применением приемлемого смесителя.
- 20 iii. К смеси стадии ii. добавляли взвешенные количества маннита и кроскармеллозы натрия и смешивали комбинацию при определенном числе оборотов с применением приемлемого смесителя.

iv. Стеарат магния пропускали через приемлемый экран и добавляли к смеси стадии iii.

v. Материалы стадии iv. смешивали при определенном числе оборотов с применением приемлемого смесителя.

5 vi. Смесь стадии v. прессовали в таблетки со средней массой 235 мг с применением ротационного пресса и приемлемых таблетующих устройств.

vii. Материал для покрытия опадрай amb 80W62680 диспергировали в вихревом потоке очищенной воды с применением приемлемого
10 контейнера, оснащенного модулем смешивания. Смешивали в течение определенного периода времени и до отсутствия комков.

viii. Ядра таблеток стадии vi. покрывали пленкой с использованием суспензии покрытия стадии vii. в оборудовании для нанесения покрытия из перфорированной пленки до заданного увеличения массы.

15 ix. Таблетки с пленочным покрытием выгружали и надлежащим образом упаковывали.

[0095] *Испытание на сжатие сравнительной композиции.* Исследования по сжатию выполняли на определенных партиях сравнительной композиции. Сжатие выполняли с применением ротационного таблеточного пресса с электропитанием. Как правило,
20 параметры процесса, такие как усилие предварительного сжатия, усилие сжатия и скорость сжатия, могут оказывать влияние на параметры внутрипроизводственного контроля таблеток, такие как твердость, толщина, время распада и хрупкость. Таким образом, результаты исследований по сжатию подтверждают, является ли процесс надежным и может ли он обеспечивать удобный диапазон приемлемых параметров
25 внутрипроизводственного контроля (IPC) для масштабирования и достижения коммерческой технологичности. Образцы таблеток собирали при каждом запуске профиля исследования по сжатию с нагрузкой и оценивали по вышеупомянутым IPC.

[0096] Для оценки свойств таблеток использовали следующие методы испытаний IPC:

- 30 А. Внешний вид: визуальная проверка
- В. Масса: измерение массы, массу таблеток измеряют с применением аналитических весов
- С. Толщина: измерение толщины, толщину таблеток измеряют с применением микрометра.

D. Твердость: измерение твердости: помещают таблетку между упорами (или двумя плитами, одна из которых перемещается для приложения к таблетке усилия, достаточного для разрушения) и регистрируют силу раздавливания, которая просто вызывает разрушение таблетки.

5 E. Хрупкость: испытание Европейской фармакопеи 2.9.7 / Фармакопеи США (USP) <1216>: для таблеток с удельной массой, равной 650 мг или менее, отбирают образец цельных таблеток, максимально близко соответствующих 6,5 г. Для таблеток с удельной массой более 650 мг отбирают образец из 10 цельных таблеток. Перед испытанием таблетки
10 должны быть тщательно обеспылены. Точно взвешивают образец таблеток и помещают таблетки в барабан. Проворачивают барабан 100 раз и извлекают таблетки. Как и ранее, удаляют любую пыль, осыпавшуюся с таблеток, и точно взвешивают их. Как правило, испытание проводят однократно. Если после вращения в барабане в
15 образце таблеток присутствуют явно треснутые, расколотые или разбитые таблетки, образец считается не прошедшим испытание. Если результаты трудно интерпретировать или если потеря массы больше целевого значения, следует повторить испытание еще дважды и определить среднее значение по трем тестам. Для большинства
20 продуктов приемлемой считается максимальная средняя потеря массы по трем образцам не более 1,0%.

F. Испытание на распадаемость: это испытание предназначено для определения того, распадается ли таблетка в течение заданного времени при помещении в жидкую среду в экспериментальных условиях.
25 Помещают 1 единицу дозирования в каждую из шести пробирок в корзине и при необходимости добавляют диск. Работу устройства с использованием воды поддерживают при $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$. Регистрируют время полного распада таблеток.

[0097] Ниже, в таблицах 2 и 3, представлены экспериментальные примеры
30 характеристик сравнительной композиции, связанных с ИРС ядер таблеток, во время исследований по сжатию.

Таблица 2. Эксперименты по сжатию

Порядок выполнения эксп.	Скорость сжатия [об/мин]	Усилие сжатия (кН)	Усилие преварительного сжатия (кН)	Твердость (кгс) (n = 5)	Толщина (мм) (n = 5)	Масса (мг) (n = 10)	Хрупкость (%) (не менее 6,5 г)	Время распада (мин) (n = 6)
1	30	4,6	1,4	2,5–3,2	4,46–4,47	232–239	0,00	0,27–0,29
2	30	8,3	1,0	5,4–6,5	4,24–4,28	231–239	0,00	0,24–0,27
3	30	11,1	1,2	6,4–7,3	4,21–4,28	236–242	0,04	0,42–0,44
4	30	14,7	1,2	7,5–8,2	4,14–4,17	236–244	0,03	1,12–1,14
5	30	16,2	1,1	6,5–8,9	4,12–4,17	237–243	0,00	1,07–1,09
6	45	15,8	1,0	5,7–7,7	4,09–4,17	232–239	0,00	0,53–0,55
7	60	15,7	1,0	5,4–8,0	4,09–4,15	230–243	0,00	0,49–0,52
8	30	16,1	1,0	7,4–7,9	4,06–4,14	234–240	0,00	0,55–0,57
9	60	16,0	1,0	7,4–7,7	4,09–4,12	235–241	0,00	0,50–0,52

Таблица 3. Дополнительные эксперименты по сжатию

Порядок выполнения эксп.	Скорость сжатия [об/мин]	Усилие сжатия (кН)	Усилие преварительного-го сжатия (кН)	Твердость (кгс) (n = 10)	Толщина (мм) (n = 10)	Масса (мг) (n = 10)	Хрупкость (%) (не менее 6,5 г)	Время распада (мин) (n = 6)
1	30	11,3	1,0	8,0–9,7	4,16–4,21	233–241	0,00	0,32–0,38
2	30	8,3	1,0	6,1–7,0	4,28–4,30	235–242	0,00	1,00–1,08
3	30	14,2	1,0	9,1–10,4	4,12–4,16	234–242	0,00	0,25–0,32

- 5 **[0098]** *Приготовление композиций по изобретению.* Типичные композиции в соответствии с настоящим описанием получали из материалов, представленных в таблице 4 ниже.

Таблица 4

Компонент	мг/таб.	% масс./масс.
Лазертиниба мезилат ¹	93,86 ¹	19,97
Микрокристаллическая целлюлоза (Vivapur 112)	67,29	14,32

Компонент	мг/таб.	% масс./масс.
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 102)	223,80	47,62
Маннит (Pearlitol 200SD)	66,00	14,04
Кроскармеллоза натрия (Ac-Di-Sol)	12,00	2,55
Гидрофобный коллоидный диоксид кремния (Aerosil R972)	2,35	0,50
Стеарат магния (MF-2-V Vegetable)	4,70	1,00
Ядро таблетки	470,00	100,00
Опадрай АМВ80W62680	14,10	3,00
Таблетка с покрытием	484,10	---

¹ 80 мг лазертиниба на таблетку эквивалентно 93,86 мг лазертиниба мезилата

[0099] Способ получения композиций по изобретению был следующим:

- i. Взвешенные количества на партию лазертиниба мезилата и Aerosil R972 пропускали через приемлемый экран, переносили в бункер и смешивали при определенном числе оборотов с применением приемлемого смесителя.
- ii. Взвешенные количества маннита, микрокристаллической целлюлозы и кроскармеллозы натрия добавляли к смеси стадии i. и смешивали при определенном числе оборотов с применением приемлемого смесителя.
- iii. Стеарат магния пропускали через приемлемый экран и добавляли к смеси стадии ii.
- iv. Материалы стадии iii. смешивали при определенном числе оборотов с применением приемлемого смесителя.
- v. Смесь стадии iv. прессовали в таблетки со средней массой 470 мг с применением ротационного пресса и приемлемых таблетующих устройств.
- vi. Материал для покрытия опадрай amb 80W62680 диспергировали в вихревом потоке очищенной воды с применением приемлемого контейнера, оснащенного модулем смешивания. Смешивали в течение определенного периода времени и до отсутствия комков.

- vii. Ядра таблеток стадии v. покрывали пленкой с использованием суспензии покрытия стадии vi. в оборудовании для нанесения покрытия из перфорированной пленки до заданного увеличения массы.
- viii. Таблетки с пленочным покрытием выгружали и надлежащим образом упаковывали.

[00100] Альтернативный способ получения композиций по изобретению заключается в следующем:

- i. Взвешенные количества на партию мезилата лазертиниба, Aerosil R972, маннита, микрокристаллической целлюлозы и кроскармеллозы натрия пропускают через приемлемый экран, переносят в бункер и смешивают при определенном числе оборотов с применением приемлемого смесителя.
- ii. Пропускают стеарат магния через приемлемый экран и добавляют к смеси стадии ii.
- iii. Смешивают материалы стадии iii. при определенном числе оборотов с применением приемлемого смесителя.
- iv. Прессуют смесь стадии iv. в таблетки со средней массой 470 мг с применением ротационного пресса и приемлемых таблетизирующих устройств.
- v. Диспергируют материал для покрытия опадрай amb 80W62680 в вихревом потоке очищенной воды с применением приемлемого контейнера, оснащенного модулем смешивания. Смешивают в течение определенного периода времени и до отсутствия комков.
- vi. Покрывают пленкой ядра таблеток стадии v. с использованием суспензии покрытия стадии vi. в оборудовании для нанесения покрытия из перфорированной пленки до заданного увеличения массы.
- vii. Выгружают таблетки с пленочным покрытием и надлежащим образом упаковывают их.

[00101] *Испытание на сжатие композиций по изобретению.* Исследования по сжатию выполняли на некоторых партиях состава по изобретению. Сжатие выполняли с применением ротационного таблеточного пресса с электропитанием. Как правило, параметры процесса, такие как усилие предварительного сжатия, усилие сжатия и

скорость сжатия, могут оказывать влияние на параметры внутрипроизводственного контроля таблеток, такие как твердость, толщина, время распада и хрупкость. Таким образом, результаты исследований по сжатию подтверждали, был ли процесс надежным и мог ли он обеспечивать удобный диапазон приемлемых ИРС для масштабирования и достижения коммерческой технологичности. Образцы таблеток собирали при каждом запуске профиля исследования по сжатию с нагрузкой и оценивали по вышеупомянутым ИРС.

[00102] Для оценки внутрипроизводственных свойств таблеток использовали следующие методы испытаний:

- 10 А. Внешний вид: визуальная проверка
- В. Масса: измерение массы, массу таблеток измеряют с применением аналитических весов
- С. Толщина: измерение толщины, толщину таблеток измеряют с применением микрометра.
- 15 D. Твердость: измерение твердости: помещают таблетку между упорами (или двумя плитами, одна из которых перемещается для приложения к таблетке усилия, достаточного для разрушения) и регистрируют силу раздавливания, которая просто вызывает разрушение таблетки.
- E. Хрупкость: испытание Европейской фармакопеи 2.9.7 / Фармакопеи США (USP) <1216>: для таблеток с удельной массой, равной 650 мг или менее, отбирают образец цельных таблеток, максимально близко соответствующих 6,5 г. Для таблеток с удельной массой более 650 мг отбирают образец из 10 цельных таблеток. Перед испытанием таблетки должны быть тщательно обеспылены. Точно взвешивают образец
- 20 таблеток и помещают таблетки в барабан. Проворачивают барабан 100 раз и извлекают таблетки. Как и ранее, удаляют любую пыль, осыпавшуюся с таблеток, и точно взвешивают их. Как правило, испытание проводят однократно. Если после вращения в барабане в образце таблеток присутствуют явно треснутые, расколотые или
- 25 разбитые таблетки, образец считается не прошедшим испытание. Если результаты трудно интерпретировать или если потеря массы больше целевого значения, следует повторить испытание еще дважды и определить среднее значение по трем тестам. Для большинства
- 30

продуктов приемлемой считается максимальная средняя потеря массы по трем образцам не более 1,0%.

G. Время распада таблеток: испытание на распадаемость: это испытание предназначено для определения того, распадается ли таблетка в течение заданного времени при помещении в жидкую среду в экспериментальных условиях. Помещают 1 единицу дозирования в каждую из шести пробирок в корзине и при необходимости добавляют диск. Работу устройства с использованием воды поддерживают при $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$. Регистрируют время полного распада таблеток.

[00103] Ниже, в таблицах 5–7, представлены соответствующие экспериментальные примеры характеристик исследуемых композиций по изобретению, связанных с ИРС ядер таблеток, во время исследований по сжатию. Все испытанные композиции соответствовали указанным в таблице 4.

Таблица 5

Порядок выполнения эксп.	Скорость сжатия [об/мин]	Усилие сжатия (кН)	Усилие предварительного сжатия (кН)	Твердость (кгс) (n = 5)	Толщина (мм) (n = 5)	Масса (мг) (n = 10)	Хрупкость (%) (не менее 6,5 г)	Время распада (мин) (n = 6)
1	30	8,2	1,2	13,0–14,3	5,52–5,59	468–473	0,12	0,27–0,29
2	30	10,8	1,1	17,1–18,0	5,31–5,35	469–474	0,00	0,36–0,38
3	30	14,3	1,1	21,1–23,1	5,12–5,17	468–471	0,00	0,49–0,52
4	30	17,3	1,1	24,0–27,1	5,04–5,09	469–474	0,00	1,50–1,54

Таблица 6

Порядок выполнения эксп.	Скорость сжатия [об/мин]	Усилие сжатия (кН)	Усилие предварительного сжатия (кН)	Твердость (кгс) (n = 10)	Толщина (мм) (n = 10)	Масса (мг) (n = 10)	Хрупкость (%) (не менее 6,5 г)	Время распада (мин) (N = 6)
1	30	12,1	1,1	21,6–23,5	5,19–5,22	467–472	0,17	0,50–0,56
2	30	8,9	1,2	15,9–17,6	5,40–5,44	469–474	0,02	0,19–0,26
3	30	15,0	1,2	26,1–28,0	5,08–5,14	468–473	0,00	0,48–1,05

Таблица 7

Порядок выполнения эксл.	Скорость сжатия [об/мин]	Усилие сжатия (кН)	Усилие предварительного сжатия (кН)	Твердость (кгс)	Толщина (мм)	Масса (мг)	Хрупкость (%)	Время распада (мин) (N = 6)
1	15	13,5	2,0	20,8–24,8	5,19–5,21	469–472	0,00	0,38
2	15	10,6	1,0	12,8–18,1	5,37–5,40	470–474	0,00	0,16
3	15	16,5	2,0	22,4–27,2	5,11–5,13	468–474	0,03	0,39

[00104] На ФИГ. 1 приведено сравнение измеренного усилия сжатия в зависимости от твердости таблетки для сравнительного состава и состава в соответствии с настоящим описанием. Сравнительный состав предшествующего уровня техники продемонстрировал очень узкое окно профиля твердости для усилия сжатия, от 3 до 9 кгс средней твердости таблетки для усилия сжатия в диапазоне от 5 до 16 кН. Для аналогичного диапазона усилия сжатия от 8 до 17 кН состав по изобретению демонстрировал широкое окно профиля твердости, от 14 до 25 кгс средней твердости таблетки.

Примеры 2–11. Приготовление и испытание на сжатие дополнительных композиций по изобретению

Пример 2

[00105] Применяя процедуры получения и испытания на сжатие, описанные для композиций по изобретению в примере 1 (где, в частности, применяли «альтернативный способ получения»), получали и испытывали дополнительную композицию по изобретению, представляющую собой таблетку с 80 мг лазертиниба. В таблице 8 перечислены компоненты и их количества в таблетке, а в таблице 9 представлены результаты испытания на сжатие композиции, полученной из партии среднего масштаба (~ 14,6 кг).

Таблица 8

Компоненты	мг/таблетка	% масс./масс.
Лазертиниба мезилат ¹	93,86 ¹	19,97
Микрокристаллическая целлюлоза (Vivarur 112)	67,29	14,32

Компоненты	мг/таблетка	% масс./масс.
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 102)	223,8	47,62
Маннит (pearlitol SD 200)	66,0	14,04
Кроскармеллоза натрия (Ac-di-sol)	12,0	2,55
Гидрофобный коллоидный диоксид кремния (Aerosil R972)	2,35	0,5
Стеарат магния	4,7	1,0
Ср. масса ядра таблетки	470,0	100

¹ 80 мг лазертиниба на таблетку эквивалентно 93,86 мг лазертиниба мезилата

Таблица 9

Усилие сжатия (кН)	Усилие предварительного сжатия (кН)	Твердость (Н)	Толщина (мм)	Масса (мг)	Хрускость (%)	Время распада (мин) (N = 6)
4,09	1,0	71–81	5,60–5,64	467–472	0	0,27
7,95	1,0	158–179	5,03–5,07	467–474	Н/И	0,17
12,00	1,0	209–233	4,81–4,83	466–473	0	0,57
16,38	1,0	268–296	4,63–4,66	465–475	Н/И	1,27
20,03	1,0	309–338	4,56–4,59	468–476	Н/И	2,05

5

Н/И = не испытывали

[00106] На ФИГ. 2 изображены результаты исследования профиля усилия сжатия композиции в соответствии с таблицей 8.

Пример 3

10 **[00107]** Применяя процедуры получения и испытания на сжатие, описанные для композиций по изобретению в примере 1, получали и испытывали дополнительную композицию по изобретению, представляющую собой таблетку с 80 мг лазертиниба.

В таблице 10 перечислены компоненты и их количества в таблетке, а в таблице 11 представлены результаты испытания на сжатие композиции.

Таблица 10

Компоненты	мг/таблетка	% масс./масс.
Лазертиниба мезилат ¹	93,86 ¹	19,97
Микрокристаллическая целлюлоза (Vivarur 112)	67,29	14,32
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 102)	226,15	48,12
Маннит (pearlitol SD 200)	66,0	14,04
Кроскармеллоза натрия (Ac-di-sol)	12,0	2,55
Стеарат магния	4,7	1,0
Ср. масса ядра таблетки	470,0	100

5

¹ 80 мг лазертиниба на таблетку эквивалентно 93,86 мг лазертиниба мезилата

Таблица 11

Усилие сжатия (кН)	Усилие предварительного сжатия (кН)	Твердость (Н)	Толщина (мм)	Масса (мг)	Время распада (мин)*
10	1,0	150–159	4,93–4,96	475–476	0,23
15	1,0	201–227	4,60–4,71	469–473	0,57
20	1,0	251–263	4,51–4,54	475–477	1,25

10 * n = 6 для усилия сжатия 15 кН. n = 3 для усилий сжатия 10 и 20 кН

[00108] На ФИГ. 3 изображены результаты исследования профиля усилия сжатия композиции в соответствии с таблицей 10.

Пример 4

15 **[00109]** Применяя процедуры получения и испытания на сжатие, описанные для композиций по изобретению в примере 1, получали и испытывали дополнительную

композицию по изобретению, представляющую собой дополнительную таблетку с 80 мг лазертиниба. В таблице 12 перечислены компоненты и их количества в таблетке, а в таблице 13 представлены результаты испытания на сжатие композиции.

Таблица 12

Компоненты	мг/таблетка	% масс./масс.
Лазертиниба мезилат ¹	93,86 ¹	19,97
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 102)	291,09	61,93
Маннит (pearlitol SD 200)	66,0	14,04
Кроскармеллоза натрия (Ac-di-sol)	12,0	2,55
Гидрофобный коллоидный диоксид кремния (Aerosil R972)	2,35	0,5
Стеарат магния	4,7	1,0
Ср. масса ядра таблетки	470,0	100

5

¹ 80 мг лазертиниба на таблетку эквивалентно 93,86 мг лазертиниба мезилата

Таблица 13

Усилие сжатия (кН)	Усилие предварительного сжатия (кН)	Твердость (Н)	Толщина (мм)	Масса (мг)	Время распада (мин)*
9	1,0	167–173	4,95–5,03	471–473	0,25
11	1,0	207–231	4,72–4,95	468–474	0,5
15	1,0	267–273	4,60–4,63	471–472	0,9

10 * n = 6 для усилия сжатия 11 кН. n = 3 для усилий сжатия 9 и 15 кН

[00110] На ФИГ. 4 изображены результаты исследования профиля усилия сжатия композиции в соответствии с таблицей 12.

Пример 5

15 **[00111]** Применяя процедуры получения и испытания на сжатие, описанные для композиций по изобретению в примере 1, получали и испытывали дополнительную композицию по изобретению, представляющую собой дополнительную таблетку с

80 мг лазертиниба. В таблице 14 перечислены компоненты и их количества в таблетке, а в таблице 15 представлены результаты испытания на сжатие композиции.

Таблица 14

Компоненты	мг/таблетка	% масс./масс.
Лазертиниба мезилаг ¹	93,86 ¹	24,70
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 102)	220,94	58,14
Маннит (pearlitol SD 200)	50,0	13,16
Кроскармеллоза натрия (Ac-di-sol)	9,5	2,5
Гидрофобный коллоидный диоксид кремния (Aerosil R972)	1,9	0,5
Стеарат магния	3,8	1,0
Ср. масса ядра таблетки	380,0	100

5 ¹ 80 мг лазертиниба на таблетку эквивалентно 93,86 мг лазертиниба мезилата

Таблица 15

Усилие сжатия (кН)	Усилие предварительного сжатия (кН)	Твердость (Н)	Толщина (мм)	Масса (мг)	Время распада (мин)
5	1,0	92–95	5,35–5,42	377–380	0,15
7,5	1,0	142–173	4,89–4,96	376–381	0,27
10	1,0	216–227	4,69–4,70	378–380	0,57

* n = 6 для усилия сжатия 7,5 кН. n = 3 для усилий сжатия 5,0 и 10,0 кН

10 **[00112]** На ФИГ. 5 изображены результаты исследования профиля усилия сжатия композиции в соответствии с таблицей 14.

Пример 6

15 **[00113]** Применяя процедуры получения и испытания на сжатие, описанные для композиций по изобретению в примере 1, получали и испытывали дополнительную композицию по изобретению, представляющую собой дополнительную таблетку с

80 мг лазертиниба. В таблице 16 перечислены компоненты и их количества в таблетке, а в таблице 17 представлены результаты испытания на сжатие композиции.

Таблица 16

Компоненты	мг/таблетка	% масс./масс.
Лазертиниба мезилат ¹	93,86 ¹	24,70
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 102)	222,84	58,64
Маннит (pearlitol SD 200)	50,0	13,16
Кроскармеллоза натрия (Ac-di-sol)	9,5	2,5
Стеарат магния	3,8	1,0
Ср. масса ядра таблетки	380,0	100

5 ¹ 80 мг лазертиниба на таблетку эквивалентно 93,86 мг лазертиниба мезилата

Таблица 17

Усилие сжатия (кН)	Усилие предварительного сжатия (кН)	Твердость (Н)	Толщина (мм)	Масса (мг)	Время распада (мин)*
9	1,0	131–139	4,79–4,84	384–388	0,3
13	1,0	169–174	4,64–4,67	383–385	0,52
15	1,0	196–205	4,51–4,54	385–387	1,23

* n = 6 для усилия сжатия 13 кН. n = 3 для усилий сжатия 9 и 15 кН

10 **[00114]** На ФИГ. 6 изображены результаты исследования профиля усилия сжатия композиции в соответствии с таблицей 16.

Пример 7

15 **[00115]** Применяя процедуры получения и испытания на сжатие, описанные для композиций по изобретению в примере 1, получали и испытывали дополнительную композицию по изобретению, представляющую собой дополнительную таблетку с 80 мг лазертиниба. В таблице 18 перечислены компоненты и их количества в таблетке, а в таблице 19 представлены результаты испытания на сжатие композиции.

Таблица 18

Компоненты	мг/таблетка	% масс./масс.
Лазертиниба мезилат ¹	93,86 ¹	34,13
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 102)	139,44	50,71
Маннит (pearlitol SD 200)	32	11,64
Кроскармеллоза натрия (Ac-di-sol)	6,9	2,51
Стеарат магния	2,8	1,02
Ср. масса ядра таблетки	275,0	100

¹ 80 мг лазертиниба на таблетку эквивалентно 93,86 мг лазертиниба мезилата

5

Таблица 19

Усилие сжатия (кН)	Усилие предварительного сжатия (кН)	Твердость (Н)	Толщина (мм)	Масса (мг)	Время распада (мин)*
10	1,0	97–104	3,84–3,87	276–277	Н/И
20	1,0	102–114	3,77–3,8	277–279	Н/И
30	1,0	111–121	3,71–3,79	277–281	Н/И

* Н/И = не испытывали

[00116] На ФИГ. 7 изображены результаты исследования профиля усилия сжатия композиции в соответствии с таблицей 18.

10 **Пример 8**

[00117] Применяя процедуры получения и испытания на сжатие, описанные для композиций по изобретению в примере 1, получали и испытывали дополнительную композицию по изобретению, представляющую собой таблетку со 160 мг лазертиниба.

В таблице 20 перечислены компоненты и их количества в таблетке, а в таблице 21

15 представлены предполагаемые результаты испытания на сжатие композиции, т. е.

сжатие выражено только как целевые условия — в этом масштабе профиль сжатия не создавали.

Таблица 20

Компоненты	мг/таблетка	% масс./масс.
Лазертиниба мезилат ¹	187,72 ¹	24,70
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 102)	445,68	58,64
Маннит (pearlitol SD 200)	100	13,16
Кроскармеллоза натрия (Ac-di-sol)	19	2,5
Стеарат магния	7,6	1,0
Ср. масса ядра таблетки	760,0	100

5 ¹ 160 мг лазертиниба на таблетку эквивалентно 187,72 мг лазертиниба мезилата

Таблица 21

Усилие сжатия (кН)	Усилие предварительного сжатия (кН)	Твердость (Н)	Толщина (мм)	Масса (мг)	Время распада (мин)*
Н/П	1,0	198–220	6,26–6,45	759–766	0,28

Пример 9

10 Применяя процедуры получения и испытания на сжатие, описанные для композиций по изобретению в примере 1 (где, в частности, применяли «альтернативный способ получения»), получали и испытывали дополнительную композицию по изобретению, представляющую собой таблетку с 240 мг лазертиниба. В таблице 22 перечислены компоненты и их количества в таблетке, а в таблице 23

15 представлены результаты испытания на сжатие композиции, полученной из партии среднего масштаба (~ 20 кг).

Таблица 22

Компоненты	мг/таблетка	% масс./масс.
Лазертиниба мезилат ¹	281,58 ¹	24,70
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 102)	668,52	58,64
Маннит (pearlitol SD 200)	150,0	13,16
Кроскармеллоза натрия (Ac-di-sol)	28,5	2,5
Стеарат магния	11,4	1,0
Ср. масса ядра таблетки	1140	100

¹ 240 мг лазертиниба на таблетку эквивалентно 281,58 мг лазертиниба мезилата

5

Таблица 23

Усилие сжатия (кН)	Усилие предварительного сжатия (кН)	Твердость (Н)	Толщина (мм)	Масса (мг)	Хрупкость (%)	Время распада (мин)*
7,34	1,0	174–191	7,65–7,79	1135–1150	0,17	0,17
9,97	1,0	227–259	7,29–7,36	1134–1155	0,04	0,25
12,54	1,0	285–312	7,04–7,08	1138–1153	Н/И	0,22
17,05	1,0	356–390	7,29–7,36	1134–1155	Н/И	0,33

* n = 6; Н/И = не испытывали

[00118] На ФИГ. 8 изображены результаты исследования профиля усилия сжатия композиции в соответствии с таблицей 22.

10 **Пример 10**

Применяя процедуры получения и испытания на сжатие, описанные для композиций по изобретению в примере 1, получали и испытывали дополнительную композицию по изобретению, представляющую собой таблетку с 240 мг лазертиниба. В таблице 24 перечислены компоненты и их количества в таблетке, а в таблице 25
15 представлены результаты испытания на сжатие композиции.

Таблица 24

Компоненты	мг/таблетка	% масс./масс.
Лазертиниба мезилат ¹	281,58 ¹	19,97
Микрокристаллическая целлюлоза (Vivarur 112)	201,87	14,32
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 102)	671,4	47,62
Маннит (pearlitol SD 200)	198,0	14,04
Кроскармеллоза натрия (Ac-di-sol)	36,0	2,55
Гидрофобный коллоидный диоксид кремния (Aerosil R972)	7,05	0,5
Стеарат магния	14,1	1,0
Ср. масса ядра таблетки	1410,0	100

¹ 240 мг лазертиниба на таблетку эквивалентно 281,58 мг лазертиниба мезилата

5

Таблица 25

Усилие сжатия (сН)	Усилие предварительного сжатия (сН)	Твердость (Н)	Толщина (мм)	Масса (мг)	Хрупкость (%)	Время распада (мин)*
10	1,0	184–208	8,98–9,01	1413–1418	Н/И	0,35
15	1,0	330–341	8,36–8,39	1411–1417	Н/И	0,35
20	1,0	478–796	7,85–7,86	1411–1416	Н/И	0,63

Н/И = не испытывали

[00119] На ФИГ. 9 изображены результаты исследования профиля усилия сжатия

10 композиции в соответствии с таблицей 24.

Пример 11

[00120] Применяя процедуры получения и испытания на сжатие, описанные для композиций по изобретению в примере 1, получали и испытывали дополнительную композицию по изобретению, представляющую собой таблетку со 120 мг лазертиниба.

- 5 В таблице 26 перечислены компоненты и их количества в таблетке, а в таблице 27 представлены предполагаемые результаты испытания на сжатие композиции, т. е. сжатие выражено только как целевые условия — в этом масштабе профиль сжатия не создавали.

Таблица 26

Компоненты	мг/таблетка	% масс./масс.
Лазертиниба мезилат ¹	140,79 ¹	19,97
Микрокристаллическая целлюлоза (Vivapur 112)	100,94	14,32
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 102)	335,7	47,62
Маннит (pearlitol SD 200)	99	14,04
Кроскармеллоза натрия (Ac-di-sol)	18	2,55
Гидрофобный коллоидный диоксид кремния (Aerosil R972)	3,5	0,5
Стеарат магния	7,05	1,0
Ср. масса ядра таблетки	705,0	100

10

¹ 120 мг лазертиниба на таблетку эквивалентно 140,79 мг лазертиниба мезилата

Таблица 27

Усилие сжатия (кН)	Усилие предварительного сжатия (кН)	Твердость (Н)	Толщина (мм)	Масса (мг)	Хрупкость (%)	Время распада (мин)*
7,5	1,0	192–208	6,25–6,38	697,99–709,35	Н/И	Н/И

15

* Н/И = не испытывали

Пример 12

[00121] Применяя процедуры получения и испытания на сжатие, описанные выше, в примере 1, получали дополнительные композиции в соответствии с настоящим описанием с использованием ингредиентов и соответствующих пропорций, как описано в таблицах 28–31 ниже.

Таблица 28

Компоненты	мг/таблетка	% масс./масс.
Лазертиниба мезилат ¹	187,72 ¹	19,97
Микрокристаллическая целлюлоза (Vivapur 112)	134,58	14,32
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 102)	447,6	47,62
Маннит (pearlitol SD 200)	132,0	14,04
Кроскармеллоза натрия (Ac-di-sol)	24,0	2,55
Гидрофобный коллоидный диоксид кремния (Aerosil R972)	4,7	0,5
Стеарат магния	9,4	1,0
Ср. масса ядра таблетки	940,0	100

¹ 160 мг лазертиниба на таблетку эквивалентно 187,72 мг лазертиниба мезилата

10

Таблица 29

Компоненты	мг/таблетка	% масс./масс.
Лазертиниба мезилат ¹	187,72 ¹	19,97
Микрокристаллическая целлюлоза (Vivapur 112)	139,28	14,32
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 102)	447,6	48,12
Маннит (pearlitol SD 200)	132,0	14,04
Кроскармеллоза натрия (Ac-di-sol)	24,0	2,55
Гидрофобный коллоидный диоксид кремния (Aerosil R972)	-	-
Стеарат магния	9,4	1,0
Ср. масса ядра таблетки	940,0	100

¹ 160 мг лазертиниба на таблетку эквивалентно 187,72 мг лазертиниба мезилата

Таблица 30

Компоненты	мг/таблетка	% масс./масс.
Лазертиниба мезилат ¹	187,72 ¹	19,97
Микрокристаллическая целлюлоза (Vivapur 112)	-	-
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 102)	582,18	61,93
Маннит (pearlitol SD 200)	132,0	14,04
Кроскармеллоза натрия (Ac-di-sol)	24,0	2,55
Гидрофобный коллоидный диоксид кремния (Aerosil R972)	4,7	0,5
Стеарат магния	9,4	1,0
Ср. масса ядра таблетки	940,0	100

¹ 160 мг лазертиниба на таблетку эквивалентно 187,72 мг лазертиниба мезилата

5

Таблица 31

Компоненты	мг/таблетка	% масс./масс.
Лазертиниба мезилат ¹	187,72 ¹	24,70
Микрокристаллическая целлюлоза (Vivapur 112)	-	-
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 102)	441,88	58,14
Маннит (pearlitol SD 200)	100	13,16
Кроскармеллоза натрия (Ac-di-sol)	19	2,5
Гидрофобный коллоидный диоксид кремния (Aerosil R972)	3,8	0,5
Стеарат магния	7,6	1,0
Ср. масса ядра таблетки	760,00	100

¹ 160 мг лазертиниба на таблетку эквивалентно 187,72 мг лазертиниба мезилата

Пример 13

10 [00122] Применяя процедуры получения и испытания на сжатие, описанные выше, в примере 1, получали дополнительные композиции в соответствии с настоящим

описанием с использованием ингредиентов и соответствующих пропорций, как описано в таблицах 32–34 ниже.

Таблица 32

Компоненты	мг/таблетка	% масс./масс.
Лазертиниба мезилат ¹	281,58 ¹	19,97
Микрокристаллическая целлюлоза (Vivapur 112)	201,87	14,32
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 102)	678,45	48,12
Маннит (pearlitol SD 200)	198,0	14,04
Кроскармеллоза натрия (Ac-di-sol)	36,0	2,55
Гидрофобный коллоидный диоксид кремния (Aerosil R972)	-	-
Стеарат магния	14,1	1,0
Ср. масса ядра таблетки	1410,0	100

5

¹ 240 мг лазертиниба на таблетку эквивалентно 281,58 мг лазертиниба мезилата

Таблица 33

Компоненты	мг/таблетка	% масс./масс.
Лазертиниба мезилат ¹	281,58 ¹	19,97
Микрокристаллическая целлюлоза (Vivapur 112)	-	-
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 102)	873,27	61,93
Маннит (pearlitol SD 200)	198,0	14,04
Кроскармеллоза натрия (Ac-di-sol)	36,0	2,55
Гидрофобный коллоидный диоксид кремния (Aerosil R972)	7,05	0,5
Стеарат магния	14,1	1,0
Ср. масса ядра таблетки	1410,0	100

10

¹ 240 мг лазертиниба на таблетку эквивалентно 281,58 мг лазертиниба мезилата

Таблица 34

Компоненты	мг/таблетка	% масс./масс.
Лазертиниба мезилат ¹	281,58 ¹	24,70
Микрокристаллическая целлюлоза (Vivapur 112)	-	-
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 102)	662,82	58,14
Маннит (pearlitol SD 200)	150,0	13,16
Кроскармеллоза натрия (Ac-di-sol)	28,5	2,5
Гидрофобный коллоидный диоксид кремния (Aerosil R972)	5,7	0,5
Стеарат магния	11,4	1,0
Ср. масса ядра таблетки	1140,00	100

¹ 240 мг лазертиниба на таблетку эквивалентно 281,58 мг лазертиниба мезилата

5 Пример 14

[00123] Применяя процедуры получения и испытания на сжатие, описанные выше, в примере 1, получали дополнительные композиции в соответствии с настоящим описанием с использованием ингредиентов и соответствующих пропорций, как описано в таблицах 35–38 ниже.

10

Таблица 35

Компоненты	мг/таблетка	% масс./масс.
Лазертиниба мезилат ¹	140,79 ¹	19,97
Микрокристаллическая целлюлоза (Vivapur 112)	100,94	14,32
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 102)	339,23	48,12
Маннит (pearlitol SD 200)	99	14,04
Кроскармеллоза натрия (Ac-di-sol)	18	2,55
Гидрофобный коллоидный диоксид кремния (Aerosil R972)	-	-
Стеарат магния	7,05	1,0
Ср. масса ядра таблетки	705,0	100

¹ 120 мг лазертиниба на таблетку эквивалентно 140,79 мг лазертиниба мезилата

Таблица 36

Компоненты	мг/таблетка	% масс./масс.
Лазертиниба мезилат ¹	140,79 ¹	19,97
Микрокристаллическая целлюлоза (Vivapur 112)	-	-
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 102)	436,64	61,93
Маннит (pearlitol SD 200)	99	14,04
Кроскармеллоза натрия (Ac-di-sol)	18	2,55
Гидрофобный коллоидный диоксид кремния (Aerosil R972)	3,5	0,5
Стеарат магния	7,05	1,0
Ср. масса ядра таблетки	705,0	100

5 ¹ 120 мг лазертиниба на таблетку эквивалентно 140,79 мг лазертиниба мезилата

Таблица 37

Компоненты	мг/таблетка	% масс./масс.
Лазертиниба мезилат ¹	140,79 ¹	24,70
Микрокристаллическая целлюлоза (Vivapur 112)	-	-
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 102)	331,41	58,14
Маннит (pearlitol SD 200)	75,0	13,16
Кроскармеллоза натрия (Ac-di-sol)	14,25	2,5
Гидрофобный коллоидный диоксид кремния (Aerosil R972)	2,85	0,5
Стеарат магния	5,7	1,0
Ср. масса ядра таблетки	570,0	100

¹ 120 мг лазертиниба на таблетку эквивалентно 140,79 мг лазертиниба мезилата

Таблица 38

Компоненты	мг/таблетка	% масс./масс.
Лазертиниба мезилат ¹	140,79 ¹	24,70
Микрокристаллическая целлюлоза (Vivapur 112)	-	-
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 102)	334,26	58,64
Маннит (pearlitol SD 200)	75,0	13,16
Кроскармеллоза натрия (Ac-di-sol)	14,25	2,5
Гидрофобный коллоидный диоксид кремния (Aerosil R972)	2,85	0,5
Стеарат магния	5,7	1,0
Ср. масса ядра таблетки	570,0	100

¹ 120 мг лазертиниба на таблетку эквивалентно 140,79 мг лазертиниба мезилата

5 Пример 15

[00124] Применяя процедуры получения и испытания на сжатие, описанные выше, в примере 1, получали дополнительные композиции в соответствии с настоящим описанием с использованием ингредиентов и соответствующих пропорций, как описано в таблицах 39–41 ниже. В каждой из таблиц 39–41 представлен фармацевтический состав ядра таблетки с пленочным покрытием, в котором, как показано, материал для покрытия представляет собой Opadry® QX 321A220024 или Opadry® AMB Yellow 80W62680, а каждое ядро таблетки содержит моногидрат лазертиниба мезилата, микрокристаллическую целлюлозу, маннит, кроскармеллозу натрия, коллоидный диоксид кремния и стеарат магния в показанных количествах.

Таблица 39

Компоненты	мг/таблетка	% масс./масс. ядра таблетки
Моногидрат лазертиниба мезилата ¹	96,48 ¹	25,39
Микрокристаллическая целлюлоза (Vivapur® 112)	-	-
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel® PH 102)	218,32	57,45
Маннит (Pearlitol® SD 200)	50,00	13,16

Компоненты	мг/таблетка	% масс./масс. ядра таблетки
Кроскармеллоза натрия	9,5	2,5
Коллоидный диоксид кремния (Aerosil® R972)	1,9	0,5
Стеарат магния	3,8	1,00
Opadry® QX 321A220024	11,4	
Средняя масса таблетки с покрытием (включая ядро таблетки и покрытие)	391,4	

¹ 80 мг лазертиниба на таблетку эквивалентно 96,48 мг моногидрата лазертиниба мезилата

5

Таблица 40

Компоненты	мг/таблетка	% масс./масс. ядра таблетки
Моногидрат лазертиниба мезилата ¹	96,48 ¹	20,53
Микрокристаллическая целлюлоза (Vivapur® 112)	64,67	13,76
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel® PH 102)	223,80	47,62
Маннит (Pearlitol® SD 200)	66,00	14,04
Кроскармеллоза натрия	12,00	2,55
Коллоидный диоксид кремния (Aerosil® R972)	2,35	0,5
Стеарат магния	4,7	1,00
Opadry® AMB Yellow 80W62680	14,10	
Средняя масса таблетки с покрытием (включая ядро таблетки и покрытие)	484,10	

¹ 80 мг лазертиниба на таблетку эквивалентно 96,48 мг моногидрата лазертиниба мезилата

Таблица 41

Компоненты	мг/таблетка	% масс./масс. ядра таблетки
Моногидрат лазертиниба мезилата ¹	289,44 ¹	25,39
Микрокристаллическая целлюлоза (Vivapur® 112)	-	-
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel® PH 102)	654,96	57,45
Маннит (Pearlitol® SD 200)	150,00	13,16
Кроскармеллоза натрия	28,50	2,5
Коллоидный диоксид кремния (Aerosil® R972)	5,7	0,5
Стеарат магния	11,4	1,00
Opadry® QX 321A220024	34,2	
Средняя масса таблетки с покрытием (включая ядро таблетки и покрытие)	1174,2	

¹ 240 мг лазертиниба на таблетку эквивалентно 289,44 мг моногидрата лазертиниба мезилата

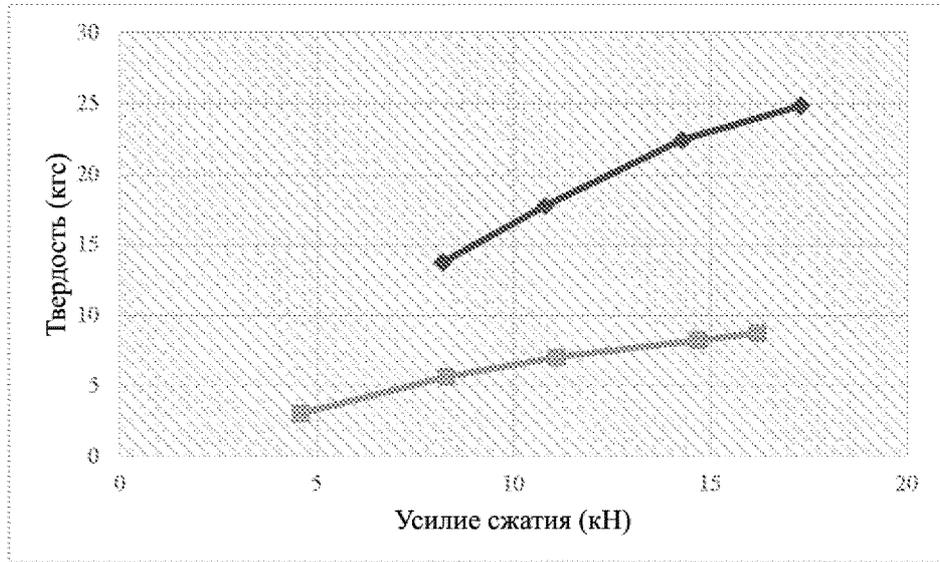
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция для перорального введения, содержащая: N-(5-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид (лазертиниб) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват в качестве активного ингредиента; и комбинацию (i) производного целлюлозы и (ii) сахара или полиола в качестве разбавителей, причем производное целлюлозы и сахар или полиол присутствуют в фармацевтической композиции в массовом соотношении от 1 : 0,10 до 1 : 0,40.
- 10 2. Фармацевтическая композиция по п. 1, в которой производное целлюлозы и сахар или полиол присутствуют в массовом соотношении от 1 : 0,15 до 1 : 0,40.
3. Фармацевтическая композиция по п. 1, в которой производное целлюлозы и сахар или полиол присутствуют в массовом соотношении от 1 : 0,20 до 1 : 0,30.
- 15 4. Фармацевтическая композиция по п. 1, в которой производное целлюлозы и сахар или полиол присутствуют в массовом соотношении от 1 : 0,20 до 1 : 0,25.
5. Фармацевтическая композиция по любому одному из предшествующих пунктов, в которой производное целлюлозы представляет собой микрокристаллическую целлюлозу.
- 20 6. Фармацевтическая композиция по любому одному из предшествующих пунктов, в которой сахар или полиол представляет собой маннит.
7. Фармацевтическая композиция по п. 1, дополнительно содержащая: кроскармеллозу натрия в качестве средства для улучшения распадаемости.
8. Фармацевтическая композиция по п. 7, в которой кроскармеллоза натрия присутствует в диапазоне от 2 до 3% масс. относительно общей массы композиции.
- 25 9. Фармацевтическая композиция по п. 1, дополнительно содержащая: стеарат магния в качестве смазочного средства.

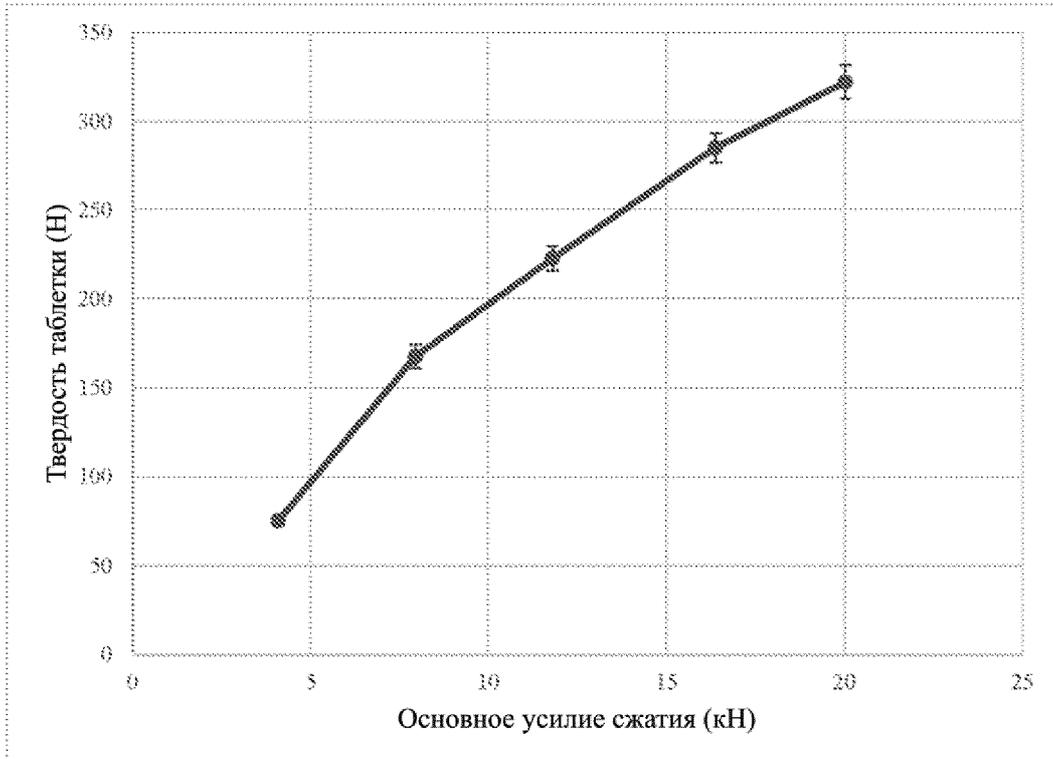
10. Фармацевтическая композиция по п. 1, дополнительно содержащая кроскармеллозу натрия в качестве средства для улучшения распадаемости и стеарат магния в качестве смазочного средства.
11. Фармацевтическая композиция по любому предшествующему пункту, в которой активный ингредиент представляет собой N-(5-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламида мезилат.
12. Фармацевтическая композиция по п. 11, в которой N-(5-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламида мезилат представляет собой кристаллическую форму, имеющую профиль порошковой дифрактограммы (PXRD) с пиками в положениях 5,614, 12,394, 14,086, 17,143, 18,020, 19,104, 21,585, 22,131 и $22,487^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$.
13. Фармацевтическая композиция по п. 11, в которой N-(5-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламида мезилат представляет собой кристаллическую форму, имеющую термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) с эндотермическим пиком при 210–230 °С.
14. Фармацевтическая композиция по п. 1, содержащая 15–40% масс. N-(5-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламида мезилата; 55–80% масс. комбинации микрокристаллической целлюлозы и маннита; 2–3% масс. кроскармеллозы натрия; и 0,5–2% масс. стеарата магния.
15. Фармацевтическая композиция по п. 1, содержащая 17–38% масс. N-(5-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламида мезилата; 60–77% масс. комбинации микрокристаллической целлюлозы и маннита; 2,5–3% масс. кроскармеллозы натрия; и 0,75–1,25% масс. стеарата магния.
16. Фармацевтический состав по любому предшествующему пункту, дополнительно содержащий коллоидный диоксид кремния.

17. Фармацевтический состав по п. 16, в котором коллоидный диоксид кремния представляет собой гидрофобный коллоидный диоксид кремния.
18. Фармацевтический состав по п. 16 или п. 17, в котором коллоидный диоксид кремния присутствует в количестве около 0,50% масс. в расчете на общую массу фармацевтического состава.
19. Фармацевтическая композиция по п. 15, в которой N-(5-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламида мезилат представляет собой кристаллическую форму, имеющую термограмму ДСК с эндотермическим пиком при 217 ± 2 °С.
20. Фармацевтический состав по любому предшествующему пункту, в котором активный ингредиент и комбинация разбавителей присутствуют в массовом соотношении от 1 : 1,5 до 1 : 4.
21. Фармацевтический состав по любому предшествующему пункту, в котором активный ингредиент и комбинация разбавителей присутствуют в массовом соотношении от 1 : 1,8 до 1 : 3,9.
22. Фармацевтический состав по любому предшествующему пункту, в котором активный ингредиент присутствует в количестве 15–35% масс. по отношению к общей массе фармацевтического состава.
23. Фармацевтический состав по любому предшествующему пункту, в котором активный ингредиент присутствует в количестве 18–35% масс. по отношению к общей массе фармацевтического состава.
24. Фармацевтический состав по любому предшествующему пункту, в котором активный ингредиент присутствует в количестве около 20% масс. по отношению к общей массе фармацевтического состава.
25. Фармацевтический состав по любому одному из пп. 1–23, в котором активный ингредиент присутствует в количестве около 25% масс. по отношению к общей массе фармацевтического состава.

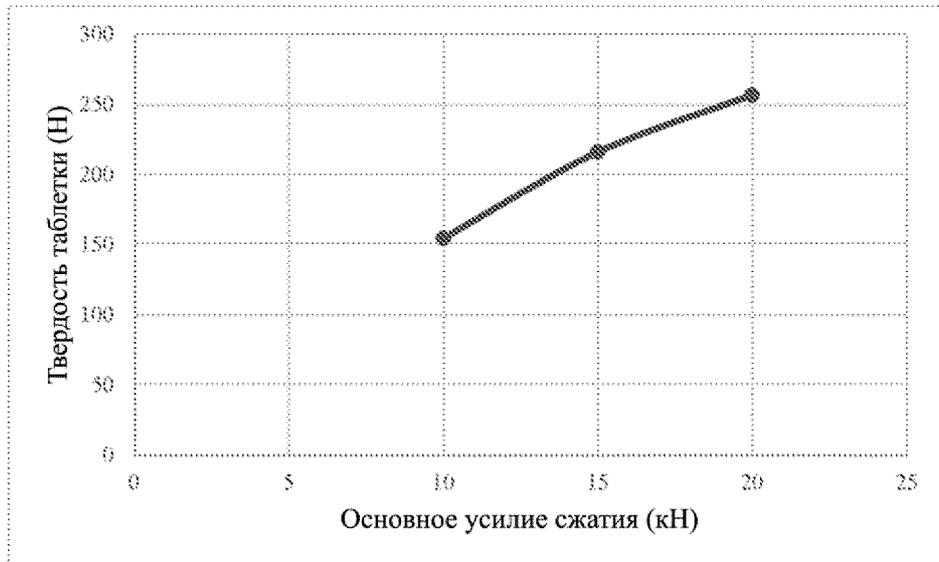
ФИГ. 1



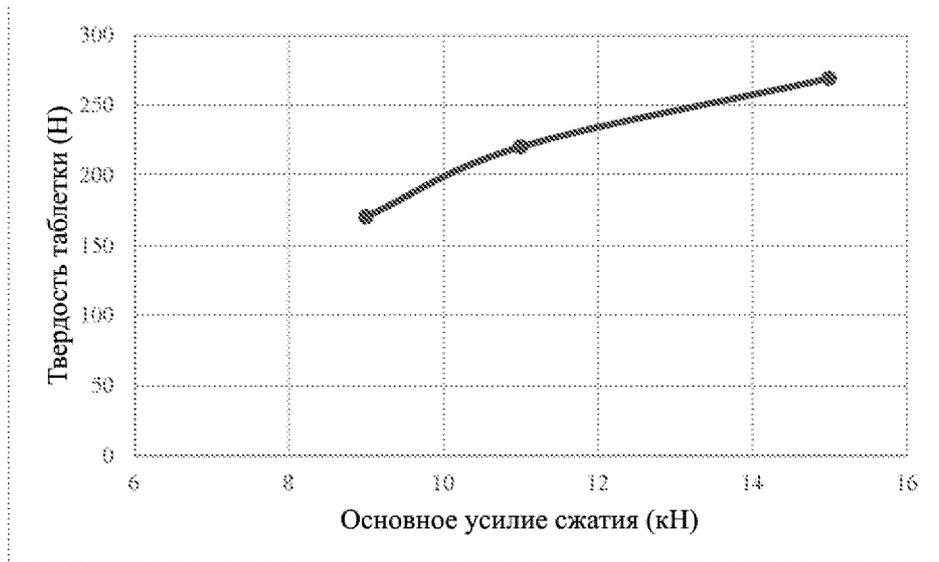
ФИГ. 2



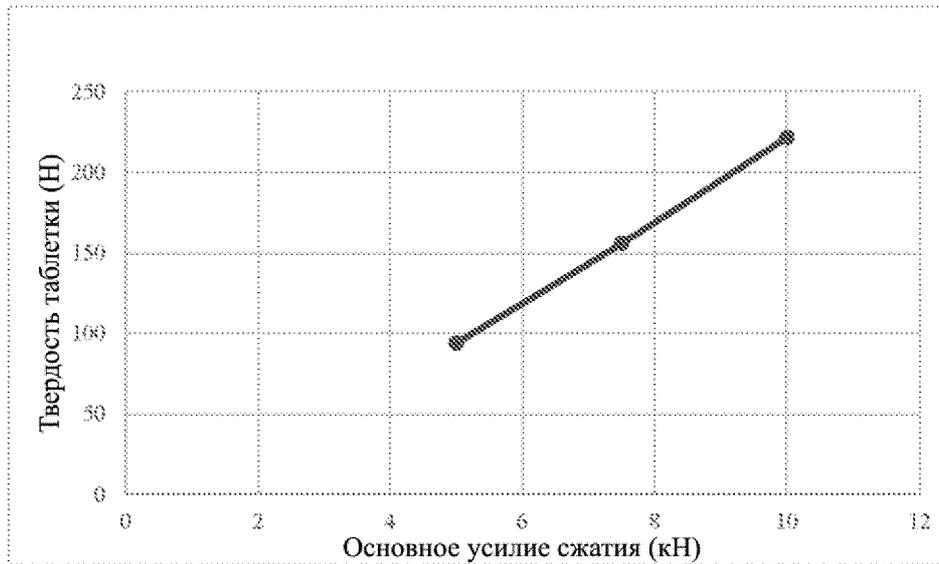
ФИГ. 3



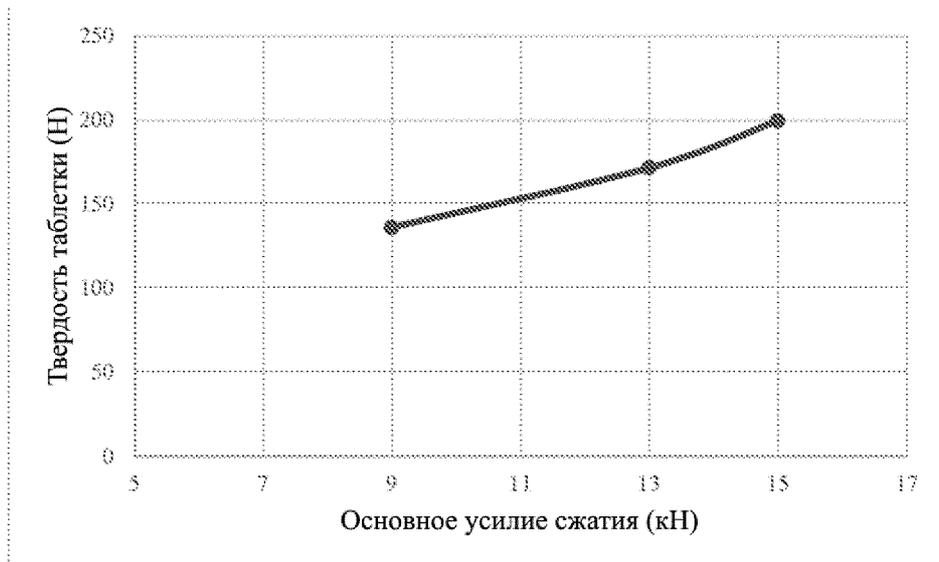
ФИГ. 4



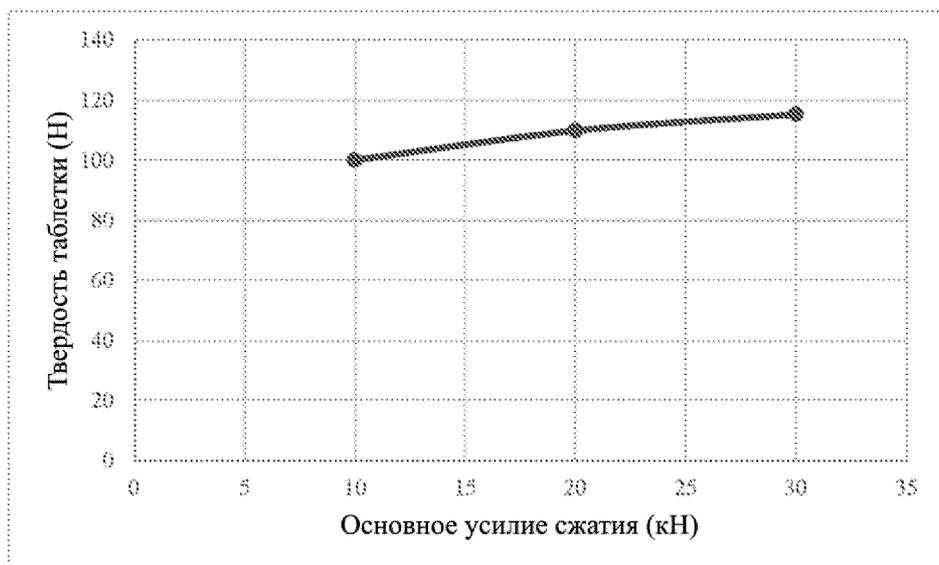
ФИГ. 5



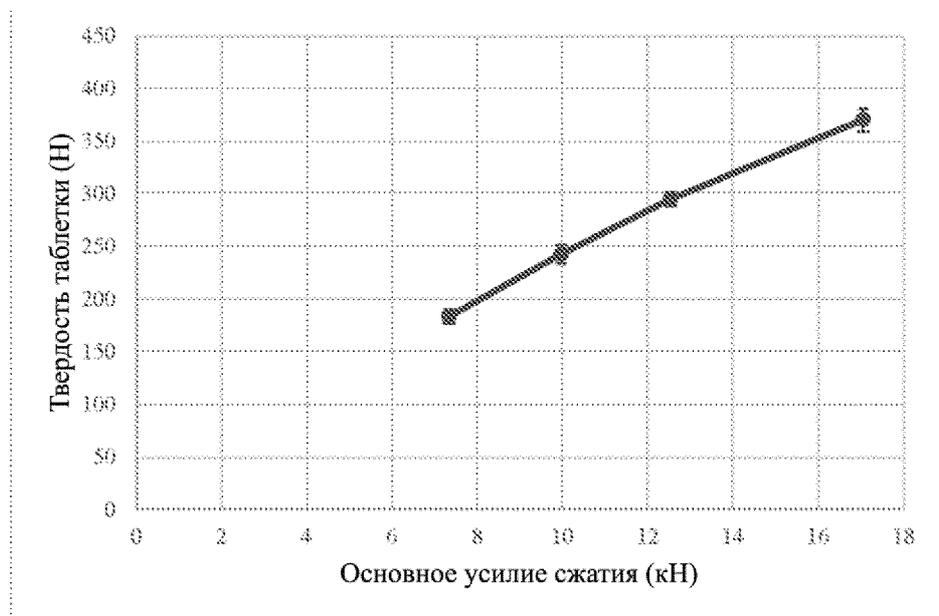
ФИГ. 6



ФИГ. 7



ФИГ. 8



ФИГ. 9

