

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202392626 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.11.23

(22) Дата подачи заявки
2022.03.21

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

(54) СОСТАВ, СОДЕРЖАЩИЙ ЦЕРАЛАСЕРТИБ

(31) PCT/CN2021/081978

(32) 2021.03.22

(33) CN

(86) PCT/EP2022/057305

(87) WO 2022/200251 2022.09.29

(71) Заявитель:
АСТРАЗЕНЕКА АБ (SE)

(72) Изобретатель:

Симпсон Дэвид Брэдли Брук (GB),
Жэнь Хайся (CN)

(74) Представитель:

Билык А.В., Поликарпов А.В.,
Соколова М.В., Путинцев А.И.,
Черкас Д.А., Игнатьев А.В., Дмитриев
А.В., Бельтюкова М.В. (RU)

(57) Описан фармацевтический состав, который содержит цераласертиб, двухосновный фосфат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения и стеарат магния.

A1

202392626

202392626

A1

СОСТАВ, СОДЕРЖАЩИЙ ЦЕРАЛАСЕРТИБ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее описание относится к фармацевтическому составу, содержащему цераласертиб, более конкретно к фармацевтическому составу, который содержит цераласертиб, двухосновный фосфат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения и стеарат магния. Настоящее описание также относится к применению состава в терапии, в частности в лечении рака, и к способам лечения, включающим введение состава.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Атаксия-телеангиэктазия и Rad3-родственный белок (ATR), представляет собой серин/треониновую протеинкиназу и является представителем семейства киназ, родственных фосфатидилинозитол-3-киназе (PIKK). В ходе нормальной репликации ДНК ATR рекрутируется к остановившимся репликативным вилкам, которые могут прогрессировать до двухнитевых разрывов, если их оставить без репарации. ATR также рекрутируется к одонитевой ДНК, покрытой репликационным белком А (RPA), после повреждения одонитевой ДНК или резекции двухнитевых разрывов. Рекрутирование и активация ATR приводят к блокировке клеточного цикла в S-фазе, пока происходит репарация ДНК и остановившаяся репликативная вилка возвращается в рабочее состояние, или к ядерной фрагментации и переходу к запрограммированной гибели клеток (апоптозу).

В результате ожидается, что ингибиторы ATR будут вызывать ингибирование роста опухолевых клеток, зависящих от ATR для репарации ДНК, например, в опухолях с дефицитом мутации атаксии-телеангиэктазии (ATM). Также предполагается, что в дополнение к такой активности при использовании в качестве монотерапии ингибиторы ATR усиливают активность цитотоксических средств, повреждающих ДНК, и лучевой терапии (посредством ингибирования ATR-зависимых процессов репарации ДНК) при их применении в комбинации.

Цераласертиб является мощным ингибитором ATR с хорошей селективностью в отношении других представителей семейства PIKK, и впервые был раскрыт в WO2011/154737. Он разрабатывается в качестве противоопухолевого средства для перорального введения для пациентов с заболеванием, которое характеризуется зависимостью от функции ATR для репарации ДНК, например, опухолями с дефицитом ATM. Цераласертиб оценивается конкретно для лечения рака молочной железы, например, трижды негативного рака молочной железы; рака желудка; хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL); плоскоклеточной карциномы головы и шеи (H&NSCC); немелкоклеточного

рака легкого (NSCLC); рака яичника; неходжкинской лимфомы (NHL); мелкоклеточного рака легкого (SCLC) и меланомы.

Степень согласия пациента с предписанным режимом, даже при таких опасных для жизни состояниях, как рак, представляет собой серьезную угрозу лечению. В исследовании, проведенном для компании США CVS Pharmacy, сообщалось, что средний показатель соблюдения режима терапии (степень, с которой пациенты должным образом следуют назначенным инструкциям) для лекарств, принимаемых только один раз в сутки, составляет почти 80% по сравнению с приблизительно 50% для средств лечения, которые необходимо принимать 4 раза в сутки. До 75% пациентов (и 50% хронически больных пациентов) не придерживаются назначенных врачом схем лечения или не соблюдают их. Текущие оцениваемые дозировки цераласертиба составляют 160 мг qd и 240 мг bd. Для этого требуется состав с высокой нагрузкой лекарственным средством с целью снижения риска, связанного со степенью согласия пациента с предписанным режимом, обусловленного приемом нескольких таблеток. Более высокая нагрузка лекарственным средством также может способствовать снижению общей стоимости товаров.

В дополнение к нагрузке лекарственным средством подходящий состав на основе цераласертиба также должен удовлетворять нескольким другим критериям, чтобы быть подходящим для производства в коммерческом масштабе. Цераласертиб демонстрирует плохую сыпучесть и представляет собой слегка гигроскопичный кристаллический материал, что ограничивает возможность использования некоторых техник изготовления. Подходящий состав должен характеризоваться высокой технологичностью (степень, с которой продукт можно изготавливать с относительной легкостью при минимальных затратах и максимальной надежности), поскольку для получения продукта для использования на поздних стадиях клинических испытаний и в коммерческих целях необходим надежный процесс. Если состав представляет собой таблетку, таблетки должны достигать подходящего предела прочности при растяжении без необходимости приложения высокой силы сжатия, сохраняя при этом приемлемую пористость таблетки. Эти факторы сводят к минимуму риск чрезмерного сжатия и переменной скорости растворения – подходящий состав должен высвобождать свой активный ингредиент единым и приемлемым образом. Наконец, в составе для использования человеком должны использоваться фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, которые соответствуют нормативным требованиям для длительного дозированного введения, и состав должен быть стабилен в течение значительного периода времени, обычно > 1 года и в идеальном случае до 3 лет.

В настоящем описании описан фармацевтический состав на основе цераласертиба, который соответствует этим критериям и пригоден для изготовления в коммерческом масштабе.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем описании, в частности, описан фармацевтический состав, который содержит цераласертиб, двухосновный фосфат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения и стеарат магния.

В настоящем описании, в частности, описан фармацевтический состав для применения в качестве лекарственного препарата.

В настоящем описании также описан, в частности, способ лечения рака у теплокровного животного, такого как человек, который включает введение указанному животному эффективного количества фармацевтического состава.

В настоящем описании, в частности, описано применение фармацевтического состава в изготовлении лекарственного препарата для лечения рака у теплокровного животного, такого как человек.

В настоящем описании, в частности, описан фармацевтический состав для применения в лечении рака.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Многие варианты осуществления подробно раскрыты на всем протяжении настоящего описания и будут понятны читателю, являющемуся специалистом в данной области техники. Настоящее описание не следует интерпретировать как ограниченное каким-либо из перечисленных вариантов осуществления.

Формы единственного числа означают "по меньшей мере один". В любом варианте осуществления, где формы единственного числа применяются для обозначения указанного материала или элемента, формы единственного числа могут означать "один".

"Содержащий" означает, что указанный материал или элемент может содержать другие материалы или элементы. В любом варианте осуществления, где упомянуто "содержащий", указанный материал или элемент может иметь в составе по меньшей мере 10% вес/вес, по меньшей мере 20% вес/вес, по меньшей мере 30% вес/вес или по меньшей мере 40% вес/вес данного материала или элемента. В любом варианте осуществления, где упомянуто "содержащий", "содержащий" также может означать "состоящий из" (или "состоит из") или "состоящий по сути из" (или "состоит по сути из") указанного материала или элемента.

"Состоящий из" или "состоит из" означает, что указанный материал или элемент полностью сформирован из данного материала или элемента. В любом варианте

осуществления, где указано "состоящий из" или "состоит из", упомянутый материал или элемент может иметь в составе 100% вес/вес данного материала или элемента.

"Состоящий по сути из" или "состоит по сути из" означает, что приведенный материал или элемент практически полностью состоит из данного материала или элемента. В любом варианте осуществления, где упомянуто "по сути состоящий из" или "по сути состоит из", приведенный материал или элемент может иметь в составе по меньшей мере 50% вес/вес, по меньшей мере 60% вес/вес, по меньшей мере 70% вес/вес, по меньшей мере 80% вес/вес, по меньшей мере 90% вес/вес, по меньшей мере 95% вес/вес или по меньшей мере 99% вес/вес данного материала или элемента.

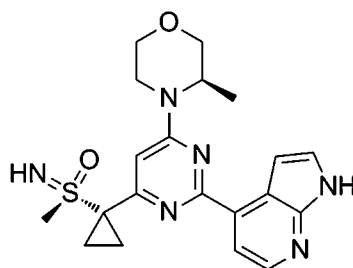
"Вес/вес" означает вес по весу.

В любом варианте осуществления, где для определения материала или элемента применяют "представляет собой" или "может представлять собой", "представляет собой" или "может представлять собой" могут означать, что материал или элемент "состоит из" или "состоит по сути из" данного материала или элемента.

Пункты формулы изобретения являются вариантами осуществления.

Цераласертиб

Цераласертиб, также известный как AZD6738, представляет собой 4-{4-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-6-[1-((R)-S-метилсульфонимидоил)циклопропил]пиримидин-2-ил}-1H-пирроло[2,3-b]пиридин, характеризуется химической структурой:



(I)

В одном варианте осуществления цераласертиб относится к цераласертибу в виде свободного основания.

В одном варианте осуществления цераласертиб относится к цераласертибу и его фармацевтически приемлемым солям.

В одном варианте осуществления цераласертиб относится к фармацевтически приемлемой соли цераласертиба.

В одном варианте осуществления фармацевтический состав, описанный в данном документе, содержит > 25% вес/вес цераласертиба.

В одном варианте осуществления фармацевтический состав, описанный в данном документе, содержит 30-50% вес/вес цераласертиба.

В одном варианте осуществления фармацевтический состав, описанный в данном документе, содержит 35-45% вес/вес цераласертиба.

В одном варианте осуществления фармацевтический состав, описанный в данном документе, содержит 37,5-42,5% вес/вес цераласертиба.

В одном варианте осуществления фармацевтический состав, описанный в данном документе, содержит приблизительно 40% вес/вес цераласертиба.

В одном варианте осуществления фармацевтический состав, описанный в данном документе, содержит 40% вес/вес цераласертиба.

В одном варианте осуществления цераласертиб относится к цераласертибу с размером частиц ≤ 500 мкм.

В одном варианте осуществления цераласертиб относится к цераласертибу с размером частиц ≤ 150 мкм.

В одном варианте осуществления цераласертиб относится к цераласертибу с размером частиц ≤ 90 мкм.

Цераласертиб может существовать в одной из двух кристаллических форм – формы А цераласертиба и формы В цераласертиба.

Форма А

Форма А цераласертиба характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой (XRPD) с по меньшей мере одним из следующих значений 2-тета (2θ), измеренных с применением $\text{CuK}\alpha$ -излучения: 21,2 и 17,2°. Десять наиболее показательных пиков порошковой рентгеновской дифракции показаны в таблице 1.

Угол 2-тета (2θ)	Интенсивность
21,2	5276
17,2	3615
18,7	3232
12,5	3184
11,0	2823
17,0	2768
23,7	2705
22,8	2507
10,0	2190
14,4	1931

Таблица 1

Десять пиков порошковой рентгеновской дифракции для формы А цераласертиба, где значения 2-тета составляют $\pm 0,2^\circ$

В одном варианте осуществления цераласертиб относится к форме А цераласертиба.

В одном варианте осуществления цераласертиб относится к форме А цераласертиба с рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере одним конкретным пиком при приблизительно $2\text{-}\theta = 21,2^\circ$.

В одном варианте осуществления цераласертиб относится к форме А цераласертиба с рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере одним конкретным пиком при приблизительно $2\text{-}\theta = 17,2^\circ$.

В одном варианте осуществления цераласертиб относится к форме А цераласертиба с рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере двумя конкретными пиками при значениях $2\text{-}\theta$, составляющих приблизительно $21,2^\circ$ и $17,2^\circ$.

В одном варианте осуществления цераласертиб относится к форме А цераласертиба с рентгеновской порошковой дифрактограммой с конкретными пиками при приблизительно $2\text{-}\theta = 21,2, 17,2, 18,7, 12,5, 11,0, 17,0, 23,7, 22,8, 10,0, 14,4^\circ$.

В одном варианте осуществления значения $2\text{-}\theta$ могут составлять плюс или минус $0,2^\circ$ θ .

Результаты DSC-анализа формы А цераласертиба демонстрируют эндотерму плавления с началом между $221,5^\circ\text{C}$ и $222,1^\circ\text{C}$, например, $221,8^\circ\text{C}$, и пиком между $222,0^\circ\text{C}$ и $222,6^\circ\text{C}$, например, $222,3^\circ\text{C}$.

В одном варианте осуществления цераласертиб относится к форме А цераласертиба с началом плавления при приблизительно $221,8^\circ\text{C}$ и пиком при приблизительно $222,3^\circ\text{C}$.

Форма В

Форма В цераласертиба характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере одним из следующих значений 2θ , измеренных с применением $\text{CuK}\alpha$ -излучения: $13,2$ и $18,3^\circ$. Десять наиболее показательных пиков порошковой рентгеновской дифракции показаны в таблице 2.

Угол 2-тета (2θ)	Интенсивность
13,2	10183
18,3	5715
19,7	5711
21,7	5469
15,9	5226
13,0	5248
28,1	5153
9,6	4795
14,2	4587
10,1	4267

Таблица 2

Десять пиков порошковой рентгеновской дифракции для формы В цераласертиба, где значения 2-тета составляют $\pm 0,2^\circ$

В одном варианте осуществления цераласертиб относится к форме В цераласертиба.

В одном варианте осуществления цераласертиб относится к форме В цераласертиба с рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере одним конкретным пиком при приблизительно 2-тета = $13,2^\circ$.

В одном варианте осуществления цераласертиб относится к форме В цераласертиба с рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере одним конкретным пиком при приблизительно 2-тета = $18,3^\circ$.

В одном варианте осуществления цераласертиб относится к форме В цераласертиба с рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере двумя конкретными пиками при значениях 2-тета, составляющих приблизительно $13,2^\circ$ и $18,3^\circ$.

В одном варианте осуществления цераласертиб относится к форме В цераласертиба с рентгеновской порошковой дифрактограммой с конкретными пиками при приблизительно 2-тета = $13,2, 18,3, 19,7, 21,7, 15,9, 13,0, 28,1, 9,6, 14,2, 10,1^\circ$.

В одном варианте осуществления значения 2-тета могут составлять плюс или минус $0,2^\circ$ тета.

Результаты DSC-анализа формы В цераласертиба демонстрируют эндотерму плавления с началом между $52,7^\circ\text{C}$ и $53,3^\circ\text{C}$, например, $53,0^\circ\text{C}$, и пиком между $53,9^\circ\text{C}$ и $54,5^\circ\text{C}$, например, $54,2^\circ\text{C}$.

В одном варианте осуществления цераласертиб относится к форме В цераласертиба с началом плавления при приблизительно $53,0^\circ\text{C}$ и пиком при приблизительно $54,2^\circ\text{C}$.

Если указано, что настоящее описание относится к кристаллической форме цераласертиба, т. е. к форме А или форме В, в одном варианте осуществления степень кристалличности составляет более чем приблизительно 60%, более чем приблизительно 80%, более чем приблизительно 90% или более чем приблизительно 95%. В одном варианте осуществления степень кристалличности выше чем приблизительно 98%.

Двухосновный фосфат кальция

Двухосновный фосфат кальция представляет собой фосфат кальция с формулой CaHPO_4 и его используют в качестве водонерастворимого наполнителя. Он улучшает сыпучесть цераласертиба благодаря своей высокой объемной плотности. Двухосновный фосфат кальция называется гидрофосфатом кальция в Европейской фармакопее и безводным двухосновным фосфатом кальция в фармакопее США и Японии.

Двухосновный фосфат кальция существует в двух основных формах – форме дигидрата и безводной форме.

В одном варианте осуществления двухосновный фосфат кальция относится к дигидрату двухосновного фосфата кальция.

В одном варианте осуществления двухосновный фосфат кальция относится к безводному двухосновному фосфату кальция.

В одном варианте осуществления фармацевтический состав, описанный в данном документе, содержит < 16,5% вес/вес безводного двухосновного фосфата кальция.

В одном варианте осуществления фармацевтический состав, описанный в данном документе, содержит 10-16% вес/вес безводного двухосновного фосфата кальция.

В одном варианте осуществления фармацевтический состав, описанный в данном документе, содержит 12-16% вес/вес безводного двухосновного фосфата кальция.

В одном варианте осуществления фармацевтический состав, описанный в данном документе, содержит приблизительно 15% вес/вес безводного двухосновного фосфата кальция.

В одном варианте осуществления фармацевтический состав, описанный в данном документе, содержит 15% вес/вес безводного двухосновного фосфата кальция.

В одном варианте осуществления двухосновный фосфат кальция относится к гидрофосфату кальция согласно стандарту Европейской фармакопеи.

В одном варианте осуществления двухосновный фосфат кальция относится к безводному двухосновному фосфату кальция согласно стандарту Японской фармакопеи.

В одном варианте осуществления двухосновный фосфат кальция относится к безводному двухосновному фосфату кальция согласно стандарту фармакопеи Соединенных Штатов Америки.

Микрокристаллическая целлюлоза

В качестве наполнителя также используют микрокристаллическую целлюлозу или "целлюлозу микрокристаллическую". Микрокристаллическая целлюлоза представляет собой неперевариваемое растительное вещество из таких источников, как древесная масса и жесткие стебли растений, таких как сорго, хлопчатобумажная ткань или конопля. Растения собирают, очищают и измельчают с получением тонкодисперсного белого порошка, мелкие кристаллы которого можно увидеть под микроскопом. Микрокристаллическая целлюлоза аналогична целлюлозе, за исключением того, что она соответствует стандартам фармакопеи и она доступна под различными марками и размерами частиц. Ее также можно называть порошкообразной целлюлозой, целлюлозной камедью или карбоксиметилцеллюлозой.

В одном варианте осуществления микрокристаллическая целлюлоза относится к микрокристаллической целлюлозе с размером частиц приблизительно 40-200 мкм.

В одном варианте осуществления микрокристаллическая целлюлоза относится к микрокристаллической целлюлозе с размером частиц приблизительно 80-120 мкМ.

В одном варианте осуществления микрокристаллическая целлюлоза относится к микрокристаллической целлюлозе с размером частиц приблизительно 100 мкМ.

В одном варианте осуществления микрокристаллическая целлюлоза относится к микрокристаллической целлюлозе Avicel® PH-102.

В одном варианте осуществления фармацевтический состав, описанный в данном документе, содержит 20-50% вес/вес микрокристаллической целлюлозы.

В одном варианте осуществления фармацевтический состав, описанный в данном документе, содержит 30-40% вес/вес микрокристаллической целлюлозы.

В одном варианте осуществления фармацевтический состав, описанный в данном документе, содержит 30-36% вес/вес микрокристаллической целлюлозы.

В одном варианте осуществления фармацевтический состав, описанный в данном документе, содержит 33-34% вес/вес микрокристаллической целлюлозы.

В одном варианте осуществления фармацевтический состав, описанный в данном документе, содержит приблизительно 33,5% вес/вес микрокристаллической целлюлозы.

В одном варианте осуществления фармацевтический состав, описанный в данном документе, содержит 33,5% вес/вес микрокристаллической целлюлозы.

В одном варианте осуществления микрокристаллическая целлюлоза относится к целлюлозе микрокристаллической согласно стандарту Европейской фармакопеи.

В одном варианте осуществления микрокристаллическая целлюлоза относится к микрокристаллической целлюлозе согласно стандарту Японской фармакопеи.

В одном варианте осуществления микрокристаллическая целлюлоза относится к микрокристаллической целлюлозе согласно стандарту фармакопеи Соединенных Штатов Америки.

Гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения

В качестве разрыхлителя используют гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения (L-НРС), также известную как гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC), "гидроксипропилцеллюлоза, характеризующаяся низкой степенью замещения" или гипромеллоза. Разрыхлители обеспечивают разрушение во влажном состоянии, обеспечивая быстрое разрушение, способствуя быстрому впитыванию продукта. L-НРС не растворима в воде и является эффективным разрыхлителем благодаря своему набуханию в воде.

В одном варианте осуществления фармацевтический состав, описанный в данном документе, содержит 5-20% вес/вес гидроксипропилцеллюлозы с низкой степенью замещения.

В одном варианте осуществления фармацевтический состав, описанный в данном документе, содержит 7,5-12,5% вес/вес гидроксипропилцеллюлозы с низкой степенью замещения.

В одном варианте осуществления фармацевтический состав, описанный в данном документе, содержит приблизительно 10% вес/вес гидроксипропилцеллюлозы с низкой степенью замещения.

В одном варианте осуществления фармацевтический состав, описанный в данном документе, содержит 10% вес/вес гидроксипропилцеллюлозы с низкой степенью замещения.

В одном варианте осуществления гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения представляет собой гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения марки LH-11.

В одном варианте осуществления гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения представляет собой гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения марки LH-21.

В одном варианте осуществления гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения представляет собой гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения марки LH-22.

В одном варианте осуществления гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения представляет собой гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения марки LH-31.

В одном варианте осуществления гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения представляет собой гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения марки LH-32.

В одном варианте осуществления гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения представляет собой гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения марки LH-B1.

В одном варианте осуществления гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения относится к гидроксипропилцеллюлозе, характеризующейся низкой степенью замещения согласно стандарту Европейской фармакопеи.

В одном варианте осуществления гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения относится к гидроксипропилцеллюлозе с низкой степенью замещения согласно стандарту Национального формуляра.

В одном варианте осуществления гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения относится к гидроксипропилцеллюлозе с низкой степенью замещения согласно стандарту Японской фармакопеи.

Стеарат магния

Стеарат магния характеризуется формулой $Mg(C_{18}H_{35}O_2)_2$. Его применяют в качестве смазывающего средства для снижения трения и, как правило, он представляет собой белый водонерастворимый порошок.

В одном варианте осуществления фармацевтический состав, описанный в данном документе, содержит 0,5-2,5% вес/вес стеарата магния.

В одном варианте осуществления фармацевтический состав, описанный в данном документе, содержит 1-2% вес/вес стеарата магния.

В одном варианте осуществления фармацевтический состав, описанный в данном документе, содержит приблизительно 1,5% вес/вес стеарата магния.

В одном варианте осуществления фармацевтический состав, описанный в данном документе, содержит 1,5% вес/вес стеарата магния.

В одном варианте осуществления стеарат магния представляет собой стеарат магния марки MF-2-V.

В одном варианте осуществления стеарат магния относится к стеарату магния согласно стандарту фармакопеи Соединенных Штатов Америки.

В одном варианте осуществления стеарат магния относится к стеарату магния согласно стандарту Британской фармакопеи.

В одном варианте осуществления стеарат магния относится к стеарату магния согласно стандарту Европейской фармакопеи.

В одном варианте осуществления стеарат магния относится к стеарату магния согласно стандарту Японской фармакопеи.

В одном варианте осуществления стеарат магния относится к стеарату магния согласно стандарту Китайской фармакопеи.

В одном варианте осуществления в ходе обработки стеарат магния можно добавлять двумя порциями: (i) перед стадией грануляции (интрагранулярный) и (ii) в процессе окончательного смешивания (экстрагранулярный).

В одном варианте осуществления приблизительно 1/3 стеарата магния может представлять собой интрагранулярный стеарат магния и приблизительно 2/3 стеарата магния может представлять собой экстрагранулярный стеарат магния.

Фармакопея

В данном документе в случаях упоминания стандартов фармакопеи следует понимать, что стандарты являются таковыми, как опубликовано в следующих изданиях фармакопей.

Фармакопея	Издание
Фармакопея Соединенных Штатов Америки	43
Британская фармакопея	Издание 2020 г.
Европейская фармакопея	10-е издание
Японская фармакопея	17-е издание
Китайская фармакопея	Издание 2020 г.
Национальный формуляр	38

Таблица 3. Фармакопейные издания

Фармацевтически приемлемые соли

Используемый в данном документе термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к производным соединений по настоящему изобретению, где исходное соединение модифицировано путем превращения существующего кислотного фрагмента (например, карбоксила и т. п.) или основного фрагмента (например, амина, щелочи и т. п.) в его солевую форму. Подходящие фармацевтически приемлемые соли соединения по настоящему изобретению включают, например, соль присоединения кислоты, которая может быть получена, например, из неорганической кислоты (например, хлористоводородной, бромистоводородной, серной, фосфорной кислоты и т. п.) или органической кислоты (например, малеиновой, фумаровой, лимонной, метансульфоновой и т. п.).

Подходящие фармацевтически приемлемые соли соединения по настоящему изобретению также включают, например, соль присоединения основания, которая может быть получена, например, из неорганических оснований (например, натрия или калия, солей металлов из столбцов I-XII периодической таблицы элементов, таких как кальций, магний и т. п.) или органических оснований (например, первичных, вторичных и третичных аминов, замещенных аминов, в том числе встречающихся в природе замещенных аминов, циклических аминов, основных ионообменных смол и т. п.). Определенные органические амины включают без ограничения триэтиламин, этаноламин, диэтанолламин, триэтанолламин, морфолин, N-метилпиперидин, N-этилпиперидин, дибензиламин или

аминокислоты, такие как лизин. Специалисту в данной области техники будет понятно, что также можно добавлять кислоты или основания для образования солей присоединения кислоты/основания, отличные от тех, что показаны в примерах. Перечни дополнительных подходящих солей можно найти, например, в "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985) и в "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" за авторством Stahl и Wermuth (Wiley-VCH, Вайнхайм, Германия, 2002).

Таблетка

В одном варианте осуществления фармацевтический состав, описанный в данном документе, может представлять собой таблетку.

В одном варианте осуществления фармацевтический состав, описанный в данном документе, может представлять собой таблетку для перорального введения.

В одном варианте осуществления фармацевтический состав, описанный в данном документе, может представлять собой таблетку с немедленным высвобождением.

В одном варианте осуществления фармацевтический состав, описанный в данном документе, можно вводить один раз в сутки.

В одном варианте осуществления фармацевтический состав, описанный в данном документе, может представлять собой таблетку, принимаемую один раз в сутки.

В одном варианте осуществления фармацевтический состав, описанный в данном документе, можно вводить два раза в сутки (bd).

В одном варианте осуществления фармацевтический состав, описанный в данном документе, может представлять собой таблетку, принимаемую два раза в сутки (bd).

В одном варианте осуществления фармацевтический состав, описанный в данном документе, может содержать 80-160 мг цераласертиба.

В одном варианте осуществления фармацевтический состав, описанный в данном документе, может представлять собой таблетку, содержащую 80-160 мг цераласертиба.

В одном варианте осуществления фармацевтический состав, описанный в данном документе, может содержать 100-140 мг цераласертиба.

В одном варианте осуществления фармацевтический состав, описанный в данном документе, может представлять собой таблетку, содержащую 100-140 мг цераласертиба.

В одном варианте осуществления фармацевтический состав, описанный в данном документе, может содержать приблизительно 80 мг цераласертиба.

В одном варианте осуществления фармацевтический состав, описанный в данном документе, может представлять собой таблетку, содержащую приблизительно 80 мг цераласертиба.

В одном варианте осуществления фармацевтический состав, описанный в данном документе, может представлять собой таблетку, содержащую 120 мг цераласертиба, и ее можно принимать два раза в сутки.

В одном варианте осуществления фармацевтический состав, описанный в данном документе, может содержать приблизительно 160 мг цераласертиба.

В одном варианте осуществления фармацевтический состав, описанный в данном документе, может представлять собой таблетку, содержащую приблизительно 160 мг цераласертиба.

В одном варианте осуществления фармацевтический состав, описанный в данном документе, может содержать 160 мг цераласертиба.

В одном варианте осуществления фармацевтический состав, описанный в данном документе, может представлять собой таблетку, содержащую 160 мг цераласертиба.

В одном варианте осуществления фармацевтический состав, описанный в данном документе, может содержать приблизительно 160 мг цераласертиба и его можно вводить два раза в сутки.

В одном варианте осуществления фармацевтический состав, описанный в данном документе, может представлять собой таблетку, содержащую приблизительно 160 мг цераласертиба, и ее можно принимать два раза в сутки.

В одном варианте осуществления фармацевтический состав, описанный в данном документе, может содержать 160 мг цераласертиба и его можно вводить два раза в сутки.

В одном варианте осуществления фармацевтический состав, описанный в данном документе, может представлять собой таблетку, содержащую 160 мг цераласертиба, и ее можно принимать два раза в сутки.

В одном варианте осуществления фармацевтический состав, описанный в данном документе, может содержать:

30-50% вес/вес цераласертиба;

10-16% вес/вес безводного двухосновного фосфата кальция;

30-40% вес/вес микрокристаллической целлюлозы;

5-20% вес/вес гидроксипропилцеллюлозы с низкой степенью замещения и

0,5-2,5% вес/вес стеарата магния.

В одном варианте осуществления фармацевтический состав, описанный в данном документе, может содержать:

40% вес/вес цераласертиба;

15% вес/вес безводного двухосновного фосфата кальция;

33,5% вес/вес микрокристаллической целлюлозы;

10% вес/вес гидроксипропилцеллюлозы с низкой степенью замещения и

1,5% вес/вес стеарата магния.

В одном варианте осуществления фармацевтический состав, описанный в данном документе, может представлять собой таблетку, содержащую:

30-50% вес/вес цераласертиба;

10-16% вес/вес безводного двухосновного фосфата кальция;

30-40% вес/вес микрокристаллической целлюлозы;

5-20% вес/вес гидроксипропилцеллюлозы с низкой степенью замещения и

0,5-2,5% вес/вес стеарата магния.

В одном варианте осуществления фармацевтический состав, описанный в данном документе, может представлять собой таблетку, содержащую:

40% вес/вес цераласертиба;

15% вес/вес безводного двухосновного фосфата кальция;

33,5% вес/вес микрокристаллической целлюлозы;

10% вес/вес гидроксипропилцеллюлозы с низкой степенью замещения и

1,5% вес/вес стеарата магния.

Оболочка

В одном варианте осуществления, если фармацевтический состав представлен в форме таблетки, может быть целесообразно покрыть таблетку оболочкой. В таком случае полученная таблетка, покрытая оболочкой, будет состоять из ядра таблетки и оболочки. Таблетка, покрытая оболочкой, может способствовать проглатыванию таблетки пациентом. Окрашенная оболочка может способствовать соблюдению пациентом предписанного режима лечения и/или различению с другими лекарствами, в частности теми, которые вводят в качестве части комбинированного лечения. Розовая таблетка может характеризоваться особенной пригодностью с точки зрения различения.

В одном варианте осуществления фармацевтический состав, описанный в данном документе, может представлять собой таблетку, покрытую оболочкой. Если таблетка представляет собой таблетку, покрытую оболочкой, следует понимать, что любое указанное в данном документе значение % вес/вес относится к вес/вес композиции ядра таблетки.

В одном варианте осуществления фармацевтический состав, описанный в данном документе, может представлять собой таблетку, покрытую окрашенной оболочкой.

В одном варианте осуществления фармацевтический состав, описанный в данном документе, может представлять собой таблетку, покрытую пленочной оболочкой.

В одном варианте осуществления фармацевтический состав, описанный в данном документе, может представлять собой таблетку, покрытую окрашенной пленочной оболочкой.

В одном варианте осуществления фармацевтический состав, описанный в данном документе, может представлять собой таблетку, покрытую розовой пленочной оболочкой.

Способ лечения

В одном варианте осуществления предусмотрен фармацевтический состав, который содержит цераласертиб, двухосновный фосфат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения и стеарат магния, как определено в данном документе, для применения в способе лечения организма человека или животного путем терапии.

В одном варианте осуществления предусмотрен способ достижения ингибирующего эффекта в отношении ATR у теплокровного животного, такого как человек, который включает введение указанному животному эффективного количества фармацевтического состава, который содержит цераласертиб, двухосновный фосфат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения и стеарат магния, как определено в данном документе.

В одном варианте осуществления предусмотрен способ лечения рака у теплокровного животного, такого как человек, который включает введение указанному животному эффективного количества фармацевтического состава, который содержит цераласертиб, двухосновный фосфат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения и стеарат магния, как определено в данном документе.

В одном варианте осуществления предусмотрен способ лечения рака молочной железы, трижды негативного рака молочной железы, хронического лимфоцитарного лейкоза, плоскоклеточной карциномы головы и шеи, немелкоклеточного рака легкого, рака яичника, неходжкинской лимфомы, мелкоклеточного рака легкого или меланомы у теплокровного животного, такого как человек, который включает введение указанному животному эффективного количества фармацевтического состава, который содержит цераласертиб, двухосновный фосфат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения и стеарат магния, как определено в данном документе.

В одном варианте осуществления предусмотрен способ лечения рака легкого, особенно немелкоклеточного рака легкого или мелкоклеточного рака легкого, у теплокровного животного, такого как человек, который включает введение указанному животному эффективного количества фармацевтического состава, который содержит цераласертиб, двухосновный фосфат кальция, микрокристаллическую целлюлозу,

гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения и стеарат магния, как определено в данном документе.

В одном варианте осуществления предусмотрен способ лечения меланомы у теплокровного животного, такого как человек, который включает введение указанному животному эффективного количества фармацевтического состава, который содержит цераласертиб, двухосновный фосфат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения и стеарат магния, как определено в данном документе.

Используемые в данном документе термины "лечение" и "лечить" означают реверсию, облегчение, отсрочку начала или подавление прогрессирования заболевания или нарушения или одного или нескольких его симптомов, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления лечение может проводиться после развития одного или нескольких симптомов. В других вариантах осуществления лечение может проводиться при отсутствии симптомов. Например, лечение предрасположенного индивидуума можно проводить до проявления симптомов (например, с учетом наличия симптомов в анамнезе и/или с учетом генетических или других предрасполагающих факторов). Лечение также можно продолжать после исчезновения симптомов, например, чтобы предупредить или отсрочить их рецидив.

В одном варианте осуществления предусмотрен способ лечения рака у теплокровного животного, такого как человек, который включает (1) определение того, имеется ли у теплокровного животного рак, восприимчивый к ингибированию ATR, и (2) если это так, введение указанному животному эффективного количества фармацевтического состава, который содержит цераласертиб, двухосновный фосфат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения и стеарат магния, как определено в данном документе.

Применение соединений

В одном варианте осуществления предусмотрен фармацевтический состав, который содержит цераласертиб, двухосновный фосфат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения и стеарат магния, как определено в данном документе, для применения в качестве лекарственного препарата.

В одном варианте осуществления предусмотрено применение фармацевтического состава, который содержит цераласертиб, двухосновный фосфат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения и стеарат магния, как определено в данном документе, в качестве лекарственного препарата.

В одном варианте осуществления предусмотрен фармацевтический состав, который содержит цераласертиб, двухосновный фосфат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения и стеарат магния, как определено в данном документе, для применения в терапии.

В одном варианте осуществления предусмотрено применение фармацевтического состава, который содержит цераласертиб, двухосновный фосфат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения и стеарат магния, как определено в данном документе, в изготовлении лекарственного препарата для достижения ингибирующего эффекта в отношении ATR у теплокровного животного, такого как человек.

В одном варианте осуществления предусмотрено применение фармацевтического состава, который содержит цераласертиб, двухосновный фосфат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения и стеарат магния, как определено в данном документе, в изготовлении лекарственного препарата для лечения рака у теплокровного животного, такого как человек.

В одном варианте осуществления предусмотрено применение фармацевтического состава, который содержит цераласертиб, двухосновный фосфат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения и стеарат магния, как определено в данном документе, в изготовлении лекарственного препарата для лечения рака молочной железы, трижды негативного рака молочной железы, рака желудка, хронического лимфоцитарного лейкоза, плоскоклеточной карциномы головы и шеи, немелкоклеточного рака легкого, рака яичника, неходжкинской лимфомы, мелкоклеточного рака легкого или меланомы..

В одном варианте осуществления предусмотрено применение фармацевтического состава, который содержит цераласертиб, двухосновный фосфат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения и стеарат магния, как определено в данном документе, в изготовлении лекарственного препарата для лечения меланомы.

В одном варианте осуществления предусмотрено применение фармацевтического состава, который содержит цераласертиб, двухосновный фосфат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения и стеарат магния, как определено в данном документе, в изготовлении лекарственного препарата для лечения рака легкого, в частности немелкоклеточного рака легкого или мелкоклеточного рака легкого.

В одном варианте осуществления предусмотрено применение фармацевтического состава, который содержит цераласертиб, двухосновный фосфат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения и стеарат магния, как определено в данном документе, для применения в достижении ингибирующего эффекта в отношении ATR у теплокровного животного, такого как человек.

В одном варианте осуществления предусмотрено применение фармацевтического состава, который содержит цераласертиб, двухосновный фосфат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения и стеарат магния, как определено в данном документе, для применения в лечении рака у теплокровного животного, такого как человек.

В одном варианте осуществления предусмотрен фармацевтический состав, который содержит цераласертиб, двухосновный фосфат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения и стеарат магния, как определено в данном документе, для применения в лечении рака молочной железы, трижды негативного рака молочной железы, рака желудка, хронического лимфоцитарного лейкоза, плоскоклеточной карциномы головы и шеи, немелкоклеточного рака легкого, рака яичника, неходжкинской лимфомы, мелкоклеточного рака легкого или меланомы.

В одном варианте осуществления предусмотрен фармацевтический состав, который содержит цераласертиб, двухосновный фосфат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения и стеарат магния, как определено в данном документе, для применения в лечении меланомы.

В одном варианте осуществления предусмотрен фармацевтический состав, который содержит цераласертиб, двухосновный фосфат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения и стеарат магния, как определено в данном документе, для применения в лечении рака легкого, в частности немелкоклеточного рака легкого или мелкоклеточного рака легкого.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

Фигура 1 представляет собой блок-схему способа, демонстрирующую изготовление таблетки на основе цераласертиба по настоящему описанию.

На фигуре 2 показан профиль сжатия для состава по настоящему описанию (N11) по сравнению с другими составами на основе цераласертиба (N2-N10) и результатами эксперимента 1. Результаты демонстрируют, что N11 требует меньшей силы сжатия для достижения требуемого предела прочности таблетки при растяжении, что сводит к минимуму риск возникновения проблем с чрезмерным сжатием.

На фигуре 3 показаны данные зависимости давления уплотнения от предела прочности при растяжении для вариантов N8, N9, N10 и N11 состава из эксперимента 2. Сравнительные составы N9 и N10 не могут достичь целевого предела прочности при растяжении, составляющего 2 МПа, для таблетки при давлении сжатия, составляющем 150 МПа, при более высокой скорости изготовления (например, Fette, 72000 таблеток/час), что означает, что таблетки не могут достичь целевой механической прочности при нормальном давлении сжатия, составляющем 100-200 МПа. Состав по настоящему описанию (N11) позволяет достичь целевого предела прочности при растяжении > 2 МПа и обеспечить надежную механическую прочность для обоих профилей симуляции при давлении сжатия 150 МПа.

На фигуре 4 показана зависимость давления уплотнения от пористости таблетки для вариантов N8, N9, N10 и N11 состава из эксперимента 2. Для сравнительных составов N8, N9 и N10 при нормальных значениях давления уплотнения (100-200 МПа) пористость таблеток является низкой ($< 10\%$), что приводит к риску переменного растворения. Состав по настоящему описанию (N11) характеризуется пористостью больше 10%, что сводит к минимуму риск переменного растворения и чрезмерного сжатия.

ПРИМЕРЫ

Вспомогательные вещества, использованные в разделах пример и результаты, были следующих марок.

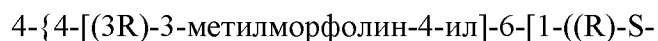
Название вещества	вспомогательного	Сокращение	Марка
Маннит	-	-	Pearlitol-200SD
Микрокристаллическая целлюлоза	-	MCC	Avicel PH-102
Двухосновный фосфат кальция	-	DCPA	Безводный Emcompress®
Крахмалгликолят натрия	-	SSG	Тип А
Гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения	-	LHPC	LH-31
Гидроксипропилцеллюлоза	-	HPC	Klucel EXF
Стеарат магния	-	-	MF-2-V

Таблица 4. Вспомогательные вещества, сокращения и марки

Пример 1

Получение формы А цераласертиба

Материал формы А получали посредством синтетического пути, раскрытого в WO2011154737, как в примере 2.02, где путь описан на страницах 66 и 67. Конечный продукт,



(цераласертиб) формы А, анализировали посредством XRPD и DSC и обнаружили, что он

является кристаллическим, с началом плавления при приблизительно 221,8°C и пиком при приблизительно 222,3°C.

Пример 2

Получение формы В цераласертиба

Форму В получали путем суспендирования формы А в смеси 30% изопропилового спирта и 70% воды перед помещением в домашнюю морозильную камеру (при температуре приблизительно -18°C) на приблизительно 1 месяц. Через 1 месяц хранения в домашней морозильной камере образец извлекали и выдерживали для уравнивания при температуре окружающей среды, затем снимали крышку и суспензию оставляли высыхать в условиях окружающей среды. Полученный материал определяли как кристаллический посредством XRPD, а также анализировали посредством DSC, и он характеризовался началом плавления при 53,0°C и пиком при 54,2°C. В качестве альтернативы форму В можно получать путем суспендирования формы А в смеси 30% изопропилового спирта и 70% воды в течение 2 недель при температуре приблизительно 5°C.

Пример 3

Рентгеновская порошковая дифракция

Аналитический прибор: Bruker D4. Рентгеновскую порошковую дифрактограмму определяли путем помещения образца кристаллического материала на пластинчатый держатель Bruker из монокристалла кремния (SSC) и распределения образца в виде тонкого слоя с помощью предметного стекла. Образец вращали со скоростью 30 оборотов в минуту (для улучшения статистики подсчета) и облучали рентгеновским излучением, генерируемым медной длинной острофокусной трубкой, эксплуатируемой при 40 кВ и 40 мА и длине волны 1,5418 ангстрема. Коллимированный источник рентгеновского излучения пропускали через автоматическую переменную щель расходимости, установленную на V20, и отраженное излучение направляли через антирассеивающую щель шириной 5,89 мм и щель детектора шириной 9,55 мм. Образец экспонировали в течение 0,03 секунды с приращением в 0,00570° 2-тета (режим непрерывного сканирования) в диапазоне от 2 градусов до 40 градусов 2-тета в режиме тета-тета. Прибор был оборудован детектором, определяющим изменение положения (Lynxeye). Контроль и сбор данных осуществляли с помощью рабочего блока Dell Optiplex 755 XP Workstation

professional, эксплуатируемого с программным обеспечением Diffrac+. Специалистам в области порошковой рентгеновской дифрактометрии будет понятно, что на относительную интенсивность пиков могут влиять, например, зерна с размером более 30 микрон и неунитарными соотношениями сторон, которые могут влиять на анализ образцов. Специалисту в данной области техники также будет понятно, что на положение отражений могут влиять точная высота, на которой находится образец в дифрактометре, и калибровка нуля дифрактометра. Незначительный эффект также может оказывать плоскостность поверхности образца. Следовательно, данные дифрактограммы, описанные в данном документе, не следует принимать за абсолютные значения.

Пример 4

Дифференциальная сканирующая калориметрия

Аналитический прибор: Q2000 DSC от TA Instruments. Количество материала, как правило, менее 5 мг, содержащегося в стандартном алюминиевом тигле, оснащенном крышкой, нагревали в диапазоне температур от 25°C до 300°C при постоянной скорости нагревания, составляющей 10°C в минуту. Для продувки газом применяли азот при расходе 50 мл в минуту.

Пример 5

Процедура изготовления таблеток на основе цераласертиба

Таблетки на основе цераласертиба изготавливали с применением традиционных способов смешивания, сухого гранулирования и прессования в соответствии с надлежащей производственной практикой. На протяжении всего процесса изготовления проводили регулярные внутрипроизводственные проверки.

Краткое описание подходящего процесса вальцевания показано на фигуре 1 и описано ниже.

1. В подходящий диффузионный смеситель добавляли следующие ингредиенты: цераласертиб, микрокристаллическую целлюлозу, безводный двухосновный фосфат кальция, гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения. Затем сухие ингредиенты смешивали вместе. При необходимости материалы предварительно пропускали через соответствующее сито.

2. К порошкам добавляли интрагранулярный стеарат магния и перемешивали перед вальцеванием. При необходимости материал предварительно пропускали через соответствующее сито.

3. Посредством вальцевания смеси с распределенным в ней смазывающим веществом получали ленты. Затем ленты измельчали в гранулы путем пропускания лент через подходящую мельницу.

4. Гранулы смешивали с экстрагранулярным смазывающим веществом (стеаратом магния) с использованием подходящего смесителя. При необходимости материал предварительно пропускали через соответствующее сито.

5. Гранулы с распределенным в них смазывающим веществом подвергали прессованию в ядра таблеток с применением подходящего таблеточного пресса.

Во время сжатия проводили следующие внутрипроизводственные тесты: внешний вид, вес таблетки, сопротивление разрушению, толщина и истираемость.

Пример 6

Получение сравнительных составов (N2-N10) и состава по настоящему описанию (N11)

Составы N2-N11 получали согласно (или аналогично) процедуре из примера 5. Значения, указанные в таблице, представляют собой % вес/вес.

	N2	N3	N4	N5	N6	N7	N8	N9	N10	N11
Цераласертиб	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
Маннит	40	0	0	0	10	0	0	0	0	0
DCPA	0	37	26,5	16,5	0	0	0	0	0	15
MCC	13	16,5	27	37	44,5	48,5	48,5	53,5	58,5	33,5
LHPC	0	0	0	0	0	10	10	5	0	10
SSG	5	5	5	5	4	0	0	0	0	0
Стеарат магния (интрагранулярный)	1	1	1	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Стеарат магния (экстрагранулярный)	1	0,5	0,5	1	1	1	1	1	1	1

Таблица 5. Сравнительные составы (N2-N10) и состав по настоящему описанию (N11)

РЕЗУЛЬТАТЫ

Эксперимент 1

Профиль сжатия

Профиль сжатия отражает предел прочности таблетки при растяжении в виде функции приложенной интенсивности прессования для всех партий. Этот профиль нормализовали по площади поверхности кончика пуансона и геометрии таблетки, что позволяет достоверно сравнивать устойчивость состава независимо от размера таблетки.

Все партии прессовали по отдельности с применением подходящего ротационного таблеточного пресса (например, Korsch XL100) с пуансоном одинаковой конструкции при различных силах сжатия (N8, N9 и N10 сжимали только с одной силой). Сопротивление

разрушению и толщину полученных таблеток характеризовали с применением подходящего оборудования для измерения твердости и толщины. Предел прочности при растяжении рассчитывали исходя из сопротивления разрушению и размера полученных таблеток. Результаты представлены на фигуре 2.

Эксперимент 2

Зависимость давления уплотнения от предела прочности при растяжении и пористости таблетки для N8-N11

Профиль уплотнения для N8-N11 измеряли с применением подходящего симулятора прессования, который способен имитировать процессы разработки и процессы коммерческого таблетирования и прессования. Круглые таблетки с плоской поверхностью прессовали одним пуансоном и данные штамповки оценивали на основании различных профилей симуляции. Korsch симулирует производство на уровне разработки (12000 таблеток/час), а Fette симулирует производство на коммерческом уровне с более высокой скоростью изготовления (72000 таблеток/час). Исследовали свойства уплотнения и влияние различных значений силы и скорости сжатия на свойства таблеток. Результаты представлены на фигуре 3 и фигуре 4.

Формула изобретения

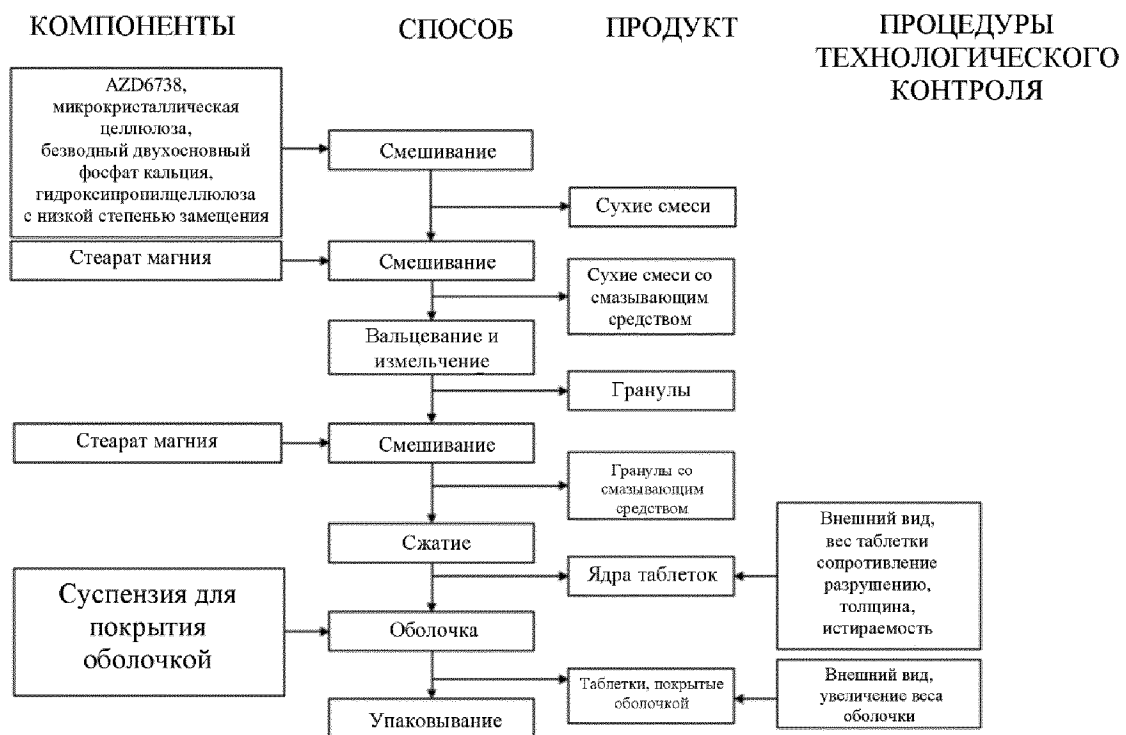
1. Фармацевтический состав, который содержит цераласертиб, двухосновный фосфат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения и стеарат магния.
2. Фармацевтический состав по п. 1, который содержит 30-50% вес/вес цераласертиба.
3. Фармацевтический состав по любому из предыдущих пунктов, где цераласертиб представляет собой форму А цераласертиба с рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере двумя конкретными пиками при значениях 2-тета, составляющих приблизительно $21,2^\circ$ и $17,2^\circ$, как измерено с применением $\text{CuK}\alpha$ -излучения.
4. Фармацевтический состав по любому из предыдущих пунктов, который содержит 10-16% вес/вес безводного двухосновного фосфата кальция.
5. Фармацевтический состав по любому из предыдущих пунктов, который содержит 30-40% вес/вес микрокристаллической целлюлозы.
6. Фармацевтический состав по любому из предыдущих пунктов, который содержит 5-20% вес/вес гидроксипропилцеллюлозы с низкой степенью замещения.
7. Фармацевтический состав по любому из предыдущих пунктов, который содержит 0,5-2,5% вес/вес стеарата магния.
8. Фармацевтический состав по любому из предыдущих пунктов, который содержит 160 мг цераласертиба.
9. Фармацевтический состав по любому из пп. 1-7, который содержит 120 мг цераласертиба.
10. Фармацевтический состав по любому из пп. 1-7, который содержит 80 мг цераласертиба.
11. Фармацевтический состав по любому из предыдущих пунктов, который содержит:
40% вес/вес цераласертиба;
15% вес/вес безводного двухосновного фосфата кальция;
33,5% вес/вес микрокристаллической целлюлозы;
10% вес/вес гидроксипропилцеллюлозы с низкой степенью замещения и
1,5% вес/вес стеарата магния.
12. Фармацевтический состав по любому из предыдущих пунктов, который представляет собой состав в виде таблетки.
13. Фармацевтический состав по п. 12, дополнительно содержащий окрашенную пленочную оболочку.

14. Фармацевтический состав по любому из предыдущих пунктов для применения в качестве лекарственного препарата.

15. Способ достижения ингибирующего эффекта в отношении ATR у теплокровного животного, такого как человек, который включает введение указанному животному эффективного количества фармацевтического состава по любому из пп. 1-13.

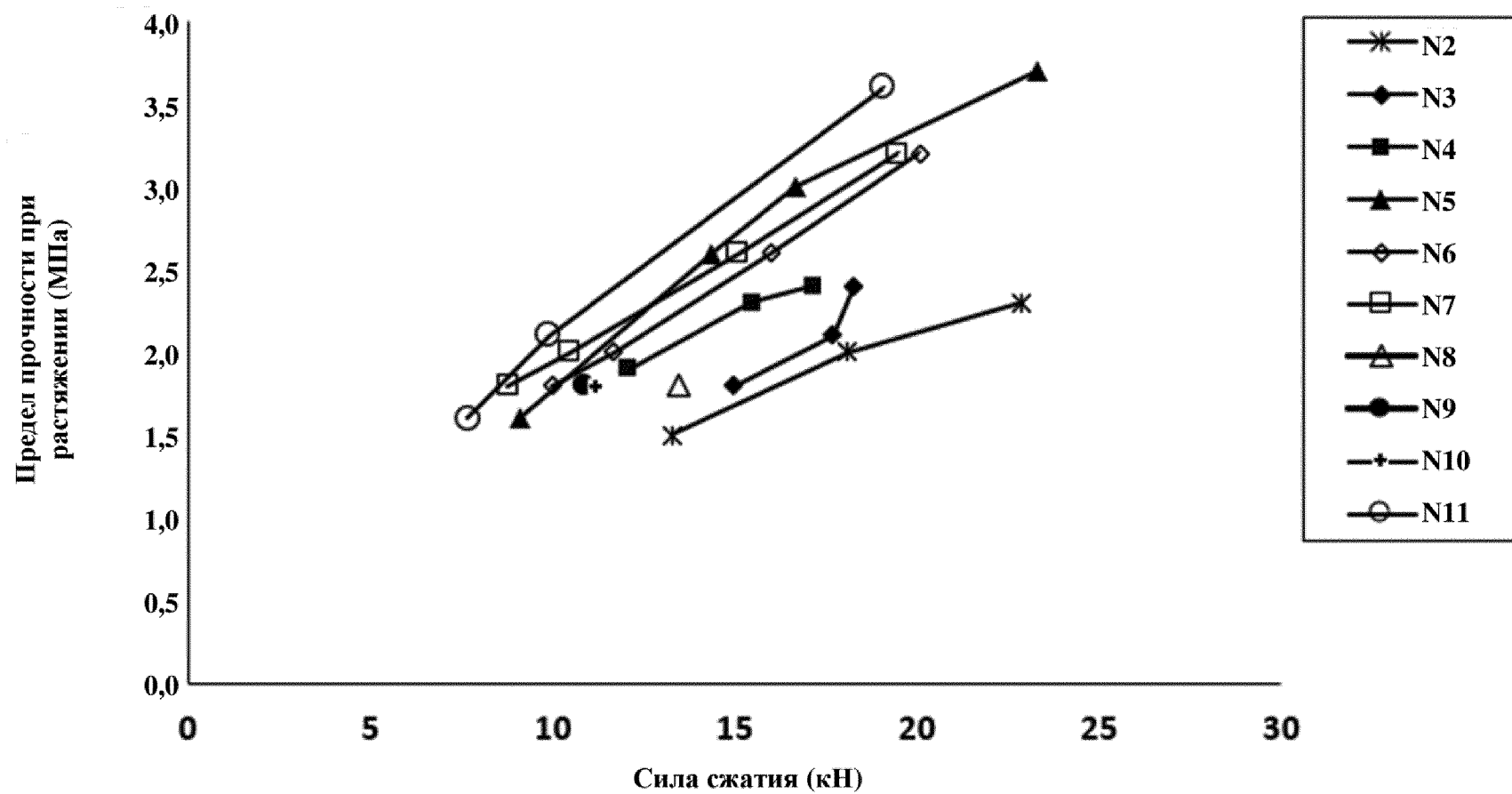
16. Применение фармацевтического состава по любому из пп. 1-13 в изготовлении лекарственного препарата для лечения рака у теплокровного животного, такого как человек.

17. Фармацевтический состав по любому из пп. 1-13 для применения в лечении рака молочной железы, трижды негативного рака молочной железы, рака желудка, хронического лимфоцитарного лейкоза, плоскоклеточной карциномы головы и шеи, немелкоклеточного рака легкого, рака яичника, неходжкинской лимфомы, мелкоклеточного рака легкого или меланомы.

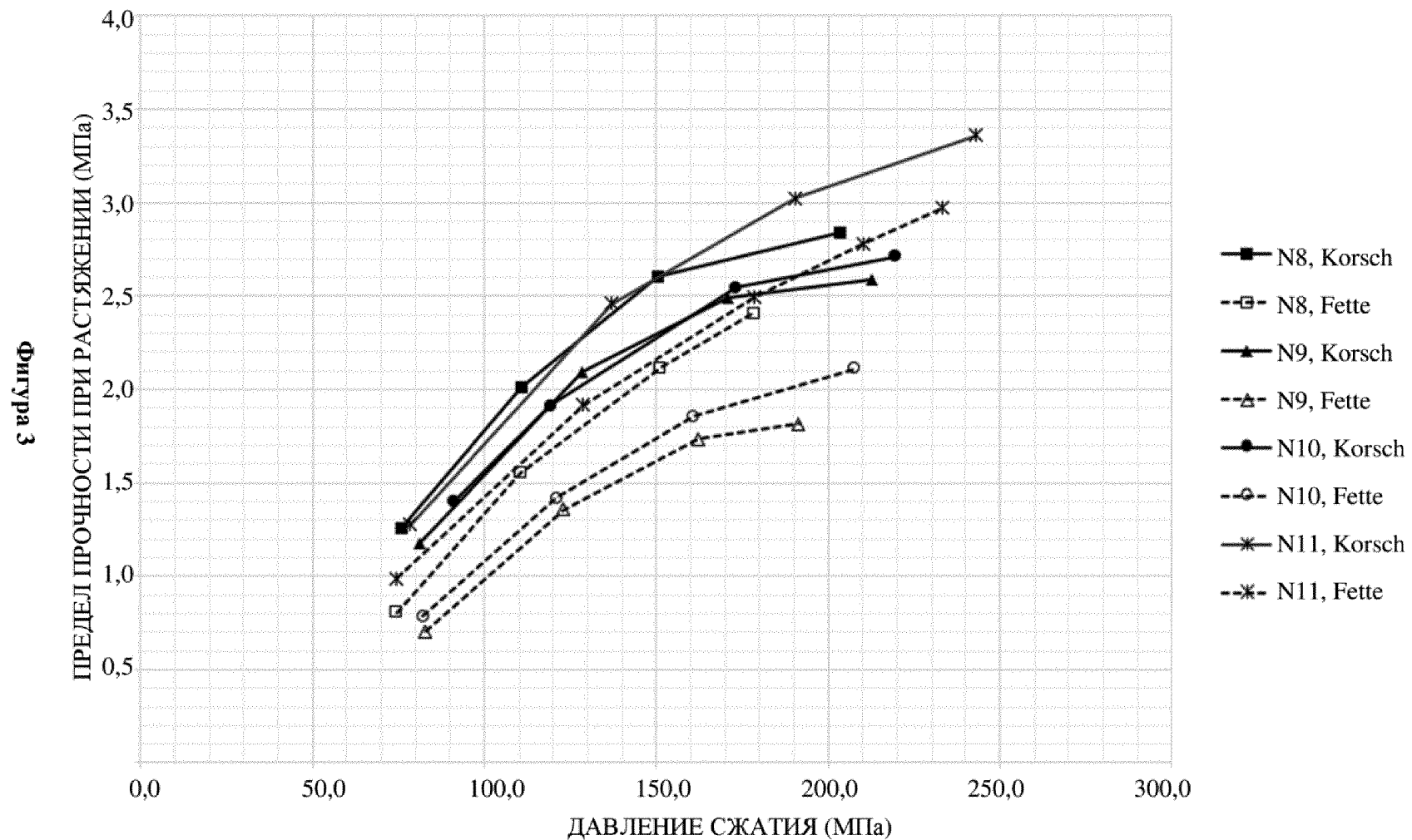


Фигура 1

Фигура 2



СРАВНЕНИЕ ДАВЛЕНИЯ СЖАТИЯ С ПРЕДЕЛОМ ПРОЧНОСТИ ТАБЛЕТКИ ПРИ РАСТЯЖЕНИИ



Фигура 4

