

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2017133990, 02.03.2016

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

03.03.2015 US 62/127,717;

16.07.2015 US 62/193,518

(43) Дата публикации заявки: 05.04.2019 Бюл. № 10

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 03.10.2017

(86) Заявка РСТ:
US 2016/020467 (02.03.2016)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2016/141068 (09.09.2016)

Адрес для переписки:

119019, Москва, Гоголевский б-р, 11, этаж 3,
"Гоулинг ВЛГ (Интернэшнл) Инк.", Строкова
Ольга Владимировна

(71) Заявитель(и):

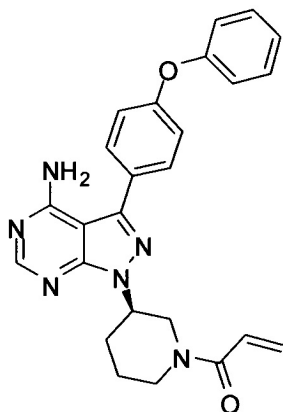
ФАРМАСАЙКЛИКС ЭлЭлСи (US)

(72) Автор(ы):

АЛТУРИ Хариша (US),**ЧУН Карл (US),****КУЕЛ Роберт (US),****ТАНЬ Хэоу (US)**(54) **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ ИНГИБИТОРА ТИРОЗИНКИНАЗЫ БРУТОНА**

(57) Формула изобретения

1. Лекарственная форма в виде твердой таблетки с высоким содержанием лекарственного средства, содержащая ибрутиниб и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, причем ибрутиниб представляет собой соединение, имеющее структуру Соединения 1



Соединение 1;

и при этом лекарственная форма в виде твердой таблетки с высоким содержанием лекарственного средства содержит по меньшей мере 50% мас./мас. ибрутиниба.

2. Лекарственная форма в виде твердой таблетки с высоким содержанием лекарственного средства по п. 1, содержащая от около 50% мас./мас. до около 90% мас./мас. ибрутиниба.

3. Лекарственная форма в виде твердой таблетки с высоким содержанием лекарственного средства по п. 1, содержащая от около 50% мас./мас. до около 80% мас./мас. ибрутиниба.

4. Лекарственная форма в виде твердой таблетки с высоким содержанием лекарственного средства по п. 1, содержащая от около 60% мас./мас. до около 80% мас./мас. ибрутиниба.

5. Лекарственная форма в виде твердой таблетки с высоким содержанием лекарственного средства по п. 1, содержащая от около 60% мас./мас. до около 75% мас./мас. ибрутиниба.

6. Лекарственная форма в виде твердой таблетки с высоким содержанием лекарственного средства по любому из пп. 1-5, содержащая интрагранулярные и экстрагранулярные ингредиенты.

7. Лекарственная форма в виде твердой таблетки с высоким содержанием лекарственного средства по любому из пп. 1-6, отличающаяся тем, что одно или более вспомогательных веществ выбраны из группы, состоящей из разбавителей, связующих веществ, разрыхлителей, смазывающих веществ, веществ, обеспечивающих скольжение, и поверхностно-активных веществ.

8. Лекарственная форма в виде твердой таблетки с высоким содержанием лекарственного средства по любому из пп. 1-7, отличающаяся тем, что по меньшей мере одно вспомогательное вещество представляет собой разбавитель.

9. Лекарственная форма в виде твердой таблетки с высоким содержанием лекарственного средства по п. 8, отличающаяся тем, что разбавитель выбран из группы, состоящей из лактозы, сахарозы, декстрозы, декстратов, мальтодекстрина, маннита, ксилита, сорбита, циклодекстринов, фосфата кальция, сульфата кальция, крахмалов, модифицированных крахмалов, целлюлозы, микрокристаллической целлюлозы, микроцеллюлозы и талька.

10. Лекарственная форма в виде твердой таблетки с высоким содержанием лекарственного средства по п. 8, отличающаяся тем, что разбавитель представляет собой целлюлозу.

11. Лекарственная форма в виде твердой таблетки с высоким содержанием лекарственного средства по п. 8, отличающаяся тем, что разбавитель представляет собой лактозу; и лактоза присутствует в количестве от около 5% мас./мас. до около 20% мас./мас., от около 8% мас./мас. до около 20% мас./мас. или от около 8% мас./мас. до около 15% мас./мас.

12. Лекарственная форма в виде твердой таблетки с высоким содержанием лекарственного средства по п. 8, отличающаяся тем, что разбавитель представляет собой лактозу; и лактоза присутствует в количестве около 8,5% мас./мас. или около 14% мас./мас.

13. Лекарственная форма в виде твердой таблетки с высоким содержанием лекарственного средства по п. 8, отличающаяся тем, что разбавитель представляет собой микрокристаллическую целлюлозу.

14. Лекарственная форма в виде твердой таблетки с высоким содержанием лекарственного средства по п. 13, отличающаяся тем, что микрокристаллическая целлюлоза присутствует в количестве от около 5% мас./мас. до около 20% мас./мас., от около 8% мас./мас. до около 20% мас./мас. или от около 8% мас./мас. до около 15%

мас./мас.

15. Лекарственная форма в виде твердой таблетки с высоким содержанием лекарственного средства по п. 13, отличающаяся тем, что микрокристаллическая целлюлоза присутствует в количестве около 8,5% мас./мас. или около 14% мас./мас.

16. Лекарственная форма в виде твердой таблетки с высоким содержанием лекарственного средства по п. 8, отличающаяся тем, что разбавитель представляет собой лактозу и микрокристаллическую целлюлозу.

17. Лекарственная форма в виде твердой таблетки с высоким содержанием лекарственного средства по п. 16, отличающаяся тем, что лактоза присутствует в количестве от около 10% мас./мас. до около 15% мас./мас., и микрокристаллическая целлюлоза присутствует в количестве от около 1% мас./мас. до около 6% мас./мас.

18. Лекарственная форма в виде твердой таблетки с высоким содержанием лекарственного средства по п. 16, отличающаяся тем, что лактоза присутствует в количестве около 14% мас./мас., и микрокристаллическая целлюлоза присутствует в количестве от около 2% мас./мас. до около 5% мас./мас.

19. Лекарственная форма в виде твердой таблетки с высоким содержанием лекарственного средства по любому из пп. 1-18, отличающаяся тем, что по меньшей мере одно вспомогательное вещество представляет собой разрыхлитель.

20. Лекарственная форма в виде твердой таблетки с высоким содержанием лекарственного средства по п. 19, отличающаяся тем, что разрыхлитель выбран из группы, состоящей из природного крахмала, прежелатинизированного крахмала, крахмала натрия, микрокристаллической целлюлозы, метилцеллюлозы, кроскармеллозы, кроскармеллозы натрия, поперечно-сшитой карбоксиметилцеллюлозы натрия, поперечно-сшитой карбоксиметилцеллюлозы, поперечно-сшитой кроскармеллозы, поперечно-сшитого крахмала, такого как крахмалгликолят натрия, поперечно-сшитого полимера, такого как кросповидон, поперечно-сшитого поливинилпирролидона, альгината натрия, глины и камеди.

21. Лекарственная форма в виде твердой таблетки с высоким содержанием лекарственного средства по п. 19, отличающаяся тем, что разрыхлитель представляет собой кроскармеллозу натрия; и кроскармеллоза натрия присутствует в количестве от около 0 до около 20% мас./мас., от около 1% мас./мас. до около 10% мас./мас., от около 5% мас./мас. до около 10% мас./мас., от около 6% мас./мас. до около 8% мас./мас., от около 4% мас./мас. до около 6% мас./мас. или от около 2% мас./мас. до около 4% мас./мас.

22. Лекарственная форма в виде твердой таблетки с высоким содержанием лекарственного средства по любому из пп. 1-21, отличающаяся тем, что по меньшей мере одно вспомогательное вещество представляет собой связующее вещество.

23. Лекарственная форма в виде твердой таблетки с высоким содержанием лекарственного средства по п. 22, отличающаяся тем, что связующее вещество представляет собой гидроксипропилцеллюлозу; и гидроксипропилцеллюлоза присутствует в количестве от около 0 до около 10% мас./мас., от около 0 до около 5% мас./мас., от около 0 до около 2% мас./мас., от около 0,1% мас./мас. до около 1,1% мас./мас. или от около 0,1% мас./мас. до около 1% мас./мас.

24. Лекарственная форма в виде твердой таблетки с высоким содержанием лекарственного средства по любому из пп. 1-23, содержащая лактозу, микрокристаллическую целлюлозу, кроскармеллозу натрия и гидроксипропилцеллюлозу.

25. Лекарственная форма в виде твердой таблетки с высоким содержанием лекарственного средства по п. 22, отличающаяся тем, что связующее вещество представляет собой поливинилпирролидон.

26. Лекарственная форма в виде твердой таблетки с высоким содержанием

лекарственного средства по п. 25, отличающаяся тем, что поливинилпирролидон присутствует в количестве от около 0 до около 10% мас./мас., от около 1 до около 5% мас./мас. или около 2% мас./мас.

27. Лекарственная форма в виде твердой таблетки с высоким содержанием лекарственного средства по любому из пп. 1-26, отличающаяся тем, что по меньшей мере одно вспомогательное вещество представляет собой поверхностно-активное вещество.

28. Лекарственная форма в виде твердой таблетки с высоким содержанием лекарственного средства по п. 27, отличающаяся тем, что поверхностно-активное вещество представляет собой лаурилсульфат натрия.

29. Лекарственная форма в виде твердой таблетки с высоким содержанием лекарственного средства по п. 28, отличающаяся тем, что лаурилсульфат натрия присутствует в количестве от около 0 до около 10% мас./мас., от около 0,5 до около 5% мас./мас., от около 1 до около 4% мас./мас., от около 4% мас./мас. до около 8% мас./мас. или от около 5% мас./мас. до около 6% мас./мас.

30. Лекарственная форма в виде твердой таблетки с высоким содержанием лекарственного средства по любому из пп. 1-29, дополнительно содержащая одно или более веществ, обеспечивающих скольжение.

31. Лекарственная форма в виде твердой таблетки с высоким содержанием лекарственного средства по п. 30, отличающаяся тем, что скользящее вещество представляет собой диоксид кремния (коллоидный диоксид кремния).

32. Лекарственная форма в виде твердой таблетки с высоким содержанием лекарственного средства по п. 31, отличающаяся тем, что диоксид кремния (коллоидный диоксид кремния) присутствует в количестве от около 0 до около 5% мас./мас., от 0,1% мас./мас. до около 1,5% мас./мас., от около 0,4% мас./мас. до около 0,8% мас./мас. или от около 0,5% мас./мас. до около 0,6% мас./мас.

33. Лекарственная форма в виде твердой таблетки с высоким содержанием лекарственного средства по любому из пп. 1-32, отличающаяся тем, что по меньшей мере одно вспомогательное вещество представляет собой смазывающее вещество.

34. Лекарственная форма в виде твердой таблетки с высоким содержанием лекарственного средства по п. 33, отличающаяся тем, что смазывающее вещество представляет собой стеарат магния.

35. Лекарственная форма в виде твердой таблетки с высоким содержанием лекарственного средства по п. 34, отличающаяся тем, что стеарат магния присутствует в количестве от около 0,01% мас./мас. до около 5% мас./мас., от 0,01% мас./мас. до около 2% мас./мас., от 0,1% мас./мас. до около 0,7% мас./мас. или от около 0,5% мас./мас. до около 0,6% мас./мас.

36. Лекарственная форма в виде твердой таблетки с высоким содержанием лекарственного средства по любому из пп. 1-22 и 25-35, отличающаяся тем, что вспомогательные вещества включают лактозу, микрокристаллическую целлюлозу, поливинилпирролидон, кроскармеллозу натрия, лаурилсульфат натрия, коллоидный диоксид кремния и стеарат магния.

37. Лекарственная форма в виде твердой таблетки с высоким содержанием лекарственного средства по любому из пп. 1-5, содержащая интрагранулярные и экстрагранулярные вспомогательные вещества; причем интрагранулярные вспомогательные вещества включают лактозу, микрокристаллическую целлюлозу, кроскармеллозу натрия и гидроксипропилцеллюлозу; и экстрагранулярные вспомогательные вещества включают кроскармеллозу натрия, лаурилсульфат натрия, коллоидный диоксид кремния и стеарат магния.

38. Лекарственная форма в виде твердой таблетки с высоким содержанием

лекарственного средства по любому из пп. 1-5, отличающаяся тем, что интрагранулярные вспомогательные вещества содержат:

лактозу в количестве от около 5% мас./мас. до около 20% мас./мас., от около 8% мас./мас. до около 15% мас./мас. или от около 8% мас./мас. до около 14% мас./мас.;

микрокристаллическую целлюлозу в количестве от около 5% мас./мас. до около 20% мас./мас., от около 8% мас./мас. до около 20% мас./мас. или от около 8% мас./мас. до около 15% мас./мас.;

кроскармеллозу натрия в количестве от около 0 до около 10% мас./мас., от около 2% мас./мас. до около 5% мас./мас. или от около 2% мас./мас. до около 4% мас./мас.; и

гидроксипропилцеллюлозу в количестве от около 0 до около 2% мас./мас., от около 0,1% мас./мас. до около 1,1% мас./мас. или от около 0,1% мас./мас. до около 1% мас./мас.; и

экстрагранулярные вспомогательные вещества содержат

кроскармеллозу натрия в количестве от около 0 до около 5% мас./мас., от около 2% мас./мас. до около 5% мас./мас. или от около 2% мас./мас. до около 5% мас./мас.;

лаурилсульфат натрия в количестве от около 0 до около 10% мас./мас., от около 4% мас./мас. до около 8% мас./мас. или от около 5% мас./мас. до около 6% мас./мас.;

коллоидный диоксид кремния в количестве от около 0,1% мас./мас. до около 1,5% мас./мас., от около 0,4% мас./мас. до около 0,8% мас./мас. или от около 0,5% мас./мас. до около 0,6% мас./мас.; и

стеарат магния в количестве от около 0,1% мас./мас. до около 1,5% мас./мас., от около 0,4% мас./мас. до около 0,8% мас./мас. или от около 0,5% мас./мас. до около 0,6% мас./мас.

39. Лекарственная форма в виде твердой таблетки с высоким содержанием лекарственного средства по любому из пп. 1-5, содержащая интрагранулярные и экстрагранулярные вспомогательные вещества; и интрагранулярные вспомогательные вещества содержат лактозу, лаурилсульфат натрия, поливинилпирролидон и кроскармеллозу натрия; и экстрагранулярные вспомогательные вещества содержат кроскармеллозу натрия, лаурилсульфат натрия, микрокристаллическую целлюлозу, коллоидный диоксид кремния и стеарат магния.

40. Лекарственная форма в виде твердой таблетки с высоким содержанием лекарственного средства по любому из пп. 1-5, отличающаяся тем, что интрагранулярные вспомогательные вещества содержат:

лактозу в количестве от около 10% мас./мас. до около 20% мас./мас. или от около 12% мас./мас. до около 15% мас./мас.;

поливинилпирролидон в количестве от около 0% мас./мас. до около 5% мас./мас., от около 1% мас./мас. до около 3% мас./мас.;

кроскармеллозу натрия в количестве от около 1% мас./мас. до около 10% мас./мас. или от около 3% мас./мас. до около 7% мас./мас.; и

лаурилсульфат натрия в количестве от около 0% мас./мас. до около 2% мас./мас., от около 0,5% мас./мас. до около 1,5% мас./мас.; и

экстрагранулярные вспомогательные вещества содержат

кроскармеллозу натрия в количестве от около 0% мас./мас. до около 5% мас./мас., от около 1% мас./мас. до около 3% мас./мас.;

лаурилсульфат натрия в количестве от около 0% мас./мас. до около 10% мас./мас. или от около 0% мас./мас. до около 4% мас./мас.;

микрокристаллическую целлюлозу в количестве от около 1% мас./мас. до около 10% мас./мас., от около 2% мас./мас. до около 5% мас./мас.;

коллоидный диоксид кремния в количестве от около 0,4% мас./мас. до около 0,8% мас./мас. или от около 0,5% мас./мас. до около 0,6% мас./мас.; и

стеарат магния в количестве от около 0,4% мас./мас. до около 0,8% мас./мас. или от около 0,5% мас./мас. до около 0,6% мас./мас.

41. Лекарственная форма в виде твердой таблетки с высоким содержанием лекарственного средства по п. 1, содержащая:

- a) от около 69% мас./мас. до около 71% мас./мас. ибрутиниба,
- b) от около 13% мас./мас. до около 15% мас./мас. моногидрата лактозы,
- c) от около 2% мас./мас. до около 5% мас./мас. микрокристаллической целлюлозы,
- d) от около 1% мас./мас. до около 3% мас./мас. поливинилпирролидона,
- e) от около 6% мас./мас. до около 8% мас./мас. кроскармеллозы натрия,
- f) от около 1% мас./мас. до около 4% мас./мас. лаурилсульфата натрия,
- г) от около 0,4% мас./мас. до около 0,6% мас./мас. коллоидного диоксида кремния

и

- h) от около 0,4% мас./мас. до около 0,6% мас./мас. стеарата магния.

42. Лекарственная форма в виде твердой таблетки с высоким содержанием лекарственного средства по п. 1, содержащая:

- a) около 70% мас./мас. ибрутиниба,
- b) около 14% мас./мас. моногидрата лактозы,
- c) около 5% мас./мас. микрокристаллической целлюлозы,
- d) около 2% мас./мас. поливинилпирролидона,
- e) около 7% мас./мас. кроскармеллозы натрия,
- f) около 1% мас./мас. лаурилсульфата натрия,
- г) около 0,5% мас./мас. коллоидного диоксида кремния и
- h) около 0,5% мас./мас. стеарата магния.

43. Лекарственная форма в виде твердой таблетки с высоким содержанием лекарственного средства по п. 1, содержащая:

- a) около 70% мас./мас. ибрутиниба,
- b) около 14% мас./мас. моногидрата лактозы,
- c) около 2% мас./мас. микрокристаллической целлюлозы,
- d) около 2% мас./мас. поливинилпирролидона,
- e) около 7% мас./мас. кроскармеллозы натрия,
- f) около 4% мас./мас. лаурилсульфата натрия,
- г) около 0,5% мас./мас. коллоидного диоксида кремния и
- h) около 0,5% мас./мас. стеарата магния.

44. Лекарственная форма в виде твердой таблетки с высоким содержанием лекарственного средства по п. 1, содержащая:

- a) от около 65% мас./мас. до около 75% мас./мас. ибрутиниба,
- b) от около 14% мас./мас. до около 18% мас./мас. моногидрата лактозы,
- c) от около 1% мас./мас. до около 3% мас./мас. поливинилпирролидона,
- d) от около 0,5% мас./мас. до около 1,5% мас./мас. лаурилсульфата натрия,
- e) от около 5% мас./мас. до около 15% мас./мас. кросповидона,
- f) от около 0,3% мас./мас. до около 0,7% мас./мас. коллоидного диоксида кремния

и

- г) от около 0,3% мас./мас. до около 0,7% мас./мас. стеарата магния.

45. Лекарственная форма в виде твердой таблетки с высоким содержанием лекарственного средства по п. 1, содержащая:

- a) от около 59% мас./мас. до около 61% мас./мас. ибрутиниба,
- b) от около 13% мас./мас. до около 15% мас./мас. лактозы,
- c) от около 13% мас./мас. до около 15% мас./мас. микрокристаллической целлюлозы,
- d) от около 4% мас./мас. до около 6% мас./мас. кроскармеллозы натрия,
- e) от около 5% мас./мас. до около 7% мас./мас. лаурилсульфата натрия,

и
f) от около 0,4% мас./мас. до около 0,6% мас./мас. коллоидного диоксида кремния

г) от около 0,4% мас./мас. до около 0,6% мас./мас. стеарата магния.

46. Лекарственная форма в виде твердой таблетки с высоким содержанием лекарственного средства по п. 1, содержащая:

а) от около 59% мас./мас. до около 61% мас./мас. ибрутиниба,

б) от около 13% мас./мас. до около 14% мас./мас. лактозы,

с) от около 13% мас./мас. до около 14% мас./мас. микрокристаллической целлюлозы,

д) от около 2% мас./мас. до около 3% мас./мас. кроскармеллозы натрия

(интрагранулярной),

е) от около 0,8% мас./мас. до около 1,2% мас./мас. гидроксипропилцеллюлозы,

ф) от около 2% мас./мас. до около 3% мас./мас. кроскармеллозы натрия

(экстрагранулярной),

г) от около 5,5% мас./мас. до около 6,5% мас./мас. лаурилсульфата натрия,

h) от около 0,4% мас./мас. до около 0,6% мас./мас. коллоидного диоксида кремния

и

i) от около 0,4% мас./мас. до около 0,6% мас./мас. стеарата магния.

47. Лекарственная форма в виде твердой таблетки с высоким содержанием лекарственного средства по п. 1, содержащая:

а) от около 69% мас./мас. до около 71% мас./мас. ибрутиниба,

б) от около 8% мас./мас. до около 9% мас./мас. лактозы,

с) от около 8% мас./мас. до около 9% мас./мас. микрокристаллической целлюлозы,

д) от около 2,5% мас./мас. до около 3,5% мас./мас. кроскармеллозы натрия

(интрагранулярной),

е) от около 2,5% мас./мас. до около 3,5% мас./мас. кроскармеллозы натрия

(экстрагранулярной),

г) от около 5,5% мас./мас. до около 6,5% мас./мас. лаурилсульфата натрия,

h) от около 0,4% мас./мас. до около 0,6% мас./мас. коллоидного диоксида кремния

и

i) от около 0,4% мас./мас. до около 0,6% мас./мас. стеарата магния.

48. Лекарственная форма в виде твердой таблетки с высоким содержанием лекарственного средства по любому из пп. 1-47, отличающаяся тем, что ибрутиниб содержится в количестве около 420 или около 560 мг.

49. Лекарственная форма в виде твердой таблетки с высоким содержанием лекарственного средства по любому из пп. 1-48, которую применяют для введения одной таблетки один раз в сутки.

50. Лекарственная форма в виде твердой таблетки с высоким содержанием лекарственного средства по любому из пп. 1-49, которую получают способом, включающий способ влажного гранулирования.

51. Способ лечения заболевания у пациента, нуждающегося в таком лечении, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества лекарственной формы в виде твердой таблетки с высоким содержанием лекарственного средства по любому из пп. 1-49.

52. Способ получения лекарственной формы в виде твердой таблетки с высоким содержанием лекарственного средства по любому из пп. 1-49, включающий способ влажного гранулирования.

53. Способ по п. 52, отличающийся тем, что способ влажного гранулирования включает этап, в котором смесь ибрутиниба и интрагранулярных вспомогательных веществ с гранулирующей жидкостью гранулируют с получением гранул.

54. Способ по п. 52 или 53, включающий этапы, в которых (1) смешивают ибрутиниб

с интрагранулярными вспомогательными веществами; (2) гранулируют смесь ибрутиниба и интрагранулярных вспомогательных веществ с очищенной водой или водным раствором связующего вещества с получением гранул; (3) высушивают гранулы с получением высушенных гранул; (4) измельчают высушенные гранулы; (5) смешивают измельченные гранулы с экстрагранулярными вспомогательными веществами; и (6) прессуют смесь измельченных гранул и экстрагранулярных вспомогательных веществ с получением таблеток лекарственной формы в виде твердой таблетки с высоким содержанием лекарственного средства.

R U 2 0 1 7 1 3 3 9 9 0 A

R U 2 0 1 7 1 3 3 9 9 0 A