



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **128703** (13) **C2**
(51) МПК (2024.01)
A61K 31/502 (2006.01)
A61K 9/00
A61P 35/00

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

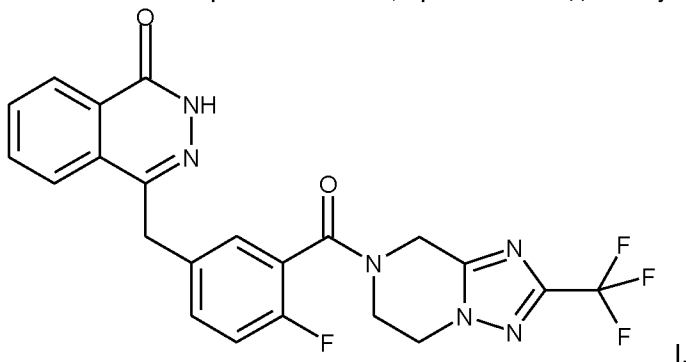
(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2021 03322	(72) Винахідник(и):	Сюй Цзяцзя (CN), Чень Хао (CN), Ван Сюй (CN)
(22) Дата подання заявки:	15.11.2019	(73) Володілець (володільці):	ЦЗЯНСУ ХЕНЖУЙ МЕДІСІН КО., ЛТД., No. 7 Kunlunshan Road, Economic and Technological Development Zone, Lianyungang, Jiangsu 222047, China (CN)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності:	03.10.2024	(74) Представник:	Михайлюк Ганна Валентинівна, реєстр. №184
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	201811363490.6	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	EP 2604610 A1, 19.06.2013 & CN 102372716 A, 14.03.2012 CN 104434809 A, 25.03.2015 EP 3299014 A1, 28.03.2018
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	16.11.2018		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	CN		
(41) Публікація відомостей про заявку:	11.08.2021, Бюл.№ 32		
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію:	02.10.2024, Бюл.№ 40		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/CN2019/118714, 15.11.2019		

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, ЯКА МІСТИТЬ ІНГІБІТОР PARP

(57) Реферат:

Винахід стосується твердої дисперсії, яка містить сполуку, представлену формулою I, і матеріал-носії, де матеріал-носії передбачає полівінілпіролідон, та її застосування у виготовленні лікарських засобів, призначених для лікування видів раку.



UA 128703 C2

Дана заявка заявляє пріоритет заявки на патент Китаю № CN201811363490.6, поданої 16 листопада 2018 г. Вміст заявки на патент Китаю включено у даний документ за допомогою посилання у всій своїй повноті.

Галузь техніки

Даний винахід стосується галузі фармацевтичних складів, зокрема стосується фармацевтичної композиції, яка містить інгібітори PARP, і способу її одержання.

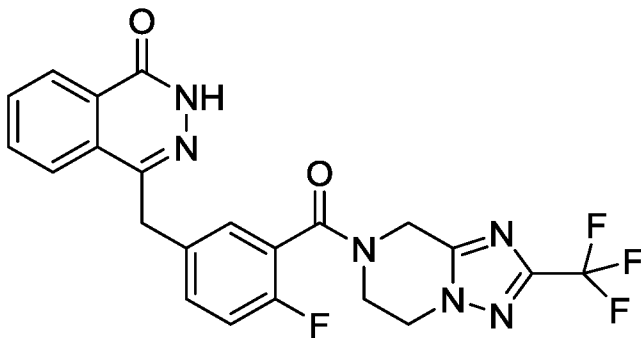
Рівень техніки

Полі(АДФ-рибозо)полімерази (PARP), які характеризуються активністю поліаденозиндифосфатрибозилування, складають суперсімейство з 18 ядерних і цитоплазматичних ферментів. Дане поліаденозиндифосфатрибозилування модулює каталітичну активність білка-мішені та взаємодії між білками і регулює багато фундаментальних біологічних процесів, у тому числі репарацію ДНК, загибель клітин, а також стабільність генома (см. D'Amours et al. *Biochem. J.*, 1999, 342, 249).

Активність PARP-1 становить приблизно 80 % від усієї активності PARP у клітині, і даний фермент є представником сімейства PARP, здатним до репарації пошкоджень ДНК разом із PARP-2, який є найбільш подібним до PARP-1. Як засіб контролю пошкоджень ДНК і сигнальний білок PARP-1 може швидко виявляти і зв'язуватися безпосередньо з сайтами пошкоджень ДНК, а потім індукувати агрегацію ряду білків, необхідних для репарації ДНК, тим самим дозволяючи відновити пошкодження ДНК. У разі дефіциту PARP-1 у клітинах PARP-2 може замінити PARP-1 для репарації пошкоджень ДНК.

Дослідження демонструють, що експресія білків PARP зазвичай посилюється у солідних пухлинах порівняно з нормальними клітинами. Крім того, пухлини (пухлини молочної залози і рак яєчника) з делеціями у генах, пов'язаних із репарацією ДНК, таких як BRCA-1 або BRCA-2, демонструють надзвичайну чутливість до інгібітора PARP-1, що передбачає потенційне застосування інгібіторів PARP як монотерапії у лікуванні так званого тричі негативного раку молочної залози. (Див. Plummer, E.R. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2006, 6, 364; Ratnam, et al; *Clin. Cancer Res.* 2007, 13, 1383). У той же час PARP-1 розглядається як ефективна мішень для вивчення нових варіантів терапії раку, оскільки механізм репарації пошкоджень ДНК є основним механізмом, за допомогою якого пухлинні клітини розвивають переносимість до хіміотерапевтичних засобів і терапії іонізуючим випромінюванням.

У документі CN102372698A розкрито нова похідна фталазину (формула I), яка виявляє сильне інгібування полі(АДФ-рибозо)полімераз (PARP) і являє собою допоміжну терапію раку, показану нижче:



I

35

У попередньому рівні техніки представлені деякі композиції, які містять інгібітори PARP, і способи їх одержання. У документі CN102238945A описані фармацевтичні композиції, які містять тверду дисперсію олапарібу, де матеріалом-носієм для твердої дисперсії є коповідон, і вказано, що тверда дисперсія характеризується слабкою стабільністю, якщо як матеріал-носієм застосовується PVP.

40

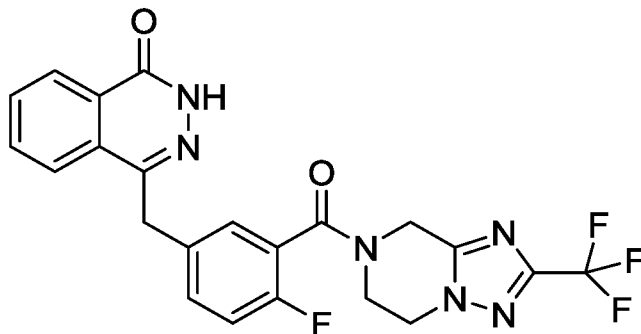
Зміст даного винаходу

Метою даного винаходу є забезпечення твердої дисперсії, яка містить сполуку, представлену формулою I, і фармацевтичної композиції для поліпшення лікувального ефекту лікарських засобів.

45

В одному аспекті даного винаходу передбачена тверда дисперсія, яка містить сполуку, представлену формулою I, і матеріал-носієм, де матеріал-носієм передбачає полівінілпіролідон,

де вагове співвідношення сполуки, представленої формулою I, і полівінілпіролідону становить від 1: 3 до 1: 10, де частка полівінілпіролідону становить більше 70 % у перерахунку на загальну вагу твердої дисперсії,



I

5

У деяких варіантах здійснення сполука, представлена формулою I, перебуває в аморфній формі.

Вагове співвідношення сполуки, представленої формулою I, і полівінілпіролідону становить 1: 3.

10 Полівінілпіролідон може стосуватися зазвичай застосовуваного під час складання типу полівінілпіролідону, який можна класифікувати з погляду на значення K, такого як PVPK12, PVPK15, PVPK17, PVPK25, PVPK30, PVPK60, а також PVPK90, або з погляду на зшиті полімери, які характеризуються значеннями молекулярної маси від 2500 до 1200000.

15 У деяких варіантах здійснення тверда дисперсія може додатково містити інші матеріали-носії, де частка полівінілпіролідону може становити більше 40 %, 50 %, 60 %, 70 % або більше у перерахунку на загальну вагу твердої дисперсії.

У деяких варіантах здійснення тверда дисперсія складається зі сполуки, представленої формулою I, і матеріалу-носія – полівінілпіролідону.

20 Тверду дисперсію можна додатково використовувати для одержання фармацевтичної композиції, яка містить сполуку, представлену формулою I, таку як склад для перорального застосування, склад для ін'єкцій, інгаляційний склад або склад для місцевого застосування, наприклад, таблетки, капсули, ін'єкційні форми, ліофілізований порошок для ін'єкції тощо.

25 Фармацевтична композиція за даним винаходом може являти собою склад для перорального застосування, склад для ін'єкцій, інгаляційний склад або склад для місцевого застосування, наприклад, таблетки, капсули, ін'єкційні форми та ліофілізований порошок для ін'єкції.

Тверда дисперсія за даним винаходом може бути одержана способами, добре відомими у даній галузі техніки, такими як екструзія розплаву, висушування розпиленням, випарювання розчинника тощо.

30 Наприклад, спосіб включає стадію змішування сполуки, представленої формулою I, з полівінілпіролідоніом і необов'язковою допоміжною речовиною у пристрої для екструзії розплаву і стадію нагрівання і перемішування суміші, а також, нарешті, екструдювання продукту у вигляді твердої дисперсії. Суміш нагрівають в екструдері до температури, досить високої, щоб розплавити суміш, але досить низької, щоб не зруйнувати активні компоненти.

35 Як альтернатива спосіб включає стадію змішування сполуки, представленої формулою I, з полівінілпіролідоніом і розчинником і стадію видалення розчинника. Тверда дисперсія може бути одержана шляхом змішування з додатковою допоміжною речовиною у разі необхідності. Способи видалення розчинника можуть являти собою ротаційне випарювання, висушування розпиленням, ліофілізацію, плівкове випарювання тощо. Розчинник може являти собою 40 кетонівий розчинник і спиртовий розчинник, де кетонівий розчинник переважно являє собою ацетон, а спиртовий розчинник переважно являє собою етанол.

В іншому аспекті даного винаходу передбачена фармацевтична композиція, яка містить тверду дисперсію, що містить сполуку, представлену формулою I, і одну або більше фармацевтично прийнятних допоміжних речовин.

45 У деяких варіантах здійснення вміст сполуки, представленої формулою I, становить 0,01 % - 50 %, переважно 1 % - 40 % (наприклад, 4 %, 22 %) у перерахунку на загальну вагу фармацевтичної композиції.

У деяких варіантах здійснення вміст сполуки, представленої формулою I, становить 0,1 мг - 1000 мг, наприклад 1 мг - 500 мг, наприклад 5 мг - 200 мг, наприклад 10 мг, 40 мг, 100 мг.

У деяких варіантах здійснення фармацевтична композиція містить наповнювач. Одна із фармацевтично прийнятних допоміжних речовин у фармацевтичній композиції може являти собою наповнювач. Наповнювач за даним винаходом може включати без обмеження одне або більше із мікрокристалічної целюлози, гідрофосфату кальцію, маніту, прежелатинізованого крохмалю, лактози, переважно лактозу. Вміст наповнювача може становити 5 % - 90 % (наприклад, 81 %) у перерахунку на загальну вагу фармацевтичної композиції.

У деяких варіантах здійснення фармацевтична композиція містить розпушувач. Одна із фармацевтично прийнятних допоміжних речовин у фармацевтичній композиції може являти собою розпушувач. Розпушувач може включати без обмеження одне або більше із кроскармелози натрію, крохмалю, натрій-карбоксиметилкрохмалю та кросповідону, переважно натрій-карбоксиметилкрохмаль. Вміст розпушувача може становити 1 % - 20 % (наприклад, 2,2 % і 11,9 %) у перерахунку на загальну вагу фармацевтичної композиції.

У деяких варіантах здійснення фармацевтична композиція містить змащувальну речовину. Одна із фармацевтично прийнятних допоміжних речовин у фармацевтичній композиції може являти собою змащувальну речовину. Змащувальна речовина може включати без обмеження одне або більше зі стеарату магнію, стеарату цинку, гліцерилбегенату, лаурилсульфату натрію, гідрогенізованого рослинного масла, мікронізованого силікагелю, тальку, діоксиду кремнію, переважно одне або більше зі стеарату магнію та діоксиду кремнію. Вміст змащувальної речовини може становити 0,5 % - 5 % (наприклад, 1,3 %, 3 %) у перерахунку на загальну вагу фармацевтичної композиції.

Інші придатні допоміжні речовини включають адгезиви, суспендувальні засоби, підсолоджувачі, ароматизатори, консерванти, буферні засоби, змочувальні засоби, газотворювальні речовини тощо. Ці допоміжні речовини добре відомі у даній галузі техніки.

В іншому аспекті даного винаходу передбачена фармацевтична композиція, яка містить:

Тверда дисперсія	Сполука, представлена формулою I	1 % - 40 %
	Полівінілпіролідон	1 % - 85 %
Наповнювач		0 % - 90 %
Розпушувач		1 % - 20 %
Змащувальна речовина		0,5-5 %

у перерахунку на загальну вагу фармацевтичної композиції; де наповнювач вибраний із одного або більше із мікрокристалічної целюлози, гідрофосфату кальцію, маніту, прежелатинізованого крохмалю та лактози, переважно лактози; розпушувач вибраний із одного або більше із кроскармелози натрію, крохмалю, натрій-карбоксиметилкрохмалю та кросповідону, переважно натрій-карбоксиметилкрохмалю; змащувальна речовина вибрана з одного або більше зі стеарату магнію, стеарату цинку, гліцерилбегенату, лаурилсульфату натрію, гідрогенізованого рослинного масла, мікронізованого силікагелю, тальку та діоксиду кремнію, переважно стеарату магнію та/або діоксиду кремнію; при цьому якщо змащувальною речовиною є стеарат магнію та діоксид кремнію, масове співвідношення стеарату магнію та діоксиду кремнію становить від 10: 1 до 1: 1, переважно від 7: 1 до 2: 1.

У деяких варіантах здійснення вміст сполуки, представленої формулою I, у фармацевтичній композиції становить 4 % - 22 % у перерахунку на загальну вагу фармацевтичної композиції.

У деяких варіантах здійснення вміст полівінілпіролідону в фармацевтичній композиції становить 12 % - 64 % у перерахунку на загальну вагу фармацевтичної композиції.

У деяких варіантах здійснення вміст наповнювача в фармацевтичній композиції становить 0 % - 80,3 % у перерахунку на загальну вагу фармацевтичної композиції.

У деяких варіантах здійснення вміст розпушувача в фармацевтичній композиції становить 2,2 % - 11,9 % у перерахунку на загальну вагу фармацевтичної композиції.

У деяких варіантах здійснення вміст змащувальної речовини в фармацевтичній композиції становить 1,3 % - 3 % у перерахунку на загальну вагу фармацевтичної композиції.

В іншому аспекті даного винаходу передбачена фармацевтична композиція, яка складається з вищеописаної сполуки, представленої формулою I, вищеописаного полівінілпіролідону, вищеописаного наповнювача, вищеописаного розпушувача та вищеописаної змащувальної речовини.

В іншому аспекті даного винаходу передбачена фармацевтична композиція, яка містить сполуку, представлену формулою I, полівінілпіролідон, наповнювач, розпушувач і змащувальну

речовину, переважно яка містить 1 % - 40 % сполуки, представленої формулою I, 1 % - 85 % полівінілпіролідону, 0 % - 90 % наповнювача, 1 % - 20 % розпушувача та 0,5 % - 5 % змащувальної речовини у перерахунку на загальну вагу фармацевтичної композиції; переважно яка містить 4 % сполуки, представленої формулою I, 12,1 % полівінілпіролідону, 80,3 % лактози, 2,2 % натрій-карбоксиметилкрохмалю, 0,2 % діоксиду кремнію та 1,2 % стеарату магнію або яка містить 21,3 % сполуки, представленої формулою I, 63,8 % полівінілпіролідону, 11,9 % натрій-карбоксиметилкрохмалю, 1 % діоксиду кремнію та 2 % стеарату магнію у перерахунку на загальну вагу фармацевтичної композиції.

В іншому аспекті даного винаходу передбачена фармацевтична композиція, яка містить сполуку, представлену формулою I, полівінілпіролідон, наповнювач, розпушувач і змащувальну речовину, переважно яка містить 1 % - 40 % сполуки, представленої формулою I, 1 % - 85 % полівінілпіролідону, 0 % - 90 % наповнювача, 1 % - 20 % розпушувача та 0,5 % - 5 % змащувальної речовини у перерахунку на загальну вагу фармацевтичної композиції; переважно яка містить 4 % сполуки, представленої формулою I, 12,1 % полівінілпіролідону, 80,3 % лактози, 2,2 % натрій-карбоксиметилкрохмалю, 0,2 % діоксиду кремнію та 1,2 % стеарату магнію або яка містить 21,3 % сполуки, представленої формулою I, 63,8 % полівінілпіролідону, 11,9 % натрій-карбоксиметилкрохмалю, 1 % діоксиду кремнію та 2 % стеарату магнію у перерахунку на загальну вагу фармацевтичної композиції.

В іншому аспекті даного винаходу передбачений спосіб одержання фармацевтичної композиції, яка містить сполуку, представлену формулою I, за даним винаходом, де спосіб включає стадію змішування твердої дисперсії за даним винаходом з однією або більше фармацевтично прийнятними допоміжними речовинами.

У деяких варіантах здійснення фармацевтична композиція за даним винаходом може бути одержана у вигляді складу для перорального застосування, складу для ін'єкцій, інгаляційного складу або складу для місцевого застосування, наприклад, таблеток, капсул, ін'єкційних форм, ліофілізованого порошку для ін'єкції тощо.

У деяких варіантах здійснення фармацевтично прийнятна допоміжна речовина передбачає одне або більше із наповнювача, розпушувача та змащувальної речовини, де типи і кількості наповнювача, розпушувача та змащувальної речовини є такими, як описано вище.

Інші придатні допоміжні речовини включають адгезиви, суспендувальні засоби, підсолоджувачі, ароматизатори, консерванти, буферні засоби, змочувальні засоби, газоутворювальні речовини тощо. Ці допоміжні речовини добре відомі у даній галузі техніки.

Спосіб одержання може бути загальноприйнятним у даній галузі техніки, наприклад, у разі одержання складу для перорального застосування продукт може бути одержаний у вигляді гранул, наприклад, на стадіях одержання фармацевтичної композиції у вигляді гранул шляхом гранулювання у сухому грануляторі, гранулювання з високою швидкістю зсуву, одностадійного гранулювання у псевдозрідженому шарі тощо, при цьому його необов'язково змішують з іншими допоміжними речовинами і потім таблетують (наносять покриття) або наповнюють капсули з одержанням таблеток, гранул або капсул.

В іншому аспекті даного винаходу передбачена фармацевтична композиція, яка містить сполуку, представлену формулою I, дисперговану в матеріалі-носії і в одній або більше фармацевтично прийнятних допоміжних речовинах, де сполука, представлена формулою I, перебуває в аморфній формі.

Вміст сполуки, представленої формулою I, є таким же, як описано вище. Вміст і тип матеріалу-носія є такими ж, як описано вище. Вміст і тип допоміжної речовини є такими ж, як описано вище.

Спосіб диспергування сполуки, представленої формулою I, у матеріалі-носії є таким же, що й спосіб одержання твердої дисперсії за даним винаходом.

У деяких варіантах здійснення твердої дисперсії за даним винаходом витримують за 25 °C і 60 % RH протягом 12 місяців, і, у перерахунку на загальну вагу твердої дисперсії, вміст сполуки, представленої формулою I, становить не менше 93 %, наприклад, вміст може становити не менше 93,5 %, 94 %, 94,5 %, 95 %, 95,5 %, 96 %, 96,5 %, 97 %, 97,5 %, 98 %, 98,5 % або більше, переважно не менше 95 % і більш переважно не менше 97 %.

У деяких варіантах здійснення твердої дисперсії за даним винаходом витримують за 40 °C і 75 % RH протягом 6 місяців, і, у перерахунку на загальну вагу твердої дисперсії, вміст сполуки, представленої формулою I, становить не менше 93 %, наприклад, вміст може становити не менше 93,5 %, 94 %, 94,5 %, 95 %, 95,5 %, 96 %, 96,5 %, 97 %, 97,5 %, 98 %, 98,5 % або більше, переважно не менше 95 % і більш переважно не менше 97 %.

У деяких варіантах здійснення фармацевтичну композицію за даним винаходом піддають випробуванню на розчинення відповідно до методу 2 (лопатева мішалка) для визначення

розчинності, описаного в додатку до Китайської фармакопеї 2015 р. (том II), на наступних стадіях із застосуванням 0,5 % водного розчину Tween як середовища розчинення, переважно 1000 мл і за розчинення за швидкості обертання лопатевої мішалки 50 об/хв за 37±0,5 °С. Розчинність сполуки, представленої формулою I, повинен становити більше 90 % протягом 60 хвилин, переважно більше 93 %, більш переважно більше 94 % і ще більш переважно більше 95 %.

У деяких варіантах здійснення фармацевтичну композицію за даним винаходом витримують за 40 °С і 75 % RH протягом 6 місяців, і, у перерахунку на загальну вагу твердої дисперсії, вміст сполуки, представленої формулою I, становить не менше 93 %, наприклад, вміст може становити не менше 93,5 %, 94 %, 94,5 %, 95 %, 95,5 %, 96 %, 96,5 %, 97 %, 97,5 %, 98 %, 98,5 % або більше, переважно не менше 95 %, більш переважно не менше 97 % і найбільш переважно не менше 98 %.

В іншому аспекті даного винаходу передбачене застосування твердої дисперсії або фармацевтичної композиції, яка містить сполуку, представлену формулою I, за даним винаходом, в одержанні лікарських засобів для лікування різних видів раку. Види раку вибрані із раку молочної залози, раку яєчника, раку підшлункової залози, раку передміхурової залози, раку печінки або раку товстої кишки тощо.

У даному винаході описано спосіб одержання твердої дисперсії із застосуванням полівінілпіролідону як носія, і, нарешті, одержана фармацевтична композиція характеризується належними показниками розчинності. Крім того, стабільність і розчинність композиції можуть добре зберігатися після тривалого зберігання.

Стислий опис графічних матеріалів

На фігурі 1 представлені профілі розчинення капсул із прикладів 5-7.

Докладний опис варіанта здійснення

Приклад 1

Що стосується випробувань відповідно до Загальних зауважень Китайської фармакопеї 2010 р. (том II), надлишок сполуки, представленої формулою I, подрібненої до стану дрібного порошку, зважували і переносили в певну кількість розчинника (25 °С±2 °С), і енергійно струшували протягом 30 с кожні 5 хв. Розчинення лікарського засобу спостерігали протягом 30 хв. Потім розчин фільтрували, початковий фільтрат видаляли і визначали концентрацію одержуваного потім фільтрату. Розраховували розчинність.

Таблица 1

Розчинність сполуки, представленої формулою I, у різних розчинниках

Розчинник	Хлористоводнева кислота (0,1 моль/л)	Ацетатний буфер, pH 4,5	Фосфатний буфер, pH 6,8	Очищена вода	5 % водний розчин полісорбату 80	Тетрагідрофуран	Ацетон	Безводний етанол
Об'єм розчинника/мл	50	50	50	50	20	20	20	20
Вага зразка/мг	50	50	50	50	400	400	400	400
Орієнтовна розчинність/мкг/мл	0,78	0,85	0,59	Не виявлено	19,5	8548,8	4958,3	458,2
Розчинність	Практично нерозчинна	Практично нерозчинна	Практично нерозчинна	Практично нерозчинна	Практично нерозчинна	Слаборозчинна	Слаборозчинна	Дуже слаборозчинна

Як показують результати випробувань, сполука, представлена формулою I, є слаборозчинною в ацетоні і тетрагідрофурані, дуже слаборозчинною у безводному етанолі і практично нерозчинною у традиційних водних розчинниках, а солюбілізуювальний ефект поверхнево-активної речовини на вихідний матеріал був обмежений, тому одержання складів традиційними способами не є можливим.

Приклади 2-3

Таблиця 2

Компоненти твердої дисперсії

Інгредієнти		Приклад 2	Приклад 3
Тверда дисперсія	Сполука, представлена формулою I	5,00 г	5,00 г
	PVP K30	15,00 г	-
	Коповідон S630	-	15,00 г
	Ацетон*	500,00 мл	500,00 мл
	Етанол*	30,00 мл	30,00 мл

Примітка: *розчинники видаляють у процесі виробництва.

- 5 Додавали задану кількість коповідону S630 або PVPK30 і розчиняли в етанолі. Додавали задану кількість ацетону, змішували і добре перемішували. До вищеописаного розчину додавали сполуку, представлену формулою I. Розчин нагрівали до 60 °C і перемішували до повного розчинення сполуки, представлені формулою I. Після висушування розпиленням розчину одержаний порошок висушували за 60 °C з одержанням твердої дисперсії.

Приклад 4

- 10 Досліджували фізичну стабільність двох твердих дисперсій із прикладів 2-3 за високої температури (40 °C і 60 °C) і вологості (25 °C, RH 75±5 %, 25 °C, RH 90±5 %), а також хімічну стабільність в умовах прискореного старіння відповідно. Порівнювали зовнішній вигляд і зміни кристалічних форм двох твердих дисперсій на предметному склі. Крім того, визначали залишкові розчинники в двох твердих дисперсіях.

- 15 Метод випробування для визначення залишкових розчинників: газова хроматографія на капілярній колонці DB-5 (30 м x 0,53 мм x 1,0 мкм) з полум'яно-іонізаційним детектором (FID) з використанням води як розчинника.

- 20 Методи випробування для визначення вмісту діючих речовин і загального вмісту домішок (також представлені нижче): система для високоефективної рідинної хроматографії з колонкою Phenomenex Luna C18 (4,6 мм x 200 мм, 5 мкм), рухома фаза: розчин (0,02 моль/л) дигідрофосфату калію/ацетонітрилу, за наступних довжин хвиль виявлення: 254 нм і 200 нм.

Таблиця 3

Випробування у стресових умовах

Умови зберігання	Час	Приклад 2		Приклад 3	
		Опис	Кристалічна форма	Опис	Кристалічна форма
60 °C	5 днів	Білий порошок	Аморфна форма	Білий порошок	Аморфна форма
	10 днів	Білий порошок	Аморфна форма	Білий порошок	Аморфна форма
	30 днів	Білий порошок	Аморфна форма	Білий порошок	Аморфна форма
40 °C	5 днів	Білий порошок	Аморфна форма	Білий порошок	Аморфна форма
	10 днів	Білий порошок	Аморфна форма	Білий порошок	Аморфна форма
	30 днів	Білий порошок	Аморфна форма	Білий порошок	Аморфна форма
25 °C, RH 90±5 %	5 днів	Білий порошок	Аморфна форма	Розпливається	Аморфна форма
	10 днів	Білий порошок	Аморфна форма	Розпливається	Аморфна форма
	30 днів	Білий порошок	Аморфна форма	В'язкий	Аморфна форма
25 °C, RH 75±5 %	5 днів	Білий порошок	Аморфна форма	Білий порошок	Аморфна форма
	10 днів	Білий порошок	Аморфна форма	Білий порошок	Аморфна форма
	30 днів	Білий порошок	Аморфна форма	Злипається	Аморфна форма

Таблиця 4

Випробування для визначення залишкових розчинників у твердих дисперсіях

Залишковий розчинник/ppm	Приклад 2		
	Бутанон	Не виявлено	Не виявлено
	Ацетон	112	478
	Етанол	98	468

Таблиця 5

Дані щодо випробувань стабільності твердої дисперсії

Параметр			Приклад 2	Приклад 3
Відповідні домішки/%	60 °C, RH 75 %, 0 днів	Загальний вміст домішок	1,18	1,06
	60 °C, RH 75 %, 1 місяць	Загальний вміст домішок	1,36	1,44

5 Тверда дисперсія, одержана з використанням коповідону, була більш гігроскопічною, ніж дисперсія, одержана з використанням PVP, і розпливалася через 5 днів, і ставала в'язкою через 30 днів за RH 90±5 %, при цьому тверда дисперсія, одержана із PVP, була більш стабільною щодо зовнішнього вигляду. Крім того, тверда дисперсія, одержана із PVP, містила меншу кількість залишкових розчинників. Через місяць випробувань в умовах прискореного старіння вміст домішок в твердій дисперсії, одержаній із використанням PVP, зріс у меншій мірі, а вміст домішок у твердій дисперсії, одержаній із використанням коповідону, зріс у більшій мірі.

10 Приклади 5-7

Таблиця 6

Вихідні та допоміжні матеріали для капсул різних дозувань

Дозування		Приклад 5	Приклад 6	Приклад 7
Вихідні матеріали	Тверда дисперсія	10 мг	40 мг	100 мг
	Лактоза	40 мг	160 мг	400 мг
	Натрій-карбоксиметилкрохмаль	200 мг	-	-
	Діоксид кремнію	5,58 мг	22,32 мг	55,8 мг
	Стеарат магнію	0,46 мг	1,86 мг	4,65 мг
Всього		2,92 мг	3,72 мг	9,3 мг
		248,96 мг	187,90 мг	469,75 мг

15 Тверду дисперсію із прикладу 2, яка містить сполуку, представлену формулою I, лактозу (приклад 5), натрій-карбоксиметилкрохмаль, діоксид кремнію з частиною стеарату магнію перемішували належним чином. Суміш поміщали в сухий гранулятор для сухого гранулювання, добре перемішували з рештою стеарату магнію після гранулювання і наповнювали капсули з одержанням капсул.

Приклад 8

20 Капсули із прикладів 5-7 піддавали випробуванню на розчинення відповідно до методу 2 (лопатеві мішалка) для визначення розчинності, описаного в додатку до Китайської фармакопеї 2015 р. (том II). Випробування на розчинення для капсул із прикладів 5, 6 і 7 здійснювали за швидкості обертання лопатевої мішалки 50 об/хв за 37±0,5 °C із застосуванням 1000 мл 0,5 % водного розчину Твеен як середовища розчинення відповідно. Профілі розчинення представлені на фігурі 1. Результати випробування на розчинення показали, що всі капсули різного дозування можуть бути розчинені швидко та повністю.

Приклад 9

30 Зразки з прикладу 2 зберігали протягом 12 місяців в умовах довготривалої стабільності (25 °C/60 % відносної вологості) і 6 місяців в умовах прискореного старіння (40 °C/75 % відносної вологості) у пакувальному матеріалі (у герметичних пакетах з фармацевтичного поліетилену низької щільності, упакованих у пакет з алюмінієвої фольги з осушувачем) і періодично відбирали проби для визначення вмісту діючих речовин, домішок, позірної розчинності (розчинність в 0,5 % водному розчині полісорбату 80), а також кристалізації.

Результати показані в таблиці нижче.

Таблиця 7

Випробування стабільності зразків із прикладу 2 за різних умов

Умови	Час	Вміст діючої речовини (%)	Загальний вміст домішок (%)	Позірна розчинність (мг/мл)	Кристалізація
	Вихідний стан	98,9	0,44	0,68	Аморфна форма
25 °C±2 °C, RH 60 %±5 %	Березень	98,8	0,44	0,50	Аморфна форма
	Червень	98,8	0,47	0,53	Аморфна форма
	Вересень	98,9	0,57	0,70	Аморфна форма
	Грудень	99,3	0,58	0,66	Аморфна форма
40 °C±2 °C, RH 75 %±5 %	Березень	98,7	0,46	0,50	Аморфна форма
	Червень	98,5	0,57	0,51	Аморфна форма

Як показано у результатах, тверда дисперсія, одержана з використанням PVP, залишалась стабільною після довготривалого зберігання, і розчинність може також зберігатися.

Приклад 10

Капсули із прикладу 7 поміщали в аркуші з полівінілхлориду для фармацевтичного застосування в твердому вигляді і пакети з алюмінієвої фольги для пакування фармацевтичних засобів, після термозварювання упаковували в пакет із композитної плівки для пакування фармацевтичних засобів, а потім поміщали в картонну коробку після термозварювання. Періодично відбирали проби після зберігання за 40 °C±2 °C і RH 75 %±5 % протягом 6 місяців і періодично відбирали проби після зберігання за 30 °C±2 °C і RH 65 %±5 % протягом 6 місяців відповідно, для визначення вмісту діючих речовин, домішок і розчинності (через 45 хв, метод випробування на розчинення такий же, що й у прикладі 8). Результати показані в таблиці нижче.

Таблиця 8

Випробування стабільності капсул із прикладу 7 за різних умов

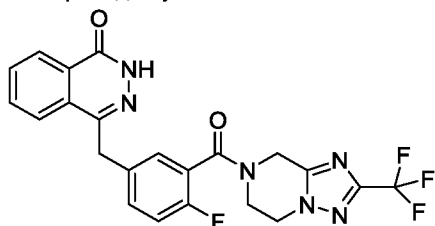
Параметри випробування	0 днів	40 °C±2 °C, RH 75 %±5 %				30 °C±2 °C, RH 65 %±5 %	
		1 місяць	2 місяці	3 місяці	6 місяців	3 місяці	6 місяців
Зовнішній вигляд	Білий порошок	Білий порошок	Білий порошок	Білий порошок	Білий порошок	Білий порошок	Білий порошок
Розчинність (%)	92	98	96	95	96	96	95
Вміст діючої речовини (%)	99,6	99,7	99,6	99,6	99,7	99,6	99,6
Загальний вміст домішок (%)	0,31	0,30	0,32	0,33	0,40	0,29	0,31

Після випробувань стабільності зразків в умовах прискореного старіння і довготривалого зберігання за 40 °C±2 °C/RH 75 %±5 % і 30 °C±2 °C/RH 65 %±5 % протягом 6 місяців не спостерігалось жодних істотних змін кожного з параметрів, і стабільність була чудовою.

Хоча детальні варіанти здійснення даного винаходу були описані вище, фахівцям в даній області техніки буде зрозуміло, що варіанти здійснення є всього лише прикладами, і в ці варіанти здійснення можна вносити різні зміни або модифікації без відступу від принципів і суті даного винаходу. Відповідно, обсяг захисту даного винаходу визначається доданою формулою винаходу.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Тверда дисперсія, яка містить сполуку, представлену формулою I, і матеріал-носії, де матеріал-носії передбачає полівінілпіролідон, де вагове співвідношення сполуки, представленої формулою I, і полівінілпіролідону становить від 1:3 до 1:10, де частка полівінілпіролідону становить більше 70 %, у перерахунку на загальну вагу твердої дисперсії:



I.

2. Тверда дисперсія за п. 1, де сполука, представлена формулою I, знаходиться в аморфній формі.
3. Тверда дисперсія за п. 1, де тверда дисперсія складається зі сполуки, представленої формулою I, і матеріалу-носія - полівінілпіролідону.
4. Тверда дисперсія за будь-яким із пп. 1-3, де вагове співвідношення сполуки, представленої формулою I, і полівінілпіролідону становить 1:3.
5. Фармацевтична композиція, яка містить тверду дисперсію за будь-яким із пп. 1-4 і одну або більше фармацевтично прийнятних допоміжних речовин.
6. Фармацевтична композиція за п. 5, де вміст сполуки, представленої формулою I, становить 0,1-1000 мг, переважно 1-500 мг і більш переважно 5-200 мг.
7. Фармацевтична композиція за п. 5, де вміст сполуки, представленої формулою I, становить 0,01-50 %, переважно 1-40 %, у перерахунку на загальну вагу фармацевтичної композиції.
8. Фармацевтична композиція за п. 5, де фармацевтична композиція додатково містить наповнювач, переважно одне або більше із мікрокристалічної целюлози, гідрофосфату кальцію, маніту, прежелатинізованого крохмалю, лактози; при цьому вміст наповнювача становить переважно 5-90 %, у перерахунку на загальну вагу фармацевтичної композиції.
9. Фармацевтична композиція за п. 5, де фармацевтична композиція додатково містить розпушувач, переважно одне або більше із кроскармелози натрію, крохмалю, натрійкарбоксиметилкрохмалю та кросповідону; при цьому вміст розпушувача становить переважно 1-20 %, у перерахунку на загальну вагу фармацевтичної композиції.
10. Фармацевтична композиція за п. 5, де фармацевтична композиція додатково містить змащувальну речовину, переважно одне або більше зі стеарату магнію, стеарату цинку, гліцерилбегенату, лаурилсульфату натрію, гідрогенізованої рослинної олії, мікронізованого силікагелю, тальку та діоксиду кремнію і більш переважно стеарату магнію та/або діоксиду кремнію; при цьому вміст змащувальної речовини становить переважно 0,5-5 %, у перерахунку на загальну вагу фармацевтичної композиції.
11. Фармацевтична композиція, яка містить, у перерахунку на вагу фармацевтичної композиції:

Тверда дисперсія	Сполука, представлена формулою I	1-40 %
	полівінілпіролідон	1-85 %
наповнювач		0-90 %
розпушувач		1-20 %
змащувальна речовина		0,5-5 %

12. Спосіб одержання твердої дисперсії за будь-яким із пп. 1-4, який включає: спосіб (1), що включає стадію змішування сполуки, представленої формулою I, з полівінілпіролідон і необов'язковою допоміжною речовиною, у пристрої для екструзії розплаву, та стадії нагрівання і перемішування суміші і, нарешті, екструдуювання продукту у вигляді твердої дисперсії; або спосіб (2), який включає стадію змішування сполуки, представленої формулою I, із полівінілпіролідон і розчинником, і стадію видалення розчинника.

13. Спосіб за п. 12, де спосіб видалення розчинника вибраний із одного або більше з: випарювання на роторному випарнику, висушування розпиленням, ліофілізації та плівкового випарювання.

5 14. Спосіб одержання фармацевтичної композиції за будь-яким із пп. 5-11, який включає стадію одержання твердої дисперсії за п. 12 або 13 і стадію змішування твердої дисперсії з однією або більше фармацевтично прийнятними допоміжними речовинами.

10 15. Застосування твердої дисперсії за будь-яким із пп. 1-4 або фармацевтичної композиції за будь-яким із пп. 5-11 у виготовленні лікарського препарату, призначеного для лікування видів раку, переважно раку молочної залози, раку яєчника, раку підшлункової залози, раку передміхурової залози, раку печінки або раку товстої кишки.

