



**(54) Pharmaceutical composition for oral administration comprising aminopyrimidine derivative or its salt**

**(57) Abstract:**

1  
The present disclosure provides a pharmaceutical composition for oral administration comprising: N-(5-(4-(4-((dimethylamino)methyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidine-2-ylamino)-4-methoxy-2-morpholinophenyl)acrylamide (Lazertinib) or its pharmaceutically acceptable

2  
salt as an active ingredient; and a combination of microcrystalline cellulose and mannitol as a diluent.

Claims: 14

Fig.: 13

**Descriere:****(Descrierea se publică în varianta redactată de solicitant)****Referință încrucișată la aplicații înrudite**

5 Prezentă cerere de brevet revendică prioritatea la cererea de brevet coreană nr. 10-2018-0124171, depusă pe 18 octombrie 2018.

**Domeniul tehnic**

10 Prezentă divulgare se referă la o compoziție farmaceutică pentru administrare orală cuprinzând un derivat de aminopirimidină sau sarea acestuia. Mai special, prezenta divulgare se referă la o compoziție farmaceutică cuprinzând N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-fenil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamidă (Lazertinib) sau sarea acestuia și o combinație de celuloză microcristalină și manitol ca diluant.

**Fundal**

15 WO 2016/060443 divulgă un derivat de aminopirimidină, de exemplu, N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-fenil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamidă (Lazertinib) sau sarea sa acceptabilă farmaceutic. Lazertinibul sau sarea sa acceptabilă farmaceutic au activitate de inhibare selectivă a protein kinazei, în special a protein kinazei pentru un receptor mutant al factorului de creștere epidermal, și pot furniza, de exemplu, o metodă eficientă și sigură de tratament pentru cancerul pulmonar nonmicrocelular. Lazertinibul sau sarea sa acceptabilă farmaceutic au fost 20 cunoscute ca EGFR TKI ireversibil, care are mai puțin efect asupra EGFR de tip sălbatic, activitate inhibitoare puternică asupra mutației unice active T790M (EGFR<sub>M</sub>) și mutației duble, și excelentă selectivitate, și este de așteptat să prezinte un efect terapeutic eficient în tratamentul pacienților cu cancer primar al cancerului pulmonar progresiv nonmicrocelular și al cancerului pulmonar progresiv nonmicrocelular însoțit de metastază cerebrală.

25 Când Lazertinibul sau sarea sa sunt formulate ca compoziție pentru administrare orală, se poate lua în considerare formularea de Lazertinib sau a sării sale sub forma unei compoziții farmaceutice cu eliberare imediată având un mecanism în care ingredientul activ este eliberat imediat în stomac și apoi transferat în intestinul subțire pentru a fi absorbit. În formularea unei astfel de compoziții farmaceutice cu eliberare imediată, este necesar să se minimizeze efectul modificărilor pH-ului în stomac, de exemplu, în conformitate cu alimentele sau medicamentele administrate simultan (de exemplu, un antacid, etc.). De 30 exemplu, deoarece pH-ul în stomacul gol nu este constant, variind de la pH 1 până la pH 3,5 și de asemenea un pH mediu într-un stomac postprandial este pH 4 (pH 3 până la 5), pot avea loc deviații în rata de dizolvare depinzând de proprietățile fizico-chimice ale unui ingredient activ, care pot conduce la modificări în rata de absorbție și biodisponibilitate.

**Rezumat**

35 Prezenții inventatori au descoperit că atunci când N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-fenil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida (Lazertinib) sau sarea sa sunt formulate utilizând o combinație de diluanți specifici, este posibil să se prepare o compoziție farmaceutică cu eliberare imediată capabilă să minimizeze efectul în conformitate cu modificările din mediul pH din 40 stomac. În plus, prezenții inventatori au descoperit că compoziția farmaceutică poate fi formulată pentru a asigura o excelentă stabilitate și prezintă o biodisponibilitate crescută semnificativ.

Prin urmare, un obiectiv al prezentei divulgări este de a furniza o compoziție farmaceutică pentru administrare orală de Lazertinib sau de sare a sa acceptabilă farmaceutic cuprinzând o combinație de diluanți specifici.

45 În conformitate cu un aspect din prezenta divulgare, este prevăzută o compoziție farmaceutică pentru administrare orală cuprinzând N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-fenil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamidă sau sarea sa acceptabilă farmaceutic ca un ingredient activ; și o combinație de celuloză microcristalină și manitol ca diluant.

50 În compoziția farmaceutică din prezenta divulgare, un raport de masă dintre celuloza microcristalină și manitol poate fi în intervalul de la 1:0,9 până la 1:3 și preferabil de la 1:0,9 până la 1:1,5.

55 Compoziția farmaceutică din prezenta divulgare poate include în plus croscarmeloză de sodiu ca agent de dezintegrare, și croscarmeloza de sodiu poate exista într-un interval de 0,5 până la 10% din masă, preferabil de la 2 până la 5% din masă, față de masa totală a compoziției. În plus, compoziția farmaceutică din prezenta divulgare poate include în plus stearat de magneziu ca lubrifiant. Într-o realizare, compoziția farmaceutică din prezenta divulgare include N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-fenil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamidă sau sarea sa acceptabilă

farmaceutic ca un ingredient activ; o combinație de celuloză microcristalină și manitol ca diluant; croscarmeloză de sodiu ca agent de dezintegrare; și stearat de magneziu ca lubrifiant.

În compoziția farmaceutică din prezenta divulgare, ingredientul activ poate fi mesilat de N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-fenil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamidă.

Într-o realizare, mesilatul de N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-fenil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamidă poate fi o formă cristalină având un tipar PXRD cu maxime la 5,614, 12,394, 14,086, 17,143, 18,020, 19,104, 21,585, 22,131, și 22,487°2θ ± 0,2°2θ. Într-o altă realizare, mesilatul de N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-fenil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamidă poate fi o formă cristalină având o termogramă calorimetrică cu scanare diferențială (DSC) cu maxim anendotermic de la 210 până la 230°C, preferabil, de 217±2°C.

În conformitate cu prezenta divulgare, s-a descoperit că atunci când N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-fenil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida (Lazertinib) sau sarea sa sunt formulate utilizând o combinație de diluanți specifici, adică, o combinație de celuloză microcristalină și manitol, este posibil să se prepare o compoziție farmaceutică cu eliberare imediată capabilă să minimizeze efectul în conformitate cu modificările în mediul pH din stomac. În plus, compoziția farmaceutică din prezenta divulgare poate fi formulată pentru a asigura o excelentă stabilitate și poate obține o biodisponibilitate crescută semnificativ.

#### Scurtă descriere a desenelor

FIG. 1 este un grafic al difractometriei cu raze X pe pulbere (PXRD) al mesilatului de Lazertinib preparat în Exemplul de referință 1.

FIG. 2 este un grafic calorimetric cu scanare diferențială (DSC) al mesilatului de Lazertinib preparat în Exemplul de referință 1.

FIG. 3 este o fotografie care ilustrează rezultatele testului de stabilitate efectuat sub condiții de stres în raport cu mesilatul de Lazertinib preparat în Exemplul de referință 1 (Inițial: la start, 2 săptămâni: după 2 săptămâni, 4 săptămâni: după 4 săptămâni).

FIG. 4 este o fotografie care ilustrează rezultatele testului de stabilitate efectuat sub condiții accelerate în raport cu mesilatul de Lazertinib preparat în Exemplul de referință 1 (Inițial: la start, 1 lună: după 1 lună, 3 luni: după 3 luni, 6 luni: după 6 luni).

FIG. 5 ilustrează rezultatele testului farmacocinetic comparativ pentru mesilatul de Lazertinib și baza liberă de Lazertinib, care sunt efectuate pe șobolanii normali.

FIG. 6 ilustrează rezultatele testului farmacocinetic comparativ pentru mesilatul de Lazertinib și baza liberă de Lazertinib, care sunt efectuate pe șobolanii tratați cu esomeprazol.

FIG. 7 ilustrează rezultatele testului farmacocinetic comparativ pentru mesilatul de Lazertinib și baza liberă de Lazertinib, care sunt efectuate pe câinii beagle.

FIG. 8 ilustrează rezultatele obținute prin efectuarea testelor de dizolvare sub o condiție de pH 1,2 față de tableta (Exemplul 5) obținută în conformitate cu prezenta divulgare și tableta din Exemplul comparativ (Exemplul comparativ 1).

FIG. 9 ilustrează rezultatele obținute prin efectuarea testelor de dizolvare sub o condiție de pH 4,0 față de tableta (Exemplul 5) obținută în conformitate cu prezenta divulgare și tableta din Exemplul comparativ (Exemplul comparativ 1).

FIG. 10 ilustrează un rezultat mărit al testelor de dizolvare din FIG. 9.

FIG. 11 ilustrează rezultatele obținute prin efectuarea testelor de dizolvare sub o condiție de pH 4,0 față de tabletele (Exemplele 1 și 2) obținute în conformitate cu prezenta divulgare și tableta din Exemplul comparativ (Exemplul comparativ 3).

FIG. 12 ilustrează rezultatele obținute prin efectuarea testelor de dizolvare sub condiții continue ale unei faze acide (pH 1,0) și o fază tampon (pH 6,8) față de tableta (Exemplul 7) obținută în conformitate cu prezenta divulgare și tabletele din Exemplele comparative (Exemplele comparative 5 și 6).

FIG. 13 ilustrează un profil de concentrație sanguină obținut prin efectuarea unui test farmacocinetic în raport cu tableta (Exemplul 7) obținută în conformitate cu prezenta divulgare și cu tableta din Exemplul comparativ (Exemplul comparativ 2).

#### Descriere detaliată a realizărilor exemplificative

Prezenta divulgare furnizează o compoziție farmaceutică pentru administrare orală cuprinzând N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-fenil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamidă (Lazertinib) sau sarea sa acceptabilă farmaceutic ca un ingredient activ; și o combinație de celuloză microcristalină și manitol ca diluant.

În această descriere, 'diluantul' și 'aditivul' au aceeași semnificație și pot fi utilizate interschimbabil. În conformitate cu prezenta divulgare, s-a descoperit că atunci când Lazertinibul sau

sarea sa sunt formulate utilizând o combinație de diluanți specifici, adică, o combinație de celuloză microcristalină și manitol, este posibil să se prepare o compoziție farmaceutică cu eliberare imediată capabilă să minimizeze efectul în conformitate cu modificările din mediul pH din stomac. Modificările în mediul pH din stomac includ o modificare a pH-ului prin dietă; și o modificare a pH-ului prin medicamente, de exemplu, un inhibitor al pompei de protoni cum ar fi esomeprazolul sau un antagonist al receptorului H<sub>2</sub> cum ar fi cimetidina, un antacid, și altele asemenea, dar nu este limitată la acestea.

În compoziția farmaceutică din prezenta divulgare, N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-fenil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida (Lazertinib) sau sarea sa acceptabilă farmaceutic pot fi utilizate în cantități eficiente terapeuțic. De exemplu, Lazertinibul sau sarea sa acceptabilă farmaceutic pot fi utilizate într-un interval de la 10 până la 320 mg ca Lazertinib pe formulare unitară (de exemplu, pe tabletă unitară), și pot fi utilizate în cantități de, de exemplu, 10 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg, 100 mg, 120 mg, 160 mg, 240 mg, sau 320 mg.

Compoziția farmaceutică din prezenta divulgare include o combinație de diluanți specifici, adică, o combinație de celuloză microcristalină și manitol. În conformitate cu prezenta divulgare, s-a descoperit că, atunci când raportul de masă dintre manitol și celuloza microcristalină este de 0,5 ori până la de trei ori, Lazertinibul sau sarea sa pot minimiza efectul în conformitate cu modificările din mediul pH din stomac. Corespunzător, raportul de masă dintre celuloza microcristalină și manitol poate fi într-un interval preferabil de la 1:0,5 până la 1:3, mai preferabil de la 1:0,9 până la 1:3, mult mai preferabil de la 1:0,9 până la 1:1,5, și în special preferabil de la aproximativ 1:0,95 până la 1:1,2.

Compoziția farmaceutică din prezenta divulgare poate include un agent de dezintegrare și/sau un lubrifiant (sau un agent reologic), în plus față de diluant.

Agentul de dezintegrare poate fi un agent de dezintegrare convențional utilizat în domeniul farmaceutic. Totuși, în conformitate cu prezenta divulgare, s-a descoperit că, în cazul utilizării unui agent specific de dezintegrare, adică, croscarmeloza de sodiu dintre diferiți agenți de dezintegrare, precipitarea este semnificativ întârziată când medicamentul dezintegrat/dizolvat în stomac este transferat în intestin. Corespunzător, este de preferat ca compoziția farmaceutică din prezenta divulgare să includă croscarmeloza de sodiu ca agent de dezintegrare. Croscarmeloza de sodiu poate exista, de exemplu, într-un interval de 0,5 până la 10% din masă, preferabil de la 2 până la 5% din masă, față de masa totală a compoziției.

Lubrifiantul (sau agentul reologic) poate fi un lubrifiant convențional utilizat în domeniul farmaceutic. Totuși, în conformitate cu prezenta divulgare, s-a descoperit că un lubrifiant specific, care este, stearatul de magneziu, dintre diferiți lubrifianți, are în special o excelentă compatibilitate cu Lazertinibul sau sarea sa, asigurând prin urmare o excelentă stabilitate. Corespunzător, este de preferat ca compoziția farmaceutică din prezenta divulgare să includă stearat de magneziu ca lubrifiant (sau agent reologic). Stearatul de magneziu poate fi utilizat într-o cantitate suficientă pentru a obține un efect suficient de lubrifiere, și de exemplu, poate exista într-un interval de la 0,4 până la 2% din masă, față de masa totală a compoziției, dar nu este limitat la aceasta.

Într-o realizare, compoziția farmaceutică din prezenta divulgare include N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-fenil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamidă sau sarea sa acceptabilă farmaceutic ca un ingredient activ; o combinație de celuloză microcristalină și manitol ca diluant; croscarmeloza de sodiu ca agent de dezintegrare; și stearat de magneziu ca lubrifiant.

S-a descoperit că mesilatul de Lazertinib este excelent în stabilitate, solubilitate, și biodisponibilitate în comparație cu compusul sub formă de bază liberă și poate fi preparat cu puritate ridicată. În plus, s-a descoperit că există un avantaj ca mesilatul de Lazertinib să aibă o excelentă biodisponibilitate chiar în cazul coadministrării cu de exemplu, un antacid, precum și în cazul administrării acestuia singur. Corespunzător, în compoziția farmaceutică din prezenta divulgare, ingredientul activ poate fi mesilatul de Lazertinib. Într-o realizare, compoziția farmaceutică din prezenta divulgare poate consta din 5 până la 54% din masa mesilatului de Lazertinib; 45 până la 87% din masa unei combinații de celuloză microcristalină și manitol; 0,5 până la 10% din masa croscarmelozei de sodiu; și 0,4 până la 2% din masa stearatului de magneziu. Într-o altă realizare, compoziția farmaceutică din prezenta divulgare poate consta din 7 până la 46% din masa mesilatului de Lazertinib; 50 până la 87% din masa combinației de celuloză microcristalină și manitol; 2 până la 5% din masa de croscarmeloza de sodiu; și 0,5 până la 1,5% din masa stearatului de magneziu.

Mesilatul de Lazertinib poate fi o formă cristalină. Într-o realizare, mesilatul de Lazertinib poate fi o formă cristalină având un tipar PXRD cu maxime la 5,614, 12,394, 14,086, 17,143, 18,020, 19,104, 21,585, 22,131, și 22,487°2θ ± 0,2°2θ. Într-o altă realizare, mesilatul de Lazertinib poate fi o formă cristalină având o termogramă calorimetrică cu scanare diferențială (DSC) cu un maxim endotermic de la 210 până la 230°C, preferabil la 217±2°C. Mesilatul de Lazertinib poate avea un debut de 214±2°C.

Mesilatul de Lazertinib poate fi preparat printr-o metodă de preparare cuprinzând (a) amestecarea bazei libere de Lazertinib cu un singur solvent organic sau cu un solvent amestecat, urmată de adăugarea de acid metan sulfonic la aceasta pentru a forma mesilatul de Lazertinib, și (b) cristalizarea mesilatului de Lazertinib prin adăugarea unui solvent organic la amestecul din etapa (a).

5 Singurul solvent organic din etapa (a) nu este în special limitat, dar poate fi selectat din grupul constând din acetonă, metil etil cetonă, și acetat de etil. Solventul amestecat din etapa (a) poate fi un solvent amestecat de apă și unul sau mai mulți solvenți organici adecvați. Specific, este preferabil un solvent amestecat de apă și unul sau mai mulți solvenți organici selectați dintre acetonă și metil etil cetonă, dar nu este limitat la aceștia. Un raport de amestecare dintre apă și solventul organic poate fi de la 1:1 până la 1:10 în raport de volum și specific de la 1:4 până la 1:6, dar nu este limitat la acestea. Etapa (a) poate fi efectuată la o temperatură de la 20 până la 70°C, preferabil de la 45 până la 60°C.

10 Cristalizarea din etapa (b) poate fi efectuată prin adăugarea solventului organic la amestecul obținut în etapa (a), agitarea, răcirea, și filtrarea amestecului, și apoi uscarea acestuia pentru a obține solidul rezultat. Solventul organic din etapa (b) poate fi același sau diferit de solventul organic singur din etapa (a). Specific, solventul organic din etapa (b) poate fi cel puțin unul selectat din grupul constând din acetonă, metil etil cetonă, și acetat de etil. Solventul organic din etapa (b) poate fi adăugat în volum de 3 mL până la 20 mL pe 1 g de bază liberă de Lazertinib utilizată în etapa (a). Specific, solventul organic poate fi adăugat în volum de 5 mL până la 20 mL pe 1 g de bază liberă de Lazertinib utilizată în etapa (a) și, mai specific, în volum de 5 mL până la 10 mL, dar nu este limitat la acestea. Amestecul obținut prin adăugarea solventului organic poate fi răcit la o temperatură de la 0 până la 30°C, preferabil de la 0 până la 10°C, și apoi uscat la o temperatură de la 30 până la 70°C pentru a izola mesilatul de Lazertinib.

15 Compoziția farmaceutică din prezenta divulgare poate fi utilizată pentru prevenirea sau tratarea respingerii alogrefei, bolii grefă-versus-gazdă, retinopatiei diabetice, angiogenezei coroidale datorate pierderii vizuale asociate cu vârsta, psoriazisului, artritei, osteoartritei, artritei reumatoide, invaziei pannus a membranei sinoviale în artrită, sclerozei multiple, miasteniei gravis, diabetului zaharat, bolii vasculare diabetice, retinopatiei de prematuritate, hemangiomului infantil, cancerului pulmonar nonmicrocelular, cancerului la vezică, cancerului la cap și gât, cancerului la prostată, cancerului la sân, cancerului ovarian, cancerului gastric, cancerului pancreatic, psoriazisului, fibrozei, aterosclerozei, stenozei recurente, bolii autoimune, alergiei, bolii respiratorii, astmului, respingerii transplantului, inflamației, trombozei, proliferării conductei retinale, bolii inflamatorie intestinală, bolii Crohn, colitei ulcerative, bolii de oase, grefei sau respingerii transplantului de măduvă osoasă, lupusului, pancreatitei cronice, cașexiei, șocului septic, fibrozei și a diferitelor boli și tulburări ale pielii, bolilor sistemului nervos central, bolilor neurodegenerative, bolii Alzheimer, bolii Parkinson, tulburărilor sau simptomelor asociate cu deteriorarea nervilor după o leziune a creierului sau a măduvei spinării și metamorfoze ale exonilor, cancerului acut sau cronic, bolii oculare, infecției virale, bolii de inimă, bolii pulmonare sau bolii renale, și bronșitei. Compoziția farmaceutică din prezenta divulgare poate fi utilizată pentru prevenirea sau tratamentul cancerului preferabil acut sau cronic, mai preferabil a cancerului pulmonar, cel mai preferabil a cancerului pulmonar nonmicrocelular sau a cancerului pulmonar nonmicrocelular metastatic cerebral, dar nu este limitată la acestea.

20 În continuare în acest document, prezenta divulgare va fi descrisă mai detaliat prin intermediul Exemplelor și a Exemplelor de test.

25 În următoarele Exemple și Exemple de test, „Lazertinib” se referă la N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-fenil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamidă, și „mesilatul de Lazertinib” se referă la sarea acidului mesilic de N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-fenil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamidă.

#### 40 **Exemplul de referință 1: Preparare de mesilat de Lazertinib**

45 Un compus preparat în aceeași manieră ca metoda divulgată în WO 2016/060443, adică, N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-fenil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamidă (Lazertinib) (1,100,0 g, 1,983,2 mmol), acetonă (4,4 L), și apă purificată (1,1 L) a fost pus într-un reactor și încălzit de la 45 până la 55°C sub agitare. Acidul metan sulfonic (186,8 g, 1,943,6 mmol) a fost diluat în apă purificată (0,55 L) și apoi soluția rezultată a fost adăugată la acesta în timp ce s-a menținut o temperatură de 45°C sau mai ridicată. Amestecul rezultat a fost agitat timp de 30 minute sau mai mult pentru a prepara un amestec conținând sare de acid mesilic de N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-fenil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamidă.

50 Apoi, pentru a cristaliza compusul mesilat în amestec, s-a adăugat acetonă (8,8 L) la aceasta, în timp ce s-a menținut o temperatură de la 40 până la 50°C. Amestecul rezultat a fost agitat timp de 30 minute sau mai mult, răcit de la 0 până la 5°C, și apoi agitat timp de 3 ore sau mai mult. Amestecul de reacție este filtrat sub presiune redusă, turta umedă a fost spălată cu acetonă (5,5 L), și apoi solidul rezultat a fost uscat la 55°C în vid pentru a obține 1,095,8 g de mesilat de Lazertinib (randament: 84,9%).

Rezultatele măsurării mesilatului de Lazertinib obținut prin <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) sunt după cum urmează.

<sup>1</sup>H-RMN(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,79(s, 1H), 9,35(s, 1H), 9,21(s, 1H), 8,78(s, 1H), 8,59(d, 1H), 8,33(s, 1H), 7,77(d, 2H), 7,55(m, 3H), 7,34(d, 1H), 6,94(s, 1H), 6,71-6,76(q, 1H), 6,28-6,31(d, 1H), 5,81-5,83(d, 1H), 4,48(s, 2H), 3,90(s, 3H), 3,81-3,83(t, 4H), 2,86-2,88(t, 4H), 2,66(s, 6H), 2,35(s, 3H).

Ca rezultat al măsurării PXRd a mesilatului de Lazertinib obținut, a fost prezentat un tipar PXRd cu maxime la 5,614, 12,394, 14,086, 17,143, 18,020, 19,104, 21,585, 22,131, și 22,487 °2θ ± 0,2°2θ (FIG. 1). Spectrul PXRd a fost măsurat utilizând avansul Bruker D8 (sursa de raze X: CuKα, tensiune tub: 40 kV / curent tub: 40 mA, fantă emisie: 0,3, și fantă dispersie: 0,3).

Ca rezultat al măsurării mesilatului de Lazertinib obținut prin DSC, s-a arătat un maxim endotermic la aproximativ 217°C într-un grafic DSC (FIG. 2). DSC a fost măsurat utilizând Mettler Toledo DSC 1 STAR (recipient pentru mostră: tavă etanșată din aluminiu, 99% condiții de azot, și a crescut cu până la 10°C pe minut de la 30°C până la 300°C).

## Exemplul de referință 2: Evaluarea proprietății și test farmacocinetic al mesilatului de Lazertinib

### (1) Test de solubilitate

Solubilitatea în conformitate cu pH-ul și solubilitatea în suc gastric artificial, fluid intestinal artificial, apă și etanol au fost comparate una cu cealaltă în raport cu mesilatul de Lazertinib și baza liberă de Lazertinib.

120 mg de mesilat de Lazertinib (100 mg ca Lazertinib) preparate în Exemplul de referință 1 au fost adăugate la 5 mL dintr-o soluție tampon având fiecare pH divulgat în următorul Tabel 1, suc gastric artificial, fluid intestinal artificial, apă, sau etanol și apoi agitate în condiții de 37°C, baie cu apă, și 50 rpm timp de 12 ore. În plus, 100 mg de bază liberă de Lazertinib (preparate în aceeași manieră ca metoda descrisă în WO 2016/060443) au fost testate sub aceleași condiții. După 12 ore de agitare, concentrația de Lazertinib dizolvat a fost măsurată și solubilitatea a fost comparată. Rezultatele au fost prezentate în Tabelul 1 de mai jos.

[Tabelul 1]

	Solubilitate (mg/mL)										
	pH 1,2	pH 2,0	pH 3,0	pH 4,0	pH 5,0	pH 6,0	pH 7,0	Suc gastric artificial (FaSSGF)	Fluid intestinal artificial (FaSSIF)	Apă	Etanol
Bază liberă de Lazertinib	4,4	3,7	1,9	1,0	0,01	0,003	0,001	1,5	0,027	0,001	0,599
Mesilat de Lazertinib	14,9	14,1	17,9	20,9	18,4	1,2	0,018	10,1	0,68	21,6	17,3

Cum s-a ilustrat în Tabelul 1, mesilatul de Lazertinib a avut solubilitate în apă de 20.000 de ori mai ridicată decât cea a bazei libere de Lazertinib, solubilitate în suc gastric artificial (FaSSGF) de aproximativ 10 ori mai ridicată decât cea a bazei libere de Lazertinib, și solubilitate în fluidul intestinal artificial (FaSSIF) de aproximativ 25 de ori mai ridicată decât cea a bazei libere de Lazertinib.

### (2) Test de stabilitate

Un test de stabilitate pentru mesilatul de Lazertinib a fost efectuat sub condiții de stres și condiții accelerate, și fiecare condiție a fost așa cum se arată în Tabelul 2 de mai jos.

[Tabelul 2]

Clasificare	Condiție de stres	Condiție accelerată
Temperatură	60±2°C	40±2°C
Umiditate	75±5% (umiditate relativă)	75±5% (umiditate relativă)
Recipient	Fiolă din sticlă de 10 mL și capac din cauciuc	Sac dublu de polietilenă, sticlă de polietilenă de densitate ridicată (HDPE)
Moment de prelevare a unei mostre	La start, după 2 săptămâni, și după 4 săptămâni	La start, după 1 lună, după 3 luni, și după 6 luni

### (2-1) Test de stabilitate sub condiții de stres

Stabilitatea pentru mesilatul de Lazertinib a fost testată sub condițiile de stres descrise în Tabelul 2 de mai sus, și rezultatele au fost ilustrate în FIG. 3 și Tabelele 3 și 4 de mai jos. Condițiile de măsurare pentru PXRD și DSC sunt aceleași cum s-a descris în Exemplul de referință 1.

[Tabelul 3]

Tipar PXRD			Debut DSC (°C)			Aspect (culoare)		
Start	2 săptămâni	4 săptămâni	Start	2 săptămâni	4 săptămâni	Start	2 săptămâni	4 săptămâni
-	Același tipar	Același tipar	214	214	214	Alb	Alb	Alb

5

În plus, rezultatele măsurate ale cromatografiei de lichide de înaltă performanță (HPLC) au fost prezentate în Tabelul 4 de mai jos, și condițiile de măsurare au fost după cum urmează. Tampon fază mobilă: 250 mM de acetat de amoniu în apă (Fază mobilă A: tampon/apă/acetonitril, Fază mobilă B: acetonitril, coloană: Xbridge BEH C18 XP)

10

[Tabelul 4]

Puritate (%)				Conținut (%)				Conținut apă (%)			
Start	2 săptămâni	4 săptămâni	Variație	Start	2 săptămâni	4 săptămâni	Variație	Start	2 săptămâni	4 săptămâni	Variație
99,2	99,3	99,3	+0,1	98,8	97,7	98,9	+0,1	2,48	2,71	2,70	+0,22

### (2-2) Test de stabilitate sub condiții accelerate

Stabilitatea pentru mesilatul de Lazertinib a fost testată sub condițiile accelerate descrise în Tabelul 2 de mai sus, și rezultatele au fost ilustrate în FIG. 4 și Tabelele 5 și 6 de mai jos. Condițiile de măsurare pentru PXRD și DSC sunt aceleași cum s-a descris în Exemplul 1.

15

[Tabelul 5]

Tipar PXRD				Debut DSC (°C)				Aspect (culoare)			
Start	1 lună	3 luni	6 luni	Start	1 lună	3 luni	6 luni	Start	1 lună	3 luni	6 luni
-	Același tipar	Același tipar	Același tipar	214	214	214	214	Alb	Alb	Alb	Alb

În plus, rezultatele măsurate ale cromatografiei de lichide de înaltă performanță (HPLC) au fost prezentate în Tabelul 6 de mai jos, și condițiile de măsurare au fost aceleași cum s-a divulgat în (2-2).

20

[Tabelul 6]

Puritate (%)					Conținut (%)					Conținut apă (%)				
Start	1 lună	3 luni	6 luni	Variație	Start	1 lună	3 luni	6 luni	Variație	Start	1 lună	3 luni	6 luni	Variație
99,2	99,3	99,3	99,3	+0,1	98,8	98,9	98,9	99,1	+0,3	2,48	2,73	3,19	3,01	+0,53

Din rezultatele testului de stabilitate, mesilatul de Lazertinib a prezentat o ușoară modificare a purității și a conținutului de apă între punctul inițial și la momentul final al testului de stabilitate, nu a prezentat nici o modificare în tiparul PXRD, și nu a prezentat nici o modificare în aspectul observat prin culoare, și astfel stabilitatea acestuia a fost excelentă.

25

### (3) Test farmacocinetic comparativ pentru mesilatul de Lazertinib și baza liberă de Lazertinib la șobolanii normali și șobolanii tratați cu esomeprazol

Față de mesilatul de Lazertinib și baza liberă de Lazertinib, farmacocineticile au fost comparate una cu cealaltă la șobolanii normali și la șobolanii tratați cu esomeprazol care a fost un inhibitor al pompei de protoni, respectiv. Specific, la șobolanii normali și la șobolanii tratați cu esomeprazol, concentrațiile sanguine maxime ( $C_{max}$ ) și ariile de sub curba concentrației sanguine ( $AUC_{last}$ ) au fost comparate între ele, respectiv, pentru a evalua absorbția medicamentelor la animale.

30

Pentru a efectua testul farmacocinetic comparativ, aproximativ 250 g de șobolani masculi (șobolani SD) în vârstă de 8 săptămâni au fost selectați ca animale de test, și mesilatul de Lazertinib și baza liberă de Lazertinib au fost suspendate în 0,5% metil celuloză, și apoi administrate oral șobolanilor normali într-o doză de 30 mg/5 mL/kg.

35

În plus, esomeprazolul (esomeprazol dihidrat de magneziu, fabricat de Sigma-Aldrich) a fost administrat intravenos la aproximativ 250 g de șobolani masculi cu vârsta de 8 săptămâni într-o doză de 5 mg/2 mL/kg timp de 3 zile, și apoi mesilatul de Lazertinib și baza liberă de Lazertinib au fost administrate oral în aceeași doză (30 mg/5 mL/kg) ca doza administrată șobolanilor normali. Rezultatele (concentrația sanguină maximă și aria de sub curba concentrației sanguine) testului farmacocinetic comparativ obținute din acestea au fost prezentate în Tabelul 7 și FIGURILE 5 și 6.

[Tabelul 7]

Parametru farmacocinetic	Șobolan normal		Șobolan tratat cu esomeprazol	
	Mesilat de Lazertinib	Bază liberă de Lazertinib	Mesilat de Lazertinib	Bază liberă de Lazertinib
Concentrație sanguină maximă ( $C_{max}$ , ng/mL)	815,6	725,7	427,5	223,0
Aria de sub curba concentrației sanguine ( $AUC_{ultim}$ , ng.ore/mL)	8139,0	7293,6	5210,9	2636,7

Așa cum se arată în rezultatele de mai sus, în cazul bazei libere de Lazertinib, concentrația sanguină maximă și aria de sub curba concentrației sanguine au fost observate cu 11,0% și 10,4% mai scăzute decât la mesilatul de Lazertinib la șobolanii normali, respectiv, și concentrația sanguină maximă și aria de sub curba concentrației sanguine au fost observate cu 47,8% și 49,4% mai scăzute decât la mesilatul de Lazertinib la șobolanii tratați cu esomeprazol, respectiv. Adică, se poate observa că baza liberă de Lazertinib are o expunere corporală mai scăzută decât mesilatul de Lazertinib.

În plus, la șobolanii tratați cu esomeprazol, în cazul mesilatului de Lazertinib, concentrația sanguină maximă și aria de sub curba concentrației sanguine au fost reduse cu 47,6% și 36,0%, comparativ cu șobolanii normali, respectiv. Totuși, în cazul bazei libere de Lazertinib, concentrația sanguină maximă și aria de sub curba concentrației sanguine au fost reduse cu 69,3% și 63,8%, comparativ cu șobolanii normali, respectiv. Din aceste rezultate, se poate observa că mesilatul de Lazertinib prezintă o modificare mai mică în farmacocinetici în conformitate cu administrarea de esomeprazol decât baza liberă de Lazertinib, menținând prin urmare o concentrație sanguină ridicată la șobolani.

#### (4) Test farmacocinetic pentru mesilatul de Lazertinib și baza liberă de Lazertinib la câinii beagle

Pentru a efectua un test farmacocinetic comparativ, aproximativ 10 kg de câini Beagle masculi cu vârste de la 15 până la 17 luni au fost selectați ca animale de test, și mesilatul de Lazertinib și baza liberă de Lazertinib au fost suspendate în 0,5% metil celuloză, și apoi administrate oral câinilor beagle într-o doză de 5 mg/2 mL/kg. Rezultatele (concentrația sanguină maximă și aria de sub curba concentrației sanguine) testului farmacocinetic comparativ obținut din acestea au fost prezentate în Tabelul 8 și FIG. 7.

[Tabelul 8]

	Mesilat de Lazertinib	Bază liberă de Lazertinib
Concentrația sanguină maximă ( $C_{max}$ , ng/mL)	134,7	80,7
Aria de sub curba concentrației sanguine ( $AUC_{ultim}$ , ng.ore/mL)	811,5	379,1

Așa cum se arată în rezultatele de mai sus, ca rezultat testat pentru câinii beagle, s-a observat că baza liberă de Lazertinib a prezentat concentrația sanguină maximă și aria de sub curba concentrației sanguine care au fost cu 40,1% și 50,4% mai scăzute decât la mesilatul de Lazertinib, respectiv. Din aceste rezultate, se poate observa că mesilatul de Lazertinib menține o concentrație sanguină mai ridicată decât baza liberă de Lazertinib la câinii beagle.

Ca atare, mesilatul de Lazertinib este excelent ca solubilitate și biodisponibilitate, în comparație cu baza liberă de Lazertinib. Mesilatul de Lazertinib are stabilitate, solubilitate și biodisponibilitate îmbunătățite, și este excelent în ceea ce privește puritatea sa ridicată.

#### Exemplele 1 până la 8. Prepararea tabletei

În conformitate cu ingredientele și conținuturile din Tabelul 9 de mai jos, a fost preparată o tabletă conținând mesilat de Lazertinib. Conținutul din Tabelul 9 reprezintă mg pe tabletă unitară. Specific, un ingredient activ, un aditiv, și un agent de dezintegrare au fost amestecate utilizând un

blender, și apoi au fost amestecate suplimentar cu un lubrifiant. Amestecul rezultat a fost comprimat utilizând o mașină pentru presat tablete (XP1 de la Corsch Corporation) pentru a prepara o tabletă.

[Tabelul 9]

Ingredient		Exemple (mg/tabletă)							
		1	2	3	4	5	6	7	8
Ingredient activ	Mesilat de Lazertinib (ca Lazertinib)	11,73 (10,00)	11,73 (10,00)	23,47 (20,00)	23,47 (20,00)	46,93 (40,00)	46,93 (40,00)	93,86 (80,00)	93,86 (80,00)
Aditiv	Celuloză microcristalină	65,27	42,55	67,53	35,38	65,07	32,52	67,14	33,29
	D-manitol	65,00	87,72	66,00	98,15	65,00	97,55	66,00	99,85
Agent de dezintegrare	croscarmeloză de sodiu	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00
lubrifiant	stearat de magneziu	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Masă totală		150,00	150,00	165,00	165,00	185,00	185,00	235,00	235,00

#### 5 Exemple 9 până la 13. Prepararea tabletei

În conformitate cu ingredientele și conținuturile din Tabelul 10 de mai jos, a fost preparată o tabletă conținând mesilat de Lazertinib. Conținutul din Tabelul 10 reprezintă mg pe tabletă unitară. Specific, un ingredient activ, un aditiv, și un agent de dezintegrare au fost amestecate utilizând un blender, și apoi au fost amestecate suplimentar cu un lubrifiant. Amestecul rezultat a fost comprimat utilizând o mașină pentru presat tablete (XP1 de la Corsch Corporation) pentru a prepara o tabletă.

10

[Tabelul 10]

Ingredient		Exemple (mg/tabletă)				
		9	10	11	12	13
Ingredient activ	Mesilat de Lazertinib (ca Lazertinib)	117,33 (100,00)	140,79 (120,00)	187,72 (160,00)	281,58 (240,00)	375,44 (320,00)
Aditiv	Celuloză microcristalină	67,67	100,71	134,28	201,42	268,56
	D-manitol	67,00	99,00	132,00	198,00	264,00
Agent de dezintegrare	croscarmeloză de sodiu	6,00	9,00	12,00	18,00	24,00
Lubrifiant	stearat de magneziu	2,00	3,00	4,00	6,00	8,00
Masă totală		260,00	352,50	470,00	705,00	940,00

#### Exemplele comparative 1 până la 6. Prepararea tabletei

În conformitate cu ingredientele și conținuturile din Tabelul 11 de mai jos, a fost preparată o tabletă conținând mesilat de Lazertinib. Conținutul din Tabelul 11 reprezintă mg pe tabletă unitară. Specific, un ingredient activ, un aditiv, și un agent de dezintegrare au fost amestecate utilizând un blender, și apoi au fost amestecate suplimentar cu un lubrifiant. Amestecul rezultat a fost comprimat utilizând o mașină pentru presat tablete (XP1 de la Corsch Corporation) pentru a prepara o tabletă.

15

[Tabelul 11]

Ingredient		Exemple comparative (mg/tabletă)					
		1	2	3	4	5	6
Ingredient activ	Mesilat de Lazertinib (ca Lazertinib)	46,93 (40,00)	93,86 (80,00)	11,73 (10,00)	11,73 (10,00)	93,86 (80,00)	93,86 (80,00)
Aditiv	Celuloză microcristalină	35,07	36,14	-	-	-	-

Ingredient		Exemple comparative (mg/tabletă)					
		1	2	3	4	5	6
	lactoză hidrat	95,00	97,00	-	-	-	-
	Celuloză microcristalină	-	-	98,00	-	67,14	67,14
	D-manitol	-	-	32,27	-	66,00	66,00
	Microșelac*	-	-	-	130,27	-	-
Agent de dezintegrare	de croscarmeloză de sodiu	6,00	6,00	6,00	6,00	-	-
	Crospovidonă	-	-	-	-	6,00	-
	amidon-glicolat de sodiu	-	-	-	-	-	6,00
Lubrifiant	stearat de magneziu	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Masă totală		185,00	235,00	150,00	150,00	235,00	235,00

\* Microșelac: Aditiv constând din 73 până la 77% lactoză hidrat și 23 până la 27% celuloză microcristalină

#### Exemplul de test 1. Test de compatibilitate cu mesilatul de Lazertinib și /lubrifiant/agent reologic

Un amestec (Amestec A) de 1.000 mg de mesilat de Lazertinib și 1.000 mg de stearat de magneziu, un amestec (Amestec B) de 1.000 mg de mesilat de Lazertinib și 1.000 mg de fumarat stearil de sodiu, și un amestec (Amestec C) de 1.000 mg de mesilat de Lazertinib și 1.000 mg de dioxid de siliciu coloidal (adică, Aerosil 200) au fost comprimate prin aplicarea presiunii de 1 kN, respectiv, pentru a prepara un material de comprimare. Au fost măsurate conținuturile de impuritate necunoscută maximă și de impuritate totală din amestec înainte de comprimare și respectiv conținuturile de impuritate necunoscută maximă și de impuritate totală din materialul de comprimare obținut. Și de asemenea, materialul de comprimare obținut a fost pus într-o sticlă din sticlă făcută din HDPE și depozitat sub condiții severe ( $60\pm 2^{\circ}\text{C}$ ,  $75\pm 5\%$  RH) timp de 1 săptămână, și apoi au fost măsurate conținuturile de impuritate necunoscută maximă și de impuritate totală. Conținutul de impuritate a fost analizat prin cromatografie de lichide ultraperformante (UPLC) în următoarele condiții.

#### <Condiții ULPC>

- Coloană: ACQUITY UPLC(R) HSS T3, 1,8 dimensiunea particulei,  $2,1 \times 100$  mm
  - Fază mobilă A: Tampon/Acetonitril = 95/5 (v/v %)
  - Fază mobilă B: Tampon/Acetonitril = 5/95 (v/v %)
  - \* Tampon: 20 mM bicarbonat de amoniu (ajustat la pH 7,0 utilizând acid formic)
  - Debit: 0,4 mL/min
  - Temperatura coloanei:  $40^{\circ}\text{C}$
  - Lungime de undă: 285 nm
- Ca atare, rezultatele efectuării testului de compatibilitate sunt prezentate în Tabelul 12 de mai jos.

25 [Tabelul 12]

	Impuritate necunoscută maximă (%)			Impuritate totală (%)		
	Inițială		1 săptămână	Inițială		1 săptămână
	Înainte de comprimare	După comprimare		Înainte de comprimare	După comprimare	
Amestec A	0,14	0,13	0,13	0,4	0,5	0,4
Amestec B	0,14	0,30	0,29	0,4	0,8	0,7
Amestec C	0,13	0,14	0,19	0,4	0,5	0,5

După cum s-a văzut din rezultatele de mai sus din Tabelul 12, în amestecul de mesilat de Lazertinib și stearat de magneziu, nu s-a observat nici o creștere semnificativă a cantității de impuritate nici înainte și nici după comprimare și în timpul depozitării timp de 1 săptămână sub condiții severe. Totuși, în amestecul de mesilat de Lazertinib și fumarat stearil de sodiu, o creștere semnificativă a cantității de impuritate a fost arătată în procesul de comprimare. În plus, în amestecul de mesilat de Lazertinib și dioxid de siliciu coloidal, s-a arătat o creștere semnificativă a cantității de impuritate timp de 1 săptămână sub condiții severe. Corespunzător, se poate observa că stearatul de magneziu are în special o excelentă compatibilitate, în raport cu mesilatul de Lazertinib.

#### 10 **Exemplul de test 2. Test de dizolvare (1) a tabletei**

Un test de dizolvare a fost efectuat în conformitate cu următoarele condiții în raport cu tabletele din Exemplul 5 și Exemplul comparativ 1, și fiecare mostră a fost analizată cu HPLC.

##### **<Condițiile testului de dizolvare>**

15 Soluția testului de dizolvare:

- 1) soluție cu pH 1,2 - prima soluție a testului de dezintegrare al Farmacopeei coreene
- 2) soluție cu pH 4,0 – soluție tampon acetat (amestec de 0,05 mol/L soluție de acid acetic și 0,05 mol/L soluție de acetat de sodiu (41:9, v/v), și ajustată la pH 4,0)

Cantitatea soluției testului de dizolvare: 900 mL

20 Temperatura soluției testului de dizolvare: 37±0,5°C

Metoda testului de dizolvare: A doua metodă a testului de dizolvare a Farmacopeei coreene (50 rpm)

Moment de prelevare a mostrei:

- 1) soluție cu pH 1,2 - 5 minute, 10 minute, 15 minute, 30 minute
- 2) soluție cu pH 4,0 - 5 minute, 10 minute, 15 minute, 30 minute, 45 minute, 60 minute

#### 25 **<Condiții HPLC>**

- Coloană: Luna C18 (2), dimensiunea particulei 5 μm, 4,6 × 50 mm
- Fază mobilă: Tampon/Acetonitril = 40/60 (v/v %)
- \* Tampon: 20 mM bicarbonat de amoniu (ajustat la pH 7,2 utilizând acid formic)

30 • Debit: 2,0 mL/min

• Temperatura coloanei: 50°C

• Lungime de undă: 298 nm

Rezultatele testelor de dizolvare efectuate ca mai sus sunt prezentate în FIGURILE 8 până la 9. În plus, un tipar de dizolvare mărit din FIG. 9 este prezentat în FIG. 10. Cum s-a ilustrat în FIGURILE 8 până la 10, tableta din Exemplul 5 nu a avut nici o diferență semnificativă între viteza de dizolvare la pH 1,2 care indică o stare înainte de masă și viteza de dizolvare la pH 4,0 care indică o stare după masă. Din contră, în tableta din Exemplul comparativ 1, viteza de dizolvare la pH 4,0 a fost semnificativ redusă, în comparație cu viteza de dizolvare la pH 1,2. Astfel, tableta din prezenta divulgare poate minimiza deviațiile în dizolvare în conformitate cu modificările în pH în conformitate cu alimentele sau medicamentele (de exemplu, antacide, etc.).

#### 40 **Exemplul de test 3. Test de dizolvare (2) a tabletei**

Un test de dizolvare a fost efectuat în conformitate cu următoarele condiții în raport cu tabletele din Exemplele 1 și 2 și Exemplul comparativ 3, și fiecare mostră a fost analizată cu HPLC. Condițiile de analiză HPLC sunt aceleași ca cele din Exemplul de test 2.

##### 45 **<Condiții ale testului de dizolvare>**

Soluția testului de dizolvare: soluție cu pH 4,0 – soluție tampon acetat (amestec de 0,05 mol/L soluție de acid acetic și 0,05 mol/L soluție de acetat de sodiu (41:9, v/v), și ajustată la pH 4,0)

Cantitatea soluției testului de dizolvare: 900 mL

Temperatura soluției testului de dizolvare: 37±0,5°C

50 Metoda testului de dizolvare: A doua metodă a testului de dizolvare a Farmacopeei coreene (50 rpm)

Moment de prelevare a mostrei: 5 minute, 10 minute, 15 minute, 30 minute, 45 minute, 60 minute

Rezultatele testelor de dizolvare efectuate ca mai sus sunt prezentate în FIG. 11. Cum s-a ilustrat în FIG. 11, în cazul utilizării unei cantități mai mari (aproximativ de 3 ori) de celuloză microcristalină decât manitol, viteza de dizolvare la pH 4,0 a fost semnificativ redusă. Din contră, se poate observa că tableta din prezenta divulgare prezintă o rată de dizolvare uniformă.

#### 55 **Exemplul de test 4. Test de dizolvare (3) a tabletei**

Un test de dizolvare a fost efectuat în conformitate cu următoarele condiții în raport cu tabletele din Exemplul 7 și Exemplele comparative 5 și 6, și fiecare mostră a fost analizată cu HPLC. Condițiile de analiză HPLC sunt aceleași ca cele din Exemplul de test 2.

**<Condiții ale testului de dizolvare>**

Soluție a testului de dizolvare:

1) Fază acidă - 0,1N soluție de acid clorhidric 750 mL

5 2) Fază tampon - 1) fază acidă 750 mL + 0,2 M soluție de trifosfat de sodiu 250mL

Temperatura soluției testului de dizolvare:  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$

Metoda testului de dizolvare: A doua metodă a testului de dizolvare a Farmacopeei coreene (50 rpm)

(După efectuarea unui test de dizolvare timp de 30 minute în soluție de dizolvare (750 mL) dintr-o fază acidă, u fost adăugați 250 mL dintr-o soluție 0,2 M de trifosfat de sodiu pentru a deveni o soluție de  
10 dizolvare (1.000 mL) a fazei tampon, și apoi au fost efectuate suplimentar teste de dizolvare timp de 60 de minute).

Moment de prelevare a mostrei:

1) Fază acidă - 5 minute, 10 minute, 15 minute, 30 minute

2) Fază tampon - 5 minute, 10 minute, 15 minute, 30 minute, 45 minute, 60 minute

15 Rezultatele testelor de dizolvare efectuate ca mai sus sunt prezentate în FIG. 12. Din rezultatele din FIG. 12, se poate observa că în tableta obținută utilizând croscarmeloză de sodiu ca agent de dezintegrare, precipitarea unui medicament în faza tampon este cea mai întârziată.

**Exemplul de test 5. Test de stabilitate**

20 Tabletele din Exemplul 1 și Exemplul comparativ 4 au fost puse într-un sac de aluminiu și depozitate timp de 2 săptămâni sub condiții severe ( $60 \pm 2^\circ\text{C}$ ,  $75 \pm 5\% \text{ RH}$ ), și apoi au fost măsurate conținuturile de impuritate necunoscută maximă și respectiv de impuritate totală. Conținutul de impuritate a fost analizat prin cromatografie de lichide ultraperformante (UPLC). Condițiile de analiză UPLC sunt aceleași ca cele din Exemplul de test 1.

Ca atare, rezultatele efectuării testului de stabilitate sunt prezentate în Tabelul 13 de mai jos.

25 [Tabelul 13]

Mostră	Impuritate necunoscută maximă (%)			Impuritate totală (%)		
	Inițială	1 săptămână	2 săptămâni	Inițială	1 săptămână	2 săptămâni
Exemplul 1	0,01	0,04	0,05	0,4	0,3	0,4
Exemplul comparativ 4	0,01	0,10	0,10	0,4	0,4	0,4

Așa cum s-a văzut din rezultatele din Tabelul 13 de mai sus, în tableta obținută în conformitate cu prezenta divulgare, nu a fost observată o creștere semnificativă în impuritate. Totuși, în tableta din Exemplul comparativ 4, impuritatea necunoscută a crescut semnificativ.

**30 Exemplul de test 6. Test farmacocinetic**

Față de tabletele din Exemplul 7 și Exemplul comparativ 2, farmacocineticile la câinii beagle au fost comparate între ele, respectiv. Tabletele (compoziție conținând 80 mg ca YH25448) preparate în Exemplul 7 și Exemplul comparativ 2 au fost administrate oral unui câine beagle în prerepaus alimentar (în condiții de repaus alimentar) timp de 14 ore în ziua de dinaintea testului, și apoi a fost efectuat un test  
35 farmacocinetic.

Un profil al concentrației sanguine obținut prin efectuarea testului farmacocinetic ca mai sus este prezentat în FIG. 13. În plus, parametrii farmacocinetici obținuți din profilul de concentrație sanguină, care este, o concentrație sanguină maximă ( $C_{\text{max}}$ ) și o arie de sub curba concentrației sanguine ( $\text{AUC}_{\text{ultim}}$ ) sunt prezentați în Tabelul 14 de mai jos.

40 [Tabelul 14]

	Exemplul 7	Exemplul comparativ 2
Concentrația sanguină maximă ( $C_{\text{max}}$ , ng/ml)	2353,0	3426,0
Aria de sub curba concentrației sanguine ( $\text{AUC}_{\text{ultim}}$ , ng.ore/mL)	19657,8	17080,4

Conform cu rezultatele din Tabelul 14 și FIG. 13, se poate observa că tableta obținută în conformitate cu prezenta divulgare are o valoare AUC ridicată și o excelentă biodisponibilitate. În plus, concentrația sanguină maximă poate fi scăzută, fiind capabilă prin urmare să reducă riscul de toxicitate.

## (56) Referințe bibliografice citate în raportul de documentare:

- WO-A1-2017/176965
- Anonymous: "Study Record Versions History of Changes for Study: NCT03556436 Clinical Trial to Evaluate the Safety and Effects of Ethnicity and Food on Pharmacokinetics of YH25448", , 6 September 2018 (2018-09-06), pages 1-10, XP055930152, Retrieved from the Internet: URL:[https://clinicaltrials.gov/ct2/history/NCT03556436?V\\_2=View#StudyPageTop](https://clinicaltrials.gov/ct2/history/NCT03556436?V_2=View#StudyPageTop) [retrieved on 2022-06-10]
- WO-A1-2018/194356
- CN-A- 104 788 427
- US-A1- 2008 131 505
- US-A1- 2016 102 076
- US-B1- 6 517 871

## (57) Revendicări:

1. O compoziție farmaceutică pentru administrare orală cuprinzând: N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-fenil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamidă (Lazertinib) sau sarea sa acceptabilă farmaceutic ca un ingredient activ; și o combinație de celuloză microcristalină și manitol ca diluant.

2. Compoziția farmaceutică în conformitate cu revendicarea 1, în care un raport de masă dintre celuloza microcristalină și manitol este într-un interval de la 1:0,5 până la 1:3.

3. Compoziția farmaceutică în conformitate cu revendicarea 1, în care un raport de masă dintre celuloza microcristalină și manitol este într-un interval de la 1:0,9 până la 1:3.

4. Compoziția farmaceutică în conformitate cu revendicarea 1, în care un raport de masă dintre celuloza microcristalină și manitol este într-un interval de la 1:0,9 până la 1:1,5.

5. Compoziția farmaceutică în conformitate cu revendicarea 1, cuprinzând în plus: croscarmeloză de sodiu ca agent de dezintegrare.

6. Compoziția farmaceutică în conformitate cu revendicarea 5, în care croscarmeloză de sodiu există într-un interval de la 2 până la 5% din masă, față de masa totală a compoziției.

7. Compoziția farmaceutică în conformitate cu revendicarea 1, cuprinzând în plus: stearat de magneziu ca lubrifiant.

8. Compoziția farmaceutică în conformitate cu revendicarea 1, cuprinzând: N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-fenil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamidă sau sarea sa acceptabilă farmaceutic ca un ingredient activ; o combinație de celuloză microcristalină și manitol ca diluant; croscarmeloză de sodiu ca agent de dezintegrare; și stearat de magneziu ca lubrifiant.

9. Compoziția farmaceutică conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 8, în care ingredientul activ este mesilat de N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-fenil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamidă.

10. Compoziția farmaceutică în conformitate cu revendicarea 1, în care compoziția farmaceutică constă din 5 până la 54% din masa de mesilat de N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-fenil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamidă; 45 până la 87% din masa combinației de celuloză microcristalină și manitol; 0,5 până la 10% din masa de croscarmeloză de sodiu; și 0,4 până la 2% din masa de stearat de magneziu.

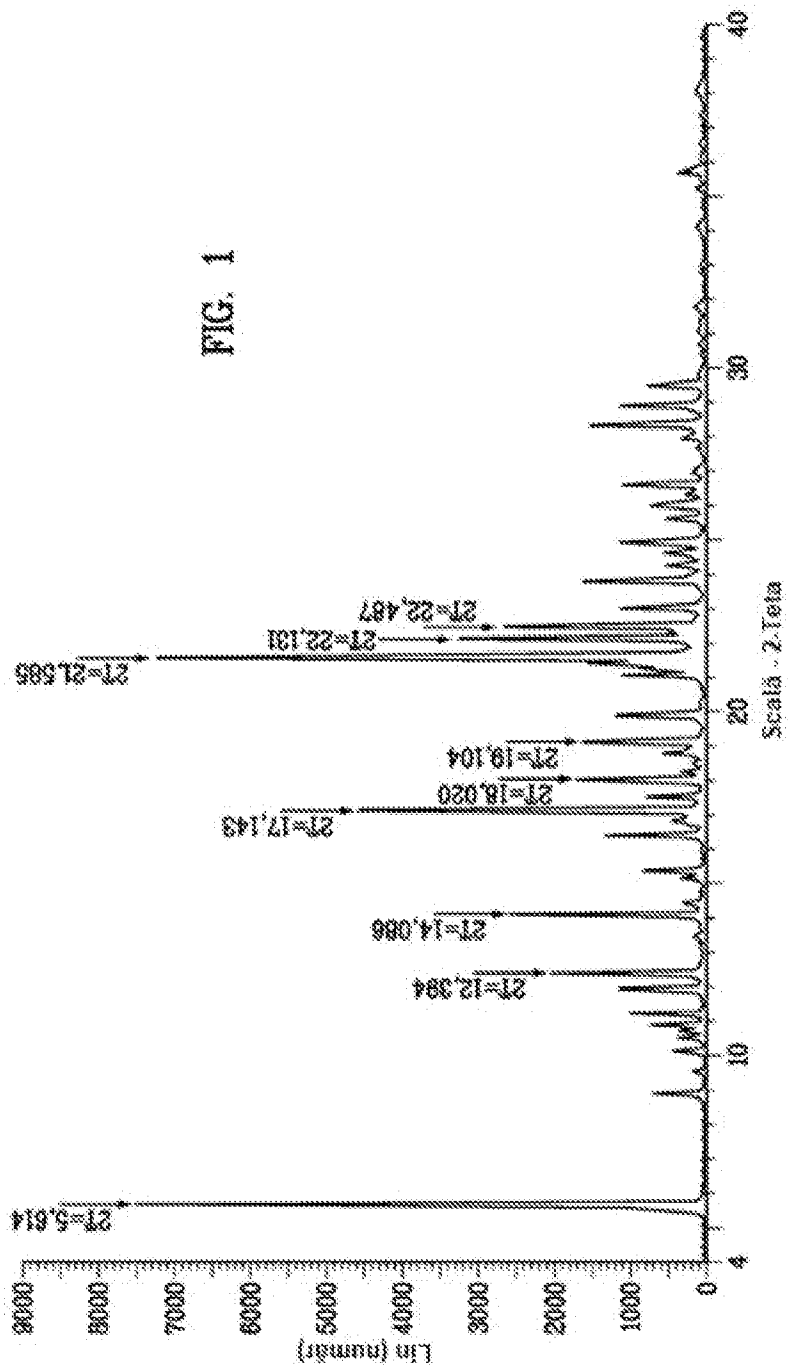
11. Compoziția farmaceutică în conformitate cu revendicarea 1, în care compoziția farmaceutică constă din 7 până la 46% din masa de mesilat de N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-fenil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamidă; 50 până la 87% din masa combinației de

celuloză microcristalină și manitol; 2 până la 5% din masa de croscarmeloză de sodiu; și 0,5 până la 1,5% din masa de stearat de magneziu.

**12.** Compoziția farmaceutică în conformitate cu revendicarea 9, în care mesilatul de N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-fenil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamidă este o formă cristalină având un tipar PXRD cu maxime la 5,614, 12,394, 14,086, 17,143, 18,020, 19,104, 21,585, 22,131, și  $22,487^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$ .

**13.** Compoziția farmaceutică în conformitate cu revendicarea 9, în care mesilatul de N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-fenil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamidă este o formă cristalină având o termogramă calorimetrică cu scanare diferențială (DSC) cu un maxim endotermic de la 210 până la 230°C.

**14.** Compoziția farmaceutică în conformitate cu revendicarea 13, în care mesilatul de N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-fenil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamidă este o formă cristalină având o termogramă calorimetrică cu scanare diferențială (DSC) cu un maxim endotermic la  $217 \pm 2^{\circ}\text{C}$ .



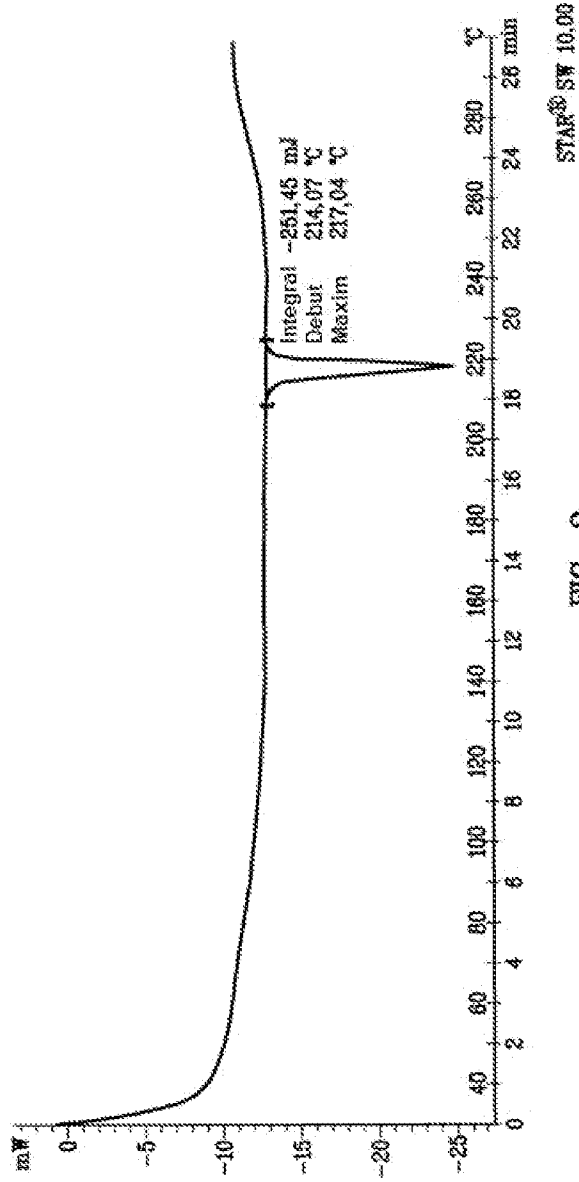


FIG. 2

FIG. 3

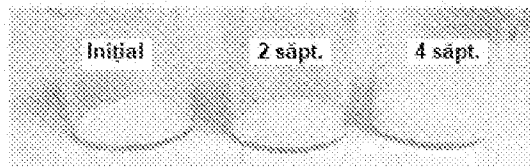


FIG. 4

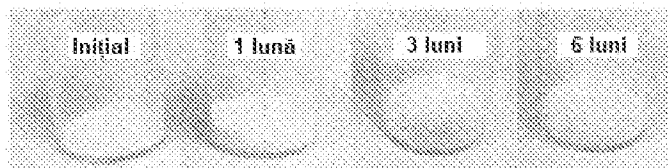


FIG. 5

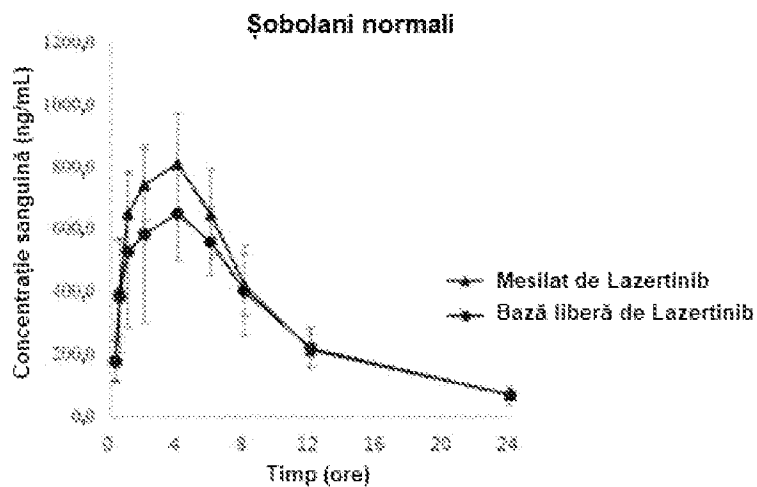


FIG. 6

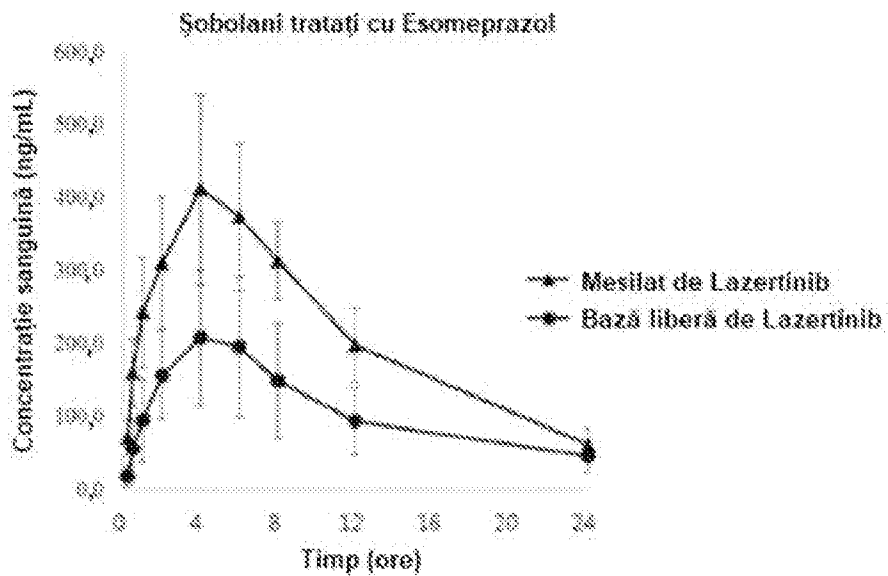


FIG. 7

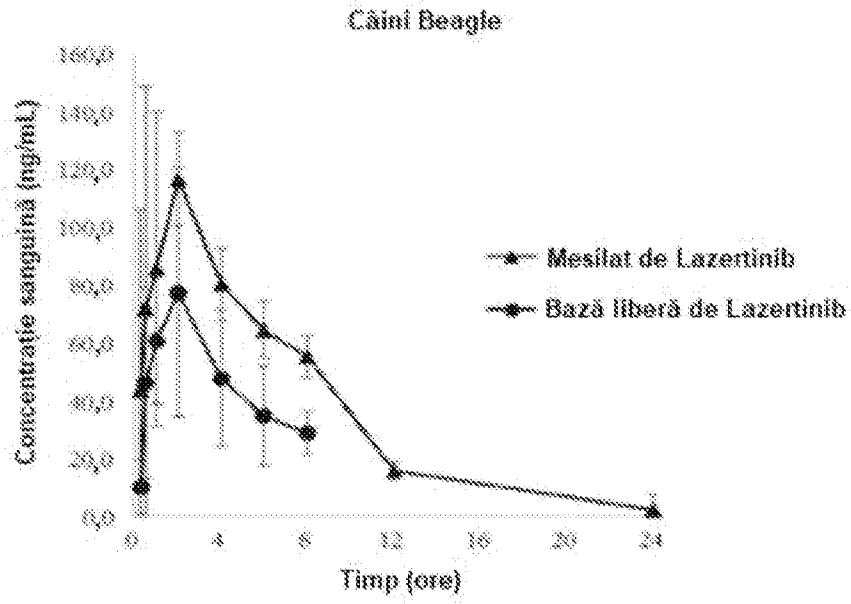


FIG. 8

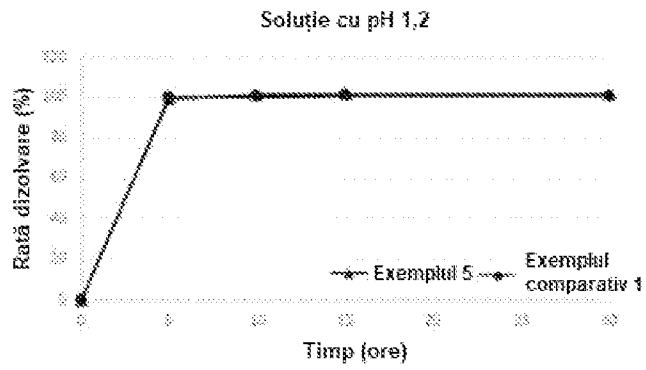


FIG. 9

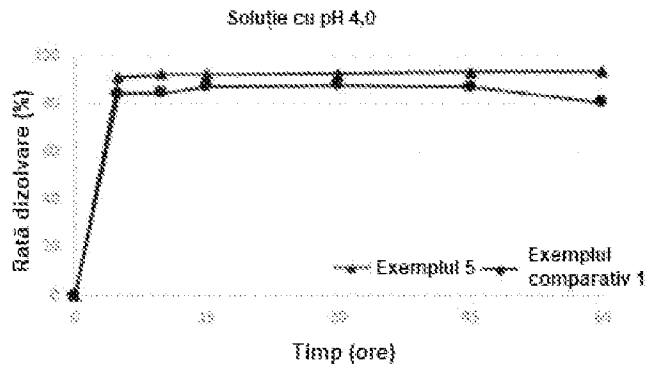


FIG. 10

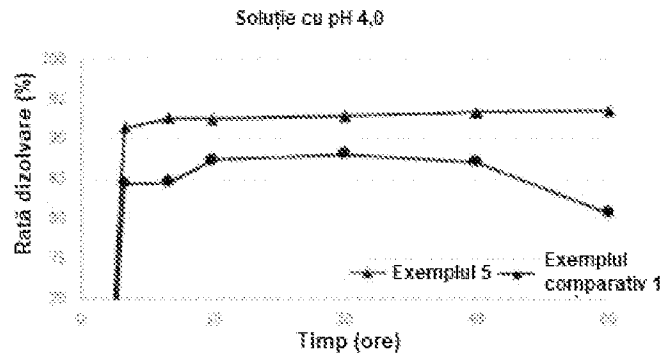


FIG. 11

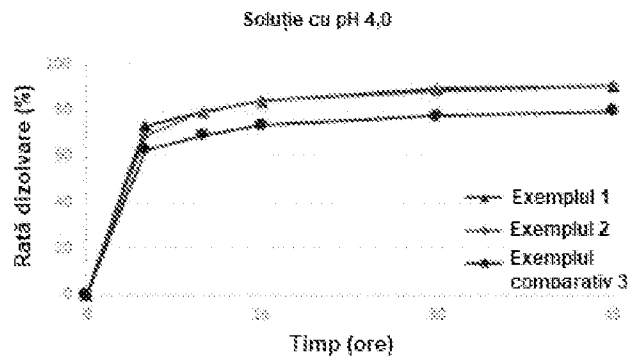


FIG. 12

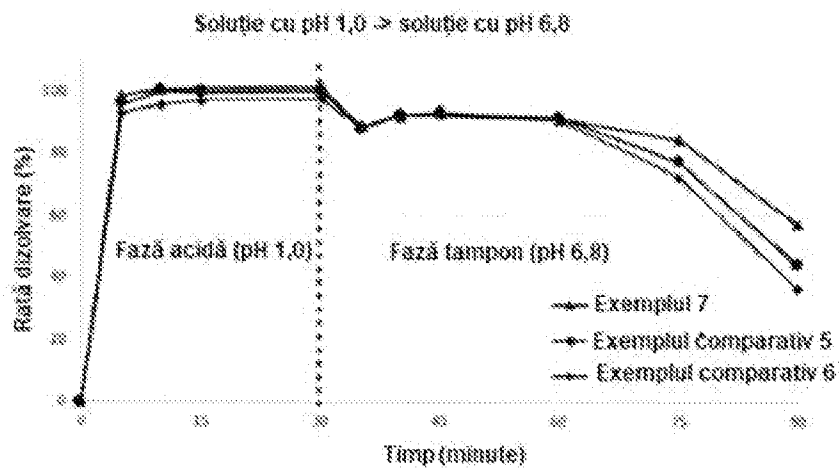


FIG. 13

