



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2017106795, 07.08.2015

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
07.08.2014 US 62/034,353(43) Дата публикации заявки: 07.09.2018 Бюл. №
25(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 07.03.2017(86) Заявка РСТ:
US 2015/044258 (07.08.2015)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2016/022942 (11.02.2016)

Адрес для переписки:

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

(71) Заявитель(и):

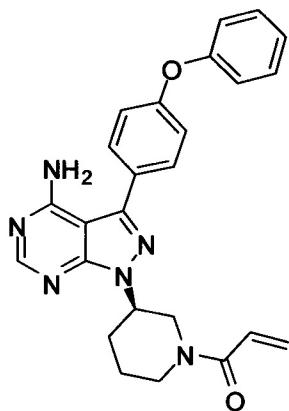
ФАРМАСАЙКЛИКС ЭлЭлСи (US)

(72) Автор(ы):

**ШУ Кассандра (US),
АЛТУРИ Хариша (US),
КУЕЛЬ Роберт (US),
ТАЙ Пёрл Шве-Чо (US),
МИНИКИС Райан Митчел (US),
ХУЛВАТ Джеймс Фрэнсис (US),
МАКВЕЙ Александр Якоб (US),
ЧОН Чин Ва (US)**(54) **НОВЫЕ СОСТАВЫ ИНГИБИТОРА ТИРОЗИНКИНАЗЫ БРУТОНА**

(57) Формула изобретения

1. Фармацевтическая композиция в виде твердой дисперсии, содержащая диспергированный твердый ибрутиниб, в которой ибрутиниб представляет собой соединение формулы (I),



(I).

2. Фармацевтическая композиция по п. 1, отличающаяся тем, что диспергированный твердый ибрутиниб представляет собой композицию высушенного методом

распылительной сушки ибрутиниба.

3. Фармацевтическая композиция по п. 2, отличающаяся тем, что высушенная методом распылительной сушки композиция ибрутиниба содержит ибрутиниб, диспергированный в одном или нескольких средствах, повышающих растворимость.

4. Фармацевтическая композиция по п. 3, отличающаяся тем, что средство, повышающее растворимость, представляет собой полимерную матрицу; и полимерная матрица содержит один или несколько полимеров.

5. Фармацевтическая композиция по п. 4, отличающаяся тем, что высушенная методом распылительной сушки композиция ибрутиниба содержит 1-90% масс./масс. ибрутиниба, диспергированного в полимерной матрице.

6. Фармацевтическая композиция по п. 4, отличающаяся тем, что полимер в полимерной матрице представляет собой линейный полимер, сшитый полимер, сополимер, привитой полимер; или любую их комбинацию.

7. Фармацевтическая композиция по п. 4, отличающаяся тем, что полимер имеет молекулярную массу в диапазоне от около 2000 до около 500000 дальтон, от около 100000 до около 200000 дальтон, от около 200000 до около 300000 дальтон, или от около 400000 до около 500000 дальтон.

8. Фармацевтическая композиция по п. 4, отличающаяся тем, что полимер в полимерной матрице выбран из гидроксипропилцеллюлозы, гидроксиметилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ), полимера метилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, карбоксиметилцеллюлозы натрия, карбоксиметилгидроксипропилцеллюлозы и/или карбоксиметилгидроксипропилцеллюлозы, акрилового полимера, или их смеси; или их смесей.

9. Фармацевтическая композиция по п. 4, отличающаяся тем, полимер в полимерной матрице представляет собой гидроксипропилцеллюлозы ацетат-сукцинат, гидроксипропилметилцеллюлозы фталат или целлюлозы ацетат-фталат.

10. Фармацевтическая композиция по п. 4, отличающаяся тем, что полимер в полимерной матрице представляет собой гидроксипропилцеллюлозу или гидроксипропилметилцеллюлозу.

11. Фармацевтическая композиция по п. 4, отличающаяся тем, что полимер в полимерной матрице представляет собой гидроксипропилметилцеллюлозы ацетат.

12. Фармацевтическая композиция по п. 4, отличающаяся тем, что полимер в полимерной матрице представляет собой гидроксипропилметилцеллюлозы ацетат-сукцинат (ГПМЦАС).

13. Состав твердой дисперсии, содержащий фармацевтическую композицию в виде твердой дисперсии по любому из пп. 1-12 и фармацевтически приемлемый эксципиент.

14. Состав твердой дисперсии по п. 13, отличающийся тем, что имеет форму таблетки или капсулы.

15. Состав твердой дисперсии по п. 13, отличающийся тем, что имеет форму порошка, сухого порошка или лиофилизированного порошка.

16. Состав твердой дисперсии по п. 13, отличающийся тем, что эксципиент находится в количестве от около 10 до около 50% масс./масс.

17. Состав твердой дисперсии по любому из пп. 13-16, отличающийся тем, что эксципиент выбран из разбавителей, диспергирующих агентов или поверхностно-активных веществ, или их комбинации.

18. Состав твердой дисперсии по п. 17, отличающийся тем, что эксципиент содержит лактозу, микрокристаллическую целлюлозу и кроскармелозу натрия.

19. Состав твердой дисперсии по п. 18, отличающийся тем, что эксципиент содержит: лактоза присутствует в количестве от около 5 до около 20%, от около 10 до около 20%, или от около 14 до около 19% масс./масс.;

микрористаллическая целлюлоза присутствует в количестве от около 20 до около 30%, от около 23 до около 28%, или от около 24 до около 26% масс./масс.; и кроскармелоза натрия присутствует в количестве от около 3 до около 9%, от около 4 до около 8%, от около 5 до около 7% масс./масс.

20. Состав твердой дисперсии по п. 13, отличающийся тем, что эксципиент дополнительно содержит одно или несколько веществ, способствующих скольжению.

21. Состав твердой дисперсии по п. 13, отличающийся тем, что эксципиент дополнительно содержит одно или несколько смазывающих веществ.

22. Состав твердой дисперсии по п. 21, отличающийся тем, что смазывающее вещество представляет собой стеарат магния; и стеарат магния присутствует в количестве от около 0,1 до около 0,5%, или от около 0,2 до около 0,3% масс./масс.

23. Состав твердой дисперсии по п. 13, отличающийся тем, что содержит:

а) от около 49 до около 51% масс./масс. высушенного методом распылительной сушки ибрутиниба с содержанием активного вещества 50%,

б) от около 16 до около 18% масс./масс. лактозы,

с) от около 24 до около 26% масс./масс. микрористаллической целлюлозы,

д) от около 5 до около 7% масс./масс. кроскармелозы натрия,

е) от около 0,8 до около 1,2% масс./масс. коллоидного диоксида кремния, и

ф) от около 0,2 до около 0,8% масс./масс. стеарата магния;

причем высушенный методом распылительной сушки ибрутиниб с содержанием активного вещества 50% представляет собой высушенную методом распылительной сушки композицию ибрутиниба, содержащую около 50% масс./масс. ибрутиниба, диспергированного в полимерной матрице; и полимер в полимерной матрице представляет собой гидроксипропилметилцеллюлозы ацетат-сукцинат (ГПМЦАС).

24. Состав твердой дисперсии по п. 13, отличающийся тем, что содержит:

а) от около 52 до около 54% масс./масс. высушенного методом распылительной сушки ибрутиниба с содержанием активного вещества 20%,

б) от около 13 до около 15% масс./масс. лактозы,

с) от около 24 до около 26% масс./масс. микрористаллической целлюлозы,

д) от около 5 до около 7% масс./масс. кроскармелозы натрия,

е) от около 0,8 до около 1,2% масс./масс. коллоидного диоксида кремния, и

ф) от около 0,4 до около 0,6% масс./масс. стеарата магния;

причем высушенный методом распылительной сушки ибрутиниб с содержанием активного вещества 20% представляет собой высушенную методом распылительной сушки композицию ибрутиниба, содержащую около 20% масс./масс. ибрутиниба, диспергированного в полимерной матрице; и полимер в полимерной матрице представляет собой гидроксипропилметилцеллюлозы ацетат-сукцинат (ГПМЦАС).

25. Состав твердой дисперсии по п. 13, отличающийся тем, что содержит:

а) от около 49 до около 51% масс./масс. высушенного методом распылительной сушки ибрутиниба с содержанием активного вещества 50%,

б) от около 16 до около 18% масс./масс. лактозы,

с) от около 24 до около 26% масс./масс. микрористаллической целлюлозы,

д) от около 5 до около 7% масс./масс. кроскармелозы натрия,

е) от около 0,8 до около 1,2% масс./масс. коллоидного диоксида кремния, и

ф) от около 0,2 до около 0,8% масс./масс. стеарата магния;

причем высушенный методом распылительной сушки ибрутиниб с содержанием активного вещества 50% представляет собой высушенную методом распылительной сушки композицию ибрутиниба, содержащую около 50% масс./масс. ибрутиниба, диспергированного в полимерной матрице; и полимер в полимерной матрице представляет собой привитой сополимер поливинилкапролактама-поливинилацетата-

полиэтиленгликоля (Soluplus®).

26. Состав твердой дисперсии, содержащий:

а) от около 30 до около 50% масс./масс. фармацевтической композиции в виде твердой дисперсии по любому из пп. 1-12,

б) от около 20 до около 25% масс./масс. смеси эксципиентов, содержащей микрокристаллическую целлюлозу, коллоидный диоксид кремния, крахмалгликолят и стеарилфумарат натрия,

с) от около 0,2 до около 0,8% масс./масс. стеарилфумарата натрия, и

д) от около 25 до около 35% масс./масс. кросповидона.

27. Состав твердой дисперсии, содержащий:

а) от около 45 до около 48% масс./масс. высушенного методом распылительной сушки ибрутиниба с содержанием активного вещества 33%,

б) от около 20 до около 25% масс./масс. смеси эксципиентов, содержащей микрокристаллическую целлюлозу, коллоидный диоксид кремния, крахмалгликолят натрия и стеарилфумарат натрия,

с) от около 0,2 до около 0,8% масс./масс. стеарилфумарата натрия, и

д) от около 25 до около 35% масс./масс. кросповидона,

причем высушенный методом распылительной сушки ибрутиниб с содержанием активного вещества 33% представляет собой высушенную методом распылительной сушки композицию ибрутиниба, содержащую 33% масс./масс. ибрутиниба, диспергированного в полимерной матрице.

28. Состав твердой дисперсии, содержащий:

а) от около 30 до около 33% масс./масс. высушенного методом распылительной сушки ибрутиниба с содержанием активного вещества 50%,

б) от около 20 до около 25% масс./масс. смеси эксципиентов, содержащей микрокристаллическую целлюлозу, коллоидный диоксид кремния, крахмалгликолят натрия и стеарилфумарат натрия, такой как Prosolv® EasyTab,

с) от около 0,2 до около 0,8% масс./масс. стеарилфумарата натрия, и

д) от около 25 до около 35% масс./масс. кросповидона,

причем высушенный методом распылительной сушки ибрутиниб с содержанием активного вещества 50% представляет собой высушенную методом распылительной сушки композицию ибрутиниба, содержащую 50% масс./масс. ибрутиниба, диспергированного в полимерной матрице.

29. Способ лечения болезни у пациента, нуждающегося в таком лечении, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по любому из пп. 1-12 или состава твердой дисперсии по любому из пп. 13-28.

30. Способ лечения рака, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по любому из пп. 1-12 или состава твердой дисперсии по любому из пп. 13-28.

31. Применение фармацевтической композиции по любому из пп. 1-12 или состава твердой дисперсии по любому из пп. 13-28 в изготовлении лекарственного средства для лечения болезни.

32. Применение фармацевтической композиции по любому из пп. 1-12 или состава твердой дисперсии по любому из пп. 13-28 в изготовлении лекарственного средства для лечения рака.

RU 2017106795 A

RU 2017106795 A