

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

(21)(22) Заявка: 2016150863, 29.05.2015

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
29.05.2014 IN 1422/DEL/2014;
30.06.2014 IN 1736/DEL/2014;
01.12.2014 IN 3488/DEL/2014

(43) Дата публикации заявки: 03.07.2018 Бюл. № 19

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 29.12.2016(86) Заявка РСТ:
IB 2015/054087 (29.05.2015)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2015/181802 (03.12.2015)

Адрес для переписки:

197101, Санкт-Петербург, А/я 128, "АРС-
ПАТЕНТ", С. В. Новоселовой

(71) Заявитель(и):

**САН ФАРМАСЬЮТИКАЛ ИНДАСТРИЗ
ЛИМИТЕД (IN)**

(72) Автор(ы):

**РАО Раджеш (IN),
ФАНДА Анудж Кумар (IN),
ДЖЕЙН Сатиш Кумар (IN),
СИНГХ Роми Барат (IN)**(54) **ПЕРОРАЛЬНАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ ИЗОТРЕТИНОИНА**

(57) Формула изобретения

1. Фармацевтическая композиция изотретиноина для перорального введения, обладающая повышенной биодоступностью, где указанная композиция обладает улучшенным фармакокинетическим профилем по сравнению с капсулами Epuris™, как при введении после приема пищи, так и натощак.

2. Композиция для перорального введения по п. 1, где средние C_{max} и AUC композиции, полученные при введении после приема пищи, соответственно в приблизительно 1,25 и приблизительно 1,16 раза выше, чем средние C_{max} и AUC капсул Epuris™, полученные при введении после приема пищи.

3. Композиция для перорального введения по п. 1, где средние C_{max} и AUC композиции, полученные при введении натощак, соответственно в приблизительно 3,4 и приблизительно 2,5 раза выше, чем средние C_{max} и AUC капсул Epuris™, полученные при введении натощак.

4. Композиция для перорального введения по п. 1, отличающаяся тем, что указанная композиция высвобождает более 50% изотретиноина в течение 15 минут в среде, показатель pH которой составляет от 7,4 до 10,5.

5. Композиция для перорального введения по п. 1, в которой для получения биоэквивалентного продукта повышение биодоступности напрямую взаимосвязано

со снижением дозировки.

6. Композиция для перорального введения по п. 5, в которой дозировка снижена по меньшей мере на 10% по сравнению с дозировкой капсул Eupigis™, имеющих в розничной продаже.

7. Композиция для перорального введения по п. 5, в которой дозировка снижена по меньшей мере на 20% по сравнению с дозировкой капсул Eupigis™, имеющих в розничной продаже.

8. Композиция для перорального введения по п. 1, отличающаяся тем, что композиция включает изотретиноин и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

9. Композиция для перорального введения по п. 1, в которой изотретиноин растворен или диспергирован в жидком наполнителе, выбранном из воды, смешиваемого с водой растворителя и их смесей.

10. Композиция для перорального введения по п. 1, отличающаяся тем, что указанная композиция включает изотретиноин и субстрат-носитель.

11. Композиция для перорального введения по п. 10, в которой субстрат-носитель присутствует в количестве, составляющем от приблизительно 1 масс. % до приблизительно 90 масс. % от общей массы композиции.

12. Композиция для перорального введения по п. 10, в которой субстрат-носитель присутствует в количестве, составляющем от приблизительно 20 масс. % до приблизительно 85 масс. % от общей массы композиции.

13. Композиция для перорального введения по п. 10, отличающаяся тем, что указанная композиция дополнительно включает поверхностно-активное вещество, стабилизатор поверхности, антиоксидант или щелочной стабилизатор.

14. Композиция для перорального введения по п. 13, отличающаяся тем, что указанная композиция включает изотретиноин, меглумин, стабилизатор поверхности, поверхностно-активное вещество и субстрат-носитель.

15. Композиция для перорального введения по п. 1, отличающаяся тем, что композиция находится в виде геля, дисперсии, раствора, суспензии или эмульсии.

16. Композиция для перорального введения по п. 15, в которой гелем, дисперсией, раствором, суспензией или эмульсией заполняют капсулы.

17. Композиция для перорального введения по п. 15, в которой гель, дисперсию, раствор, суспензию или эмульсию подвергают абсорбции на субстрате-носителе или наносят на субстрат-носитель, в результате чего получают твердые частицы, порошок или гранулы.

18. Композиция для перорального введения по п. 17, в которой твердыми частицами, порошком или гранулами заполнены капсулы.

19. Композиция для перорального введения по п. 17, в которой твердые частицы, порошок или гранулы обрабатывают вместе со вспомогательными лекарственными средствами для получения таблеток и прессуют в виде таблеток.

20. Композиция для перорального введения по п. 1, отличающаяся тем, что указанная композиция включает изотретиноин в количестве, составляющем приблизительно от 1 мг до 100 мг, от 5 мг до 50 мг, от 10 мг до 40 мг, от 9 мг до 36 мг или от 8 мг до 32 мг.

21. Композиция для перорального введения по п. 20, отличающаяся тем, что указанная композиция включает изотретиноин в количестве, составляющем приблизительно 40 мг.

22. Композиция для перорального введения по п. 20, отличающаяся тем, что композиция включает изотретиноин в количестве, составляющем приблизительно 32 мг.

23. Композиция для перорального введения по п. 20, отличающаяся тем, что композиция включает изотретиноин в количестве, составляющем приблизительно 16

мг.

24. Композиция для перорального введения по п. 1, в которой частицы изотретиноина имеют такое распределение размеров, что D_{90} составляет менее 60 мкм, менее 55 мкм, менее 50 мкм, менее 45 мкм, менее 40 мкм, менее 35 мкм, менее 30 мкм, менее 25 мкм, менее 20 мкм, менее 15 мкм или менее 10 мкм.

25. Композиция для перорального введения по п. 24, в которой частицы изотретиноина имеют такое распределение размеров, что D_{90} составляет менее 10 мкм.

26. Композиция для перорального введения по п. 1, в которой частицы изотретиноина имеют такое распределение размеров, что D_{50} составляет менее 40 мкм, менее 35 мкм, менее 30 мкм, менее 25 мкм, менее 20 мкм, менее 15 мкм, менее 10 мкм или менее 5 мкм.

27. Композиция для перорального введения по п. 26, в которой частицы изотретиноина имеют такое распределение размеров, что D_{50} составляет менее 5 мкм.

28. Композиция для перорального введения по п. 1, в которой частицы изотретиноина имеют такое распределение размеров, что D_{10} составляет менее 20 мкм, менее 18 мкм, менее 17 мкм, менее 15 мкм, менее 12 мкм, менее 10 мкм, менее 8 мкм, менее 7 мкм, менее 5 мкм или менее 2 мкм.

29. Композиция для перорального введения по п. 28, в которой частицы изотретиноина имеют такое распределение размеров, что D_{10} составляет менее 2 мкм.

30. Композиция для перорального введения по п. 1, в которой частицы изотретиноина имеют такое распределение размеров, что D_{90} составляет менее 60 мкм, и D_{50} составляет менее 40 мкм.

31. Композиция для перорального введения по п. 1, в которой частицы изотретиноина имеют такое распределение размеров, что D_{90} составляет менее 60 мкм, D_{50} составляет менее 40 мкм, и D_{10} составляет менее 20 мкм.

32. Композиция для перорального введения по п. 1, отличающаяся тем, что указанная композиция стабильна при хранении при 40°C и 75% относительной влажности или при 25°C и 60% относительной влажности в течение периода, составляющего по меньшей мере три месяца.

33. Фармацевтическая композиция изотретиноина для перорального введения, обладающая повышенной биодоступностью, полученная способом, который включает мокрое или сухое гранулирование; применение гранулятора с псевдоожиженным слоем или гранулятора-смесителя с большим усилием сдвига; прямое прессование; экструзию с последующей сферонизацией; гранулирование/экструзию из расплава; распылительную сушку; распылительное отверждение; и лиофилизацию.

34. Фармацевтическая композиция изотретиноина для перорального введения, обладающая повышенной биодоступностью, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция для перорального введения стабильна при хранении при 40°C и 75% относительной влажности или при 25°C и 60% относительной влажности в течение периода, составляющего по меньшей мере три месяца, где указанная композиция получена способом, который включает следующие этапы:

(а) растворение/диспергирование антиоксиданта в воде, смешиваемом с водой растворителя или их комбинации;

(б) добавление одного или более вспомогательных веществ, выбранных из поверхностно-активного вещества, стабилизатора поверхности и щелочного стабилизатора, в раствор или дисперсию, полученную на этапе (а), что приводит к образованию геля, дисперсии, раствора, суспензии или эмульсии;

(с) растворение/диспергирование изотретиноина в геле, дисперсии, растворе, суспензии или эмульсии, полученной на этапе (б);

(d) необязательное размалывание геля, дисперсии, раствора, суспензии или эмульсии, полученной на этапе (с);

(е) адсорбцию/нанесение геля, дисперсии, раствора, суспензии или эмульсии, полученной на этапе (d) на субстрат-носитель, в результате чего получают твердые частицы, порошок или гранулы; и

(f) заполнение твердыми частицами, порошком или гранулами, полученными на этапе (е), капсул или обработку твердых частиц, порошка или гранул, полученных на этапе (е), вместе со вспомогательными лекарственными средствами для получения таблеток и прессование в виде таблеток.

35. Способ получения фармацевтической композиции изотретиноина для перорального введения, обладающей повышенной биодоступностью, включающей:

(a) изотретиноин;

(b) меглумин;

(с) поверхностно-активное вещество;

(d) стабилизатор поверхности; и

(е) субстрат-носитель;

где способ включает:

i. растворение/диспергирование меглумамина, поверхностно-активного вещества и стабилизатора поверхности в воде;

ii. диспергирование изотретиноина в растворе, полученном на этапе i;

iii. размалывание дисперсии, полученной на этапе ii, в размалывающем устройстве;

iv. адсорбцию полученной на этапе iii размолотой дисперсии на субстрате-носителе, в результате чего получают твердые частицы, порошок или гранулы; и

v. заполнение капсул твердыми частицами, порошком или гранулами, полученными на этапе iv, или обработку твердых частиц, порошка или гранул, полученных на этапе iv, вместе со вспомогательными лекарственными средствами для получения таблеток и прессование в виде таблеток.

36. Способ по п. 35, в котором при выполнении этапа i добавляют антиоксидант.

37. Способ по п. 35, в котором рН дисперсии, полученной на этапе iii, или рН твердых частиц, порошка или гранул, полученных на этапе iv, после их диспергирования в воде составляет от 3 до 11.

38. Способ по п. 35, в котором рН дисперсии, полученной на этапе iii, или рН твердых частиц, порошка или гранул, полученных на этапе iv, после их диспергирования в воде составляет от 7 до 10.

39. Фармацевтическая композиция для перорального введения по п. 1, которую применяют для лечения угревой сыпи, воспалений скелетно-мышечной и соединительной ткани, эмфиземы, язвенных заболеваний, опухолей шейки матки у ВИЧ-инфицированных пациенток, рака легких у курящих, рака кожи, нейробластомы, рецидивирующего рака простаты, лейкемии, глиомы высокой степени злокачественности, раковых образований головы и шеи, множественной миеломы, грамотрицательного фолликулита, трудно поддающейся лечению розацеа, пиодермии лица, псориаза, кожной красной волчанки, молниеносной угревой сыпи, плоскоклеточной карциномы и старения кожи под воздействием ультрафиолетовых лучей.

40. Фармацевтическая композиция для перорального введения по п. 39, которую применяют для лечения угревой сыпи.

41. Способ лечения угревой сыпи, включающий введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции для перорального введения по п. 1 пациенту, нуждающемуся в таком лечении.