

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

## (12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2016136697, 13.02.2015

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
14.02.2014 HU P1400075

(43) Дата публикации заявки: 19.03.2018 Бюл. № 08

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 14.09.2016(86) Заявка РСТ:  
IB 2015/051086 (13.02.2015)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2015/121836 (20.08.2015)Адрес для переписки:  
197101, Санкт-Петербург, А/я 128, "АРС-  
ПАТЕНТ", С. В. Новоселовой

(71) Заявитель(и):

ДРАГГАБИЛИТИ ТЕКНОЛОДЖИЗ  
АЙПИ ХОЛДКО ЛИМИТЕД (МТ)

(72) Автор(ы):

АНГИ Эржебет Река (HU),  
ШОЙМОШИ Тамаш (HU),  
КАРПАТИ Ричард Балаж (HU),  
ФЕНЬВЕШИ Жофия (HU),  
ЭТВЁШ Жольт (HU),  
МОЛЬНАР Ласло (HU),  
ГЛАВИНАШ Хриштош (HU),  
ФИЛИПЧЕИ Геновева (HU),  
ФЕРЕНЦИ Каталин (HU),  
ХЕЛТОВИЧ Габор (HU)A  
2016136697 A(54) КОМПЛЕКСЫ СИРОЛИМУСА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ, СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И  
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩИЕ УКАЗАННЫЕ КОМПЛЕКСЫ

## (57) Формула изобретения

## 1. Стабильный комплекс, содержащий:

а) в качестве активного агента соединение, выбранное из группы, состоящей из сиролимуса или его солей;

б) по меньшей мере один комплексообразующий агент, выбранный из группы, состоящей из поливинилкапролактам-поливинилацетат-полиэтиленгликоль-привитых сополимеров; полоксамеров; поливинилпирролидона; сополимеров винилпирролидона и винилацетата; и поли(ко-метилвинилового эфира малеиновой кислоты); и

с) натрий-лаурил-сульфат в качестве фармацевтически приемлемого эксципиента, где указанный комплекс характеризуется мгновенной редиспергируемостью в физиологически релевантных средах и обладает по меньшей мере одним из следующих свойств:

а) размер частиц в диапазоне от 50 нм до 600 нм, предпочтительно от 50 нм до 200 нм; и

б) имеет РАМРА-проницаемость (от англ. parallel artificial membrane permeability assay - тест-система для изучения мембранный проницаемости с помощью параллельных искусственных мембран) по меньшей мере  $2,0 \times 10^{-6}$  см/с, которая не уменьшается во времени по меньшей мере в течение 1 месяца.

2. Комплекс по п. 1, где указанный комплексообразующий агент представляет собой

R U  
2 0 1 6 1 3 6 6 9 7 A

поливинилпирролидон.

3. Комплекс по п. 1 или 2, где указанный комплекс дополнительно содержит один или более чем один дополнительный активный агент, причем предпочтительный дополнительный активный агент выбран из группы агентов, пригодных для профилактики отторжения органов у пациентов, получающих почечные трансплантаты, для лечения псориаза, лицевых ангиофибром, связанных с туберозным склерозом, фиброфолликулом, обнаруженных при синдроме Берт-Хогг-Дубе, хронического эрозивного плоского лишая ротовой полости, кожной Т-клеточной лимфомы на ранней стадии, для лечения аутоиммунного активного переднегоuveита, синдрома сухого глаза, возрастной макулярной дегенерации, диабетического макулярного отека, неинфекционногоuveита, телеангиэкзазии, воспалительных заболеваний кожи (дерматита, в том числе псориаза и красного плоского лишая), врожденной пахионихии, а также для подавления путей ангиогенеза.

4. Стабильный комплекс по любому из пп. 1-3, где указанный комплекс получают в процессе непрерывного проточного смешивания в микроридкостном проточном приборе.

5. Комплекс по любому из пп. 1-4, содержащий комплексообразующий агент, представляющий собой поливинилпирролидон, и фармацевтически приемлемый эксципионаент, представляющий собой натрия-лаурил-сульфат, в общем количестве в диапазоне от примерно 1,0 мас. % до примерно 95,0 мас. % от общей массы комплекса.

6. Способ получения комплекса по любому из пп. 1-5, включающий этапы непрерывного проточного смешивания раствора сиролимуса или его соли и по меньшей мере одного комплексообразующего агента, выбранного из группы, состоящей из поливинилкапролактам-поливинилацетат-полиэтиленгликоль-привитых сополимеров; полоксамеров; поливинилпирролидона; сополимеров винилпирролидона и винилацетата; и поли(ко-метилвинилового эфира малеиновой кислоты), в фармацевтически приемлемом растворителе с водным раствором, содержащим натрий-лаурил-сульфат в качестве антирастворителя.

7. Способ по п. 6, где указанный способ осуществляют в инструменте с непрерывным потоком, предпочтительно в микроридкостном инструменте.

8. Способ по п. 6 или п. 7, где указанный фармацевтически приемлемый растворитель выбирают из группы, состоящей из метанола, этанола, изопропанола, н-пропанола, ацетона, ацетонитрила, диметилсульфоксида, тетрагидрофурана и их комбинации, причем предпочтительным растворителем является метанол.

9. Способ по любому из пп. 6-8, где растворитель и водный растворитель смешивают друг с другом, и водный растворитель составляет от 0,1 до 99,9% веса конечного раствора.

10. Фармацевтическая композиция, содержащая комплекс по любому из пп. 1-5 вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

11. Фармацевтическая композиция по п. 10, где указанная композиция подходит для перорального, легочного, ректального, толстокишечного, парентерального, интрацистернального, интравагинального, внутрибрюшинного, глазного, ушного, локального, буккального, назального или местного применения, причем предпочтительно композиция подходит для перорального введения и местного применения.

12. Комплекс по любому из пп. 1-5 для применения в профилактике отторжения органов у пациентов, получающих почечные трансплантаты, при лечении псориаза, лицевых ангиофибром, связанных с туберозным склерозом, фиброфолликулом, обнаруженных при синдроме Берт-Хогг-Дубе, хронического эрозивного плоского лишая ротовой полости, кожной Т-клеточной лимфомы на ранней стадии,

автоиммунного активного переднегоuveита, синдрома сухого глаза, возрастной макулярной дегенерации, диабетического макулярного отека, неинфекционногоuveита, телеангиэкзазии, воспалительных заболеваний кожи (дерматита, в том числе псориаза и красного плоского лишая), врожденной пахионихии, а также при подавлении путей ангиогенеза.

13. Комплекс по любому из пп. 1-5 для применения при профилактике отторжения органов у пациентов, получающих почечные трансплантаты, при лечении псориаза, лицевых ангиофибром, связанных с туберозным склерозом, фиброфолликулом, обнаруженных при синдроме Берт-Хогг-Дубе, хронического эрозивного плоского лишая ротовой полости, кожной Т-клеточной лимфомы на ранней стадии, аутоиммунного активного переднегоuveита, синдрома сухого глаза, возрастной макулярной дегенерации, диабетического макулярного отека, неинфекционногоuveита, телеангиэкзазии, воспалительных заболеваний кожи (дерматита, в том числе псориаза и красного плоского лишая), врожденной пахионихии, а также при подавлении путей ангиогенеза.

14. Фармацевтическая композиция по п. 10 или 11 для снижения терапевтически эффективной дозы сиролимуса по сравнению с Рапамуном.

15. Стабильный комплекс, включающий:

- а) от 10 до 40 мас. % сиролимуса или его солей;
- б) от 20 до 80 мас. % поливинилпирролидона; и
- с) от 5 до 50 мас. % натрия лаурилсульфата,

где указанный комплекс имеет контролируемый размер частиц в диапазоне от 50 нм до 600 нм; предпочтительно размер частиц составляет от 50 нм до 200 нм; и где указанный комплекс получают по любому из пп. 6-9.