



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **120508** (13) **C2**  
(51) МПК (2019.01)**A61K 9/16** (2006.01)**A61K 47/10** (2017.01)**A61K 47/20** (2006.01)

A61P 17/00

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ  
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА  
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА  
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

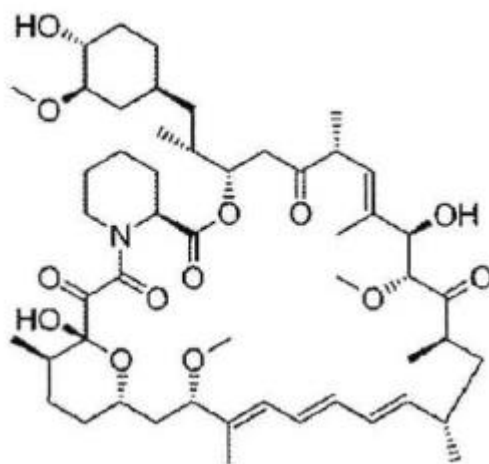
<b>(21)</b> Номер заявки: <b>а 2016 09489</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Ангі Ержебет Река (HU),</b> <b>Шоймоші Тамаш (HU),</b> <b>Карпаті Річард Балаж (HU),</b> <b>Феньвеші Жофія (HU),</b> <b>Етвьош Жольт (HU),</b> <b>Мольнар Ласло (HU),</b> <b>Главінаш Хріштош (HU),</b> <b>Філіпчеї Геновева (HU),</b> <b>Ференці Каталін (HU),</b> <b>Хелтовіч Габор (HU)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>13.02.2015</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>ДРАГГАБІЛІТІ ТЕКНОЛОДЖІЗ АЙПІ</b> <b>ХОЛДКО ЛІМІТЕД,</b> Tower Business Centre, Tower Street, Swatar, BKR 4013, Malta (MT)
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід: <b>26.12.2019</b>	<b>(74)</b> Представник: <b>Новікова Лідія Аркадіївна, реєстр. №36</b>
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>P1400075</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO2006094507, A1, 14.09.2006 US2013150397, A1, 13.06.2013 US2013039951, A1, 14.02.2013 EP1759724, A1, 07.03.2007 EP1952807, A1, 06.08.2008
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>14.02.2014</b>	
<b>(33)</b> Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: <b>HU</b>	
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку: <b>10.01.2017, Бюл.№ 1</b>	
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>26.12.2019, Бюл.№ 24</b>	
<b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: <b>РСТ/ІВ2015/051086, 13.02.2015</b>	

**(54) КОМПЛЕКСИ СИРОЛІМУСУ І ЙОГО ПОХІДНИХ, СПОСІБ ЇХ ОТРИМАННЯ І ФАРМАЦЕВТИЧНІ КОМПОЗИЦІЇ, ЩО МІСТЯТЬ ЗАЗНАЧЕНІ КОМПЛЕКСИ****(57) Реферат:**

Даний винахід належить до стабільного комплексу з контрольованим розміром частинок, збільшеною уявною розчинністю і збільшеною швидкістю розчинення, що містить як активну сполуку сиролімум або його похідні, який може бути використаний у профілактиці відторгнення органів у пацієнтів, що отримують ниркові трансплантати, при лікуванні псоріазу, лицьових ангіофібром, пов'язаних з туберозним склерозом, фіброфолікулом, виявлених при синдромі Берт-Хогг-Дубе, хронічного ерозивного плоского лишая ротової порожнини, шкірної Т-клітинної лімфоми на ранній стадії, в лікуванні аутоімунного активного переднього увеїту, синдрому сухого ока, вікової макулярної дегенерації, діабетичного макулярного набряку, неінфекційного увеїту, телеангіектазії, запальних захворювань шкіри (дерматиту, зокрема псоріазу і червоного плоского лишая), пахіоніхії вродженої, а також при пригніченні шляхів ангіогенезу. Конкретніше, комплекс, згідно з даним винаходом, має підвищену уявну розчинність, проникність і підвищену біологічну ефективність, зокрема значно підвищену експозицію, більш ранній  $t_{\max}$ , вищу  $C_{\max}$  і вищі концентрації протягом 24 годин, що дозволить знизити дозу. Крім того, комплекс, згідно з даним винаходом, має виняткову стабільність у вигляді повторно диспергованого розчину, що

UA 120508 C2

сприяє розробці складів на рідкій основі для трансдермального і інших місцевих застосувань. Даний винахід також належить до способів формування і виробництва комплексу відповідно до даного винаходу, до фармацевтичних композицій, що містять його, до його застосування і до способів лікування з використанням зазначеного комплексу і його композицій.



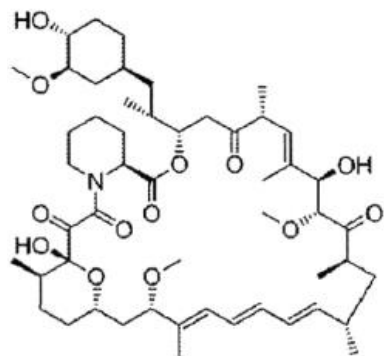
## Область винаходу

Даний винахід належить до стабільного комплексу з контрольованим розміром частинок, збільшеною уявною розчинністю і збільшеною швидкістю розчинення, що містить як активну сполуку сиролімус або його похідні, який може бути використаний у профілактиці відторгнення органів у пацієнтів, що отримують ниркові трансплантати, при лікуванні псоріазу, лицьових ангіофібром, пов'язаних з туберозним склерозом, фіброфолікулом, виявлених при синдромі Берт-Хогг-Дубе, хронічного ерозивного плоского лишая ротової порожнини, шкірної Т-клітинної лімфоми на ранній стадії, в лікуванні аутоімунного активного переднього увеїту, синдрому сухого ока, вікової макулярної дегенерації, діабетичного макулярного набряку, неінфекційного увеїту, телеангієктазії, запальних захворювань шкіри (дерматиту, зокрема псоріазу і червоного плоского лишая), пахіоніхії вродженої, а також при придушенні шляхів ангіогенезу. Конкретніше, комплекс згідно з даним винаходом має підвищену уявну розчинність, проникність і підвищену біологічну ефективність, зокрема значно підвищену експозицію, більш ранній tmax, вищу Cmax і вищі концентрації протягом 24 годин, що дозволяє знижувати дозу. Крім того, комплекс згідно з даним винаходом має виняткову стабільність у вигляді повторно диспергованого розчину, що сприяє розробці складів на рідкій основі для трансдермального та інших місцевих застосувань. Даний винахід також належить до способів формування і виробництва комплексу відповідно до даного винаходу, до фармацевтичних композицій, що містять його, до його застосування і до способів лікування з використанням зазначеного комплексу і його композицій.

## Рівень техніки

Сиролімус є макроциклічним лактоном, який продукується *Streptomyces hygroscopicus*. Хімічною назвою сиролімусу (також відомого як рапаміцин) є (3S,6R,7E,9R,10R,12R,14S,15E,17E,19E,21S,23S,26R,27R,34aS)9,10,12,13,14,21,22,23,24,25,26,27,32,33,34,34a-гексадекагідро-9,27-дигідрокси-3-[(1R)-2[(1S,3R,4R)-4-гідрокси-3-метоксициклогексил]-1-метил-етил]-10,21-диметокси-6,8,12,14,20,26-гексаметил-23,27-епокси-3Н-піrido[2,1-с][1,4]-оксаазациклогентриаконтин-1,5,11,28,29 (4H,6H,31H)-пентон.

Його молекулярна формула  $C_{51}H_{79}NO_{13}$ , а його молекулярна маса складає 914,2. Структурна формула сиролімусу проілюстрована таким чином.



Сиролімус є порошком від білого до жовтувато-білого кольору, який нерозчинний у воді, але легко розчинний у бензиловому спирті, хлороформі, ацетоні і ацетонітрилі.

Рапамун доступний для введення у вигляді перорального розчину, що містить 1 мг/мл сиролімусу. Рапамун також доступний у вигляді рудувато-коричневої таблетки трикутної форми, що містить 0,5 мг сиролімусу, у вигляді білої таблетки трикутної форми, що містить 1 мг сиролімусу, і у вигляді жовто-бежевої таблетки трикутної форми, що містить 2 мг сиролімусу.

Експіцієнтами у пероральному розчині Рапамун є Phosal 50 PG® (фосфатидилхолін, пропіленгліколь, моно- і дигліцерида, етанол, соєві жирні кислоти і аскорбілпальмітат) і полісорбат 80. Пероральний розчин Рапамун містить від 1,5 до 2,5 % етанолу.

Експіцієнти в пігулках Рапамун включають цукрозу, лактозу, поліетиленгліколь 8000, сульфат кальцію, мікрокристалічну целюлозу, фармацевтичну глазур, тальк, діоксид титану, стеарат магнію, повідон, полоксамер 188, поліетиленгліколь 20000, гліцерилмоноолеат, карнаубський віск, dl-альфа-Токоферол та інші інгредієнти. Дозування 0,5 мг і 2 мг також містять жовтий оксид заліза і коричневий оксид заліза.

Сиролімус пригнічує активацію і проліферацію Т-лімфоцитів, що відбувається у відповідь на антигенну і цитокинову (інтерлейкіном [ІЛ]-2, ІЛ-4 та ІЛ-15) стимуляцію за механізмом, який відрізняється від інших імунодепресантів. Сиролімус також інгібує продукцію антитіл. У клітинах сиролімус зв'язується з імунофіліном, FK-зв'язуючим білком-12 (FKBP-12), формуючи імуносупресивний комплекс. Комплекс "Сиролімус: FKBP-12" не здійснює жодного впливу на

активність кальциневрину. Цей комплекс зв'язує та інгібує активацію мішені рапаміцину ссавців (mammalian target of rapamycin, mTOR), ключової регуляторної кінази. Це інгібування пригнічує цитокін-керовану проліферацію Т-клітин, інгібуючи розвиток клітинного циклу з фази G1 до фази S.

Дослідження на експериментальних моделях показали, що сиролімум пролонгує виживаність алотрансплантату (нирки, серця, шкіри, острівцевих клітин, тонкої кишки, панкреатично-дуоденального трансплантату і кісткового мозку) у мишей, щурів, свиней і/або приматів. Сиролімум відмінняє гостре відторгнення алотрансплантатів серця і нирок у щурів і подовжує виживаність трансплантату у попередньо сенситизованих щурів. У деяких дослідженнях імуносупресивна дія сиролімуму триває до 6 місяців після припинення терапії. Цей ефект толеризації є алоантиген-специфічним.

На моделях аутоімунного захворювання на гризунах сиролімум пригнічує імуносередковані події, пов'язані з системним червоним вовчаком, колаген-індукованим артритом, аутоімунним діабетом I типу, аутоімунним міокардитом, експериментальним алергічним енцефаломієлітом, хворобою "трансплантат проти господаря" і аутоімунним увеоретинітом.

Місцеве застосування сиролімуму в лікуванні псоріазу було опубліковане в AD Ormerod et.al у Br J Dermatol, 152(4):758-64 (2005). У цьому дослідженні, опублікованому в 2005 році, було виявлене значне зменшення клінічних показників, але виміри товщини бляшки і еритеми не показали значного поліпшення. Був зроблений висновок про те, що сиролімум, який наносять місцево, проникає у нормальну шкіру і може мати деяку антипсоріазну та імуносупресивну активність.

Чисельні посилання, такі як B. Madke, Indian Dermatol Online J., 4(1): 54-57 (2013), придатні для складів, які готують безпосередньо перед застосуванням і використовують для лікування лицевих ангіофібром, пов'язаних з туберозним склерозом. Різні дослідники показали, що місцеве застосування сиролімуму викликає регресію лицевих ангіофібром з прийнятними косметичними результатами. Пухлини повертаються, коли припиняється місцеве застосування. Системне поглинання сиролімуму, яке виявляється (більше 1,0 нг/мл), знайдене не було. Значне дослідження у 2 фазі під контролем плацебо триває в даний час.

Вивчення ефективності місцевого сиролімуму проти місцевого бетаметазону при хронічному ерозивному плоскому лишайі ротової порожнини було перерване через проміжні аналізи за протоколом від 76 пацієнтів та через складність охоплення. Були проведені клінічні випробування для перевірки того, чи є місцеве застосування сиролімуму ефективним способом лікування фіброфолікулом, виявлених при синдромі Берт-Хогг-Дубе (рідкісне генетичне захворювання), і результати знаходяться на стадії оцінювання. Має місце невелике відкрите дослідження місцевого застосування сиролімуму при шкірній Т-клітинній лімфомі на ранній стадії (Cutaneous T-cell Lymphoma, CTCL), до якого ще не почали набирати суб'єктів. Невелике (5 суб'єктів) дослідження субкон'юнктивального введення сиролімуму для лікування аутоімунного активного переднього увеїту показало, що сиролімум, який вводять субкон'юнктивально, добре переноситься і демонструє перспективу лікування активного запалення у пацієнтів з хронічним переднім увеїтом. Є деякі перспективні публікації про місцеву доставку сиролімуму в око для лікування захворювань сітківки. DE-109, інтравітреальний склад сиролімуму, було досліджено при синдромі сухого ока, віковій макулярній дегенерації і діабетичному макулярному набряку. В даний час DE-109 оцінюється в 3 фазі клінічних випробувань у пацієнтів з активним неінфекційним увеїтом ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)).

Місцеве застосування 1 % сиролімуму може придушувати шляхи ангіогенезу і, отже, знижувати швидкість відновлення і реваскуляризації фотокоагульованих кровоносних судин, як описано в Lasers Surg Med., 44(10):796-804 (2012).

Сиролімум, який вводять місцево, в даний час оцінюється при вродженій пахіоніхії (рідкісному вродженому порушенні нігтів) у випробуваннях на ранній фазі. Місцевий склад розробляється на основі угоди з Pfizer і TransDerm Inc, щоб уникнути побічних ефектів, виявлених при пероральному введенні рапаміцину в більш ранньому дослідженні.

Застосування сиролімуму, який вводять місцево, для лікування запальних захворювань шкіри (дерматиту, зокрема псоріазу і червоного плоского лишая) описане в заявці на патент CA2078379.

Після введення перорального розчину Рапамун середній час до пікової концентрації ( $t_{max}$ ) сиролімуму складає приблизно 1 годину і 2 години у здорових суб'єктів і у пацієнтів після трансплантації нирок відповідно. Системна доступність сиролімуму є низькою і за оцінками складає приблизно 14 % після введення перорального розчину Рапамун. У здорових суб'єктів середня біодоступність сиролімуму після прийому таблетки приблизно на 27 % вище порівняно з

розчином. Таблетки сиролімусу не є біоеквівалентними розчину; проте, клінічна еквівалентність була продемонстрована на рівні дози 2 мг. Концентрації сиролімусу після введення перорального розчину Рапамун стабільним пацієнтам після трансплантації нирок пропорційні дозі і складають від 3 до 12 мг/м<sup>2</sup>.

5 Щоб звести до мінімуму мінливість концентрацій сиролімусу, і пероральний розчин, і таблетки Рапамун слід приймати незмінно з їжею або без їжі. У здорових суб'єктів їжа з високим вмістом жиру (861,8 ккал, 54,9 % ккал з жиру) підвищувала середню загальну дію (AUC) сиролімусу з 23 до 35 % у порівнянні з введенням натщесерце. Вплив їжі на середню C<sub>max</sub> сиролімусу не залежав послідовно від оцінюваної лікарської форми Рапамуну.

10 Середнє відношення (±SD, від англ. standard deviation - середньоквадратичне відхилення) сиролімусу у крові до плазми склало 36±18 у стабільних пацієнтів з нирковим алотрансплантатом, що свідчить про те, що сиролімус широко розподіляється у формених елементах крові. Середній об'єм розподілення (Vss/F) сиролімусу складає 12±8 л/кг. Сиролімус широко зв'язаний (приблизно на 92 %) з білками плазми людини, головним чином з сироватковим альбуміном (97 %), альфа1-кислим глікопротеїном і ліпопротеїнами.

15 Сиролімус є субстратом як для CYP3A4, так і для P-гр. Сиролімус широко метаболізується в стінці кишківника і в печінці і піддається зустрічному перенесенню з ентероцитів тонкого кишківника у просвіт кишківника. Інгібітори CYP3A4 і P-гр збільшують концентрації сиролімусу. Індуктори CYP3A4 і P-гр знижують концентрації сиролімусу. Сиролімус широко метаболізується шляхом О-деметилування і/або гідроксилювання. У цільній крові можна ідентифікувати сім (7) основних метаболітів, зокрема гідрокси, деметил і гідроксидеметил. Деякі з цих метаболітів також виявляються в зразках плазми, фекалій і сечі. Сиролімус є основним компонентом в цільній крові людини і робить свій внесок до більше ніж 90 % імуносупресивної активності.

20 Після введення одноразової дози перорального розчину [<sup>14</sup>C]-сиролімусу здоровим добровольцям, велика частина (91 %) радіоактивності була виведена з фекаліями, і лише невелика кількість (2,2 %) виводилася з сечею. Середній ±SD кінцевий елімінаційний період напіввиведення (t<sub>f</sub>) сиролімусу після багаторазового введення стабільним пацієнтам після трансплантації нирок за оцінками складав приблизно 62±16 годин.

30 Сиролімус спочатку продавався як пероральна суспензія. Вона потребує холодного зберігання і змішування з водою або апельсиновим соком перед застосуванням. Щоб підвищити компліантність, було розроблено склад у вигляді таблеток, що містять нанокристали лікарського препарату. Зменшення розміру частинок лікарського препарату приводить до підвищення біологічної доступності на величину від 23 до 27 % порівняно з пероральним розчином. Незважаючи на досягнуті поліпшення, пероральна біодоступність складу у вигляді таблеток як і раніше є низькою (14 %). Щоб звести до мінімуму мінливість концентрацій сиролімусу, і пероральний розчин, і таблетки Рапамун слід незмінно приймати з їжею або без їжі. Окрім того, в даний час спосіб виробництва складний і дорогий.

35 Щоб подолати проблеми, пов'язані з попередніми традиційними складами сиролімусу і доступними системами доставки лікарських засобів, був розроблений новий комплексний склад сиролімусу або його похідних і комплексотвірних агентів і фармацевтично прийнятних ексципієнтів, який характеризується підвищеною уявною розчинністю, миттєвим розчиненням, підвищеною проникністю і підвищеною біологічною ефективністю, включаючи істотно поліпшену експозицію, більш ранній t<sub>max</sub>, вищу C<sub>max</sub> і вищі концентрації протягом 24 годин, що дозволить зменшити дозу. Крім того, комплекс згідно з даним винаходом має виняткову стабільність у вигляді повторно диспергованого розчину, що сприяє розробці складу на основі рідини для трансдермального та інших місцевих застосувань.

45 У спробах подолати ці проблеми були використані різні стратегії, див., наприклад US20100098770, WO2007091059, US20130150397, US20090068266, WO2010130982, WO2006101972, WO2007079560, EP2522338, US20100183728, US20080138405, 50 US20130280336, US20130039951, US20090130210, WO2013022201, US20080176888, WO2008022557, US6565859, US6239102, WO2011135580, WO2006094507, WO2011128910, EP1781671, US20110009325, EP2575889, EP1273288, EP0650357, EP1670437, EP1871343, EP2480207, US20110076308, US20060251710, EP2402350, US20120022095, US20130225631, JP2005312967, WO2012142145, US20050025810, US20060263409, EP2402350, WO2006123226, 55 US20050032680 і US20050239724.

Детальний опис винаходу

У даному документі описаний стабільний комплекс, що містить як активний агент речовину, вибрану серед сиролімусу, його солей або похідних; і щонайменше один комплексотвірний агент, вибраний серед полівінілкапролактаму-полівінілацетату-поліетиленгліколю-прищеплених співполімерів; поллоксамерів; полівінілпіролідону; співполімерів вінілпіролідону і вінілацетату; і 60

полі(ко-метилвінілового ефіру малеїнової кислоти), краще полівінілпіролідон; при цьому зазначений комплекс характеризується тим, що він має щонайменше одну з наступних властивостей:

- а) розмір частинок у діапазоні від 50 нм до 600 нм, краще від 50 нм до 200 нм;
- б) миттєва повторна диспергованість у фізіологічно релевантному середовищі;
- в) стабільний у твердій формі і в колоїдному розчині і/або у дисперсії щонайменше протягом 3 місяців;
- г) має ПАМПА-проникність (від англ. parallel artificial membrane permeability assay - тест-система для вивчення мембранної проникності за допомогою паралельних штучних мембран) щонайменше  $2,0 \times 10^{-6}$  см/с, яка не зменшується у часі щонайменше протягом 3 місяців;
- д) має характерні інфрачервоні (ATR, від англ. attenuated total reflection - порушене повне відбиття) і раманівські піки/смуги поглинання;
- е) зазначений комплекс має знижений ефект після їди/натщесерце;
- ж) зазначений комплекс має значно поліпшену експозицію, більш раній  $t_{\max}$ , вищу  $C_{\max}$  і вищі концентрації протягом 24 годин, що дозволить зменшити дозу;
- з) зазначений комплекс має швидший початок дії; а також
- и) із зазначеним комплексом можна розробити склад на основі рідини для трансдермального і інших місцевих застосувань, оснований на стабільності формули в рідкій формі.

Винаходом є комплексний склад сиролімусу, що має підвищену розчинність, миттєве розчинення, підвищену проникність, знижений ефект після їди/натщесерце, вищу AUC,  $C_{\max}$ , швидший початок дії і високі концентрації протягом 24 годин, що дозволить зменшити дозу порівняно зі сполукою, не зібраною у склад, і/або порівняно з препаратами, що продаються, такими як Рапамун, описаними в даному винаході. Даний винахід задовольняє цю потребу. Крім того, комплекс згідно з даним винаходом має виняткову стабільність у вигляді повторно диспергованого розчину, що сприяє розробці складу на рідкій основі для трансдермального та інших місцевих застосувань.

Ми виявили, що лише вибрані комбінації стабілізаторів і фармацевтично прийнятних ексципієнтів, розкриті в даному винаході, приводять до утворення стабільного складу комплексу з поліпшеними фізико-хімічними властивостями і підвищеною біологічною ефективністю.

Вираз "сиролімус", зазвичай, використовується стосовно сиролімусу, його солей або похідних.

В одному втіленні зазначений комплексотвірний агент вибраний серед гліцеридів поліетиленгліколю, що складаються з моно-, ди- і тригліцеридів та моно- і діефірів поліетиленгліколю (наприклад, Gelucire 44/14, Gelucire 50/13), гідроксипропілцелюлози (наприклад, Klucell EF, Klucell LF), поллоксамерів (співполімерів етиленоксидних і пропіленоксидних блоків) (наприклад, Lutrol F127), співполімерів вінілпіролідону/вінілацетату (наприклад, Luviskol VA64), поліетиленгліколю (наприклад, PEG2000, PEG6000), полі(2-етил-2-оксазоліну) (наприклад, PEOX50, PEOX500), полівінілпіролідону (наприклад, Plasdane K-12, PVP 40, PVP K90, PVP 10), блок-співполімерів на основі етиленоксиду і пропіленоксиду (наприклад, Pluronic PE10500, Pluronic PE6800, Pluronic FI08), полі(ко-метилвінілового ефіру малеїнової кислоти) (PMAMVE), полівінілкапролактан-полівінілацетат-поліетиленгліколь-прищепленого співполімеру (наприклад, Soluplus), поліоксил-15-гідростеарату (наприклад, Solutol HS15), блок-співполімеру етиленоксиду/пропіленоксиду (наприклад, Tetronic 1107) і d-альфа-токоферол-поліетиленгліколю 1000 сукцинату (TPGS).

В одному втіленні зазначений комплексотвірний агент є полівінілпіролідон.

В одному втіленні зазначений комплекс додатково містить щонайменше один фармацевтично прийнятний ексципієнт, вибраний з групи, що складається з натрій-лаурил-сульфату і натрій-ацетату.

У втіленні зазначений фармацевтично прийнятний ексципієнт є натрій-лаурил-сульфатом.

В одному втіленні зазначений комплекс має контрольований розмір частинок у діапазоні від 50 нм до 600 нм.

В одному втіленні зазначений розмір частинок складає від 50 нм до 200 нм.

В одному втіленні зазначений комплекс додатково містить один або більше ніж один додатковий активний агент.

В одному втіленні зазначений додатковий активний агент вибраний серед агентів, придатних для профілактики відторгнення органів у пацієнтів, що отримують ниркові трансплантати, для лікування псоріазу, лицевих ангіофібром, пов'язаних з туберозним склерозом, фіброфолікулом, виявлених при синдромі Берт-Хогг-Дубе, хронічного ерозивного плоского лишая ротової порожнини, шкірної Т-клітинної лімфоми на ранній стадії, для лікування аутоімунного активного переднього увеїту, синдрому сухого ока, вікової макулярної дегенерації,

діабетичного макулярного набряку, неінфекційного увеїту, телеангіектазії, запальних захворювань шкіри (дерматиту, зокрема псоріазу і червоного плоского лишая), вродженої пахіоніхії, а також для придушення шляхів ангіогенезу.

В одному втіленні зазначений комплекс має щонайменше дві властивості з описаних в а) - і).

5 В одному втіленні зазначений комплекс має щонайменше три властивості з описаних в а) - і).

В одному втіленні зазначений комплекс має підвищену швидкість розчинення.

10 Іншим об'єктом даного винаходу є стабільний комплекс, що містить активну сполуку, вибрану з групи, що складається з сиролімусу, його солей або похідних; щонайменше один комплексотвірний агент, вибраний серед полівінілкапролакта-полівінілацетат-поліетиленгліколь-прищеплених співполімерів; полоксамерів; полівінілпіролідону; співполімерів вінілпіролідону і вінілацетату; і полі(ко-метилвінілового ефіру малеїнової кислоти); і щонайменше один фармацевтично прийнятний ексципієнт, вибраний серед натрій-лаурил-сульфату і натрій-ацетату; де зазначений комплекс отриманий в процесі перемішування.

15 В одному втіленні зазначений комплексотвірний агент є полівінілпіролідон.

В одному втіленні зазначений фармацевтично прийнятний ексципієнт є натрій-лаурил-сульфатом.

В одному втіленні зазначений комплекс отриманий в процесі безперервного проточного перемішування.

20 В одному втіленні комплекс містить комплексотвірний агент, який є полівінілпіролідон, і фармацевтично прийнятний ексципієнт, який є натрій-лаурил-сульфатом, в загальній кількості від приблизно 1,0 мас. % до приблизно 95,0 мас. % від загальної маси комплексу.

В одному втіленні зазначений комплексотвірний агент, який є полівінілпіролідон, і фармацевтично прийнятний ексципієнт, який є натрій-лаурил-сульфатом, складають від 50 мас. % до приблизно 95 мас. % від загальної маси комплексу.

25 Іншим об'єктом винаходу є спосіб отримання комплексу, що включає етапи перемішування розчину сиролімусу, його солей або похідних і щонайменше одного комплексотвірного агента, вибраного серед полівінілкапролакта-полівінілацетат-поліетиленгліколь-прищеплених співполімерів; полоксамерів; полівінілпіролідону; співполімерів вінілпіролідону і вінілацетату; і полі(ко-метилвінілового ефіру малеїнової кислоти), у фармацевтично прийнятному розчиннику з водним розчином, що містить щонайменше один фармацевтично прийнятний ексципієнт, вибраний серед натрій-лаурил-сульфату і натрій-ацетату.

В одному втіленні зазначений процес здійснюють у приладі з безперервним потоком.

30 В одному втіленні зазначений інструмент з безперервним потоком є мікрорідинним проточним приладом.

У втіленні зазначений фармацевтично прийнятний розчинник вибраний серед метанолу, етанолу, ізопропанолу, н-пропанолу, ацетону, ацетонітрилу, диметилсульфоксиду, тетрагідрофурану або їх комбінацій.

У втіленні зазначений фармацевтично прийнятний розчинник є метанолом.

40 У втіленні зазначений фармацевтично прийнятний розчинник і зазначений водний розчинник змішуються один з одним.

В одному втіленні зазначений водний розчинник складає від 0,1 до 99,9 мас. % від маси кінцевого розчину.

45 В одному втіленні зазначений водний розчинник складає від 50 до 90 мас. % від маси кінцевого розчину.

В одному втіленні зазначений водний розчинник складає від 50 до 80 мас. % від маси кінцевого розчину.

В одному втіленні зазначений водний розчинник складає від 50 до 70 мас. % від маси кінцевого розчину.

50 В одному втіленні зазначений водний розчинник складає від 50 до 60 мас. % від маси кінцевого розчину.

В одному втіленні зазначений водний розчинник складає 50 мас. % від маси кінцевого розчину.

55 В одному втіленні фармацевтична композиція містить комплекс разом з фармацевтично прийнятним носієм.

В одному втіленні зазначена композиція придатна для перорального, легеневого, ректального, товстокишкового, парентерального, інтрацистернального, інтравагінального, внутрішньоочеревинного, очного, вушного, локального, букального, назального введення або місцевого застосування.

60 В одному втіленні зазначена композиція придатна для перорального введення.

В одному втіленні зазначена композиція придатна для місцевого/шкірного застосування.

В одному втіленні зазначений комплекс призначений для застосування у виробництві лікарського засобу для профілактики відторгнення органів у пацієнтів, що отримують ниркові трансплантати, для лікування псоріазу, лицьових ангіофібром, пов'язаних з туберозним склерозом, фіброфолікулом, виявлених при синдромі Берт-Хогг-Дубе, хронічного ерозивного плоского лишая ротової порожнини, шкірної Т-клітинної лімфоми на ранній стадії, для лікування аутоімунного активного переднього увеїту, синдрому сухого ока, вікової макулярної дегенерації, діабетичного макулярного набряку, неінфекційного увеїту, телеангіектазії, запальних захворювань шкіри (дерматиту, зокрема псоріазу і червоного плоского лишая), вродженої пахіоніхії, а також для придушення шляхів ангіогенезу.

В одному втіленні зазначений комплекс використовується для профілактики відторгнення органів у пацієнтів, що отримують ниркові трансплантати, для лікування псоріазу, лицьових ангіофібром, пов'язаних з туберозним склерозом, фіброфолікулом, виявлених при синдромі Берт-Хогг-Дубе, хронічного ерозивного плоского лишая ротової порожнини, шкірної Т-клітинної лімфоми на ранній стадії, для лікування аутоімунного активного переднього увеїту, синдрому сухого ока, вікової макулярної дегенерації, діабетичного макулярного набряку, неінфекційного увеїту, телеангіектазії, запальних захворювань шкіри (дерматиту, зокрема псоріазу і червоного плоского лишая), вродженої пахіоніхії, а також для придушення шляхів ангіогенезу.

В одному втіленні спосіб профілактики відторгнення органів у пацієнтів, що отримують ниркові трансплантати, лікування псоріазу, лицьових ангіофібром, пов'язаних з туберозним склерозом, фіброфолікулом, виявлених при синдромі Берт-Хогг-Дубе, хронічного ерозивного плоского лишая ротової порожнини, шкірної Т-клітинної лімфоми на ранній стадії, лікування аутоімунного активного переднього увеїту, синдрому сухого ока, вікової макулярної дегенерації, діабетичного макулярного набряку, неінфекційного увеїту, телеангіектазії, запальних захворювань шкіри (дерматиту, зокрема псоріазу і червоного плоского лишая), пахіоніхії вродженої, а також придушення шляхів ангіогенезу включає введення терапевтично ефективної кількості комплексу або фармацевтичної композиції, описаної в даному документі.

В одному втіленні спосіб зниження терапевтично ефективної дози сиролімусу в порівнянні з перорально доступними твердими лікарськими формами і лікарськими формами для місцевого/шкірного лікування включає пероральне або місцеве/шкірне застосування фармацевтичної композиції, описаної в даному документі.

Також об'єктом винаходу є стабільний комплекс, що містить

а) від 5 до 50 мас. % сиролімусу, його солей або похідних;

б) від 10 до 80 мас. % полівінілпіролідону; а також

с) від 1 до 50 мас. % натрію лаурилсульфату,

де зазначений комплекс має контрольований розмір частинок у діапазоні від 50 нм до 600 нм; і де зазначений комплекс не отримують в процесі подрібнення або в процесі гомогенізації під високим тиском, в процесі капсулювання і в процесі твердого диспергування, але отримують в процесі змішування, краще в процесі безперервного проточного змішування.

В одному втіленні зазначений розмір частинок складає від 50 нм до 200 нм.

В одному втіленні зазначений комплекс демонструє зменшений ефект після їди/натщесерце в дослідженнях *in vivo*.

В одному втіленні зазначений комплекс демонструє значно підвищену експозицію, більш ранній *t<sub>max</sub>*, вищу *C<sub>max</sub>* і вищі концентрації протягом 24 годин, що дозволяє знижувати дозу.

В одному втіленні зазначений комплекс має швидший початок дії порівняно з існуючими пероральними складами.

В одному втіленні зазначений комплекс миттєво редиспергується у фізіологічно релевантних середовищах.

В одному втіленні зазначений комплекс стабільний у твердому вигляді і в колоїдному розчині і/або дисперсії.

В одному втіленні зазначений комплекс має РАМРА-проникність щонайменше  $2,0 \times 10^{-6}$  см/с, яка не зменшується в часі щонайменше протягом 3 місяців.

В одному втіленні зазначений комплекс а) має характерні інфрачервоні (ATR) і/або рамановські піки/смуги поглинання.

Комплексотвірні агенти і фармацевтично прийнятні експіцієнти комплексного складу сиролімусу згідно з винаходом вибирають з групи, що включає фармацевтично прийнятні неіонні, аніонні, катіонні, іонні полімери, поверхнево-активні агенти та інші типи експіцієнтів. Комплексотвірні агенти самі або разом з фармацевтично прийнятними експіцієнтами мають функцію формування комплексної структури з активним фармацевтичним інгредієнтом через нековалентні вторинні взаємодії. Ці вторинні взаємодії можуть формуватися за рахунок



електростатичних взаємодій, таких як іонні взаємодії, Н-з'язування, диполь-дипольні взаємодії, взаємодії "диполь-індукований диполь", лондоновські дисперсійні сили, π-π-взаємодії і гідрофобні взаємодії. Комплексотвірні агенти, фармацевтично прийнятні ексципієнти і активні інгредієнти вибирають з групи комплексотвірних агентів, фармацевтично прийнятних ексципієнтів і активних інгредієнтів, які здатні формувати такі комплексні структури за допомогою нековалентних вторинних взаємодій.

У деяких втіленнях композиції можуть додатково включати один або більше ніж один з фармацевтично прийнятних ексципієнтів, допоміжних матеріалів, носіїв, активних агентів або їх комбінацій.

У деяких втіленнях активні агенти можуть включати агенти, придатні для лікування гормон-рецептор-позитивного метастатичного раку молочної залози у жінок в постменопаузі з прогресуванням захворювання після терапії антиестрогенами.

Іншим аспектом даного винаходу є комплексний склад сиролімуму з комплексотвірними агентами і фармацевтично прийнятними ексципієнтами, в якому комплексотвірні агенти і фармацевтично прийнятні ексципієнти переважно асоційовані або взаємодіють з сиролімумом, особливо в результаті процесу змішування, краще процесу безперервного проточного змішування. У деяких втіленнях структура комплексного складу сиролімуму відрізняється від подрібнених частинок типу "ядро-оболонка", преципітованих інкапсульованих частинок, міцел і твердих дисперсій.

Фармацевтична композиція згідно з даним винаходом може бути приготована: (а) для введення, вибраного з групи, що складається з перорального, легеневого, ректального, товстокишкового, парентерального, інтрацистернального, інтравагінального, внутрішньоочеревинного, очного, вушного, локального, букального, назального введення і місцевого застосування; (b) у лікарській формі, вибраній з групи, що складається з рідких дисперсій, гелів, аерозолів, мазей, кремів, ліофілізованих складів, таблеток, капсул; (c) у лікарській формі, вибраній з групи, що складається зі складів з контрольованим вивільненням, швидкорозчинних складів, складів зі сповільненим вивільненням, складів з пролонгованим вивільненням, складів з пульсуючим вивільненням, а також складів зі змішаним негайним вивільненням і контрольованим вивільненням; або (d) в будь-якому поєднанні (а), (b) і (c).

Композиції можуть бути приготовані шляхом додавання різних типів ексципієнтів для перорального введення в твердому, рідкому вигляді, для локального (порошки, мазі або краплі) або місцевого застосування і т. п.

Композиції можуть бути приготовані шляхом додавання різних типів фармацевтично прийнятних ексципієнтів для перорального введення в твердому, рідкому вигляді, для локального (порошки, мазі або краплі) або місцевого застосування і т.п.

Кращими лікарськими формами згідно з даним винаходом є тверді лікарські форми і лікарські форми для місцевого застосування, хоча може бути використана будь-яка фармацевтично прийнятна дозована форма.

Тверді лікарські форми для перорального введення включають, але не обмежуючись ними, капсули, таблетки, пігулки, порошки і гранули. У таких твердих дозованих формах активний агент змішують щонайменше з одним з наступних ексципієнтів: (а) одним або більше ніж одним з інертних ексципієнтів (або носіїв), таким як натрію цитрат або дикальцію фосфат; (b) наповнювачів або розріджувачів, таких як крохмалі, лактоза, цукроза, глюкоза, маніт, мікрокристалічна целюлоза і кремнієва кислота; (c) зв'язуючих агентів, таких як похідні целюлози, альгінати, желатин, полівінілпіролідон, цукроза і гуміарабік; (d) зволожувачів, таких як гліцерин; (e) дезінтегруючих агентів, таких як кросповідон, натрію крохмалю гліколят, "шипучі" композиції, кроскармелоza натрію, карбонат кальцію, картопляний крохмаль або крохмаль з тапіоки, альгінова кислота, деякі комплексні силікати і карбонат натрію; (f) отверджувачів розчину, таких як акрилати, похідні целюлози, парафін; (g) прискорювачів абсорбції, таких як четвертинні амонієві сполуки; (h) змочувальних агентів, таких як полісорбати, цетиловий спирт і моностеарат гліцерину; (i) адсорбентів, таких як каолін і бентоніт; і j) змашувальних агентів, таких як тальк, стеарат кальцію, стеарат магнію, тверді поліетиленгліколи, лаурилсульфат натрію, або їх сумішей. Для капсул, таблеток і пігулок лікарські форми також можуть містити буферні агенти.

Окрім таких інертних розріджувачів композиції також можуть включати ад'юванти, такі як змочувальні агенти, емульгатори і суспензуючі агенти, підсолоджувачі, смакові та ароматизуючі агенти.

Місцеві дозовані форми включають, але не обмежуючись ними, порошки, аерозолі, пластирі, лосьйони, лініменти, розчини, емульсії, суспензії, мазі, креми, пасти, гелі, желе, супозиторії. Композиції, придатні для місцевого застосування, включаючи трансдермальне, можуть

включати фармацевтично прийнятні місцеві інгредієнти, такі як гідрофобний носій, носій, що змішується з водою, співрозчинник, агент, що формує структурний матрикс, агент, що суспендує, желує або індукує в'язкість, емульгатор вода-в-маслі (в/м), консервант, хелатуючі агенти, лимонна кислота, етилендіамінтетраоцтова кислота, пасиватори, антиоксиданти.

- 5 Приклади фармацевтично прийнятних місцевих інгредієнтів включають вуглеводні, такі як рідкий вазелін (мінеральне масло, рідкий парафін, вазелінове масло), білий вазелін (Petroleum Jelly, Vaseline), жовтий вазелін (Petroleum Jelly), сквалан (пергідросквален, Spinacane), парафін (парафіновий віск, твердий парафін), мікрोकристалічний віск, церезин (мінеральний віск, очищений озокерит); силікони, такі як рідкі полідиметилсилоксани (диметикон, силастік, силіконова олія медичного класу), розпорошений кремнезем (cab-O-sil), бентоніт (колоїдний силікат алюмінію), Veegum (колоїдний силікат магнію-алюмінію); спирти, такі як лаурилові спирти (1-додеканол, додецилові спирти), міристилові спирти (тетрадеканол, тетрадецилові спирти), цетилові спирти (гексадеканол, етал, пальмітилові спирти), стеарилові спирти (стенол, цетостерилові спирти), олеїлові спирти (оценол); стероли і складні ефіри стеролу, такі як ланолін (водний ланолін, lanum), безводий ланолін (ланолін, agnīn), напівсинтетичний ланолін; карбонові кислоти, такі як лауринова кислота, міристинова кислота, пальмітинова кислота, стеаринова кислота, олеїнова кислота; складні ефіри і складні поліефіри, такі як складні ефіри холестерину (стеарат), етиленгліколю моноефіри, пропіленгліколю моноефіри, гліцерилмоноефіри, гліцерилмоностеарат, сорбітолмоноефіри, сорбітанмоноефіри, сорбітолдіефіри, сорбітанполіефіри (Span, Arlacel), гліцерилтристеарат, свиняче сало, мигдалева олія, кукурудзяна олія, рицинова олія, бавовняна олія, оливкова олія, соєва олія, гідрогенізовані масла, сульфоновані масла, ізопропілмірилат, ізопропілпальмітат, поліоксиетилену сорбітану моноефіри (стеарат-Tween), поліоксиетилену сорбітану поліефіри (Tween), прості ефіри і прості поліефіри, такі як поліетиленгліколю моноцетиловий ефір (цетомакрогол 1000), поліетилен-поліпропіленові гліколі (Pluronic), поліоксиетиленові ефіри (стеарат-поліетиленгліколю моноефіри, Myij); бджолиний віск, білий бджолиний віск (вибілений бджолиний віск), карнаубський віск; поліолі і полігліколі, такі як пропіленгліколь (1,2-пропандіол), гліцерин (гліцерол), рідкий поліетиленгліколь, твердий поліетиленгліколь (жорсткий макрогол, карбовакс), 1,2-фенол-гексантріол, розчин сорбіту; полікарбоксилати, полісульфати і полісахариди, такі як агар, альгірати, карагінан, аравійська камедь, трагакант, метилцелюлоза, карбоксиметилцелюлоза, гідроксиполіцелюлоза, карбоксиполімер, желатин, пектин, ксантан, поліакрилова кислота; антиоксиданти, такі як  $\alpha$ -токоферол, аскорбінова кислота, аскорбілпальмітат, бутильований гідроксиполімер, аскорбат натрію, метабісульфіт натрію; буфери лимонна кислота і її солі, фосфорна кислота і її солі,  $H_3P_{04}/NaH_2P_{04}$ , гліцин, оцтова кислота, триетаноламін, борна кислота, етилендіамінтетраоцтова кислота (Versene, EDTA); зволожувач, такий як гліцерин (гліцерол), пропіленгліколь (E1520), гліцерилтриацетат (E1518), сорбіт (E420), ксиліт і мальтїт (E965), полідекстроза (E1200), квілайя (E999), молочна кислота, сечовина, літію хлорид, інші, такі як етаноламін, триетаноламін, лаурилсульфат натрію, боракс (натрію борат); консерванти, такі як хлорид бензалконію, бензойна кислота, бензиловий спирт, бронепоп, хлоргексидин, хлоркрезол, імідазолідиніл-сечовина, парабенів ефіри, фенол, феноксиетанол, сорбат калію, сорбінова кислота і т.п.

- 45 Переваги комплексного складу сиролімуму згідно з винаходом включають, але не обмежуючись ними (1) тривалу фізичну і хімічну стабільність у твердій формі і в колоїдному розчині і/або дисперсії, (2) миттєву редиспергованість твердої форми, (3) стабільність у колоїдному розчині або дисперсії в терапевтичному часовому вікні, (4) підвищену розчинність у порівнянні із звичайним складом сиролімуму, (5) підвищену проникність, (6) підвищену  $C_{max}$ , AUC і більш раній  $t_{max}$  у порівнянні із звичайним складом сиролімуму, (7) зменшений ефект після їди/натщесерце, вищі концентрації протягом 24 годин, що дозволить зменшити дозу (8) і (9) хорошу технологічність.

- 50 Переваги даного винаходу полягають в наступному: хороша/миттєва редиспергованість твердих комплексних складів сиролімуму у воді, біологічно релевантних середовищах, наприклад, фізіологічному розчині, pH=2,5 HCl розчині, середовищах FeSSIF і FaSSIF і шлунково-кишкових рідинах, і довготривала стабільність у колоїдних розчинах і/або дисперсії в терапевтичному часовому вікні.

- 55 Однією з кращих характеристик комплексних складів сиролімуму згідно з даним винаходом є їх підвищена уявна розчинність і проникність. У деяких втіленнях проникність комплексних складів сиролімуму складає щонайменше  $2,0 \times 10^{-6}$  см/с і зберігається протягом щонайменше трьох місяців.

- 60 Інша краща характеристика комплексних складів сиролімуму згідно з даним винаходом відноситься до поліпшених фармакокінетичних характеристик, включаючи значне підвищення

експозиції, більш ранній  $t_{\max}$ , вищу  $C_{\max}$  і вищі концентрації протягом 24 годин, що дозволить зменшити дозу. Крім того, комплекс згідно з даним винаходом має виняткову стабільність у вигляді повторно диспергованого розчину, що сприяє розробці складу на рідкій основі для трансдермального і інших місцевих застосувань.

5 Короткий опис графічних матеріалів

Фіг. 1 показує скринінг комплексотвірних агентів для складу для того, щоб вибрати ті склади, які мають миттєву редиспергованість.

Фіг. 2 показує порівняльні РАМРА-аналізи зібраної до складу сполуки, комплексного складу сиролімусу, перорального розчину, що продається, і таблетованої форми, що продається, диспергованої в різних середовищах.

Фіг. 3 показує РАМРА-проникність твердого комплексного складу сиролімусу, що зберігається при температурі 4 °C, при кімнатній температурі або при 40 °C і відносній вологості 75 %, відразу після редиспергування і в різні моменти часу (через 1, 7, 14, 34 і 95 днів після виробництва).

15 Фіг. 4 показує РАМРА-проникність колоїдного розчину комплексного складу сиролімусу, що зберігається при температурі 4 °C, при кімнатній температурі або при 40 °C і відносній вологості 75 %, в різні моменти часу (через 1, 7, 14, 34 і 95 днів після виробництва).

20 Фіг. 5 показує концентрацію сиролімусу в плазмі після перорального введення ліків, що продаються (таблетка Рапамун), і комплексу сиролімусу щурам в умовах голодування (пдорівнює 4, доза: 1,0 мг/кг).

Фіг. 6 показує фармакокінетичні параметри після перорального введення препарату, що продається (таблетка Рапамун), і комплексу сиролімусу щурам в умовах голодування (пдорівнює 4, доза: 1,0 мг/кг).

Фіг. 7 показує аналіз розчинення капсули, що містить комплекс сиролімусу.

25 Приклади

Декілька фармацевтично прийнятних комплексотвірних агентів і фармацевтично прийнятних ексципієнтів та їх комбінації аналізували для того, щоб вибрати ті склади, які мають миттєву редиспергованість, як показано на фіг. 1. Для подальшого аналізу був вибраний один з прикладів, що демонструє прийнятний рівень редиспергованості.

30 Полівінілпіролідон як комплексотвірний агент і натрію лаурилсульфат як фармацевтично прийнятний ексципієнт були вибрані для формування комплексного складу сиролімусу з поліпшеними характеристиками матеріалу.

Співвідношення вибраного комплексотвірного агента і фармацевтично прийнятного ексципієнта (полівінілпіролідону і натрію лаурилсульфату) оптимізували, здійснюючи деякі невеликі відмінності в процесі виготовлення, щоб модифікувати деякі характеристики продукту.

35 Колоїдний розчин комплексного складу сиролімусу згідно з даним винаходом отримували за допомогою безперервного проточного осадження у проточному інструменті. Як початковий розчин використовували 100 мг сиролімусу і 300 мг полівінілпіролідону (PVP K90), розчиненого у 100 мл метанолу. Приготований розчин пропускали через інструмент зі швидкістю потоку 5 мл/хв. У той же час антирозчинник, що містить 250 мг натрію лаурилсульфату в 500 мл води, пропускали через інструмент зі швидкістю потоку 20 мл/хв, де сиролімус преципітував з формуванням комплексної композиції сиролімусу. Колоїдний розчин комплексу сиролімусу безперервно виробляли при атмосферному тиску. Отриманий колоїдний розчин заморожували на сухому льоду і потім піддавали ліофілізації за допомогою приладу для сублімаційного сушіння Scanvac CoolSafe 110-8, обладнаного льодовим конденсатором -110 °C, з вакуумною помпою Vacuubrand RZ6.

40 Щоб зробити процес виробництва здійсненим у промисловому відношенні, проводили інтенсифікацію процесу за допомогою підвищення концентрації початкового розчину. Колоїдний розчин комплексного складу сиролімусу згідно з даним винаходом отримували за допомогою безперервного проточного змішування у проточному інструменті з використанням параметрів інтенсифікованого процесу. Як початковий розчин використовували 1000 мг сиролімусу і 3000 мг полівінілпіролідону (PVP K90), розчиненого у 100 мл метанолу. Приготований розчин пропускали через інструмент зі швидкістю потоку 10 мл/хв. У той же час через інструмент пропускали водний розчинник, що містить 2500 мг натрію лаурилсульфату у 500 мл води, зі швидкістю потоку 40 мл/хв, де сиролімус формувалася комплексну композицію сиролімусу.

55 Порівняльні РАМРА-аналізи in vitro

Вимірювання РАМРА-проникності здійснювали, як описано в M. Kansi et al. (Journal of medicinal chemistry, 41, (1998) pp 1007), з модифікаціями на основі S. Bendels et al (Pharmaceutical research, 23 (2006) pp 2525). Зразок, що містить референсну сполуку або препарат, що продається, був суспензією кристалів, видимих неозброєним оком, тоді як зразки

нового комплексу являли собою опалесцюючі колоїдні розчини. Проникність вимірювали в 96-лунковому планшетному аналізі через штучну мембрану, що складається з додекану з 20 % соєвим лецитином, підтримувану PVDF-мембраною (Millipore, США). Приймальним компартментом був фосфатний буферний розчин (pH 7,0) з додаванням 1 % додецилсульфату натрію. Аналіз проводили при кімнатній температурі; час інкубації складав 1-24 години. Концентрацію в приймальному компартменті визначали за допомогою UV-VIS-спектрофотометрії (Thermo Scientific Genesys S10).

РАМПА-проникність комплексного складу сиролімуму згідно з даним винаходом і препарату, що продається, знаходилася в діапазоні від 2 до  $6 \times 10^{-6}$  см/с, тоді як таблетка Рапамун, що продається, демонструвала проникність щонайменше на 50 % нижчу при диспергуванні у воді або в біорелевантних середовищах. Пероральний розчин і референсна сполука демонстрували проникність менше  $1 \times 10^{-6}$  см/с у всіх тестованих середовищах для диспергування (фіг. 2).

Стабільність комплексу сиролімуму

Тверді форми і редисперговані колоїдні розчини піддавали випробуванням на стабільність при 4 °C, при кімнатній температурі або при 40 °C і 75 % відносної вологості протягом періоду до трьох місяців. Тверда речовина, редиспергована у зазначені моменти часу, не демонструвала жодних змін у РАМПА-проникності за будь-яких умов зберігання (фіг. 3). Редисперговані колоїди не демонстрували істотних змін у РАМПА-проникності протягом періоду до одного місяця за будь-яких умов, тоді як при 4 °C або при кімнатній температурі не спостерігалось жодних змін протягом трьох місяців (фіг. 4).

Фармакокінетика *in vivo*

ФК-тест *in vivo* на дрібних тваринах

Самцям щурів лінії Wistar (від 250 до 270 г) перорально вводили або продукт, який аналізували, або референсний продукт (1,0 мг/кг) один раз через стравохідний зонд після голодування протягом ночі. Цільну кров відбирали з підшкірної вени у гепаринізовані пробірки (приблизно 0,2 мл в кожну пробірку) до і через 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 24 і 48 годин після перорального введення продукту, який аналізували, або референсного продукту. Зразки цільної крові зберігали за температури -20 °C до аналізу. Концентрації сиролімуму визначали у зразках цільної крові за допомогою методу LC-MS/MS.

Фармакокінетичні дані відображали у вигляді виміряних значень і у вигляді нормованих значень. Виміряні значення нормували за ефективністю екстракції стандартного розчину з цільної крові. Ефективність екстракції стандартного розчину з цільної крові варіювала від 94,0 до 114,7 %. Після перорального введення сиролімуму у вигляді комплексного складу сиролімуму  $t_{max}$  значно знижувався, тоді як значення  $C_{max}$  і AUC збільшувалися порівняно з таблетованою формою Рапамун, що продається. Концентрації, виміряні як рівні сиролімуму в крові протягом 24 годин, також були збільшені більше ніж у 2 рази порівняно з Рапамуном (фіг. 5-6).

Фармацевтична розробка

Виробництво проміжного лікарського продукту комплексного складу сиролімуму

Проміжний лікарський продукт отримували за допомогою змішування твердого комплексного складу сиролімуму з комерційно доступним ексципієнтом, Cellactose® 80, який на 75 мас. % складається з моногідрату лактози і на 25 мас. % з мікрокристалічної целюлози, з діапазоном навантаження від 0,5 і 2,0 мг. Для отримання проміжного лікарського продукту з навантаженням 0,5 мг змішували 9,23 мас. % твердого комплексного складу сиролімуму і 89,77 мас. % Cellactose® 80, а для навантаження 2,0 мг змішували 1,67 мас. % твердого комплексного складу сиролімуму і 97,33 мас. % Cellactose® 80, відповідно. Обидві порошкові суміші сполучали з 1 мас. % стеаратом магнію і розливали в тверді желатинові капсули з розміром "1". Порошкова суміш показала хорошу текучість (USP <1174> і Ph.Eur. 2.9.16).

Аналізи розчинності *in vitro*

Аналіз розчинності проводили за допомогою лопатевої методики (Vankel VK7000) при 120 об/хв і 37 °C. Середовищем для розчинення була дистильована вода з 0,4 % SLS (рекомендований FDA). Концентрацію сиролімуму визначали за допомогою UV-VIS-спектрофотометрії при довжині хвилі 279 нм після фільтрації через шприцевий фільтр з розміром пор 1 мкм. Повне розчинення комплексу сиролімуму з проміжного лікарського продукту спостерігалось протягом 10 хвилин (фіг. 7).

Виготовлення гелевої форми комплексного складу сиролімуму для місцевого нанесення

Гелева форма для місцевого застосування була отримана з використанням нового комплексного складу сиролімуму. Цей гель отримували за допомогою послідовного додавання наступних компонентів в умовах безперервного перемішування: 1,800 г гліцерину, 2250 г 1 мг/мл розчину сорбінової кислоти, 3,828 г дистильованої води, 0,045 г карбополу CP980 (у вигляді твердої речовини), 0,180 г 1 М розчину гідроксиду натрію і 0,900 г нового комплексного

складу сиролімусу, диспергованого у дистильованій воді в концентрації активного компонента 10 мг/г.

# ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

5

1. Стабільний комплекс, що містить:

а) як активний агент сполуку, вибрану з групи, що складається з сиролімусу або його солей;

б) полівінілпіролідон як комплексотвірний агент;

с) натрійлаурилсульфат як фармацевтично прийнятний ексципієнт,

10 де зазначений комплекс отримують у процесі безперервного проточного змішування і має розмір частинок у діапазоні від 50 нм до 600 нм, переважно від 50 нм до 200 нм.

2. Комплекс за п. 1, де зазначений комплекс додатково містить один або більше ніж один додатковий активний агент, причому кращий додатковий активний агент вибраний з групи агентів, придатних для профілактики відторгнення органів у пацієнтів, що отримують ниркові  
15 трансплантати, для лікування псоріазу, лицьових ангіофібром, пов'язаних з туберозним склерозом, фіброфолікулом, виявлених при синдромі Берт-Хогг-Дубе, хронічного ерозивного плоского лишая ротової порожнини, шкірної Т-клітинної лімфоми на ранній стадії, для лікування аутоімунного активного переднього увеїту, синдрому сухого ока, вікової макулярної дегенерації, діабетичного макулярного набряку, неінфекційного увеїту, телеангієктазії, запальних  
20 захворювань шкіри (дерматиту, зокрема псоріазу і червоного плоского лишая), вродженої пахіоніхії, а також для пригнічення шляхів ангіогенезу.

3. Стабільний комплекс за будь-яким з пп. 1, 2, де зазначений комплекс отримують у процесі безперервного проточного змішування в мікрорідинному проточному приладі.

4. Комплекс за будь-яким з пп. 1-3, що містить комплексотвірний агент, що є полівінілпіролідон, і фармацевтично прийнятний ексципієнт, що є натрію лаурилсульфатом, в загальній кількості в діапазоні від приблизно 1,0 мас. % до приблизно 95,0 мас. % від загальної  
25 маси комплексу.

5. Спосіб отримання комплексу за будь-яким з пп. 1-4, що включає етапи безперервного проточного змішування розчину сиролімусу або його солі і полівінілпіролідону як  
30 комплексотвірного агента; у фармацевтично прийнятному розчиннику з водним розчином, що містить натрійлаурилсульфат як антирозчинник.

6. Спосіб за п. 5 або п. 6, де зазначений спосіб здійснюють в інструменті з безперервним потоком, переважно в мікрорідинному інструменті.

7. Спосіб за п. 5 або п. 6, де зазначений фармацевтично прийнятний розчинник вибирають з групи, що складається з метанолу, етанолу, ізопропанолу, н-пропанолу, ацетону, ацетонітрилу, диметилсульфоксиду, тетрагідрофурану та їх комбінації, причому кращим розчинником є метанол.  
35

8. Спосіб за будь-яким з пп. 5-7, де розчинник і водний розчинник змішують один з одним, і водний розчинник складає від 0,1 до 99,9 % ваги кінцевого розчину.

9. Фармацевтична композиція, що містить комплекс за будь-яким з пп. 1-4 разом з фармацевтично прийнятним носієм.  
40

10. Фармацевтична композиція за п. 9, де зазначена композиція придатна для перорального, легеневого, ректального, товстокишкового, парентерального, інтрацистернального, інтравагінального, внутрішньочеревинного, очного, вушного, локального, букального, назального або місцевого застосування, причому переважно композиція придатна для  
45 перорального введення і місцевого застосування.

11. Комплекс за будь-яким з пп. 1-4 для застосування в профілактиці відторгнення органів у пацієнтів, що отримують ниркові трансплантати, при лікуванні псоріазу, лицьових ангіофібром, пов'язаних з туберозним склерозом, фіброфолікулом, виявлених при синдромі Берт-Хогг-Дубе, хронічного ерозивного плоского лишая ротової порожнини, шкірної Т-клітинної лімфоми на  
50 ранній стадії, аутоімунного активного переднього увеїту, синдрому сухого ока, вікової макулярної дегенерації, діабетичного макулярного набряку, неінфекційного увеїту, телеангієктазії, запальних захворювань шкіри (дерматиту, зокрема псоріазу і червоного плоского лишая), вродженої пахіоніхії, а також при пригніченні шляхів ангіогенезу.

12. Фармацевтична композиція за п. 9 або п. 10 для зниження терапевтично ефективної дози сиролімусу порівняно з Рапамуном.  
55

13. Стабільний комплекс, що включає:

а) від 10 до 40 мас. % сиролімусу або його солей;

б) від 20 до 80 мас. % полівінілпіролідону; і

60 с) від 5 до 50 мас. % натрію лаурилсульфату,

де зазначений комплекс має контрольований розмір частинок у діапазоні від 50 нм до 600 нм; переважно розмір частинок складає від 50 нм до 200 нм.

Експіцієнт 2:	Лимонна кислота	D-манітол	DSS	Kollicoat-IR	NaOAc	NONE	Plur PE10500	SDC	SLS	Solutol HS15	Лабразол
Експіцієнт 1:										-	+
Gelucire 44/14	-	-	+	-	+	-	-	-	+	+	+
Gelucire 50/13	+	-	+	+	+	+	+	+	+	-	+
Klucell EF	+	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+
Klucell LF	-	-	+	+	-	-	+	-	+	-	+
Lutrol F127	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
Luviskol VA64	-	-	+	+	-	-	-	+	+	-	-
PEG2000	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PEG6000	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PEOX50	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	+
PEOX500	-	-	+	-	+	-	-	+	+	-	-
Plasdone K-12	+	-	-	-	+	-	-	-	+	+	+
Plur PE10500	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
Plur PE6800	+	-	-	+	-	-	-	+	+	-	-
Pluronic F108	-	-	+	+	-	+	+	+	+	+	+
PMAMVE	+	+	+	+	+	-	+	+	+	-	-
PVP 40	-	-	+	-	-	-	-	+	+	-	-
PVP K90	-	-	+	+	-	-	-	-	+	-	-
PVP10	-	-	+	-	-	-	-	+	+	-	-
Soluplus	-	-	+	-	-	-	-	-	+	+	+
Solutol HS15	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
Tetronic 1107	+	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
TPGS	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+
+ редиспергований твердий комплекс сиролімуму - нередиспергований твердий комплекс сиролімуму											

DSS (dextran sulfate sodium - декстран сульфату натрію)

SDC (sodium deoxycholate – дезоксихолат натрію)

SLS (sodium lauryl sulfate – лаурилсульфат натрію)

PEG (polyethylene glycol – поліетиленгліколь)

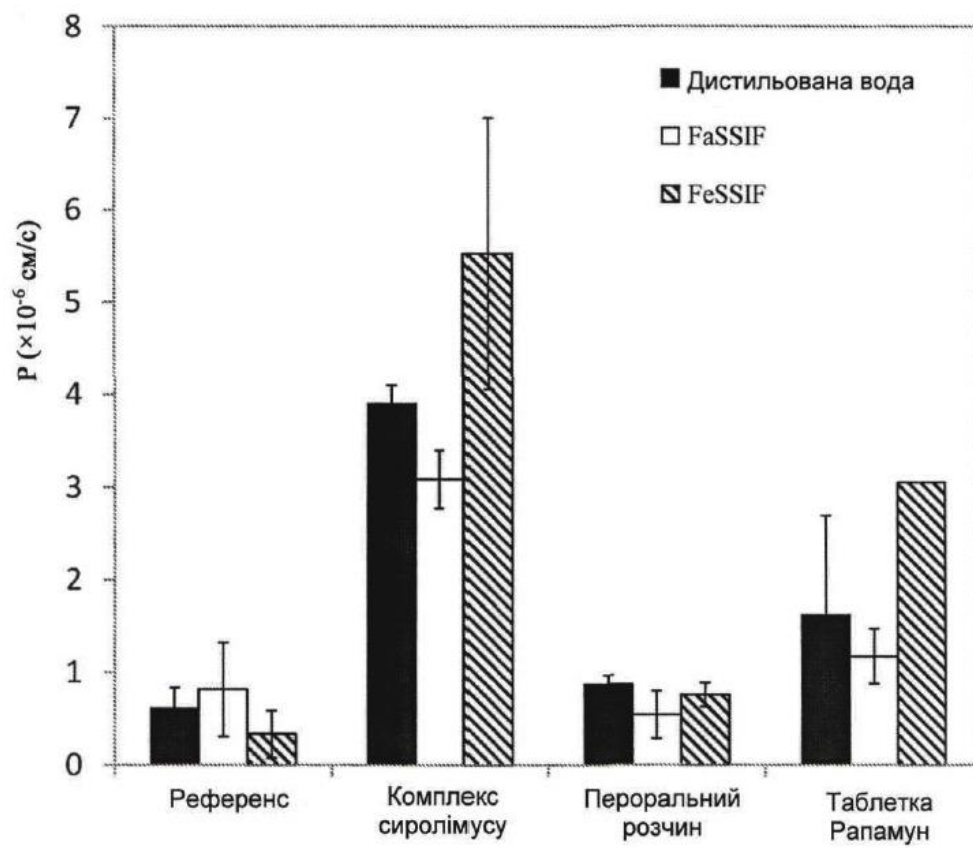
POEX (polyethyloxazoline – поліетилноксазолін)

PMAMVE (poly(maleic acid/methyl vinyl ether) – полі(ко-метилвініловий ефір малеїнової кислоти))

PVP (polyvinylpyrrolidone – полівінілпіролідон)

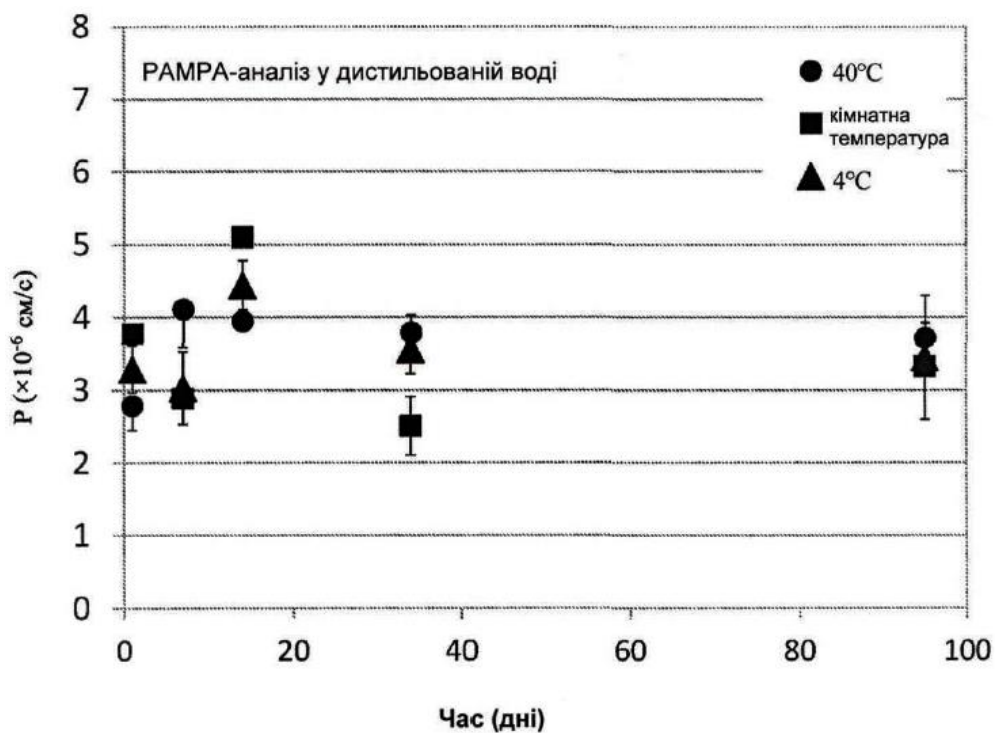
TPGS (D-α-Tocopherol polyethylene glycol 1000 succinate – D-α-токоферол поліетиленгліколю 1000 сукцинат)

ФІГ. 1

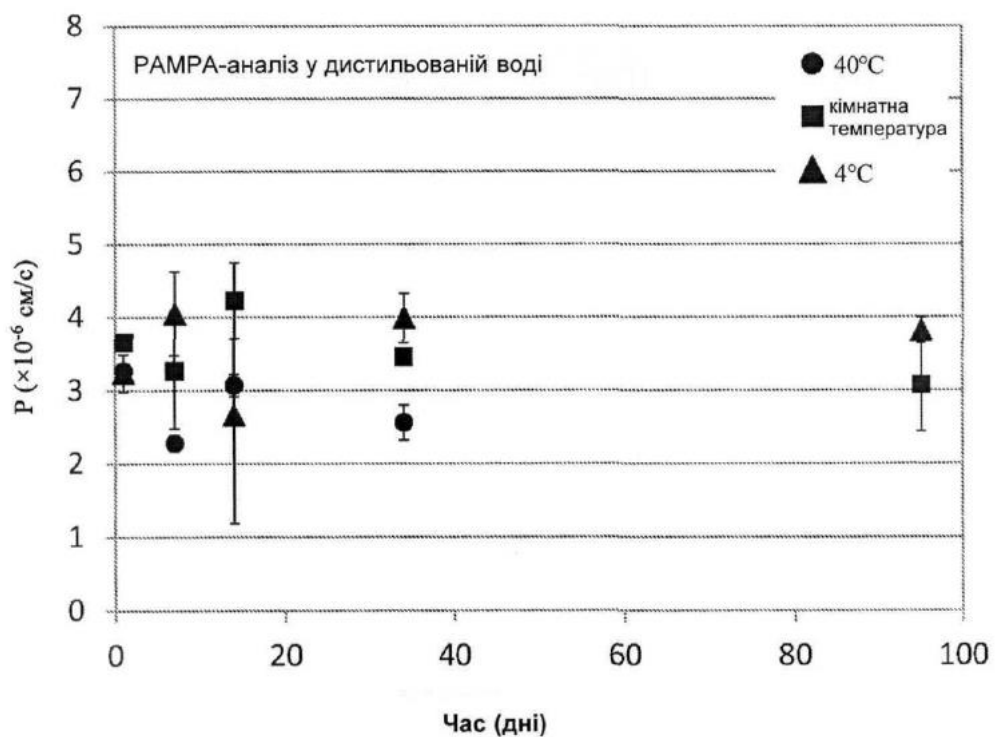


ФІГ. 2



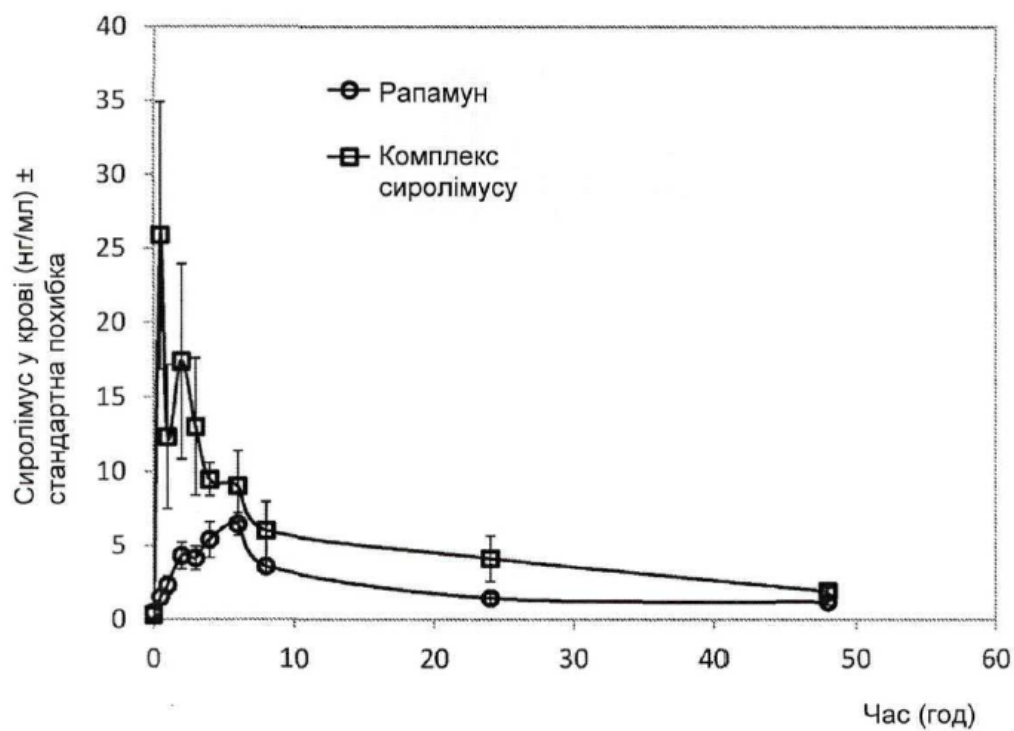


ФІГ. 3



ФІГ. 4



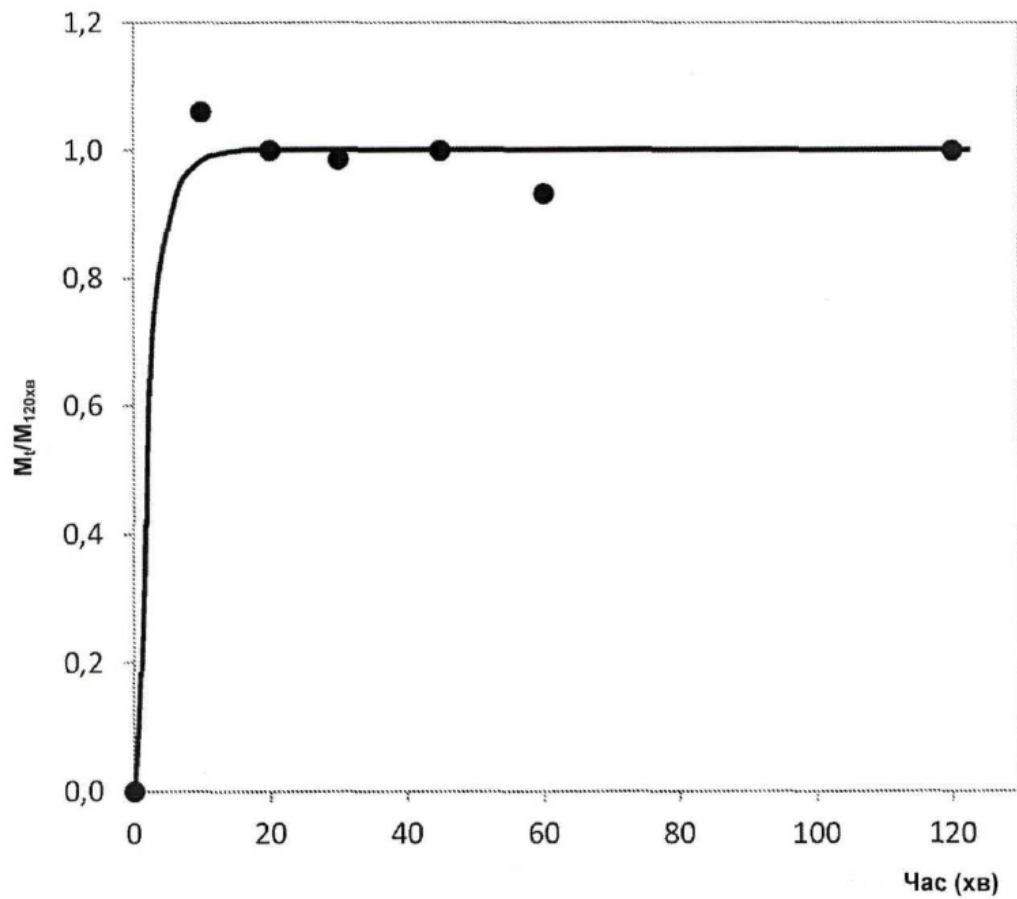


ФІГ. 5

	$AUC_{0-72}$ (нг/мл/год)	$AUC_{0-inf}$ (нг/мл/год)	$C_{max}$ (нг/мл)	$t_{max}$ (год)
Рапамун	109	147	7.24	4.8
Комплекс сиролімусу	243	308	25.9	0.5

AUC (Area Under Curve – площа під фармакокінетичною кривою)

ФІГ. 6



ФІГ. 7

---

Комп'ютерна верстка С. Чулій

---

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,  
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

---

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601