



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2016150868, 29.05.2015

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
02.06.2014 IN 1456/DEL/2014;  
30.06.2014 IN 1737/DEL/2014;  
30.12.2014 IN 4002/DEL/2014

(43) Дата публикации заявки: 17.07.2018 Бюл. № 20

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 09.01.2017

(86) Заявка РСТ:  
IB 2015/054088 (29.05.2015)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2015/186039 (10.12.2015)

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):

**ВЕНКАТЕШВАРАН Ратинасабапати (IN),  
МАДАН Сумит (IN),  
МАДАН Хариш Кумар (IN),  
КОЧХАР Рави (IN),  
ДЖЕНА Саймон Сантош (IN),  
РАО Раджеш (IN),  
ФАНДА Анудж Кумар (IN),  
СИНГХ Роми Барат (IN)**(54) **ПЕРОРАЛЬНАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ ИЗОТРЕТИНОИНА**

## (57) Формула изобретения

1. Фармацевтическая композиция для перорального введения, включающая изотретиноин и растворитель, выбранный из группы, состоящей из:

- i) простого моноалкилового эфира диэтиленгликоля, имеющего общую формулу  $C_4H_9O_3(C_nH_{2n+1})$ , где n составляет от 1 до 4;
- ii) масляного носителя;
- iii) необязательно этанола; или
- iv) комбинации перечисленных веществ.

2. Фармацевтическая композиция для перорального введения по п. 1, отличающаяся тем, что композиция, перорально введенная пациенту, нуждающемуся в таком введении, обеспечивает эквивалентную эффективность при более низкой дозировке изотретиноина по сравнению с имеющимся в розничной продаже препаратом Epuris™.

3. Фармацевтическая композиция для перорального введения по п. 2, в которой дозировка изотретиноина понижена на по меньшей мере 10% по сравнению с имеющимся в розничной продаже препаратом Epuris™.

4. Фармацевтическая композиция для перорального введения по п. 2, в которой дозировка изотретиноина понижена на по меньшей мере 20% по сравнению с имеющимся в розничной продаже препаратом Epuris™.

5. Фармацевтическая композиция для перорального введения по п. 1, отличающаяся тем, что композиция имеет улучшенный по сравнению с капсулами Epuris<sup>TM</sup> фармакокинетический профиль как при введении после приема пищи, так и при введении натощак, и при этом фармакокинетический профиль определяется параметрами  $C_{max}$  и AUC (площадь под фармакокинетической кривой).

6. Фармацевтическая композиция для перорального введения по п. 1, в которой простой моноалкиловый эфир диэтиленгликоля имеет общую формулу  $C_4H_9O_3(C_nH_{2n+1})$ , где n составляет от 1 до 4, и выбран из группы, состоящей из простого моноэтилового эфира диэтиленгликоля, простого монометилового эфира диэтиленгликоля и их смесей.

7. Фармацевтическая композиция для перорального введения по п. 1, в которой масляный носитель представляет собой жирные кислоты, сложные эфиры жирных кислот и растительные масла.

8. Фармацевтическая композиция для перорального введения по п. 7, в которой жирная кислота выбрана из группы, состоящей из насыщенных, моно- или диненасыщенных кислот, например, олеиновой кислоты, линолевой кислоты, каприловой кислоты, капроовой (гексановой) кислоты и их смесей.

9. Фармацевтическая композиция для перорального введения по п. 7, в которой сложный эфир жирной кислоты выбран из группы, состоящей из сложных эфиров полиолов и жирных кислот, имеющих среднюю длину углеродной цепочки, выбранных из сложных эфиров и смешанных сложных эфиров глицерина, пропиленгликоля, полиглицерина, полиэтиленгликоля и жирных кислот, имеющих среднюю длину углеродной цепочки, фосфатидилхолина и глицеридов, имеющих среднюю длину углеродной цепочки, сложных эфиров каприловой и каприновой (декановой) кислот и моно-диглицеридов и смесей перечисленных соединений.

10. Фармацевтическая композиция для перорального введения по п. 7, в которой растительное масло выбрано из группы, состоящей из арахисового масла, оливкового масла, соевого масла, сафлорового масла, подсолнечного масла, пальмового масла, кунжутного масла, масла канолы, кукурузного масла и их смесей.

11. Фармацевтическая композиция для перорального введения по п. 1, в которой растворитель присутствует в количестве, составляющем от приблизительно 1 масс. % до приблизительно 99 масс. % от общей массы композиции.

12. Фармацевтическая композиция для перорального введения по п. 11, в которой растворитель присутствует в количестве, составляющем от приблизительно 10 масс. % до приблизительно 90 масс. % от общей массы композиции.

13. Фармацевтическая композиция для перорального введения по п. 1, которая дополнительно включает поверхностно-активное вещество, вторичное поверхностно-активное вещество или сорастворитель, гидрофильный полимер, вещество со свойствами основания, консервант и/или антиоксидант.

14. Фармацевтическая композиция для перорального введения по п. 13, в которой поверхностно-активное вещество выбрано из группы, состоящей из лецитина; сложных эфиров сорбитана; полисорбатов, полученных из лауриновой, пальмитиновой, стеариновой и олеиновой кислот; сульфосукцината диоктилнатрия (англ. сокращенно DOSS); докוזата-натрия; лаурилсульфата натрия; Span® 20 и 80; простых эфиров макрогола (полиэтиленгликоля); сложных эфиров полиоксиэтиленсорбитана и жирных кислот; полксамера; сложных эфиров макроглицерина; и смесей перечисленных веществ.

15. Фармацевтическая композиция для перорального введения по п. 13, в которой вторичное поверхностно-активное вещество/сорастворитель выбран из группы, состоящей из короткоцепочечных одно-, двух- и многоатомных спиртов; сложных эфиров полиэтиленгликоля; полиглицерил-3-диолеата; простого моноэтилового эфира

диэтиленгликоля; и смесей перечисленных веществ.

16. Фармацевтическая композиция для перорального введения по п. 13, в которой гидрофильный полимер выбран из группы, состоящей из гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксиметилцеллюлозы, карбоксиметилцеллюлозы, метилцеллюлозы, натрий-карбоксиметилцеллюлозы, поливинилпирролидона, полисахаридов, камедей, альгинатов, производных акриловой кислоты и смесей перечисленных веществ.

17. Фармацевтическая композиция для перорального введения по п. 13, в которой вещество со свойствами основания выбрано из группы, состоящей из неорганических или органических оснований, включающих гидроксид натрия, гидроксид калия, карбонат или бикарбонат натрия, карбонат или бикарбонат калия, гидроксид лития, триэтиламин, меглумин, метиламин и смесей перечисленных веществ.

18. Фармацевтическая композиция для перорального введения по п. 13, в которой консервант выбран из группы, состоящей из метилпарабена, этилпарабена, пропилпарабена, бутилпарабена, бензойной кислоты, бензоата натрия, бензилового спирта, сорбиновой кислоты, сорбата калия и смесей перечисленных веществ.

19. Фармацевтическая композиция для перорального введения по п. 13, в которой антиоксидант выбран из группы, состоящей из бутилированного гидроксизанола, бутилированного гидрокситолуола, токоферола, аскорбилпальмитата, аскорбиновой кислоты, метабисульфита натрия, сульфита натрия, тиосульфата натрия, пропилгаллата и смесей перечисленных веществ.

20. Фармацевтическая композиция для перорального введения по п. 13, которая включает:

- (a) изотретиноин;
- (b) вещество со свойствами основания; и
- (c) простой моноэтиловый эфир диэтиленгликоля.

21. Фармацевтическая композиция для перорального введения по п. 13, которая включает:

- (a) изотретиноин;
- (b) вещество со свойствами основания; и
- (c) комбинацию этанола и масляного носителя.

22. Фармацевтическая композиция для перорального введения по п. 1, которая включает изотретиноин в количестве, составляющем приблизительно от 1 до 100 мг, от 5 до 50 мг, от 10 до 40 мг, от 9 до 36 мг или от 8 до 32 мг.

23. Фармацевтическая композиция для перорального введения по п. 22, которая включает изотретиноин в количестве, приблизительно составляющем 40 мг.

24. Фармацевтическая композиция для перорального введения по п. 22, которая включает изотретиноин в количестве, приблизительно составляющем 36 мг.

25. Фармацевтическая композиция для перорального введения по п. 22, которая включает изотретиноин в количестве, приблизительно составляющем 32 мг.

26. Фармацевтическая композиция для перорального введения по п. 22, которая включает изотретиноин в количестве, приблизительно составляющем 16 мг.

27. Фармацевтическая композиция для перорального введения по п. 1, отличающаяся тем, что композиция находится в виде раствора, которым затем заполняют капсулы.

28. Фармацевтическая композиция для перорального введения по п. 1, отличающаяся тем, что композиция находится в виде системы лекарственной доставки с самопроизвольным формированием наноэмульсии (SNEDDS) или системы лекарственной доставки с самопроизвольным формированием микроэмульсии (SMEDDS).

29. Фармацевтическая композиция для перорального введения по п. 28, которая включает:

- (a) изотретиноин;
- (b) поверхностно-активное вещество;
- (c) вторичное поверхностно-активное вещество или соразтворитель; и
- (d) масляную фазу.

30. Фармацевтическая композиция для перорального введения по п. 29, отличающаяся тем, что композиция представляет собой наноэмульсию, в которой размер сферических частиц составляет менее 1 мкм.

31. Фармацевтическая композиция для перорального введения по п. 29, отличающаяся тем, что композиция представляет собой наноэмульсию, в которой размер сферических частиц составляет менее 200 нм.

32. Фармацевтическая композиция для перорального введения по п. 29, отличающаяся тем, что композиция представляет собой наноэмульсию, в которой размер сферических частиц составляет менее 100 нм.

33. Фармацевтическая композиция для перорального введения по п. 29, в которой отношение количества изотретиноина к количеству масляной фазы составляет от приблизительно 0,04 до приблизительно 0,35.

34. Фармацевтическая композиция для перорального введения по п. 29, в которой количество масляной фазы составляет от приблизительно 10 масс. % до приблизительно 25 масс. % от общей массы композиции.

35. Фармацевтическая композиция для перорального введения по п. 29, в которой количество поверхностно-активного вещества составляет от приблизительно 5 масс. % до приблизительно 55 масс. % от общей массы композиции.

36. Фармацевтическая композиция для перорального введения по п. 29, в которой количество вторичного поверхностно-активного вещества или соразтворителя составляет от приблизительно 15 масс. % до приблизительно 75 масс. % от общей массы композиции.

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

38. Способ получения фармацевтической композиции для перорального введения по п. 1, где способ включает:

- (a) растворение одного или более вспомогательных веществ в растворителе, выбранном из группы, включающей:
  - i) простой моноалкиловый эфир диэтиленгликоля, имеющий общую формулу  $C_4H_9O_3(C_nH_{2n+1})$ , где n составляет от 1 до 4;
  - ii) масляный носитель;
  - iii) необязательно этанол; или
  - iv) комбинацию перечисленных веществ;
- (b) растворение изотретиноина в растворе, полученном на стадии (a), с образованием прозрачного раствора;
- (c) заполнение капсул раствором, полученным на стадии (b).

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 заболеваний 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 (акне).

41. Способ лечения угревой сыпи (акне), 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 заболеваний 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, который включает введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции для перорального введения по п. 1.

42. Способ по п. 41, в котором у пациента имеется угревая сыпь (акне).

R U 2 0 1 6 1 5 0 8 6 8 A

R U 2 0 1 6 1 5 0 8 6 8 A