



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2016151340, 16.06.2015

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
18.06.2014 EP 14173023.4;
27.06.2014 EP 14174664.4

(43) Дата публикации заявки: 19.07.2018 Бюл. № 20

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 18.01.2017(86) Заявка РСТ:
EP 2015/063469 (16.06.2015)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2015/193309 (23.12.2015)

Адрес для переписки:

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

(71) Заявитель(и):

**Ф. ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ (СН),
ТЮГАИ СЕИЯКУ КАБУСИКИ КАИСА
(JP)**

(72) Автор(ы):

**МАЙЕР Зузанне (СН),
БРЮЗЕВИЦ Карстен (СН)**(54) **НОВАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ НЕИОННЫЕ
СУРФАКТАНТЫ**

(57) Формула изобретения

1. Фармацевтическая композиция, содержащая
 - а) одно или несколько действующих веществ или их фармацевтически приемлемые соли,
 - б) неионное поверхностно-активное вещество А, при комнатной температуре находящееся в твердом состоянии, и
 - в) неионное поверхностно-активное вещество В, при комнатной температуре находящееся в жидком состоянии,
 где значение гидрофильно-липофильного баланса (ГЛБ) поверхностно-активных веществ А и В независимо является равным или превышает 8 и где действующие вещества или их фармацевтически приемлемые соли диспергированы в матриксе, образованном другими ингредиентами.
2. Фармацевтическая композиция по п. 1, в которой одно из действующих веществ представляет собой ингибитор киназы или его фармацевтически приемлемую соль.
3. Фармацевтическая композиция по п. 1, в которой одно из действующих веществ представляет собой 9-этил-6,6-диметил-8-(4-морфолин-4-ил-пиперидин-1-ил)-11-оксо-6,11-дигидро-5Н-бензо[в]карбазол-3-карбонитрил или его фармацевтически приемлемую соль.
4. Фармацевтическая композиция по п. 1, содержащая 161 мг 9-этил-6,6-диметил-8-

(4-морфолин-4-ил-пиперидин-1-ил)-11-оксо-6,11-дигидро-5Н-бензо[b]карбазол-3-карбонитрила гидрохлорида.

5. Фармацевтическая композиция по п. 1, отличающаяся тем, что температура каплепадения фармацевтической композиции находится между 32 и 41°C.

6. Фармацевтическая композиция по п. 1, в которой поверхностно-активное вещество А представляет собой производное токоферола или полиоксилглицерид (полиэтиленгликоля глицериды).

7. Фармацевтическая композиция по п. 1, в которой поверхностно-активное вещество А представляет собой производное токоферола или лауроил полиоксилглицерид (полиэтиленгликоля глицериды лауриновой кислоты).

8. Фармацевтическая композиция по п. 1, в которой лауроил полиоксилглицерид имеет значение гидрофильного баланса, которое находится в диапазоне 12-15, и температуру каплепадения, которая находится в диапазоне от 40 до 46°C.

9. Фармацевтическая композиция по п. 1, в которой производное токоферола представляет собой полиэтиленгликоля витамин Е сукцинат.

10. Фармацевтическая композиция по п. 1, в которой поверхностно-активное вещество А представляет собой полиэтиленгликоля витамин Е сукцинат, в котором длина цепи полиэтиленгликоля составляет 1000, или лауроил полиоксилглицерид, который имеет значение ГЛБ, равное 14, и температуру каплепадения, равную 44°C.

11. Фармацевтическая композиция по п. 1, в которой поверхностно-активное вещество В представляет собой полиоксиэтиленовый эфир сорбита и жирной кислоты или пропиленгликоля монолаурат II типа.

12. Фармацевтическая композиция по п. 1, в которой полиоксиэтиленовый эфир сорбита и жирной кислоты выбран из полиоксиэтилен 20 сорбитан монолаурата, полиоксиэтилен 20 сорбитан монопальмитата, полиоксиэтилен 20 сорбитан моностеарата, полиоксиэтилен 20 сорбитан моноолеата и полиоксиэтилен 20 сорбитан моноизостеарата.

13. Фармацевтическая композиция по п. 1, в которой полиоксиэтиленовый эфир сорбита и жирной кислоты представляет собой полиоксиэтилен 20 сорбитан моноолеат.

14. Фармацевтическая композиция по п. 1, содержащая поверхностно-активные вещества А и В в массовом отношении приблизительно от 1:1 до 8:2.

15. Фармацевтическая композиция по п. 1, содержащая 9-этил-6,6-диметил-8-(4-морфолин-4-ил-пиперидин-1-ил)-11-оксо-6,11-дигидро-5Н-бензо[b]карбазол-3-карбонитрил или его фармацевтически приемлемую соль; полиэтиленгликоля витамин Е сукцинат и полиоксиэтилен 20 сорбитан моноолеат.

16. Фармацевтическая композиция по п. 1, в которой действующие вещества диспергированы в матриксе, образованном поверхностно-активными веществами А и В.

17. Фармацевтическая композиция по п. 1, в которой действующие вещества находятся в микронизированной форме.

18. Фармацевтическая композиция по п. 1, в которой размер частиц микронизированных действующих веществ находится в диапазоне от 0,2 мкм до 20 мкм.

19. Фармацевтическая композиция по п. 1, в которой размер частиц микронизированных действующих веществ находится в диапазоне от 0,2 мкм до 15 мкм.

20. Фармацевтическая композиция по п. 1, в которой размер частиц микронизированных действующих веществ находится в диапазоне от 0,2 мкм до 8 мкм.

21. Фармацевтическая композиция по п. 1, содержащая только одно действующее

вещество или его фармацевтически приемлемую соль.

22. Фармацевтическая композиция по п. 1, в которой одно из действующих веществ или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой лекарственное вещество III или IV класса согласно системе биофармацевтической классификации.

23. Фармацевтическая композиция по п. 1, в которой одно из действующих веществ или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой лекарственное вещество IV класса согласно системе биофармацевтической классификации.

24. Фармацевтическая композиция по п. 1, в которой одно из действующих веществ представляет собой ингибитор ALK или его фармацевтически приемлемую соль.

25. Фармацевтическая композиция по п. 1, в которой одно из действующих веществ представляет собой 9-этил-6,6-диметил-8-(4-морфолин-4-ил-пиперидин-1-ил)-11-оксо-6,11-дигидро-5Н-бензо[b]карбазол-3-карбонитрил или его фармацевтически приемлемую соль и находится в кристаллической форме.

26. Фармацевтическая композиция по п. 1, содержащая от 20 до 250 мг эквивалента свободного основания 9-этил-6,6-диметил-8-(4-морфолин-4-ил-пиперидин-1-ил)-11-оксо-6,11-дигидро-5Н-бензо[b]карбазол-3-карбонитрила или его фармацевтически приемлемой соли.

27. Фармацевтическая композиция по п. 1, содержащая от 20 до 225 мг эквивалента свободного основания 9-этил-6,6-диметил-8-(4-морфолин-4-ил-пиперидин-1-ил)-11-оксо-6,11-дигидро-5Н-бензо[b]карбазол-3-карбонитрила или его фармацевтически приемлемой соли.

28. Фармацевтическая композиция по п. 1, содержащая от 100 до 200 мг эквивалента свободного основания 9-этил-6,6-диметил-8-(4-морфолин-4-ил-пиперидин-1-ил)-11-оксо-6,11-дигидро-5Н-бензо[b]карбазол-3-карбонитрила или его фармацевтически приемлемой соли.

29. Фармацевтическая композиция по п. 1, содержащая от 125 до 175 мг эквивалента свободного основания 9-этил-6,6-диметил-8-(4-морфолин-4-ил-пиперидин-1-ил)-11-оксо-6,11-дигидро-5Н-бензо[b]карбазол-3-карбонитрила или его фармацевтически приемлемой соли.

30. Фармацевтическая композиция по п. 1, содержащая 150 мг эквивалента свободного основания 9-этил-6,6-диметил-8-(4-морфолин-4-ил-пиперидин-1-ил)-11-оксо-6,11-дигидро-5Н-бензо[b]карбазол-3-карбонитрила или его фармацевтически приемлемой соли.

31. Фармацевтическая композиция по п. 1, отличающаяся тем, что температура каплепадения фармацевтической композиции находится между 35 и 39°C.

32. Фармацевтическая композиция по п. 1, в которой поверхностно-активное вещество А имеет значение ГЛБ, равное или превышающее 12.

33. Фармацевтическая композиция по п. 1, в которой поверхностно-активное вещество В имеет значение ГЛБ, равное или превышающее 12.

34. Фармацевтическая композиция по п. 1, в которой поверхностно-активное вещество А представляет собой производное токоферола или каприлокапроил полиоксилглицерид (полиэтиленгликоля глицериды каприловой и капроновой кислот), лауроил полиоксилглицерид (полиэтиленгликоля глицериды лауриновой кислоты), линолеоил полиоксилглицерид (полиэтиленгликоля глицериды линолевой кислоты), олеоил полиоксилглицерид (полиэтиленгликоля глицериды олеиновой кислоты) или стеароил полиоксилглицерид (полиэтиленгликоля глицериды стеариновой кислоты).

35. Фармацевтическая композиция по п. 1, в которой полиоксилглицерид имеет температуру каплепадения, которая находится в диапазоне от 40 до 48°C.

36. Фармацевтическая композиция по п. 1, в которой полиоксилглицерид имеет температуру каплепадения, которая находится в диапазоне от 40 до 46°C.

37. Фармацевтическая композиция по п. 1, в которой производное токоферола

представляет собой эфир токоферола и полиэтиленгликоля.

38. Фармацевтическая композиция по п. 1, в которой производное токоферола представляет собой полиэтиленгликоля витамин Е сукцинат, в котором длина цепи полиэтиленгликоля составляет 1000.

39. Фармацевтическая композиция по п. 1, в которой лауроил полиоксилглицерид имеет значение ГЛБ, равное 14, и температуру каплепадения 44°C.

40. Фармацевтическая композиция по п. 1, в которой поверхностно-активное вещество В представляет собой каприлокапроил полиоксилглицерид, полиоксиэтиленовый эфир сорбита и жирной кислоты, пропиленгликоля монолаурат I типа или пропиленгликоля монолаурат II типа.

41. Фармацевтическая композиция по п. 1, в которой полиоксиэтиленовый эфир сорбита и жирной кислоты выбран из полиоксиэтилен 20 сорбитан монолаурата, полиоксиэтилен (4) сорбитан монолаурата, полиоксиэтилен 20 сорбитан монопальмитата, полиоксиэтилен 20 сорбитан моностеарата, полиоксиэтилен (4) сорбитан моностеарата, полиоксиэтилен 20 сорбитан тристеарата, полиоксиэтилен 20 сорбитан моноолеата, полиоксиэтилен (5) сорбитан моноолеата, полиоксиэтилен 20 сорбитан триолеата и полиоксиэтилен 20 сорбитан моноизоолеата.

42. Фармацевтическая композиция по п. 1, содержащая поверхностно-активные вещества А и В в массовом отношении приблизительно 7:3.

43. Фармацевтическая композиция по п. 1, содержащая от 4 до 50% по массе 9-этил-6,6-диметил-8-(4-морфолин-4-ил-пиперидин-1-ил)-11-оксо-6,11-дигидро-5Н-бензо[b]карбазол-3-карбонитрила гидрохлорида; от 35 до 70% по массе полиэтиленгликоля витамин Е сукцината и от 15 до 30% по массе полиоксиэтилен 20 сорбитан моноолеата.

44. Фармацевтическая композиция по п. 1, содержащая от 20 до 225 мг 9-этил-6,6-диметил-8-(4-морфолин-4-ил-пиперидин-1-ил)-11-оксо-6,11-дигидро-5Н-бензо[b]карбазол-3-карбонитрила или его фармацевтически приемлемой соли;

от 150 до 300 мг полиэтиленгликоля витамин Е сукцината и от 50 до 150 мг полиоксиэтилен 20 сорбитан моноолеата.

45. Фармацевтическая композиция по п. 1, содержащая 150 мг эквивалента свободного основания 9-этил-6,6-диметил-8-(4-морфолин-4-ил-пиперидин-1-ил)-11-оксо-6,11-дигидро-5Н-бензо[b]карбазол-3-карбонитрила;

245 мг полиэтиленгликоля витамин Е сукцината и 105 мг полиоксиэтилен 20 сорбитан моноолеата.

46. Фармацевтическая композиция по п. 1, содержащая 161 мг 9-этил-6,6-диметил-8-(4-морфолин-4-ил-пиперидин-1-ил)-11-оксо-6,11-дигидро-5Н-бензо[b]карбазол-3-карбонитрила гидрохлорида;

245 мг полиэтиленгликоля витамин Е сукцината и 105 мг полиоксиэтилен 20 сорбитан моноолеата.

47. Фармацевтическая композиция по п. 1, содержащая действующее вещество или его фармацевтически приемлемую соль, получаемая путем

а) плавления поверхностно-активного вещества А;

б) смешивания расплавленного поверхностно-активного вещества А и жидкого поверхностно-активного вещества В и

в) суспендирования действующих веществ или их фармацевтически приемлемых солей в полученной смеси.

48. Капсула, содержащая фармацевтическую композицию по любому из пп. 1-46.

49. Применение фармацевтической композиции по любому из пп. 1-46 для получения лекарственного средства для лечения или профилактики злокачественного

новообразования.

50. Применение по п. 49, где злокачественное новообразование представляет собой рак легкого.

51. Применение по п. 50, где злокачественное новообразование представляет собой немелкоклеточный рак легкого.

52. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-46 для лечения или профилактики злокачественного новообразования.

53. Фармацевтическая композиция по п. 52, где злокачественное новообразование представляет собой рак легкого.

54. Фармацевтическая композиция по п. 52, где злокачественное новообразование представляет собой немелкоклеточный рак легкого.

55. Применение фармацевтической композиции по любому из пп. 1-46 для лечения или профилактики злокачественного новообразования.

56. Применение по п. 55, где злокачественное новообразование представляет собой рак легкого.

57. Применение по п. 55, где злокачественное новообразование представляет собой немелкоклеточный рак легкого.

RU 20161519102 A 04340

RU 2016151340 A