

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202091455** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки  
**2020.10.05**

(51) Int. Cl. *A61K 9/20* (2006.01)  
*A61K 31/436* (2006.01)  
*A61K 9/00* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
**2019.01.07**

---

(54) **СТАБИЛИЗИРОВАННЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ СОСТАВ, СОДЕРЖАЩИЙ  
ЭВЕРОЛИМУС**

---

(31) **10-2018-0004458**

(32) **2018.01.12**

(33) **KR**

(86) **PCT/KR2019/000204**

(87) **WO 2019/139313 2019.07.18**

(71) Заявитель:

**ЧОНГ КУН ДАНГ**

**ФАРМАСЬЮТИКАЛ КОРП. (KR)**

(72) Изобретатель:

**Хан Киунг Хее, Ким Мин Соо, Парк  
Шин Юнг, Лим Йонг Лае (KR)**

(74) Представитель:

**Квашнин В.П. (RU)**

---

(57) Настоящее изобретение относится к стабилизированному фармацевтическому составу, содержащему эверолимус. В частности, настоящее изобретение относится к фармацевтическому составу, содержащему гранулы, содержащие эверолимус в качестве активного ингредиента и бутилгидрокситолуол в качестве антиоксиданта. Кроме того, настоящее изобретение относится к способу получения фармацевтического состава, содержащего эверолимус в качестве активного ингредиента и бутилгидрокситолуол в качестве антиоксиданта, включающему стадии: растворения эверолимуса, бутилгидрокситолуола и связующего(их) и получение смеси; получения гранул из смеси и добавления связывающего вещества в гранулы с получением смеси гранул.

**A1**

**202091455**

**202091455**

**A1**

## СТАБИЛИЗИРОВАННЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ СОСТАВ, СОДЕРЖАЩИЙ ЭВЕРОЛИМУС

### Описание

#### Область изобретения

Настоящее изобретение относится к стабилизированному фармацевтическому составу, содержащему эверолимус. В частности, настоящее изобретение относится к фармацевтическому составу, содержащему гранулы, содержащие эверолимус в качестве активного ингредиента и бутилгидрокситолуол в качестве антиоксиданта.

#### Уровень техники

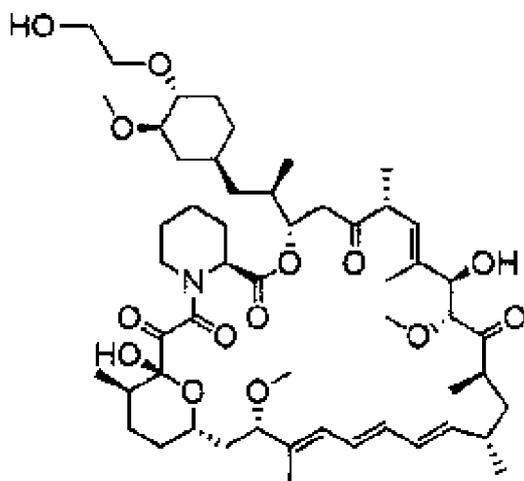
Иммунодепрессанты представляют собой фармацевтические соединения, которые снижают активность иммунной системы. Они широко используются в терапии аутоиммунных заболеваний. Это аутоиммунные заболевания, которые, как полагают, включают некоторые типы гиперчувствительности иммунной системы, которые, например, известны для болезни Крона, рассеянный склероз, ревматоидный артрит, язвенный колит, болезнь Аддисона и многие другие заболевания. Иммунодепрессанты также используются для профилактики и лечения отторжения трансплантата органа из-за различий в гаплотипах лейкоцитарных антигенов человека между донором и реципиентом после трансплантации органа.

Иммунодепрессанты, которые были разработаны для терапевтического применения, могут быть классифицированы в соответствии с их химической структурой и механизмом действия. Иммунодепрессивные соединения включают пимекролимус, сиролимус, дефоролимус, темсиролимус и зотаролимус.

Эверолимус является производным сиролимуса, в котором гидроксиэтильная группа добавлена к группе 40-О сиролимуса и продается компанией Novartis под торговыми названиями Zortress® в США и Certican® в Республике Корея и Европе для предотвращения отторжения трансплантата органа. В дополнение к применению в качестве иммунодепрессанта это лекарственное средство ингибирует путь mTOR для ингибирования экспрессии фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF), тем самым проявляя противораковую активность. Таким образом, в последнее время он продается под торговым названием Afinitor® в целях лечения прогрессирующей почечно-клеточной карциномы после неудачного применения VEGF-ориентированной терапии сунитинибом или сорафенибом. Многие клинические испытания также проводились в отношении рака молочной железы, рака желудка, рака печени, рака поджелудочной железы и тому подобного.

Эверолимус определяется как дигидрокси-12-{(2R)-1-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]пропан-2-ил}-19,30-диметокси-15,17,21,23,29,35-гексаметил-11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3.1.0(4,9)]гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-2,3,10,14,20-пентон, имеющий формулу I ниже:

Формула I



Способ получения эверолимуса раскрыт в патенте США 5665772. В патенте США 5665772 описано соединение рапамицина и его производные и раскрыты стадия и способ синтеза эверолимуса.

Детали способа синтеза эверолимуса и выход, раскрытые в US 5665772, описаны в WO 2012/066502.

При пероральном введении человеку твердые производные сиролимуса, такие как эверолимус, имеют очень низкую растворимость в воде и высокую молекулярную массу, что затрудняет проникновение через мембраны желудочно-кишечного тракта. Кроме того, они трудно абсорбируются в кровоток в эффективном количестве, поскольку они служат субстратом эффлюксного насоса, такого как Р-гликопротеин. Таким образом, производные сиролимуса, такие как эверолимус, известны как имеющие недостатки, включая непредсказуемую скорость растворения, неоднородную биодоступность и нестабильность.

В корейском патенте № 0695834 раскрыта фармацевтическая композиция, обладающая улучшенной стабильностью, посредством получения смеси производного сиролимуса, чувствительного к реакции окисления, и антиоксиданта. В корейском патенте говорится, что стабильность можно улучшить посредством получения смешанного осадка производного сиролимуса с антиоксидантом. Однако недостатком является то, что сложные процессы должны быть задействованы в реальном производственном процессе.

Проблема пониженной стабильности существует в составе, содержащем эверолимус в качестве активного ингредиента, который чувствителен к окислению, что следует учитывать при проведении исследований состава.

Авторами настоящего изобретения был разработан фармацевтический состав, содержащий эверолимус в качестве активного ингредиента и имеющий фармацевтически улучшенные свойства.

## **Раскрытие настоящего изобретения**

### **Техническая задача**

Настоящее изобретение обеспечивает фармацевтический состав, содержащий эверолимус в качестве активного ингредиента и имеющий фармацевтически улучшенные свойства. В частности, при поиске антиоксиданта, проявляющего улучшенный антиоксидантный эффект в фармацевтическом составе, содержащем эверолимус в качестве активного ингредиента, неожиданно было обнаружено, что бутилгидрокситолуол проявляет превосходный антиоксидантный эффект, на основе чего было получено настоящее изобретение.

Кроме того, что состав, обладающий более повышенной стабильностью, может быть получен путем получения гранул, содержащих эверолимус в качестве активного ингредиента и бутилгидрокситолуол в качестве антиоксиданта, где каждый ингредиент содержится в конкретном массовом отношении в грануле.

### **Решение задачи**

Настоящее изобретение обеспечивает гранулы, содержащие эверолимус в качестве активного ингредиента и бутилгидрокситолуол в качестве антиоксиданта. Гранулы могут быть получены посредством влажной грануляции, сухой грануляции и тому подобного. Предпочтительно их получают посредством влажной грануляции.

При получении состава с использованием влажной грануляции любой известный в данной области техники способ может быть использован для влажной грануляции с учетом задачи настоящего изобретения.

Гранулы могут содержать, на основе общей массы гранул, предпочтительно от 0.5 до 20 мас.% эверолимуса, более предпочтительно от 1 до 10 мас.% эверолимуса.

Кроме того, гранулы могут содержать, на основе общей массы гранул, предпочтительно от 0.05 до 10 мас.% бутилгидрокситолуола в качестве антиоксиданта, более предпочтительно от 0.1 до 5 мас.%.

Кроме того, гранулы могут дополнительно содержать связующее, дезинтегрирующее средство и другие эксципиенты. Предпочтительно гранулы могут дополнительно содержать гипромеллозу в качестве связующего.

Более того, фармацевтический состав согласно настоящему изобретению может быть получен посредством (i) стадии растворения эверолимуса, бутилгидрокситолуола и связующего (связующих) и получения смеси; (ii) стадии получения гранул из смеси; и (iii) стадии добавления связывающего вещества в гранулы с получением смеси гранул.

Кроме того, конечная смесь гранул может быть таблетирована с применением таблетировающей машины с получением стабильной таблетки, содержащей эверолимус в качестве активного ингредиента и бутилгидрокситолуол в качестве антиоксиданта.

Фармацевтический состав согласно настоящему изобретению может дополнительно содержать смазывающее вещество. Смазывающее вещество может представлять собой, но без ограничения к этому, по меньшей мере одно, выбранное из группы, состоящей из глицерилбегената, стеарата магния, стеарилфумарата натрия и коллоидного диоксида кремния. Наиболее предпочтительно, смазывающее вещество согласно настоящему изобретению может представлять собой глицерилбегенат.

### **Эффект настоящего изобретения**

Настоящее изобретение, которое относится к фармацевтическому составу, содержащему эверолимус в качестве активного ингредиента, проявляет превосходную стабильность и обеспечивает простой способ получения, таким

образом позволяя массовое производство.

### **Подробное описание настоящего изобретения**

Настоящее изобретение обеспечивает фармацевтический состав, содержащий гранулы, содержащие эверолимус в качестве активного ингредиента и бутилгидрокситолуол в качестве антиоксиданта.

В частности гранулы имеют более улучшенную стабильность, когда содержат от 0.5 до 20 мас.% эверолимуса и от 0.05 до 10 мас.% бутилгидрокситолуола на основе общей массы гранул.

Более конкретно гранулы имеют наиболее улучшенную стабильность, когда содержат от 1 до 10 мас.% эверолимуса и от 0.1 до 5 мас.% бутилгидрокситолуола на основе общей массы гранул.

Гранулы могут быть получены обычным способом получения гранул, включающим сухую грануляцию или влажную грануляцию. Предпочтительно они могут быть получены посредством влажной грануляции.

Гранулы согласно настоящему изобретению могут дополнительно содержать связующее. Используемый в настоящем документе термин «связующее» относится к веществу, обеспечивающему эластичность и адгезию, так что твердость состава в формованном виде, в особенности твердость таблетки в формованном виде, увеличивается. Связующее согласно настоящему изобретению может представлять собой связующее, обычно используемое, предпочтительно гипромеллозу.

Фармацевтический состав согласно настоящему изобретению может дополнительно содержать смазывающее вещество. Термин "смазывающее вещество», как применяется в настоящем документе, относится к веществу, которое улучшает текучесть состава. Смазывающее вещество может представлять

собой, но без ограничения к этому, по меньшей мере одно, выбранное из группы, состоящей из глицерилбегената, стеарата магния, стеарилфумарата натрия и коллоидного диоксида кремния. Предпочтительно глицерилбегенат может применяться в качестве смазывающего вещества.

Фармацевтический состав согласно настоящему изобретению может дополнительно содержать разбавитель. Используемый в настоящем документе термин «разбавитель» относится к неактивному веществу, используемому в качестве фильтра для обеспечения требуемой массы, текучести и сжимаемости при приготовлении твердой лекарственной формы. Например, разбавителем может быть, но не ограничиваясь этим, гидрат лактозы, безводная лактоза, сахароза, кукурузный крахмал или двухосновный фосфат кальция в форме ангидрида или гидрата.

Фармацевтический состав согласно настоящему изобретению может дополнительно содержать дезинтегрирующее средство. Используемый в настоящем документе термин «дезинтегрирующее средство» относится к веществу, используемому для ускорения распада твердой формы, так что активный ингредиент, оказывающий лекарственное действие, высвобождается из формы в течение короткого периода времени. Например, дезинтегрирующее средство может представлять собой, но не ограничиваясь этим, карбоксиметилцеллюлозу кальция (КМЦ-Са), кросповидон, натрия крахмал гликолят, кроскармеллозу натрия или низкозамещенную гидроксипропилцеллюлозу.

Фармацевтический состав согласно настоящему изобретению может быть составлен в виде пероральной лекарственной формы. Пероральная лекарственная форма может представлять собой, но без ограничения к этому, таблетку.

Фармацевтический состав согласно настоящему изобретению может применяться для профилактики и лечения отторжения трансплантата органа.

Настоящее изобретение обеспечивает способ получения фармацевтического состава, содержащего эверолимус в качестве активного ингредиента и бутилгидрокситолуол в качестве антиоксиданта, включающий стадии растворения эверолимуса, бутилгидрокситолуола и связующего (связующих) и получения смеси, получения первых гранул из смеси и добавления связывающего вещества в гранулы с получением смеси гранул.

Далее настоящее изобретение поясняется более подробно с помощью рабочих примеров. Однако примеры приведены только для лучшего понимания настоящего изобретения, но не должны рассматриваться как ограничение заявленного объема.

### **Способ получения таблетки, содержащей эверолимус**

Гипромеллозу, бутилгидрокситолуол и эверолимус добавляли в органический растворитель с получением связующего раствора. Связующий раствор добавляли в смесь гидрата лактозы, кросповидона и гипромеллозы с последующим гранулированием, сушкой и просеиванием на ситовой машине. Гранулы после просеивания смешивали с гидратом лактозы, безводной лактозой и кросповидоном с последующим добавлением глицерилбегената и, наконец, перемешиванием с получением смеси гранул эверолимуса. Конечную смесь таблетировали на таблетировающей машине с получением таблетки. Готовая таблетка содержит 1,0 мг эверолимуса.

### **Примеры 1-5**

Таблетки согласно примерам 1-5 получали в соответствии с описанным выше способом получения при условии, что массовые проценты (мас.%) эверолимуса и бутилгидрокситолуола из расчета на общую массу внутренней части (гранулы) различны в каждом примере в соответствии с Таблица 1 ниже.

### **Таблица 1**

	<b>Пример</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
Внутренняя часть (гранулы)	Эверолимус (мг)	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
	мас.% эверолимуса на основе общей массы внутренней части	8.2	5.0	2.7	1.1	1.1
	Гипромеллоза (мг)	4.00	4.00	15.00	20.00	50.00
	Гидрат лактозы (мг)	1.00	9.00	15.00	64.80	34.80
	Кросповидон (мг)	6.00	6.00	6.00	6.00	6.00
	Бутилгидрокситолуол (мг)	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20
	мас.% бутилгидрокситолуола на основе общей массы внутренней части	1.6	1.0	0.5	0.2	0.2
	Общая масса внутренней части (мг)	12.2	20.2	37.2	92.0	92.0
Внешняя часть	Кросповидон (мг)	6.00	6.00	6.00	6.00	6.00
	Гидрат лактозы (мг)	63.80	55.80	37.80	-	-
	Безводная лактоза (мг)	112.00	112.00	113.00	96.00	96.00
	Глицерилбегенат (мг)	6.00	6.00	6.00	6.00	6.00
	Общая масса внешней части (мг)	187.8	179.8	162.8	113.0	112.0
	Общая масса внутренней и внешней частей (мг)	200.0	200.0	200.0	200.0	200.0

### **Пример тестирования 1**

#### **Тестирование на примеси примеров 1 - 5**

Стабильность оценивали с помощью тестирования на примеси на таблетках из примеров 1-5, используя условия тестирования на примеси, приведенные ниже. Каждый состав хранили в стрессовых условиях (температура 60 °С) в течение четырех недель для оценки количества примесей с помощью жидкостной хроматографии.

## Метод тестирования

- 1) Детектор: УФ-спектрофотометр (длина волны измерения: 276 нм)
- 2) Колонка : Zorbax SB-C18 4.6 x 250 мм, 5 мкм
- 3) Впрыскиваемое количество: 50 мкл
- 4) Скорость потока: 2.0 мл/мин
- 5) Температура колонки: Постоянная температура около 55°C
- 6) Температура образца: Постоянная температура около 4°C
- 7) Время анализа: 60 минут
- 8) Подвижная фаза:

Подвижная фаза А - Вода, ацетонитрил и метанол (30 : 20 : 50)

Подвижная фаза В – Ацетонитрил

Время (минут)	Подвижная фаза А	Подвижная фаза В
0	100	0
38	100	0
50	30	70
55	100	0
60	100	0

Результаты тестирования на примеси примеров 1-5 приведены в таблице 2 ниже.

**Таблица 2**

**Результаты тестирования на примеси примеров 1 - 5**

Общие примеси (%)	Пример 1	Пример 2	Пример 3	Пример 4	Пример 5
2 недели в стрессовых условиях	2.05	0.56	0.45	1.76	2.20
4 недели в стрессовых условиях	2.16	0.87	0.93	2.48	2.71

Как показано в таблице 2, общее количество примесей в примерах 2 и 3 составляло не более 1%, на основании чего была подтверждена высокая стабильность. Было подтверждено, что общее количество примесей в примерах 1, 4 и 5 в два или три раза больше, чем в примерах 2 и 3.

**Пример тестирования 2**

**Тестирование стабильности в соответствии с типом смазывающего вещества**

Смазывающее вещество относится к веществу, которое улучшает текучесть состава. В этом тесте стабильность состава в соответствии с типом смазывающего вещества оценивали, когда смазывающее вещество представляет собой глицерилбегенат, стеарат магния, стеарилфумарат натрия или коллоидный диоксид азота.

Таблетки согласно примерам 6 - 8 получали таким же образом, что и примеры 1 - 5, при условии, что состав соответствует приведенному в таблице 3 ниже.

**Таблица 3**

	<b>Пример</b>	<b>3</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>
Внутренняя часть (гранулы)	Эверолимус (мг)	1.00	1.00	1.00	1.00
	Гипромеллоза (мг)	15.00	15.00	15.00	15.00
	Гидрат лактозы (мг)	15.00	15.00	15.00	15.00
	Кросповидон (мг)	6.00	6.00	6.00	6.00
	Бутилгидрокситолуол (мг)	0.20	0.20	0.20	0.20
Внешняя часть	Безводная лактоза (мг)	113.00	113.00	113.00	113.00
	Гидрат лактозы (мг)	37.80	37.80	37.80	37.80
	Кросповидон (мг)	6.00	6.00	6.00	6.00
	Глицерилбегенат (мг)	6.00	-	-	-
	Стеарат магния (мг)	-	6.00	-	-
	Стеарилфумарат натрия (мг)	-	-	6.00	-
	Коллоидный диоксид кремния (мг)	-	-	-	6.00

Составы согласно примерам 3 и 6 и 8 хранили в стрессовых условиях (температура 60 °С) в течение четырех недель для оценки количества примесей с помощью жидкостной хроматографии с применением способа тестирования, описанного ниже.

Способ тестирования

1) Детектор: УФ-спектрофотометр (длина волны измерения: 276 нм)

2) Колонка : Zorbax SB-C18 4.6 x 250 мм, 5 мкм

3) Впрыскиваемое количество: 50 мкл

4) Скорость потока: 2.0 мл/мин

5) Температура колонки: Постоянная температура около 55°C

6) Температура образца: Постоянная температура около 4°C

7) Время анализа: 60 минут

8) Подвижная фаза:

Подвижная фаза А - Вода, ацетонитрил и метанол (30 : 20 : 50)

Подвижная фаза В – Ацетонитрил

Время (минут)	Подвижная фаза А	Подвижная фаза В
0	100	0
38	100	0
50	30	70
55	100	0
60	100	0

Результаты тестирования на примеси примеров 3 и 6 и 8 в соответствии с типом

смазывающего вещества показаны в Таблице 4 ниже.

**Таблица 4**

**Результаты тестирования на примеси примеров 3 и 6 и 8**

Общие примеси (%)	Пример 3	Пример 6	Пример 7	Пример 8
2 недели в стрессовых условиях	0.45	3.91	1.15	1.24
4 недели в стрессовых условиях	0.93	7.12	3.01	3.12

Как показано в Таблице 4 выше, было подтверждено, что Пример 3 обладает наиболее высокой стабильностью. Количество примесей, полученных в Примерах 7 и 8, в два раза больше, чем в Примере 3, тогда как количество примесей в Примере 6 в семь раз больше, чем в Примере 3.

В результате было подтверждено, что массовый процент эверолимуса и антиоксиданта во внутренней части (гранулы) и тип смазывающего вещества оказывают важное влияние на стабильность состава, содержащего эверолимус.

### Формула изобретения

1. Фармацевтический состав, содержащий гранулы, содержащие эверолимус в качестве активного ингредиента и бутилгидрокситолуол в качестве антиоксиданта.
2. Фармацевтический состав по п. 1, отличающийся тем, что гранулы содержат от 0.5 до 20 мас.% эверолимуса и от 0.05 до 10 мас.% бутилгидрокситолуола на основе общей массы гранул.
3. Фармацевтический состав по п. 2, отличающийся тем, что гранулы содержат от 1 до 10 мас.% эверолимуса и от 0.1 до 5 мас.% бутилгидрокситолуола на основе общей массы гранул.
4. Фармацевтический состав по п. 1, отличающийся тем, что отличающийся тем, что гранулы получают посредством влажной грануляции.
5. Фармацевтический состав по п. 1, отличающийся тем, что гранулы дополнительно содержат гипромеллозу в качестве связующего.
6. Фармацевтический состав по п. 1, отличающийся тем, что состав дополнительно содержит смазывающее вещество.
7. Фармацевтический состав по п. 6, отличающийся тем, что смазывающее вещество представляет собой по меньшей мере одно, выбранное из группы, состоящей из глицерилбегената, стеарата магния, стеарилфумарата натрия и коллоидного диоксида кремния.
8. Фармацевтический состав по п. 7, отличающийся тем, что смазывающее вещество представляет собой глицерилбегенат.
9. Фармацевтический состав по п. 1, отличающийся тем, что состав составлен в

виде пероральной лекарственной формы.

10. Фармацевтический состав по п. 9, отличающийся тем, что пероральная лекарственная форма представляет собой таблетку.

11. Фармацевтический состав по п. 1, отличающийся тем, что состав предназначен для профилактики и лечения отторжения трансплантата органа.

12. Способ получения фармацевтического состава, содержащего эверолимус в качестве активного ингредиента и бутилгидрокситолуол в качестве антиоксиданта, включающий стадии:

растворения эверолимуса, бутилгидрокситолуола и связующего (связующих) и получения смеси;

получения гранул из смеси; и

добавления связывающего вещества в гранулы с получением смеси гранул.

13. Способ получения фармацевтического состава по п. 12, отличающийся тем, что связующее представляет собой гипромеллозу, и смазывающее вещество представляет собой глицерилбегенат.