

(12) МЕЖДУНАРОДНАЯ ЗАЯВКА , ОПУБЛИКОВАННАЯ В  
СООТВЕТСТВИИ С ДОГОВОРОМ О ПАТЕНТНОЙ КООПЕРАЦИИ (РСТ )

(19) Всемирная Организация  
Интеллектуальной Собственности  
Международное бюро



(43) Дата международной публикации  
03 января 2019 (03.01.2019)

WIPO IPCT

(10) Номер международной публикации

WO 2019/004871 A 1

(51) Международная патентная классификация :  
A 61K 31/513 (2006.01) A 61K 9/20 (2006.01)  
A 61K 47/02 (2006.01) A 61K 9/48 (2006.01)  
A 61K 31/427 (2006.01) A 61P 31/18 (2006.01)  
A 61K 9/14 (2006.01)

DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(21) Номер международной заявки : PCT/RU2018/000396

(22) Дата международной подачи :  
15 июня 2018 (15.06.2018)

(84) Указанные государства (если не указано иначе, для каждого вида региональной охраны) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), евразийский (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), европейский патент (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(25) Язык подачи : Русский

(26) Язык публикации : Русский

(30) Данные о приоритете :  
2017123270 30 июня 2017 (30.06.2017) RU

Декларации в соответствии с правилом 4.17:

— касающаяся права заявителя надавать заявку на патент и получать его (правило 4.17 (ii))

(71) Заявитель : ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "ИЗВАРИНО ФАРМА" (LIMITED LIABILITY COMPANY IZVARINO PHARMA) [RU/RU]; Внуковское шоссе , 5-й километр (п. Внуковское ), домовладение 1, Москва , 108817, Moscow (RU).

Опубликована :

— с отчетом о международном поиске (статья 21.3)

(72) Изобретатели : ХАЗАНОВА , Елена Сергеевна (KHAZANOVA, Elena Sergeevna); ул. Маломосковская , 5, кв. 53 Москва , 129164, Moscow (RU). НОГАЙ , Сергей Юрьевич (NOGAI, Sergei Urevich); ул. Авиаторов , 1, кв. 86, г. Щербинка , Московская обл., , 108852, g. Scherbinka, Moskovskaya obi. (RU). ЯКОВЛЕВ , Дмитрий Владимирович (YAKOVLEV, Dmitry Vladimirovich); ул. Ленина , 32, кв. 102, г. Протвино , Московская обл., , 142280, g. Protvino, Moskovskaya obi. (RU).

(74) Агент : ПОПЛЕВИНА , Наталия Васильевна (POPLEVINA, Nataliya Vasilevna); ул. Маршала Бирюзова , 8, корп . 3, кв. 258, Москва , 123298, Moscow (RU).

(81) Указанные государства (если не указано иначе, для каждого вида национальной охраны) : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO,

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION EXHIBITING ACTIVITY AGAINST HIV INFECTION

(54) Название изобретения : ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ , ОБЛАДАЮЩАЯ АКТИВНОСТЬЮ ПРОТИВ ВИЧ - ИНФЕКЦИИ

(57) Abstract: The invention relates to the field of the chemical and pharmaceutical industry. The present pharmaceutical composition exhibiting activity against HIV infection comprises lopinavir and ritonavir in an effective amount, and an aluminometasilicate. A solid, finished dosage form can be in the form of powders, tablets, combination tablets, capsules, dragees, or granules, covered with a shell, a suppository, or powders for producing suspensions. The dosage forms can be made according to a traditional method. The invention makes it possible to broaden the range of pharmaceutical compositions exhibiting antiviral activity and to improve their pharmacokinetic properties.

(57) Реферат : Изобретение относится к области химико - фармацевтической промышленности . Фармацевтическая композиция , обладающая активностью против ВИЧ - инфекции включает лопинавир , ритонавир в эффективном количестве и алюмомета - силикат . Твердая готовая лекарственная форма может быть в виде порошков , таблеток , комбинированных таблеток , капсул , драже , гранул , покрытых оболочкой , суппозиторий , порошков для приготовления суспензий . Лекарственные формы могут быть выполнены традиционным способом . Изобретение позволяет расширить арсенал фармацевтических композиций , обладающих противовирусной активностью , улучшить их фармакокинетические свойства .



WO 2019/004871 A1

Фармацевтическая композиция , обладающая активностью против ВИЧ - инфекции

Изобретение относится к области химико -фармацевтической промышленности .

Ингибиторы протеазы (ИП) ВИЧ , к которым относится лопинавир и ритонавир - это вещества , обладающие сродством к активному центру протеазы ВИЧ , которая должна расщеплять полипротеин вируса Gag-Pol на отдельные функциональные белки . В результате действия ингибиторов протеаза не выполняет свою функцию , и образуются вирусные частицы , не способные заражать новые клетки . ИП нередко оказывают побочное действие на ЖКТ . При длительном применении возможны нарушения липидного обмена разной степени тяжести и развитие липодистрофии .

Среди ингибиторов ВИЧ -протеазы известны такие вещества , как нелфинавир , саквинавир , типранавир , дарунавир , индинавир , атазанавир , ритонавир , лопинавир , палинавир , фосампренавир .

Известно , что практически все ингибиторы протеазы ВИЧ относятся ко второму классу BSC. В связи с этим возникают технологические сложности в процессе создания готовых лекарственных форм на основе этих субстанций . Основной задачей при создании новых готовых лекарственных форм , является подбор технологии и состава , так чтобы улучшить или свободно регулировать кинетику высвобождения действующих веществ , стабилизировать готовую лекарственную форму , упростить технологическую схему , уменьшить массу готовой лекарственной формы , для увеличения удобства приёма .

Из уровня техники известен препарат Калетра ® таблетки , покрытые плёночной оболочкой (Лопинавир 200 мг + Ритонавир 50 мг)» производства Эбботт ГмбХ и Ко.КГ , Германия , который описан в патенте ЕА 011924 и принят за прототип .

Как следует из патента ЕА 001 1924 авторами была предпринята попытка улучшить биодоступность твёрдой лекарственной формы лопинавира +ритонавира . Данная за-

дача была решена путём введения в состав готовой лекарственной формы водорастворимых полимеров в достаточно большом количестве от примерно 50 до примерно 85 мас.% и фармацевтически приемлемое поверхностно-активное вещество в количестве от примерно 2 до примерно 20 вес.% относительно веса дозированной формы, а так же использование технологии термопластичной экструзии.

В WO 01/00175 раскрыты механически стабильные фармацевтические дозированные формы, которые являются твёрдыми растворами активных ингредиентов в матрице вспомогательного реагента. Матрица содержит гомополимер или сополимер N-винилпирролидона и жидкое или полужидкое поверхностно-активное вещество.

В WO 00/57854 раскрыты механически стабильные фармацевтические дозированные формы для перорального введения, которые содержат, по меньшей мере, одно активное соединение, по меньшей мере, одно термопластично формирующееся образующее матрицу вспомогательное вещество и от более 10 и до 40% мае. поверхностно-активного вещества, которое обладает значением ГЛБ (показатель гидрофильно-липофильного баланса) равным от 2 до 18, является жидким при 20°C или обладает температурой каплепадения, равной от 20 до 50°C.

Одним из способов улучшения биодоступности труднорастворимых веществ, являются технологии препятствующие формированию кристаллов этих веществ, в частности - иммобилизация молекул действующего вещества на развитой поверхности сорбентов. Обязательными этапами данной технологии является растворение действующего вещества, нанесение на сорбент раствора активного фармацевтического ингредиента и, возможно, но не обязательно, дополнительных вспомогательных веществ и формирование смеси для таблетирования или наполнения капсул. В результате проведения процесса по данной технологии формируется комплекс из отдельных молекул действующего вещества и центров сорбции сорбента. Так же в раствор действующего вещества, может быть добавлен полимер, дополнительно препятствующий кристаллизации вещества и ускоряющий растворение. Дополнительно, могут быть добавлены солюбилизаторы и дисинтегранты. Существует ряд трудностей при подборе подходящей композиции вспомогательных веществ и технологических параметров. Ведутся постоянные исследования, направленные на разработку новых композиций подходящих для решения поставленной задачи.

## Краткое описание рисунков

Фигура 1 Кинетика высвобождения лопинавира из таблетированных лекарственных форм. Среда растворения 38 г полиоксиэтилена -10-лаурилового эфира в 1 л воды. По оси абсцисс - время растворения в минутах, по оси ординат - процент перешедшего в раствор вещества в процентах. График 1- соответствует примеру №1, график 2- соответствует примеру №2, график 3- соответствует примеру №3, график 4- соответствует примеру №4, график 5- соответствует примеру №5, график 6- соответствует примеру №6, график 7- соответствует примеру №7, график 8- соответствует примеру №8, график 9- соответствует примеру №9, график 0- соответствует препарату сравнения.

Фигура 2 Кинетика высвобождения ритонавира из таблетированных лекарственных форм. Среда растворения 38 г полиоксиэтилена -10-лаурилового эфира в 1 л воды. По оси абсцисс - время растворения в минутах, по оси ординат - процент перешедшего в раствор вещества в процентах. График 1- соответствует примеру №1, график 2- соответствует примеру №2, график 3- соответствует примеру №3, график 4- соответствует примеру №4, график 5- соответствует примеру №5, график 6- соответствует примеру №6, график 7- соответствует примеру №7, график 8- соответствует примеру №8, график 9- соответствует примеру №9, график 0- соответствует препарату сравнения.

Фигура 3 График « поля разработки », демонстрирует зависимость кинетики растворения (по оси y) 10 - оптимальность, 11- количество перешедшего в раствор ритонавира за 90 минут, 12- количество перешедшего в раствор лопинавира за 90 минут, 13- количество перешедшего в раствор ритонавира за 60 минут, 14- количество перешедшего в раствор лопинавира за 60 минут, 15- количество перешедшего в раствор ритонавира за 45 минут, 16- количество перешедшего в раствор лопинавира за 45 минут, 17- количество перешедшего в раствор ритонавира за 30 минут, 18- количество перешедшего в раствор лопинавира за 30 минут, 19- количество перешедшего в раствор ритонавира за 15 минут, 20- количество перешедшего в раствор лопинавира за 15 минут от содержания компонента (по оси x): 21- Натрия стеарил фумарат, 22 - Коллоидная двуокись кремния, 23 - Повидон, 24 - Натрия карбоксиметил целлюлоза, 25 - Натрия крахмалгликолят, 26 - Сорбитана лаурат, 27 - оптимальность. Затемнённые поля (наиболее выраженный угол наклона черной линии по отношению к горизонтальной красной линии) свидетельствуют о значимости (насыщенность

затемнения свидетельствует о степени влияния данного компонента на кинетику растворения действующих веществ.

Фигура 4 График « поля разработки », наиболее светлая часть графика соответствует такому содержанию вспомогательных веществ, которое позволяет добиться равного профиля высвобождения действующих веществ из разрабатываемого препарата, относительно препарата сравнения: 28 - натрия стеарил фумарат, 29 - Коллоидная двуокись кремния, 30 - Повидон, 31 - Сорбитана лаурат.

Задачей изобретения является разработка альтернативных составов и технологий производства лекарственной формы препарата (ингибитора протеазы ВИЧ), улучшение фармакокинетических параметров препарата.

Неожиданно было обнаружено, что в случае использования технологии сорбции с алюмометасиликатом, в качестве основного сорбента, вместо используемой в прототипе технологии термопластичной экструзии, удалось улучшить кинетику растворения действующего вещества из ГЛФ и уменьшить массу ГЛФ, увеличив, тем самым, удобство приёма. Причем содержание алюмометасиликата в готовой лекарственной форме должно быть от 5 до 65 % от массы готовой лекарственной формы. Предпочтительно содержание алюмометасиликата в готовой лекарственной форме должно быть от 10 до 45%. Наиболее предпочтительно от 21 до 28%.

Кроме того, применение вышеуказанных состава и технологии, допускает минимальное изменение состава прототипа, что позволяет опираться на исследования безопасности прототипа. Безопасность вновь вводимого компонента - алюмометасиликата подтверждается исследованиями (FUJI CHEMICAL INDUSTRY CO., LTD., PHARMACOLOGICAL, TOXICOLOGICAL AND CLINICAL DATA OF NEUSILIN, NEUSILIN A).

Стабильность полученного препарата подтверждается исследованиями ускоренного старения. В результате проведенных исследований было установлено, что показатели качества ГЛФ остаются в рамках спецификации оригинального препарата (Калетра): а именно, по показателю посторонние примеси при сроке хранения эквивалентному 2,5 года деацетилвалин ритонавира - не более 0,2%, гидроксиритонавир - не более 0,3%, аминокислота гидантоина - не более 2,6 %, ритонавира гидропероксид - не более 0,2%, О-Ацилизомер ритонавира - не более 0,2%, производное оксазолидинона - не более 0,3%,

единичная неидентифицированная примесь - не более 0,2%, сумма примесей - не более 3,5%.

Как видно из приложенных рисунков 1 и 2, удалось добиться улучшения скорости растворения. Для оценки полученных изменений введены дополнительные числовые характеристики графиков: **AUC** - площадь под кривой, ограниченной временем испытания (вводится с целью эмпирической характеристики влияния отношения скоростей растворения исследуемых препаратов на фармакокинетические показатели),  $C_{1/2}$  - время перехода половины действующего вещества в раствор (вводится с целью эмпирической оценки влияния отношения скорости растворения на отношение фармакокинетических показателей). Очевидным образом, данные характеристики не могут быть прямо экстраполированы на известные фармакокинетические показатели, однако их улучшение, очевидно, положительно влияет на фармакокинетические показатели, т.к. оба действующих вещества препарата относятся ко второму классу **BCS**.

Как видно из полученных графиков **AUC** ритонавира (препарата сравнения (Калетра) составила - 5427,15, **AUC** ритонавира (испытуемого препарата (пример 8)) - 6841,68, **AUC** лопинавира (препарата сравнения) составила - 5565,378, **AUC** лопинавира (испытуемого препарата) - 6960,2490. Отличия числовых характеристик почти в 10% позволяют утверждать наличие влияния скорости растворения на фармакокинетические показатели.

Поставленная задача решается тем, что авторами настоящего изобретения была разработана фармацевтическая композиция, включающая лопинавир, ритонавир, алюмосиликат в эффективном количественном соотношении компонентов.

Рекомендованное дозирование для взрослых: по 400 мг лопинавира /100 мг ритонавира 2 раза в сутки или 800 мг лопинавира /200 мг ритонавира 1 раз в сутки для больных ранее не получавших антиретровирусную терапию; пациентам, ранее получавшим антиретровирусную терапию - по 400 мг лопинавира /100 мг ритонавира 2 раза в сутки, не рекомендуется назначение однократного приема суточной дозы. При подозрении на снижение у больного чувствительности к лопинавиру, подтвержденном лабораторно или клинически, необходимо увеличить дозу препарата до 500 мг лопинавира /125 мг ритонавира при сочетании с невирапином, эфавирензом, нелфинавиром или ампренавиром. Детям с весом более 35 кг или с площадью поверхности тела выше 1,4 кв.м. рекомендованное дозирование составляет 400 мг лопинавира /100 мг ритонавира 2 раза в сутки без одновре-

менного приема неврирапина, эфавиренза, ампренавира или нелфинавира. Детям с весом меньше 35 кг и площадью поверхности тела до 0,6 кв.м. врач рассчитывает дозу по специальной схеме индивидуально.

Наряду с активными веществами и алюмометасиликатом фармацевтическая композиция может при этом содержать обычные вспомогательные вещества, принятые в технологии приготовления лекарственных средств, такие как связующие, наполнители, консерванты, регуляторы текучести, смягчители, смачиватели, диспергаторы, эмульгаторы, растворители, антиокислители и/или пропелленты, пролонгаторы действия Sucker et al.: Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1991.

В качестве наполнителя фармацевтическая композиция содержит одно или несколько веществ из следующих: сахара и их производные (лактоза, модифицированная лактоза, сахароза, глюкоза, маннит, модифицированный маннит, сорбит, фруктоза, трегалоза), полисахариды (целлюлоза и ее производные, кроскармеллеза, крахмал, модифицированный крахмал, крахмалгликолят натрия, декстрин, декстроза, декстрат, мальтодекстрин, кальций и его соли (фосфаты, карбонаты, хлориды), повидон, кросповидон, коповидоны, циклодекстрины, альгиновая кислота и ее соли, сахарин и его соли, натрий и его соли (хлорид, цитрат, фумарат, карбонат), аспартам, молочная кислота и ее соли, янтарная кислота, аскорбиновая кислота, тартаровая кислота, коллоидная двуокись кремния.

На графиках на рисунках 3 и 4, продемонстрировано «поле разработки», т.е. такое содержание вспомогательных веществ, которое позволяет добиться улучшенного или равного профиля высвобождения действующих веществ из испытуемого препарата, относительно препарата сравнения.

Предпочтительно, фармацевтическая композиция содержит от 0,5 до 60 масс.% перечисленных выше наполнителей (в пересчете на 100 мас.% всей твердой лекарственной формы).

Фармацевтическая композиция может содержать дезинтегранты, например, натрия крахмалгликолят. Предпочтительно готовая лекарственная форма содержит натрия крахмалгликолят в количестве от 1% до 5% (наиболее предпочтительно от 2% до 3%) от массы фармацевтической композиции. Фармацевтическая композиция может содержать фармацевтически приемлемые полимеры, которые можно выбрать из группы, включающей растворимые в воде полимеры, диспергирующиеся в воде полимеры и набухающие в воде полимеры и любые их смеси. Полимеры считаются растворимыми в воде, если они

образуют прозрачный гомогенный раствор в воде. После растворения при 20°C в воде при концентрации 2% (мас./об.) растворимый в воде полимер предпочтительно обладает кажущейся вязкостью, равной от 1 до 5000 мПа·с, более предпочтительно - от 1 до 700 мПа·с и наиболее предпочтительно - от 5 до 100 мПа·с. Диспергирующимися в воде полимерами являются такие, которые при взаимодействии с водой образуют коллоидные дисперсии, а не прозрачный раствор. При взаимодействии с водой или водными растворами набухающие в воде полимеры обычно образуют каучукообразный гель.

Например, предпочтительные фармацевтически приемлемые полимеры можно выбрать из группы, включающей водорастворимые полимеры, подходящие для использования в составе фармацевтической композиции по настоящему изобретению, включая, но не ограничиваясь следующими веществами: гомополимеры и сополимеры N-виниллактамов, особенно гомополимеры и сополимеры N-винилпирролидона, например поливинилпирролидон (PVP), сополимеры N-винилпирролидона и винил-ацетата или винилпропионата; высокомолекулярные полиалкилен-оксиды, такие как полиэтиленоксид и полипропиленоксид и сополимеры этиленоксида и пропиленоксида; полиакрилаты и полиметакрилаты, такие как метакриловая кислота /этилакрилатные сополимеры, метакриловая кислота /метилметакрилатные сополимеры, бутилметакрилат /2-диметиламиноэтилметакрилатные сополимеры, поли(гидроксиалкилакрилаты), поли(гидроксиалкилметакрилаты); полиакриламиды; винилацетатные полимеры, такие как сополимеры винилацетата и кротоновой кислоты; поливиниловый спирт; олиго- и полисахариды, такие как каррагинаны; сложные эфиры целлюлозы и простые эфиры целлюлозы, в частности метилцеллюлозу и этилцеллюлозу, гидроксиалкилцеллюлозу, гидроксиэтилцеллюлозу, в частности гидроксипропилметилцеллюлозу, в частности гидроксипропилцеллюлозу, сукцинаты целлюлозы, в частности сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы или ацетатсукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы. В преимущественном воплощении указанный гидрофильный полимер включает поливинилпирролидон, полиалкиленоксид, в частности полиэтиленоксид и/или производные целлюлозы, в частности гидроксипропилметилцеллюлозу.

Водонерастворимые полимеры, которые могут использоваться в настоящем изобретении, включают, но не ограничиваются следующими веществами: целлюлоза микрокристаллическая, гипролоза (гидрокси-пропилцеллюлоза) низкозамещенная.

Предпочтительно, фармацевтическая композиция содержит от 10 до 70,0 масс. %



полимера (в пересчете на 100 мас. % всей твердой лекарственной формы).

Поверхностно-активные вещества, подходящие для использования в составе фармацевтической композиции по настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются следующими веществами: полисорбат 80 (например, полисорбат марки ТВИН-80), макрогол 6000 (полиэтиленгликоль 6000), сорбитановые моноэфиры жирных кислот, такие как Спан® 20 (сорбитана лаурат), Спан® 40 и Спан® 60; или смеси одного или более из них; полиоксиэтиленовые производные касторового масла, например полиоксиэтиленглицеринтририцинолеат или полиоксил 35 касторовое масло (Кремофор® EL; BASF Corp.), или полиоксиэтиленглицериноксистеарат, такой как полиэтиленгликоль 40 гидрированное касторовое масло (Кремофор® RH 40) или полиэтиленгликоль 60 гидрированное касторовое масло (Кремофор® RH 60); альфа-токоферилполиэтиленгликольсукцинат, который обычно имеет сокращенно обозначают как витамин Е ТПГС; а также полиалкоксилированные глицериды, выпускаемые фирмой Gattefosse под торговыми наименованиями Gelucire® и Labrafil®, например Gelucire® 44/14 (лауроилмакрогол-32-глицерид, получаемый путем переэтерификации гидрированного масла семян масличной пальмы полиэтиленгликолем марки PEG 1500), Gelucire® 50/13 (стеаро-илмакрогол-32-глицерид, получаемый путем переэтерификации гидрированного пальмового масла полиэтиленгликолем марки PEG 1500) или Labrafil M1944 CS (олеоилмакрогол-6-глицерид, получаемый путем переэтерификации масла из ядер абрикосовых косточек полиэтиленгликолем марки PEG 300), Softisan 601.

Предпочтительно, фармацевтическая композиция содержит от 0,3 до 10,0 масс. % поверхностно-активных веществ (в пересчете на 100 мас. % всей твердой лекарственной формы).

В качестве поверхностно-активного вещества фармацевтическая композиция может содержать сорбитана лаурат в количестве от 5% до 15% (наиболее предпочтительно от 6% до 9%) от массы фармацевтической композиции. Фармацевтическая композиция может дополнительно включать в себя одно или несколько смазывающих веществ и глидантов, которые могут включать в себя стеариновую кислоту и ее производные или сложные эфиры, такие как: стеарат натрия, стеарат магния, стеарат кальция и соответствующие сложные эфиры, такие как: стеарил фумарат натрия; тальк и диоксид кремния соответственно, но не ограничиваются ими. Количество смазки и/или глиданта находится в диапазоне от 0,1% масс до 5% масс от массы композиции.

Фармацевтическая композиция предпочтительно содержит стеарил фумарат натрия в количестве от 0,1% до 2% (наиболее предпочтительно от 0,8% до 1,1%) от массы фармацевтической композиции. Фармацевтическая композиция может быть использована для приготовления твердой готовой лекарственной формы.

Предпочтительно твердая готовая лекарственная форма может быть в виде порошков, таблеток, комбинированных таблеток, капсул, драже, гранул, покрытых оболочкой, суппозиторий, порошков для приготовления суспензий. Лекарственные формы могут быть выполнены традиционным способом («Фармацевтическая технология. Технология лекарственных форм», 2-ое изд., Москва, 2006 г.).

Фармацевтическая композиция по изобретению может вводиться перорально. Дозировка зависит от возраста, состояния и веса пациента.

Представленные ниже примеры иллюстрируют (без ограничения объема притязаний) наиболее предпочтительные варианты осуществления изобретения, а также подтверждают возможность получения фармацевтической композиции и достижения указанных технических результатов.

Для получения твердых дозированных форм из соответствующих компонентов действующие вещества, отдельно или в смеси со вспомогательными веществами, растворяют в органическом растворителе, предпочтительно в этаноле и наносят в виде раствора на сорбент, затем полученную смесь сушат. Полученную смесь, обрабатывают вспомогательными веществами, для получения массы пригодной для получения готовой лекарственной формы.

Перемешивание компонентов и приготовление формуемой массы могут быть осуществлены разными путями. Перемешивание можно осуществлять до, в процессе и/или после сушки. Например, для получения формуемой массы соответствующие компоненты сначала могут быть высушены, а затем перемешаны.

Сушка осуществляют в обычно используемых для этой цели устройствах. Особенно пригодными являются полочные сушилки, во взрывозащищенном исполнении.

Приведенные ниже примеры служат для более подробного пояснения изобретения.

Пример 1

Действующие и вспомогательные вещества	Состав на одну готовую лекарственную форму, мг
Лопинавир	200
Ритонавир	50
[ Алюмометасиликат	250
Натрия крахмала гликолят	13
) Сорбитана лаурат	80
Коповидон	250
Коллоидная двуокись кремния	40
Натрия стеарил фумарат	10
Масса для приготовления твердой лекарственной формы	<b>893,0</b>

Лопинавир , ритонавир , сорбитана лаурат , коповидон растворить в этаноле , смешать с коллоидной двуокисью кремния и нанести на алюмометасиликат . Полученную смесь высушить при 60 °С, перемешать с натрия стеарил фумаратом и натрия крахмала гликолятом . Полученную массу используют для таблетирования или наполнения желатиновых капсул .

#### Пример 2

Действующие и вспомогательные вещества	Состав на одну готовую лекарственную форму, мг
Лопинавир	200
Ритонавир	50
Коповидон	250
Сорбитана лаурат	80
Алюмометасиликат	250
Кросскарамелоза натрия	50
Натрия стеарил фумарат	10
МК Ц	298
Масса для приготовления твердой лекарственной формы	1188

Лопинавир , ритонавир , сорбитана лаурат , коповидон растворить в этаноле и нанести на алюмометасиликат . Полученную смесь высушить при 60 С, перемешать с натрия стеарил фумаратом , кросскармелозой натрия и микрокристаллической целлюлозой . Полученную массу используют для таблетирования или наполнения желатиновых капсул .

Пример 3

<b>Действующие и вспомогательные вещества</b>	<b>Состав на одну готовую лекарственную форму, мг</b>
Лопинавир	200
Ритонавир	50
Алюмометасиликат	250
Коллоидная двуокись кремния	100
Сорбитана лаурат	60
Коповидон	250
Трегалоза	80
Натрия стеарил фумарат	10
<b>Масса для приготовления твердой лекарственной формы</b>	<b>1000</b>

Лопинавир , ритонавир , сорбитана лаурат , коповидон растворить в этаноле и нанести на алюмометасиликат и кремния диоксид коллоидный . Полученную смесь высушить при 60 С, перемешать с натрия стеарил фумаратом , трегалозой . Полученную массу используют для таблетирования или наполнения желатиновых капсул .

Пример 4.

<b>Действующие и вспомогательные вещества</b>	<b>Состав на одну готовую лекарственную форму, мг</b>

Лопинавир	200
Ритонавир	50
Алюмометасиликат	250
Коллоидная двуокись кремния	100
Сорбитана лаурат	60
Повидон в грануляцию	250
Повидон на опудривание	80
Натрия стеарил фумарат	10
<b>Масса для приготовления твердой лекарственной формы</b>	<b>1000</b>

Лопинавир , ритонавир , сорбитана лаурат , повидон растворить в этаноле и нанести на алюмометасиликат и кремния диоксид коллоидный . Полученную смесь высушить при 60 С, перемешать с натрия стеарил фумаратом , повидоном . Полученную массу используют для таблетирования или наполнения желатиновых капсул .

Пример 5.

<b>Действующие и вспомогательные вещества</b>	<b>Состав на одну готовую лекарственную форму, мг</b>
Лопинавир	200
Ритонавир	50
Алюмометасиликат	250
Коллоидная двуокись кремния	100
Сорбитана лаурат	60
Повидон	250

Натрия стеарил фумарат	10
) Масса для приготовления твердой лекарственной формы	<b>920,0</b>

Лопинавир , ритонавир , сорбитана лаурат , повидон растворить в этаноле и нанести на алюмометасиликат и кремния диоксид коллоидный . Полученную смесь высушить при 60 С, перемешать с натрия стеарил фумаратом . Полученную массу используют для таблетирования или наполнения желатиновых капсул .

Пример 6.

<b>Действующие и вспомогательные вещества</b>	<b>Состав на одну готовую лекарственную форму, мг</b>
Лопинавир	200
Ритонавир	50
Алюмометасиликат	250
Натрия крахмалгликолят	26
Сорбитана лаурат	80
Повидон	250
Натрия стеарил фумарат	8
<b>Масса для приготовления твердой лекарственной формы</b>	<b>864,0</b>

Лопинавир , ритонавир , сорбитана лаурат , повидон растворить в этаноле и нанести на алюмометасиликат и кремния диоксид коллоидный . Полученную смесь высушить при 60 С, перемешать с натрия стеарил фумаратом и натрия крахмалгликолятом . Полученную массу используют для таблетирования или наполнения желатиновых капсул .

Пример 7.

Действующие и вспомогательные вещества	Состав на одну готовую лекарственную форму

	форму , мг
Лопинавир	200
Ритонавир	50
Алюмометасиликат	250
Натрия крахмалгликолят	29
Сорбитана лаурат	80
Повидон	250
Коллоидная двуокись кремния	100
<b>1</b> Натрия стеарил фумарат	9
<b>!</b> Масса для приготовления твердой лекарственной формы	<b>968,0</b>

Лопинавир , ритонавир , сорбитана лаурат , повидон растворить в этаноле и нанести на алюмометасиликат и кремния диоксид коллоидный . Полученную смесь высушить при 60 С, перемешать с натрия стеарил фумаратом и натрия крахмалгликолятом . Полученную массу используют для таблетирования или наполнения желатиновых капсул .

Пример 8.

<b>Действующие и вспомогательные вещества</b>	<b>Состав на одну готовую лекарственную форму, мг</b>
Лопинавир	200
Ритонавир	50
Алюмометасиликат	250
Натрия крахмалгликолят	20
Сорбитана лаурат	80
Повидон	250
Коллоидная двуокись кремния	30

Натрия стеарил fumarat	10
<b>Масса для приготовления твердой лекарственной формы</b>	<b>890,0</b>

Лопинавир , ритонавир , сорбитана лаурат , повидон растворить в этаноле и нанести на алюмометасиликат и кремния диоксид коллоидный . Полученную смесь высушить при 60 С, перемешать с натрия стеарил fumarатом и натрия крахмалгликолятом . Полученную массу используют для таблетирования или наполнения желатиновых капсул .

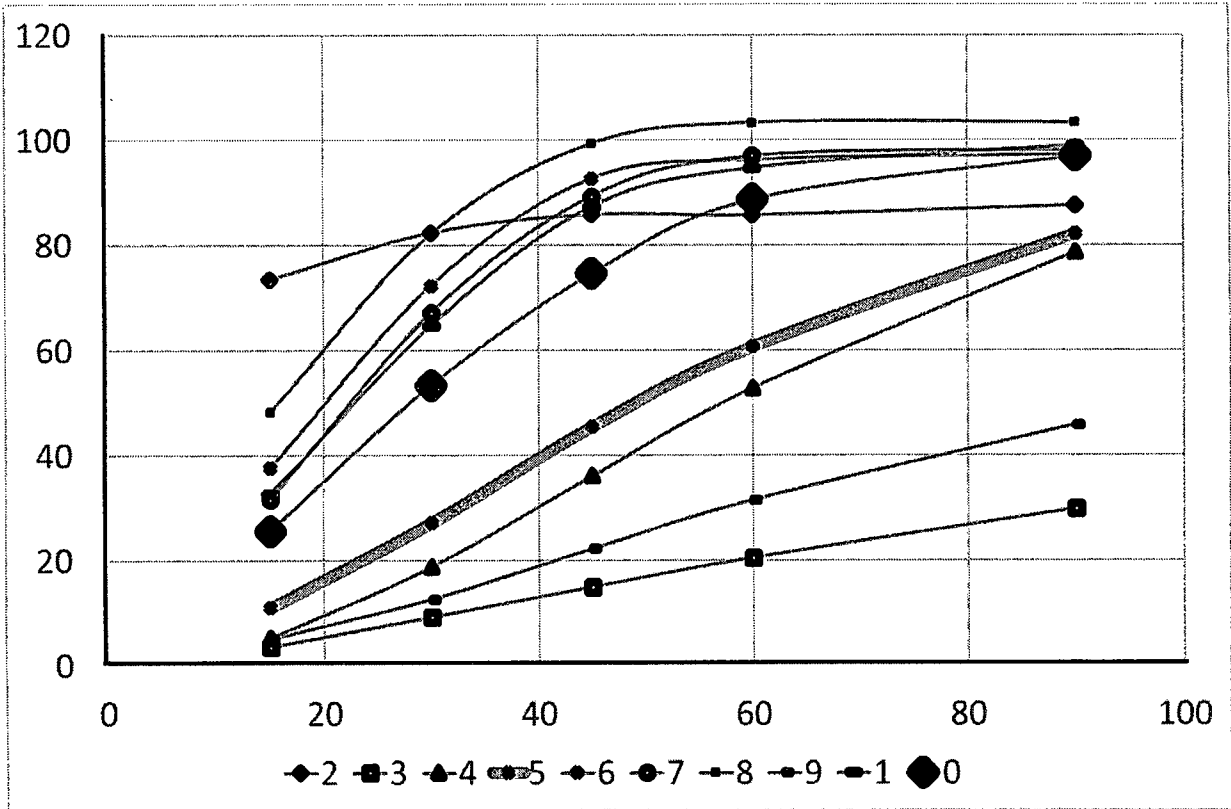


## Формула изобретения

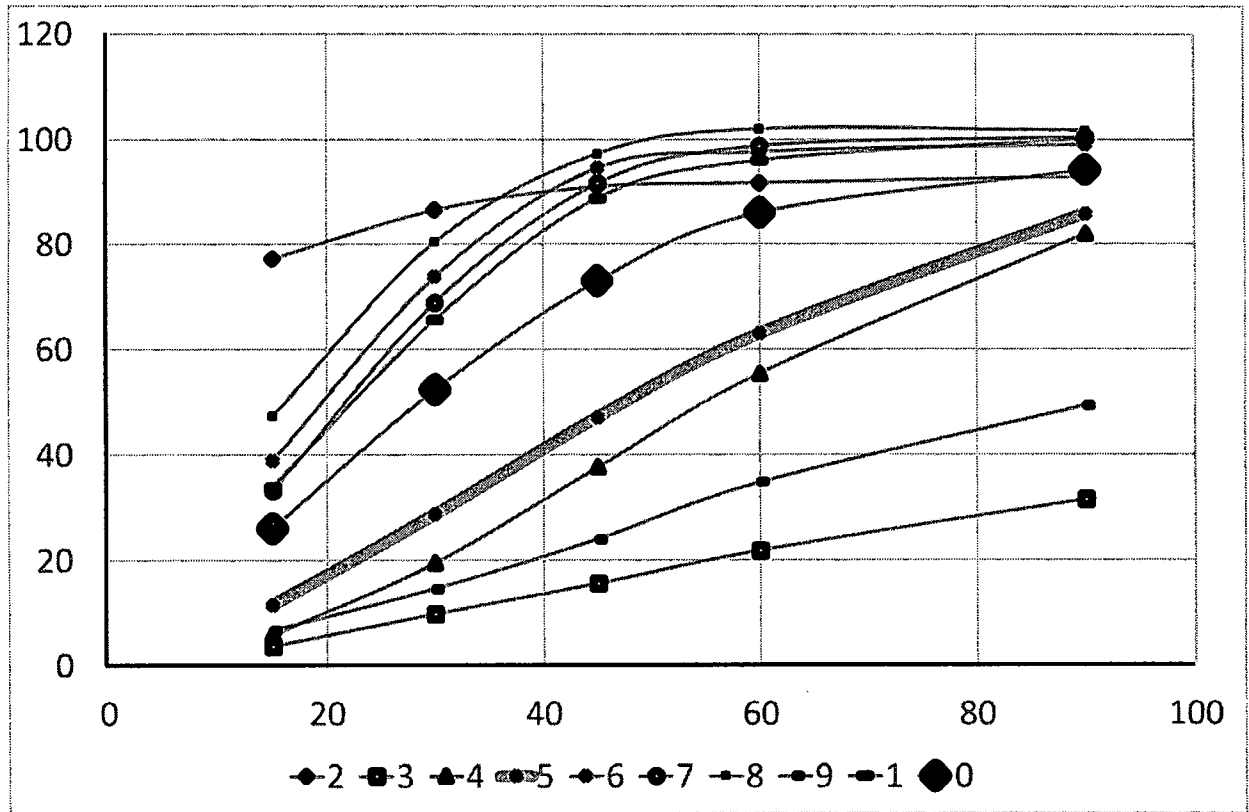
1. Фармацевтическая композиция, обладающая активностью против ВИЧ-инфекции, включающая лопинавир, ритонавир в эффективном количестве и сорбент, отличающаяся тем, что в качестве сорбента содержит алюмометасиликат.
2. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что содержит алюмометасиликат от 21 до 28% от массы фармацевтической композиции.
3. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что дополнительно содержит глидант, поверхностно-активное вещество и дезинтегрант.
4. Фармацевтическая композиция по п.3, отличающаяся тем, что в качестве глиданта содержит стеарил фумарат натрия.
5. Фармацевтическая композиция по п.4, отличающаяся тем, что содержит стеарил фумарат натрия в количестве от 0,1% до 2% от массы фармацевтической композиции.
6. Фармацевтическая композиция по п.5, отличающаяся тем, что содержит стеарил фумарат натрия в количестве от 0,8% до 1,1% от массы фармацевтической композиции.
7. Фармацевтическая композиция по п.3, отличающаяся тем, что в качестве поверхностно-активного вещества содержит сорбитана лаурат.
8. Фармацевтическая композиция по п.7, отличающаяся тем, что сорбитана лаурат в количестве от 5% до 15% от массы фармацевтической композиции.
9. Фармацевтическая композиция по п.8, отличающаяся тем, что сорбитана лаурат в количестве от 6% до 9% от массы фармацевтической композиции.
10. Фармацевтическая композиция по п.3, отличающаяся тем, что в качестве дезинтегранта содержит натрия крахмалгликолят.
11. Фармацевтическая композиция по п.10, отличающаяся тем, что содержит натрия крахмалгликолят в количестве от 1% до 5% от массы фармацевтической композиции.

12. Фармацевтическая композиция по п.10, отличающаяся тем, что содержит натрия крахмалгликолят в количестве от 2% до 3% от массы фармацевтической композиции .

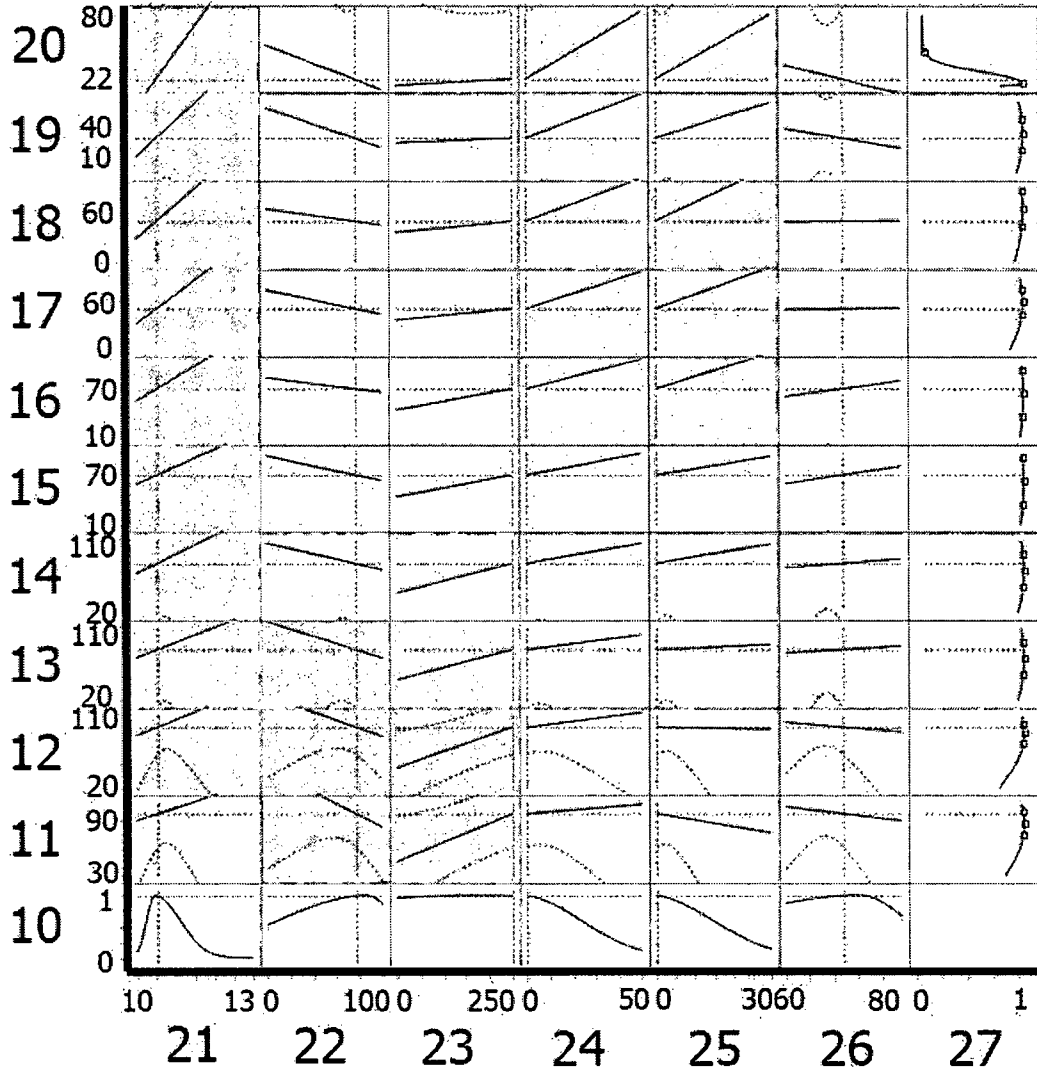
13. Применение фармацевтической композиции по любому из п.п.1-12 для получения твердой дозированной формы для лечения ВИЧ -инфекций .



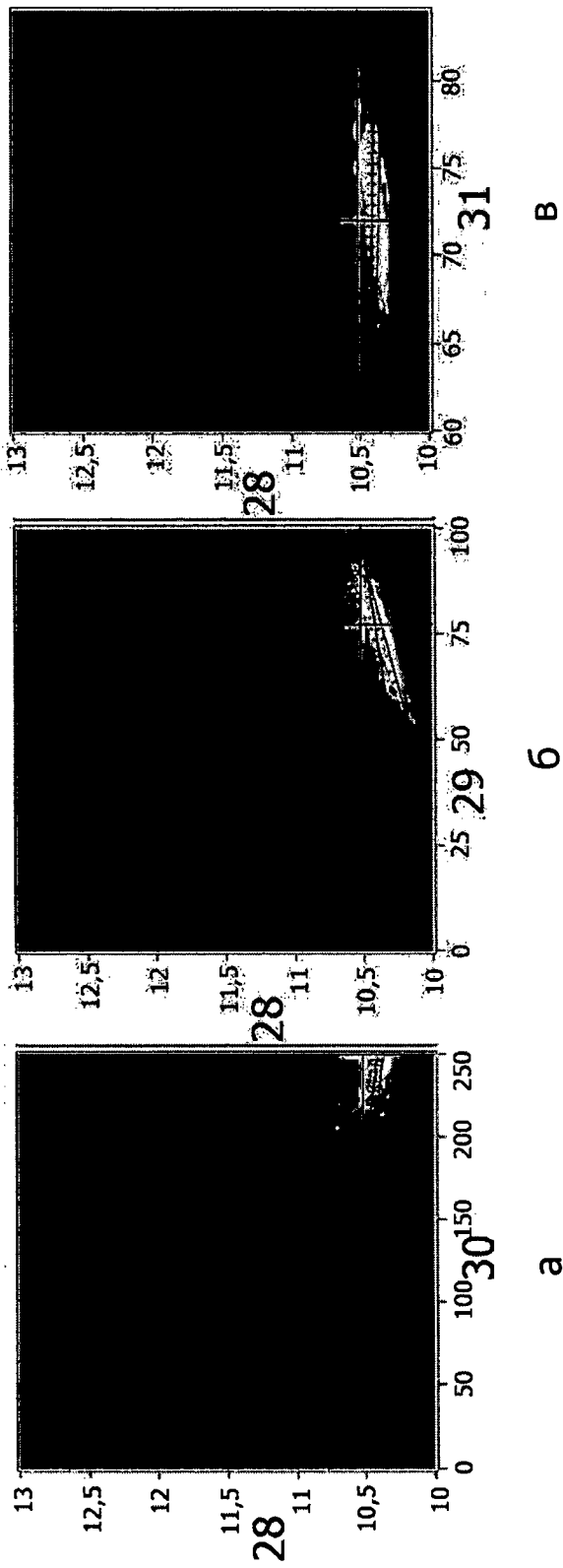
Фиг.1



Фиг.2



Фиг. 3



Фиг.4

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/RU 2018/000396

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER <b>see supplemental sheet</b>		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61 K 31/427, 9/14, 9/20, 9/48, 31/00, 31/425, 31/513, 9/00, 47/00, 47/02, A61 P 31/00, 31/1 8		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PatSearch (RUPTO internal), Esp@cenet, PAJ, USPTO, Information Retrieval System of FIPS		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EA 201491 287 A 1 (DZHILID SAIENS, INK.) 30.04.201 5, the claims, paragraphs [0205], [0207], [0250], [0256], [0265] - [0268]	1-13
Y	Vspomogatelnye veshchestva dlya priamogo pressovaniya. Spetsialnyi vypusk "Ingredienty dlya farmatsii". "Farmatsevticheskaya otrasl", 2014, N°5(46),sp. 24-27, p. 25	1-13
Y	ROWE Raymond S. et al. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 2009, No. 6, p. 917, p. 667, 675, 676	4-9
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <b>D</b> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search <b>03 August 2018 (03.08.201 8)</b>		Date of mailing of the international search report <b>30 August 2018 (30.08.201 8)</b>
Name and mailing address of the ISA/  Facsimile No.		Authorized officer  Telephone No.

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

*A61K 31/513 (2006.01)*

*A61K 47/02 (2006.01)*

*A61K 31/427 (2006.01)*

*A61K 9/14 (2006.01)*

*A61K 9/20 (2006.01)*

*A61K 9/48 (2006.01)*

*A61P 31/18 (2006.01)*



<p>A. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ (см. дополнительный лист)</p> <p>Согласно Международной патентной классификации МПК</p>															
<p>B. ОБЛАСТЬ ПОИСКА</p> <p>Проверенный минимум документации (система классификации с индексами классификации)</p> <p>A 61K 31/427, 9/14, 9/20, 9/48, 31/00, 31/425, 31/513, 9/00, 47/00, 47/02, A 61P 31/00, 31/18</p> <p>Другая проверенная документация в той мере, в какой она включена в поисковые подборки</p> <p>Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, используемые поисковые термины)</p> <p>PatSearch (RUPTO internal), Esp@cenet, PAJ, USPTO, Information Retrieval System of FIPS</p>															
<p>C. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Категория *</th> <th>Цитируемые документы с указанием, где это возможно, релевантных частей</th> <th>Относится к пункту №»</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Y</td> <td>EA 201491287 A1 (ДЖИЛИД САЙЭНС, ИНК.) 30.04.2015, формула, параграфы [0205], [0207], [0250], [0256], [0265] - [0268]</td> <td>1-13</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>Вспомогательные вещества для прямого прессования. Специальный выпуск "Ингредиенты для фармации". "Фармацевтическая отрасль", 2014, №5(46), сс. 24-27, с. 25</td> <td>1-13</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>ROWE Raymond C. et al. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 2009, No. 6, p. 917, с. 667, 675, 676</td> <td>4-9</td> </tr> </tbody> </table>		Категория *	Цитируемые документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №»	Y	EA 201491287 A1 (ДЖИЛИД САЙЭНС, ИНК.) 30.04.2015, формула, параграфы [0205], [0207], [0250], [0256], [0265] - [0268]	1-13	Y	Вспомогательные вещества для прямого прессования. Специальный выпуск "Ингредиенты для фармации". "Фармацевтическая отрасль", 2014, №5(46), сс. 24-27, с. 25	1-13	Y	ROWE Raymond C. et al. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 2009, No. 6, p. 917, с. 667, 675, 676	4-9		
Категория *	Цитируемые документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №»													
Y	EA 201491287 A1 (ДЖИЛИД САЙЭНС, ИНК.) 30.04.2015, формула, параграфы [0205], [0207], [0250], [0256], [0265] - [0268]	1-13													
Y	Вспомогательные вещества для прямого прессования. Специальный выпуск "Ингредиенты для фармации". "Фармацевтическая отрасль", 2014, №5(46), сс. 24-27, с. 25	1-13													
Y	ROWE Raymond C. et al. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 2009, No. 6, p. 917, с. 667, 675, 676	4-9													
<p><input type="checkbox"/> последующие документы указаны в продолжении графы C. <input checked="" type="checkbox"/> данные о патентах-аналогах указаны в приложении</p>															
<table border="0"> <tr> <td>* Особые категории ссылок документов:</td> <td>"T" более поздний документ, опубликованный после даты международной</td> </tr> <tr> <td>"A" документ, определяющий общий уровень техники и не считающийся особо релевантным</td> <td>подачи или приоритета, но приведенный для понимания принципа или теории, на которых основывается изобретение</td> </tr> <tr> <td>"E" более ранняя заявка или патент, но опубликованная на дату международной подачи или после нее</td> <td>"X" документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает новизной или изобретательским</td> </tr> <tr> <td>"L" документ, подвергающий сомнению притязание (я) на приоритет, и который приводится с целью установления даты публикации другого ссыльного документа, а также в других целях (как указано)</td> <td>уровнем, в сравнении с документом, взятым в отдельности</td> </tr> <tr> <td>"O" документ, относящийся к устному раскрытию, использованию, экспонированию и т.д.</td> <td>"Y" документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает изобретательским уровнем, когда</td> </tr> <tr> <td>"P" документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета</td> <td>документ взят в сочетании с одним или несколькими документами той же категории, такая комбинация документов очевидна для специалиста</td> </tr> <tr> <td></td> <td>"&amp;" документ, являющийся патентом-аналогом</td> </tr> </table>		* Особые категории ссылок документов:	"T" более поздний документ, опубликованный после даты международной	"A" документ, определяющий общий уровень техники и не считающийся особо релевантным	подачи или приоритета, но приведенный для понимания принципа или теории, на которых основывается изобретение	"E" более ранняя заявка или патент, но опубликованная на дату международной подачи или после нее	"X" документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает новизной или изобретательским	"L" документ, подвергающий сомнению притязание (я) на приоритет, и который приводится с целью установления даты публикации другого ссыльного документа, а также в других целях (как указано)	уровнем, в сравнении с документом, взятым в отдельности	"O" документ, относящийся к устному раскрытию, использованию, экспонированию и т.д.	"Y" документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает изобретательским уровнем, когда	"P" документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета	документ взят в сочетании с одним или несколькими документами той же категории, такая комбинация документов очевидна для специалиста		"&" документ, являющийся патентом-аналогом
* Особые категории ссылок документов:	"T" более поздний документ, опубликованный после даты международной														
"A" документ, определяющий общий уровень техники и не считающийся особо релевантным	подачи или приоритета, но приведенный для понимания принципа или теории, на которых основывается изобретение														
"E" более ранняя заявка или патент, но опубликованная на дату международной подачи или после нее	"X" документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает новизной или изобретательским														
"L" документ, подвергающий сомнению притязание (я) на приоритет, и который приводится с целью установления даты публикации другого ссыльного документа, а также в других целях (как указано)	уровнем, в сравнении с документом, взятым в отдельности														
"O" документ, относящийся к устному раскрытию, использованию, экспонированию и т.д.	"Y" документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает изобретательским уровнем, когда														
"P" документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета	документ взят в сочетании с одним или несколькими документами той же категории, такая комбинация документов очевидна для специалиста														
	"&" документ, являющийся патентом-аналогом														
<p>Дата действительного завершения международного поиска</p> <p>03 августа 2018 (03.08.2018)</p>	<p>Дата отправки настоящего отчета о международном поиске</p> <p>30 августа 2018 (30.08.2018)</p>														
<p>Наименование и адрес ISA/RU: Федеральный институт промышленной собственности, Бережковская наб., 30-1, Москва, Г-59, ГСП-3, Россия, 125993 Факс: (8495) 531-63-18, (8-499) 243-33-37</p>	<p>Уполномоченное лицо: К. Малышева Телефон № (495)53 1-64-8 1</p>														

*A 61K 31/513 (2006.01)*  
*A 61K 47/02 (2006.01)*  
*A 61K 31/427 (2006.01)*  
*A 61K 9/14 (2006.01)*  
*A 61K 9/20 (2006.01)*  
*A 61K 9/48 (2006.01)*  
*A 61P 31/18 (2006.01)*