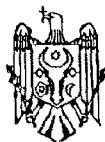




MD 4588 C1 2019.03.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **4588** (13) **C1**
(51) Int.Cl: *A61K 9/00* (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. depozit: a 2015 0070 (22) Data depozit: 2014.01.14 (31) Nr.: 13075002.9 (32) Data: 2013.01.15 (33) Țara: EP (41) Data publicării cererii: 2016.01.31, BOPI nr. 1/2016	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2018.08.31, BOPI nr. 8/2018 (85) 2015.07.30 (86) PCT/EP2014/000091, 2014.01.14 (87) WO 2014/111254 A1, 2014.07.24
(71) Solicitant: ASTELLAS PHARMA EUROPE LTD, GB (72) Inventatori: MURAKAMI Yoshiyuki, JP; SAITO Hikaru, JP (73) Titular: ASTELLAS PHARMA EUROPE LTD, GB (74) Mandatar autorizat: GLAZUNOV Nicolae	

(54) Compoziții ce conțin compuși de tiacumicină

(57) Rezumat:

1
Invenția se referă la utilizarea unui excipient, selectat din grupul format din gumă de xantan, caragenan, alginat de sodiu, gumă de guar, celuloză dispersabilă în apă (celuloză microcristalină și carboximetilceluloză de sodiu) și amestecuri ale acestora, în calitate de

2
agent antispumant, într-o compoziție ce conține unul sau mai mulți compuși de tiacumicină, un stereoizomer, un polimorf sau un solvat farmaceutic acceptabil al acestora.

Revendicări: 13

Figuri: 12

MD 4588 C1 2019.03.31

(54) Compositions of tiacumicin compounds

(57) Abstract:

1
The invention relates to the use of an excipient, selected from the group consisting of a xanthan gum, carrageenan, sodium alginate, guar gum, water dispersible cellulose (microcrystalline cellulose and sodium carboxymethylcellulose) and mixtures thereof as an anti-foaming agent in a composition

2
comprising one or more of a tiacumicin compound, a stereo-isomer thereof, a polymorph thereof or a pharmaceutically acceptable solvate thereof.

Claims: 13

Fig.: 12

(54) Композиции содержащие тиакумициновые соединения

(57) Реферат:

1
Изобретение относится к применению эксципиента, выбранного из группы, состоящей из ксантановой камеди, каррагинана, альгината натрия, гуаровой камеди, диспергируемой в воде целлюлозы (микрокристаллической целлюлозы и карбоксиметилцеллюлозы натрия) и их

2
смесей, в качестве противовспенивающей добавки в композиции, содержащей одно или более тиакумициновых соединений, его стереоизомера, полиморфа или их фармацевтически приемлемого сольвата.

П. формулы: 13

Фиг.: 12

Descriere:**(Descrierea se publică în redacția solicitantului)**

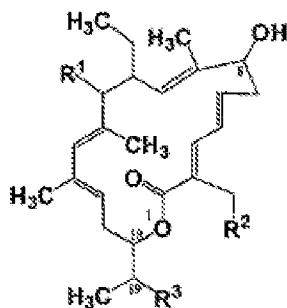
Prezenta invenție se referă la compoziții care conțin unul sau mai mulți compuși de tiacumicină în calitate de ingredient activ în amestec cu un excipient, selectat din grupa constând din gumă de xantan, caragenan, alginat de sodiu, gumă de guar, celuloză dispersabilă în apă (celuloză microcristalină și carboximetilceluloză de sodiu) și amestecuri ale acestora, care este folosit în calitate de agent antispumant.

Compuși de tiacumicină sunt compuși naturali cu activitate antibiotică, care pot fi obținuți prin cultivarea diferitor microorganisme aparținând familiei *Actinoplanes* (în special, genul *Dactylosporangium aurantiacum*, subspeciile *hamdenensis*) într-un mediu nutritiv potrivit, la o temperatură adecvată și izolarea compușilor cu activitate antibiotică împotriva unei varietăți de microorganisme (tiacumicinele A-F) [1]. Tiacumicinele speciale B și C s-au manifestat că posedând activitate antibiotică împotriva unui număr de bacterii gram-pozitive *in vitro*, inclusiv împotriva tulpinilor rezistente la antibioticele terapeutice, utilizate la moment.

Sunt descriși compuși de dialchiltiacumicină, derivați ai compușilor de tiacumicină A-F de mai sus, care s-au manifestat ca fiind activi *in vitro* împotriva unei varietăți de agenți patogeni, în particular, împotriva speciilor *Clostridium* [2].

Mai sunt descriși compuși de bromtiacumicină, care sunt, de asemenea, derivați ai compușilor de tiacumicină A-F, care s-au dovedit a fi activi *in vitro* împotriva unor agenți patogeni și, în particular, împotriva speciilor *Clostridium* [3].

Din punct de vedere chimic tiacumicinele sunt parte a unui inel macrociclic cu 18 membri, care este glicozidic atașată la una sau la două molecule de zahăr opțional substituite [1,4], cum urmează:

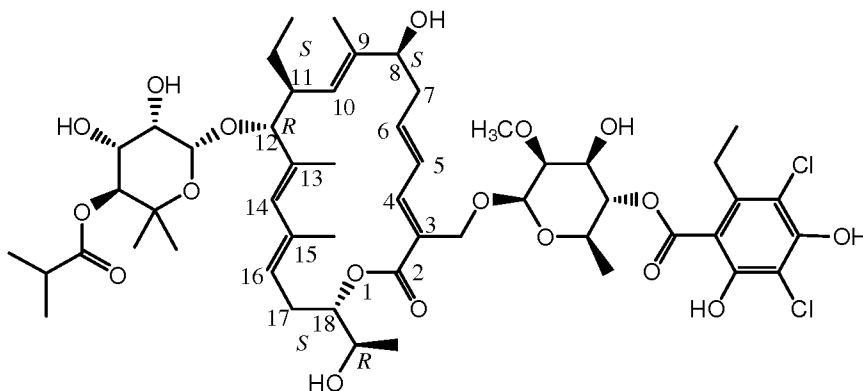
**Formula I**

Sunt descrise, de asemenea, R-tiacumicine substanțial pure, obținute prin fermentarea aerobă submersă a *Dactylosporangium aurantiacum hamdenensis* [4].

De asemenea sunt descrise compoziții farmaceutice cu conținut de R-tiacumicine și în special R-tiacumicina B, care conțin o grupă R-hidroxil la C19, care prezintă valori CMI surprinzător inferioare în testul *in vitro* împotriva speciilor *Clostridium*, comparativ cu S-izomerul tiacumicinei B și cu alți compuși derivați de tiacumicină [5]

Mai sunt descriși 11 analogi noi de tiacumicină toți lipsiți de grupa 2'-O-metil pe radicalul intern de ramnoză [6] (CN 102219815 A, S. Niu et al. ChemBioChem 12, 2011, p. 1740-1748). Doi dintre acești analogi au demonstrat proprietăți antibacteriene îmbunătățite.

R-tiacumicina B este, de asemenea, cunoscută sub denumirea de fidaxomicină (3-[[[6-deoxi-4-O-(3,5-diclor-2-etil-4,6-dihidroxibenzoil)-2-O-metil-β-D-anopiranosil]oxi]metil]-12(R)-[[6-deoxi-5-C-metil-4-O-(2-metil-1-oxopropil)-β-D-lixo-hexopiranosil]oxi]-11(S)-etil-8(S)-hidroxi-18(S)-(1(R)-hidroxietil)-9,13,15-trimetiloxaciclooctadeca-3,5,9,13,15-pentaen-2-onă sau oxaciclooctadeca-3,5,9,13,15-pentaen-2-oni, 3-[[[6-deoxi-4-O-(3,5-diclor-2-etil-4,6-dihidroxibenzoil)-2-O-metil-β-D-manopiranosil]oxi]metil]-12-[[6-deoxi-5-C-metil-4-O-(2-metil-1-oxopropil)-β-D-lixo-hexopiranosil]oxi]-11-etil-8-hidroxi-18-[(1R)-1-hidroxietil]-,13,15-trimetil-, (3E,5E,8S,9E,11S,12R,13E,15E,18S)). Este un compus care are un spectru antimicrobian îngust, cu activitate împotriva *Clostridium difficile* și mai multe tulpini de stafilococi și enterococi, dar o activitate neglijabilă împotriva organismelor gram-negative și fungilor. Se obține prin fermentarea *Dactylosporangium aurantiacum* și corespunde următoarei formule (II):



II

Conform unui studiu BCS (Biopharmaceutics Classification System - Sistemul de Clasificare Biofarmaceutică) *in vitro*, fidaxomicina este un compus din clasa IV BCS (solubilitate redusă, permeabilitate redusă). După administrare orală fidaxomicina este slab absorbită din tractul intestinal și, prin urmare, este asociată cu o incidență redusă a efectelor secundare sistemice. Fidaxomicina este indicată pentru tratamentul infecțiilor cu *Clostridium difficile* (CDI), de asemenea, cunoscută sub denumirea de boala asociată *C. difficile* (CDAD), și pentru prevenirea recurențelor. Concomitent cu spectrul său antimicrobian îngust, fidaxomicina are, de asemenea, un efect post-antibiotic prelungit împotriva *C. difficile*. Adicional la beneficiul evident pentru pacient, prevenirea reapariției ar elimina costurile de tratare a episoadelor suplimentare de infecție *C. difficile* și ar trebui să reducă rata de transmitere de la persoană la persoană. Doza recomandată pentru adulți și vârstnici (65 ani și peste) constituie 200 mg, fiind administrată de două ori pe zi (la 12 ore), timp de 10 zile.

Tabletele cu conținut de 200 mg de fidaxomicină sunt comercial disponibile în Europa (cu marca Difilcir) și în SUA (cu marca Dificin).

În literatura brevetară sunt dezvăluite compoziții farmaceutice cu conținut de tiacumicine și, în special, de fidaxomicină (WO 2008091518 A1 2008.07.31). În exemplul 1 din sursa menționată se descrie o formulare de tabletă, care conține 200 mg de fidaxomicină în amestec cu celuloză microcristalină, amidon, hidroxipropilceluloză, hidroxitoluen butilat, amidon glicolat de sodiu și stearat de magneziu. Conform exemplului 2 din aceeași sursă, adăția unui antioxidant, cum ar fi butilhidroxitoluenul sau butilhidroxianisolul, este necesară pentru a preveni formarea de produse de degradare a fidaxomicinei, cum ar fi L compusul eferent, care este considerat a fi un produs de oxidare al fidaxomicinei.

Conform Rezumatului Caracteristicilor Produsului, produsul comercializat în Europa este o tabletă cu eliberare imediată, care conține celuloză microcristalină, amidon pregelatinizat, hidroxipropil celuloză, hidroxitoluen butilat, amidon glicolat de sodiu și stearat de magneziu ca excipienți; tabelul este prevăzut cu o peliculă de înveliș, care conține alcool polivinilic, dioxid de titan, talc, polietilen glicol și lecitină de soia. Persoanele bolnave adulte se confruntă cu dificultăți la înghițirea tabletei.

Pe de altă parte tableta nu este indicată copiilor. În zilele noastre Autoritățile de sănătate solicită efectuarea studiilor clinice în populațiile de pacienți copii și adolescenți cu forme de dozare elaborate special pentru aceste populații țintă. Există diferite posibilități pentru astfel de forme de dozare pediatrice, cum ar fi tabletele mici, tabletele dispersabile, granulele, pulberile și granule pentru suspensie. Cu toate acestea, formulările lichide (ca atare sau care urmează să fie pregătite la scurt timp înainte de administrare), în mod normal sunt formulări de alegere pentru administrare la întreaga populație pediatrică de pacienți de la naștere până la și incluzând copii. Se subînțelege, că formulările lichide pot fi, de asemenea, utile pentru administrare la pacienții adulți, care prezintă dificultăți la înghițirea formulărilor de tablete.

În exemplul 1 este descris un sirop preparat uscat care conține loratadină, în calitate de ingredient activ, în amestec cu hidroxipropilceluloză și un compus de zahăr [7]. Când s-a adăugat apă, pentru a forma o suspensie apoasă, nu s-a observat nici o spumare. Același preparat fără hidroxipropilceluloză nu a putut preveni formarea de spumă.

Se mai descrie o formulare de sirop uscat, cuprinzând un medicament cu solubilitate redusă în apă și o cantitate specificată de hidroxipropil celuloză cu vâscozitate specificată în apă, formulare care după adăția apei se transformă într-o dispersie uniformă aproape fără formare de spumă [8]. Formularea poate conține unul sau mai multe zaharuri.

Totodată, s-a realizat identificarea unei soluții pentru soluționarea problemei destabilizării spumei la adăugarea unui ingredient activ într-o compoziție de emulsie spumă și s-au furnizat pachete de aerosoli care conțin o compoziție expandabilă de antibiotic, incluzând cel puțin un purtător organic, un agent activ de suprafață, cel puțin un aditiv polimeric, cum ar fi un agent de gelifiere, apă și un gaz propulsor (US 2006269485 A1 2006.11.30). Opțional compoziția conține un adjuvant spumă.

Mai sunt dezvăluiți polimorfi ai tiacumicinei și prepararea acestora (WO 2008091554 A1 2008.07.31). Formele polimorfe au fost caracterizate prin diagrama difracției razelor X, punctul de topire și DSC (calorimetrie diferențială de baleiaj) a ploturilor, dar fără a fi menționate proprietăți suplimentare.

Guma de xantan este un polizaharid anionic produs de bacteria *Xanthomonas campestris*. Structura ei este alcătuită din catena principală de β -(1-4)-D-glucoză și catenele laterale fiecare din două resturi de glucoză. Catenele laterale sunt constituite din α -D-manoză, acid β -D-glucuronic și β -D-manoză ca resturi terminale.

În apă lanțul polimeric rigid poate exista ca o spirală solitară, dublă sau triplă, care interacționează cu un alt lanț pentru a forma o rețea complexă, cu legături slabe. Această structură specială acordă gumei proprietăți de îngroșare neobișnuite, rezistență la stres, de reducere a fluidității și comportamente tixotropice. În domeniul farmaceutic guma de xantan este utilizată ca suspensie, agent de stabilizare și agent de îngroșare în formulări orale și topice, pentru producerea de tablete matrice cu eliberare susținută sau pentru proprietățile sale muco-adeziv (Handbook of pharmaceutical excipients, 6th ed.). Sunt comercial disponibile mai multe clase diferite (Keltrol, Keltrol 360, Xantural).

Caragenanul, conform USP32-NF27, este un hidrocoloid obținut prin extracție cu apă sau alcalin apos din unii membri ai clasei Rhodophyceae (alge marine roșii). Constă în principal din săruri de potasiu, de sodiu, de calciu și de magneziu și din esteri de sulfat de galactoză și copolimeri de 3,6-anhidrogallactoză. Aceste hexoze sunt legate alternativ la siturile alfa-1,3 și beta-1,4 în polimer. Caragenanii sunt împărțiți în trei familii în funcție de poziția grupelor de sulfat și prezența sau absența anhidrogallactozei. Lambda-caragenanul este un polimer negelifiant conținând aproximativ 35% din greutate ester de sulfat și 3,6-anhidrogallactoză. Iota-caragenanul este un polimer gelifiant, care conține aproximativ 32% din greutate ester de sulfat și aproximativ 30% de 3,6-anhidrogallactoză. Kapa-caragenanul este un polimer gelifiant puternic conținând aproximativ 32% din greutate ester de sulfat și aproximativ 30% de 3,6-anhidrogallactoză. Caragenanii au fost folosiți într-o varietate de forme parenterale farmaceutice de dozare, inclusiv în suspensii (umedă și reconstituibile), emulsii, geluri, creme și loțiuni ca agent de emulsionare, în calitate de bază de gel, agent stabilizator, agent de suspendare, agent de eliberare susținută, agent de creștere a vâscozității. În formulările de suspensie sunt folosite de obicei fracțiile lambda și iota caragenan.

Guma de guar constă din lanțuri lineare de unități (1→4)-beta-D-manpiranozil cu unități de alfa-D-glucopiranozil atașate prin legături (1→6). Raportul de D-galactoză la D-manoză este între 1:1,4 și 1:2. Aceasta este utilizată ca agent de suspendare, liant în tabletă, dezintegrant în tabletă și agent de creștere a vâscozității. Guma de guar este un galactomanan, utilizată de obicei în produse cosmetice, produse alimentare și formulări farmaceutice. În produsele topice guma de guar este folosită ca un agent de suspendare, îngroșare și de stabilizare. USP32-NF27 descrie guma de guar ca o gumă obținută din endosperma de bază a semințelor plantei de guar, *Cyamopsis tetragonolobus*. Constă în principal dintr-o polizaharidă hidrocoloidală macromoleculară, compusă din unități de galactan și manan combinate prin legături glicozidice, care pot fi descrise chimic ca galactomanan. Principalele componente sunt polizaharidele compuse din D-galactoză și D-manoză în rapoarte moleculare de 1: 1,4 până la 1:2. Molecula conține o catenă liniară de manopiranoze legate prin legături beta-(1-4)-glucozidice și o singură galactopiranoză legată prin legătura alfa-(1-6)-glucozidică.

Alginatul de sodiu este format în principal din sarea de sodiu a acidului alginic, care este un amestec de acizi poliuronic compus din reziduuri de acid D-manuronic și acid L-guluronic. Alginatul de sodiu este utilizat într-o varietate de formulări farmaceutice orale și topice ca agent de stabilizare, agent de suspendare, agent de dezintegrare, de liant în tabletă și agent de creștere a vâscozității.

Celuloza dispersabilă în apă, de asemenea cunoscută sub denumirea de "celuloză microcristalină și carboximetilceluloză de sodiu", de exemplu, în Farmacopeea SUA/National Formulary, este utilizată pentru a produce geluri tixotropice potrivite ca vehicule de suspendare în formulări farmaceutice și cosmetice. Carboximetilceluloza de sodiu favorizează dispersia și servește drept un coloid protector. Celulozele dispersabile în apă sunt forme coloidale de celuloză

microcristalină, preparate prin depolimerizarea chimică a celulozei din lemn de înaltă puritate, domeniile cristaline originale ale fibrelor fiind combinate cu carboximetilceluloza de sodiu și uscate prin pulverizare. Acestea pot găsi, de asemenea, utilizare pe scară largă ca agent farmaceutic și excipient cosmetic, și anume ca emulgator de ulei-in-apă, agent de stabilizare a unei emulsii sau a spumei, ca un agent de suspendare în suspensiile farmaceutice (gata preparate, precum și suspensiile reconstituite) și ca agent de îngroșare. Patru tipuri de celuloze menționate au fost comercializate sub denumiri comerciale, cum ar fi: Avicel® RC-501 (conținând 7,1...11,9% de carboximetilceluloză de sodiu), Avicel® RC-581 (conținând 8,3...13,8% de carboximetilceluloză de sodiu), Avicel® RC -591 (conținând 8,3...13,8% de carboximetilceluloză de sodiu) și Avicel® CL-611 (care conține 11,3...18,8% de carboximetilceluloză de sodiu). Toate tipurile sunt pulberi higroscopice, care sunt insolubile în solvenți organici și acizi diluați, și parțial solubile atât în baze diluate, cât și în apă (datorită componentei carboximetilceluloză de sodiu). Produse similare au fost comercializate cu marcă Ceolus®.

Gumă acacia sau gumă arabică este un agregat complex, fără zaharuri și hemiceluloză, cu o greutate moleculară de aprox. 240,000...580,000. Agregatul constă în esență dintr-un nucleu de acid arabic, la care sunt cuplate săruri de calciu, de magneziu și de potasiu împreună cu zaharurile arabinoză, galactoză și ramnoză. Acacia este utilizată în principal în formulări farmaceutice orale și topice ca agent de suspendare și de emulsionare.

Pentru a face posibilă dozarea exactă a fidaxomicinei la pacienții pediatrici și pentru a face produsul disponibil pacienților adulți cu probleme de înghițire, este necesară elaborarea unei alternative, unei forme de dozare cu conținut de fidaxomicină ușor de administrat și stabilă.

După efectuarea unor investigații detaliate, a fost posibilă furnizarea unei compoziții cu conținut în calitate de ingredient activ a unui sau mai mulți compuși de tiacumicină, unui stereoisomer al acestuia, unei forme polimorfe a acestuia sau a unui solvat al acestuia și un excipient, selectat din grupa constând din: gumă de xantan, caragenan, alginat de sodiu, gumă de guar, celuloză dispersabilă în apă (celuloză microcristalină și carboximetilceluloză de sodiu) și amestecuri ale acestora. Această compoziție, de preferință sub formă granulată, poate fi administrată la un pacient ca atare sau poate fi utilizată în mod avantajos și preferabil pentru prepararea altor forme de dozare potrivite, cum ar fi o suspensie apoasă. În plus, prezenta invenție se referă la utilizarea unui excipient, selectat din grupa constând din: gumă de xantan, caragenan, alginat de sodiu, gumă de guar, celuloză dispersabilă în apă (celuloză microcristalină și carboximetilceluloză de sodiu) și amestecuri ale acestora în calitate de agent antispumant într-o compoziție, care conține ca ingredient activ unul sau mai mulți compuși de tiacumicină, un stereoisomer al acestuia, o formă polimorfă a acestuia sau un solvat al acestuia.

Invenția se explică prin desenele din fig.1-fig.12, care reprezintă:

fig. 1, proprietatea de spumare a unei suspensii de fidaxomicină în apă imediat după preparare și la 1 oră după preparare;

fig. 2, soluții transparente de două grade diferite de hidroxipropilceluloză (vâscozitate redusă și medie) în 2 concentrații diferite și spumarea aceluiași soluții în prezența fidaxomicinei;

fig. 3, proprietatea de spumare a unei suspensii de fidaxomicină în apă (API), comparativ cu 2 formulări de suspensie (OS-1 și OS-2) cu conținut de gumă de xantan și fidaxomicină;

fig. 4, vederea de ansamblu a proprietăților diferitor formulări granulate cu conținut de fidaxomicină și gumă de xantan;

fig. 5, o suspensie de fidaxomicină (API) în apă și 3 suspensii de fidaxomicină în apă la care s-au adăugat cantități diferite de gumă de xantan (Keltrol®);

fig. 6, o suspensie de fidaxomicină (API) în apă și 3 suspensii de fidaxomicină în apă la care s-au adăugat cantități diferite de gumă de xantan (Keltrol® 630);

fig. 7, trei suspensii de fidaxomicină în apă la care s-au adăugat cantități diferite de gumă de xantan (Xantural® 180);

fig. 8, trei suspensii de fidaxomicină în apă la care s-au adăugat cantități diferite de iota-caragenan (Soageena®);

fig. 9, trei suspensii de fidaxomicină în apă la care s-au adăugat cantități diferite de alginat de sodiu (Duck Algin®);

fig. 10, trei suspensii de fidaxomicină în apă la care s-au adăugat cantități diferite de guma acacia (Arabic® Gum);

fig. 11, trei suspensii de fidaxomicină în apă la care s-au adăugat cantități diferite de guma de guar (Vistop®);

fig. 12, trei suspensii de fidaxomicină în apă la care s-au adăugat cantități variate de celuloză dispersabilă în apă (celuloză microcristalină și carboximetilceluloză de sodiu) (Ceolus® RC-A591NF).

Intr-o primă realizare prezenta invenție se referă la o compoziție farmaceutică orală, care conține ca ingredient activ unul sau mai mulți compuși de tiacumicină, un stereoizomer al acestuia, o formă polimorfă a acestuia sau un solvat al acestuia farmaceutic acceptabil și un excipient selectat din grupa constând din: gumă de xantan, caragenan, alginat de sodiu, gumă de guar, celuloză dispersabilă în apă (celuloză microcristalină și carboximetilceluloză de sodiu) și amestecuri ale acestora, care este abilită să prevină spumarea compusului de tiacumicină în apă.

Expresia "stereoizomer al acestuia" se referă la izomeri de constituție identică care diferită în aranjamentul atomilor lor în spațiu. Enantiomerii și diastereomerii sunt exemple de stereoizomeri. Termenul "enantiomer" se referă la o pereche de specii moleculare care sunt antipode optice, dar nefiind superpozabile. Termenul "diastereomer" se referă la stereoizomeri care nu sunt antipode optice. Termenul "racemat" sau "amestec racemic" se referă la o compoziție formată din cantități echimolare de două specii enantiomere, în care compoziția este lipsită de activitate optică. Simbolurile "R" și "S" reprezintă configurația substituenților în jurul unui atom de carbon chiral. Descriptorii izomerici "R" și "S" sunt utilizați, cum sunt descriși aici, pentru indicarea configurației atomului în raport cu o moleculă de bază și sunt destinați pentru a fi utilizați, conform definiției în literatura de specialitate [9].

Expresia "polimorf al acestuia" descrie orice formă cristalină alternativă având diferite proprietăți fizice ca rezultat al ordinului diferit al moleculei într-o rețea cristalină (WO 2008091554 A1 2008.07.31).

Expresia "solvat farmaceutic acceptabil al acestuia" descrie orice solvat farmaceutic acceptabil care, administrat unui pacient (direct sau indirect), furnizează compusul de tiacumicină. De preferință, solvatul este un hidrat, un solvat cu un alcool cum ar fi metanol, etanol, propanol sau izopropanol, un solvat cu un ester, cum ar fi acetatul de etil, un solvat cu un eter, cum ar fi eter metilic, eter etilic sau THF (tetrahidrofuran) sau un solvat cu DMF (dimetilformamidă), dintre care un hidrat sau un solvat cu un alcool, cum ar fi etanol, este mai preferat. Solventul preferabil pentru constituirea solvatului este un solvent farmaceutic acceptabil.

Compusul de tiacumicină, conform prezentei invenții, este o structură glucozidă macroclică cu 18 membri și este descris în literatura de specialitate (1,2,3, CN 2010105264169, CN 2011101040515). De preferință, ingredientul activ este selectat din grupa constând din: tiacumicină A, tiacumicină B și analogi ai acestora, (dialchiltiacumicine și bromtiacumicine), tiacumicină C, tiacumicină D, tiacumicină E, tiacumicină F și lipiarmicină. Deși toți compușii de tiacumicină se caracterizează prin aceea, că sunt insolubili sau practic insolubili în apă, ingredientul activ mai preferabil este lipiarmicina sau tiacumicina B sau un stereoizomer al acestora sau o formă polimorfă a acestora. Mai preferată este utilizarea R-tiacumicinei B (de asemenea, cunoscută sub denumirea de fidaxomicină, OPT-80 sau PAR-101) în calitate de ingredient activ.

Excipientul, care acționează ca un agent antispumant, este selectat din grupa constând din: gumă de xantan, caragenan, alginat de sodiu, gumă de guar, celuloză dispersabilă în apă (celuloză microcristalină și carboximetilceluloza de sodiu) și amestecuri ale acestora.

Guma de xantan utilizată poate fi polizaharida întâlnită în natură ca formată de *Xanthomonas campestris* pe plante aparținând familiei *Cruciferae*, dar este preferată una produsă printr-un proces de fermentare folosind aceeași bacterie și procesul de purificare ulterioară. O gumă de xantan comercial disponibilă potrivit este Xantural®, un grad farmaceutic comercializat de CP Kelco. Cu toate acestea și alte grade comercial disponibile, cum ar fi Keltrol® și Keltrol® 630, comercializate de DSP Gokyo Food & Chemical, pot fi utilizate în mod avantajos. Deși gumă de xantan este cunoscută ca excipient modifier de viscozitate, agent de stabilizare a emulsiei și agent de stabilizare a spumei, în compozițiile, conform prezentei invenții, s-a constatat în mod surprinzător că se manifestă nu numai ca modifier de viscozitate, astfel menținând fidaxomicina bine suspendată în suspensia formată din compozițiile granulate, conform prezentei invenții, după reconstituire cu apă (ceea ce înseamnă adăția apei și agitare viguroasă), dar, de asemenea, ca un agent bun antispumant pentru fidaxomicină, când este reconstituit cu apă. Este de la sine înțeles că, pentru administrarea fidaxomicinei într-un lichid, formulare apoasă, la pacienții din populația adultă sau populația pediatrică, este extrem de important ca dozarea formulării lichide să se producă cu exactitate. Aceasta nu ar fi fost posibil fără adăția gumei de xantan, datorită faptului că ingredientul activ în sine are o proprietate intrinsecă de spumare, atunci când este pus în contact cu apa.

Pentru fiecare dintre următorii excipienți sau combinații ale acestora, în mod surprinzător s-a constatat că aceștia ar putea împiedica spumarea fidaxomicinei în apă: guma de xantan, caragenanul,

iota-caragenanul special, alginatul de sodiu, guma de guar, celuloza dispersabilă în apă (celuloza microcristalină și carboximetilceluloza de sodiu).

5 S-a constatat ca atunci cand excipientul este selectat din grupa constand din: hidroxipropilceluloză și gumă de acacia, ambii excipienți deseori fiind utilizați în formulări de suspensie, nici o astfel de proprietate antispumantă nu s-a observat, fiind dificilă măsurarea cu precizie a unei anumite cantități de suspensie de fidaxomicină.

10 Concentrațiile de excipient, care acționează ca un agent antispumant și este selectat din grupa constând din: gumă de xantan, caragenan, alginat de sodiu, gumă de guar, celuloză dispersabilă în apă (celuloză microcristalină și carboximetilceluloză de sodiu) și amestecuri ale acestora, care urmează să fie utilizate în compozițiile, conform invenției, variază de la 2,5% greutate/greutate până la 86,5% greutate/greutate, procentul fiind calculat pe baza cantității de fidaxomicină. Cu toate acestea, intervalele de concentrație preferate depind de excipientul specific, așa cum va fi prezentat în continuare.

15 Alternativ concentrațiile de excipient, care acționează ca un agent antispumant și este selectat din grupa constând din: gumă de xantan, caragenan, alginat de sodiu, gumă de guar, celuloză dispersabilă în apă (celuloză microcristalină și carboximetilceluloza de sodiu) și amestecuri ale acestora, care urmează să fie utilizate în compozițiile, conform prezentei invenții, variază de la 0,12% greutate/volum până la 3,5% greutate/volum, procentul fiind bazat pe o formulare de suspensie apoasă, obținută prin aditia apei pentru compozițiile uscate, conform prezentei invenții.

20 O realizare preferată, conform prezentei invenții, este o compoziție în formă de pulbere uscată, un granulat uscat sau o tabletă dispersabilă, care după aditia apei conține 1,0...8,0% greutate/volum, de preferință 2,0...6,0% greutate/volum, mai preferabile fiind 3,0...5,0% greutate/volum și cel mai preferate de circa 4,0% greutate/volum de R-tiacumicină B și 0,12...3,5% greutate/volum de un excipient, care este capabil de a preveni spumarea fidaxomicinei în apă. Cu toate acestea,

25 intervalele de concentrație preferate depind de excipientul specific, așa cum va fi prezentat în continuare.

Concentrațiile de gumă de xantan, care urmează să fie utilizate în compozițiile, conform invenției, variază de la 2,5% greutate/greutate până la 12,5% greutate/greutate, de preferință de la 5,0 până la 6,25% greutate/greutate și mai preferate fiind de 5,0% greutate/greutate sau 6,25% greutate/greutate, procentul fiind calculat pe baza cantității de fidaxomicină.

30

Alternativ concentrațiile de gumă de xantan, care urmează să fie utilizate în compozițiile, conform invenției, variază de la 0,15% greutate/volum până la 0,5% greutate/volum, dar sunt preferate de la 0,2% greutate/volum până la 0,3% greutate/volum, fiind de asemenea preferate circa 0,3% greutate/volum și mai preferate fiind 0,25% greutate/volum, procentul fiind bazat pe o formulare de suspensie apoasă, obținută prin aditia apei pentru compozițiile uscate, conform prezentei invenții. O realizare preferată a prezentei invenții este o compoziție sub formă de pulbere uscată, un granulat uscat sau o tabletă dispersabilă, care după aditia apei conține 2,0...6,0% greutate/volum, de preferință 3,0...5,0% greutate/volum și, de asemenea, de preferință aproximativ 4,0% greutate/volum de R-tiacumicină B și 0,15...0,5% greutate/volum, de preferință 0,2...0,3% greutate/volum și mai preferabile fiind 0,25% greutate/volum de gumă de xantan. O altă realizare mai preferată a prezentei invenții este o compoziție sub formă de pulbere uscată, un granulat uscat sau o tabletă dispersabilă, care după aditia apei conține aproximativ 4,0% greutate/volum de R-tiacumicină B și 0,2...0,3% greutate/volum gumă de xantan.

40

Concentrațiile de gumă de guar, care urmează să fie utilizate în compozițiile, conform invenției, variază de la 4,8% greutate/greutate până la 16,25% greutate/greutate, procentul fiind calculat pe baza cantității de fidaxomicină.

45

Alternativ concentrațiile de guma guar, care urmează să fie utilizate în compozițiile, conform invenției, variază de la 0,19% greutate/volum până la 0,65% greutate/volum, de preferință 0,25...0,55% greutate/volum și mai preferabile fiind de 0,3...0,4% greutate/volum, procentul fiind bazat pe o formulare de suspensie apoasă, obținută prin aditia apei pentru compozițiile uscate, conform prezentei invenții.

50

Concentrațiile de iota-caragenan, care urmează să fie utilizate în compozițiile, conform prezentei invenții, variază de la 4,8% greutate/greutate până la 16,25% greutate/greutate, procentul fiind calculat pe baza cantității de fidaxomicină.

55 Alternativ concentrațiile de iota-caragenan, care urmează să fie utilizate în compozițiile, conform invenției, variază de la 0,19% greutate/volum până la 0,65% greutate/volum, de preferință 0,25...0,55% greutate/volum și mai preferabile fiind 0,3...0,4% greutate/volum, procentul fiind bazat pe o formulare de suspensie apoasă, obținută prin aditia apei pentru compozițiile uscate, conform prezentei invenții.

Concentrațiile de alginat de sodiu, care urmează să fie utilizate în compozițiile, conform prezentei invenții, variază de la 3,0% greutate/greutate până la 10,0% greutate/greutate, procentul fiind calculat pe baza cantității de fidaxomicină.

5 Alternativ concentrațiile de alginat de sodiu, care urmează să fie utilizate în compozițiile, conform prezentei invenții, variază de la 0,12% greutate/volum până la 0,4% greutate/volum, de preferință 0,15...0,3% greutate/volum și mai preferabile fiind de circa 0,2% greutate/volum, procentul fiind bazat pe o formulare de suspensie apoasă, obținută prin adăugarea apei pentru compozițiile uscate, conform prezentei invenții.

10 Concentrațiile de celuloză dispersabilă în apă (celuloză microcristalină și carboximetilceluloză de sodiu), care urmează să fie utilizate în compozițiile, conform invenției, variază de la 10,5% greutate/greutate până la 86,5% greutate/greutate, procentul fiind calculat pe baza cantității de fidaxomicină.

15 Alternativ concentrațiile de celuloză dispersabilă în apă (celuloză microcristalină și carboximetilceluloză de sodiu), care urmează să fie utilizate în compozițiile, conform invenției, variază de la 0,42% greutate/volum până la 3,5% greutate/volum, de preferință 0,8...2,8% greutate/volum și mai preferabile 1,2...2,0% greutate/volum, procentul fiind bazat pe o formulare de suspensie apoasă, obținută prin adăugarea apei pentru compozițiile uscate, conform prezentei invenții.

20 Alternativ concentrațiile de excipient, care acționează ca un agent antispumant și este selectat din grupa constând din: gumă de xantan, caragenan, alginat de sodiu, gumă de guar, celuloză dispersabilă în apă (celuloză microcristalină și carboximetilceluloză de sodiu) și amestecuri ale acestora, de preferință gumă de xantan, care urmează să fi utilizate în compozițiile granulate, conform prezentei invenții, pot varia de la 1,5% greutate/greutate până la 5,0% greutate/greutate, de preferință de la 1,7% greutate/greutate până la 4,9% greutate/greutate și mai preferabile fiind de 25 la aproximativ 4,0 % greutate/greutate până la aproximativ 4,9% greutate/greutate, procentele fiind calculate în baza cantității de granule (uscate). Cu toate acestea, intervalul de concentrație a excipientului, care acționează ca un agent antispumant și este selectat din grupa constând din: gumă de xantan, caragenan, alginat de sodiu, gumă de guar, celuloză dispersabilă în apă (celuloză microcristalină și carboximetilceluloză de sodiu) și amestecuri ale acestora, în granulat nu poate fi definit cu precizie, deoarece granulatul, conform invenției, mai poate conține alți excipienți.

30 De preferință, aceasta conține, de asemenea, un agent de umplutură sau diluanți. Exemplele de astfel de compuși potriviți includ:

- zaharuri, care pot fi selectate din grupa constând din: zaharoză, fructoză, sorbitol, xilitol, maltitol, aspartam, eritritol, izomalt, trehaloză, maltoză, manoză, sorboză, xiloză, dextran, 35 dextrină, pululan, manitol și lactoză;
- celuloză microcristalină sau celuloză microfină;
- amidon, amidon solubil sau un derivat de amidon, cum ar fi hidroxietil amidon;
- carbonat de calciu, clorură de sodiu, fosfat de calciu, fosfat acid de calciu, sulfat de calciu, fosfat de sodiu, carmeloză de potasiu, carmeloză de calciu, carmeloză de sodiu, silicat de aluminiu 40 sintetic, etc.

Cele mai preferate sunt celuloza microcristalină și un zahăr, selectat din grupa constând din: D-manitol, eritritol, izomalt și trehaloză. Cu toate acestea, există o preferință pentru utilizarea celulozei microcristaline în vederea stabilității compoziției cu conținut de fidaxomicină și gumă de xantan în variate condiții de depozitare. În plus, pentru anumite grupuri de pacienți, pentru care 45 sunt contraindicate compozițiile cu conținut de zahăr, utilizarea celulozei microcristaline este avantajoasă.

Cantitatea de celuloză microcristalină trebuie să fie cât mai redusă posibil, dar nu poate fi critică. Alternativ concentrațiile de totalul de umplutură și diluanți utilizate în compozițiile, conform prezentei invenției, variază de la 0,0% greutate/volum până la 30,0% greutate/volum, procentele fiind bazate pe o formulare de suspensie apoasă, obținută prin adăugarea apei la compozițiile uscate, conform prezentei 50 invenții.

Alternativ concentrațiile de celuloză microcristalină, care urmează să fie utilizate în compozițiile, conform prezentei invenții, variază de la 0,0% greutate/volum până la 30,0% greutate/volum, dar de preferință variază de la 0,0% greutate/volum până la 5,0% greutate/volum, mai preferate fiind de la 55 0,0% greutate/volum până la 2,5% greutate/volum, mai preferate de la 0,1% greutate/volum până la 5,0% greutate/volum și cel mai preferate fiind de 1,0% greutate/volum până la 2,0% greutate/volum, procentele fiind bazate pe o formulare de suspensie apoasă, obținută prin adăugarea apei pentru compozițiile uscate, conform prezentei invenții.

Alternativ concentrațiile de zahăr, care urmează să fie utilizate în compozițiile, conform prezentei invenții, variază de la 0,0% greutate/volum până la 30,0% greutate/volum, dar sunt preferate de la 0,0% greutate/volum până la 25% greutate/volum, mai preferate fiind de la 0,1 % greutate/volum până la 25% greutate/volum și cel mai preferate de la 1,0% greutate/volum până la 20% greutate/volum, procentele fiind bazate pe o formulare de suspensie apoasă, obținută prin adăugarea apei pentru compozițiile uscate, conform prezentei invenții.

Alternativ concentrațiile de celuloză microcristalină, care urmează să fie utilizate în compozițiile granulate, conform prezentei invenții, pot varia de la 0,0% greutate/greutate până la 86,9% greutate/greutate, dar fiind preferate de la 0,0% greutate/greutate până la 84,7% greutate/greutate, mai preferate fiind de la 0,0% greutate/greutate până la 60% greutate/greutate, mai preferate de la 0,0% greutate/greutate până la 30% greutate/greutate și cel mai preferate de la 2,0% greutate/greutate până la 30% greutate/greutate, procentele fiind calculate pe cantitatea de granule (uscate). Cu toate acestea, intervalul de concentrații de gumă de xantan în granulat nu poate fi definit cu precizie, deoarece granulatul, conform invenției, mai poate conține alți excipienți.

Aceeași este valabil pentru formulările cu conținut de zahăr.

Granulatul poate conține unul sau mai mulți agenți de dezintegrare, deoarece este important ca fidaxomicina să fie dispersată rapid și uniform, atât in vitro, cât și în situații in vivo. Agenții de dezintegrare potriviți includ: amidon de porumb, amidon de cartof, amidon parțial pregelatinizat, dar, de asemenea, pot fi utilizați așa-numiți super-dezintegranti; exemplele de care includ: croscarmeloză de calciu, croscarmeloză de sodiu, crospovidonă, amidon glicolat de sodiu, hidroxipropilceluloză cu substituție redusă și Amberlite IRP 88. Un dezintegrant preferat este amidon glicolat de sodiu, care este comercial disponibil cu denumirea comercială Primojel®. Acest agent de dezintegrare a demonstrat că este eficient în compozițiile, care conțin fie celuloză microcristalină, fie un zahăr ca diluanți. Mai mult decât atât s-a demonstrat, că acesta contribuie la o producere ușoară a unei compoziții granulate. Opțional poate fi utilizat un agent de dezintegrare secund, cum ar fi amidon parțial pregelatinizat. Dezintegrantul (dezintegrantii) poate (pot) fi prezent (prezenți) într-o cantitate de până la 10% g/v, de preferință 3,0% greutate/volum, mai preferabile fiind de 1,5% g/v și cel mai preferate de 0,3% g/v, procentele fiind bazate pe formulare de suspensie apoasă, obținută prin adăugarea apei pentru compozițiile uscate, conform prezentei invenții.

Compoziția, conform prezentei invenții, poate fi utilizată pentru prepararea unei suspensii apoase, de preferință în amestec cu excipienți, cum ar fi agenți de tampon, conservanți, agenți de aromatizare, edulcoranți și agenți de creștere a viscozității. Cele mai preferate compoziții conțin agenți de aromatizare și edulcoranți pentru a masca gustul compușilor de tiacumicină. S-a constatat, că este dificil de a masca gustul fidaxomicinei la un nivel acceptabil gustului, chiar și în prezența unei cantități mari de zahăr.

Exemplele de agenți de tampon includ acid clorhidric, acid clorhidric diluat, acid sulfuric, acid adipic și sarea acestuia, acid citric și sarea acestuia, acid gluconic și sarea acestuia, acid succinic și sarea acestuia, acid ascorbic și sarea acestuia, acid acetic glacial și sarea acestuia, acid acetic și sarea acestuia, acid tartric și sarea acestuia, acid fumaric și sarea acestuia, acid maleic și sarea acestuia, acid lactic și sarea acestuia, acid malic și sarea acestuia, acid fosforic și sarea acestuia, glicină, carbonat acid de sodiu, carbonat de sodiu, hidroxid de sodiu, hidroxid de magneziu etc. și combinații ale agenților menționați anterior.

Exemplele de conservanți includ acid benzoic și sarea acestuia, acid edetat și sarea acestuia, acid salicilic și sarea acestuia, dibutilhidroxitoluen, acid sorbic și sarea acestuia, dihidroacetat de sodiu, acid para-hidroxibenzoic și sarea acestuia, metilparaben, propilparaben, etc. și combinații ale conservanților menționați.

Exemplele de agenți de aromatizare includ esență de portocale, ulei de portocală, caramel, camfor, ulei de scorțișoară, ulei de iarbă creț, esență de căpșuni, esență de ciocolată, aromă de cireș, ulei de portocale amare, ulei de ananas, ulei de mentă, aromă de vanilie, esență amară, aromă de fructe, esență de mentă, amestec de arome, aromă de mentă, mentol, pulbere de lămâie, ulei de lămâie, ulei de trandafir etc. și combinații ale agenților de aromatizare menționați anterior.

Exemplele de edulcoranți includ sucraloză, aspartam, fructoză, xilitol, acid glicirizinic și sarea acestuia, zaharină și sarea acesteia, stevie, sucroză, sorbitol, glucoză, sirop de amidon maltoză hidrogenată, maltitol, maltoză, etc. și combinații ale edulcoranților menționați.

Exemplele de agenți de creștere a viscozității includ celuloze, cum ar fi metilceluloză, etilceluloză, hidroxipropilceluloză, hidroxietilceluloză, hidroxipropilmetilceluloză, carboximetilceluloză; gume, cum ar fi gumă de xantan, gumă de guar, guma de gelan, dextran, caragenan; polivinilpirolidonă; celuloze microcristaline special tratate, cum ar fi celuloze dispersabile în apă (celuloză microcristalină și carboximetilceluloză de sodiu) și combinații ale agenților de creștere a viscozității menționați.

Alternativ, granulatul, conform invenției, în amestec cu excipienții extragranulari poate fi utilizat pentru prepararea tabletelor dispersabile pentru o suspensie apoasă.

Compoziția, conform prezentei invenției, poate fi o suspensie apoasă, o pulbere uscată pentru suspensie apoasă, un granulat uscat pentru suspensie apoasă sau o tabletă dispersabilă pentru suspensie apoasă.

Alte exemple de realizare preferate ale prezentei invenții sunt prezentate în continuare:

i) Compoziția, caracterizată prin aceea că conține 1.0-8.0% greutate/volum R-tiacumicină B și 0,15...0,5% greutate/volum de un excipient, selectat din grupa constând din gumă de xantan, caragenan, alginat de sodiu, gumă de guar, celuloză dispersabilă în apă (celuloză microcristalină și carboximetilceluloză de sodiu) și amestecuri ale acestora, care este abilă de a preveni spumarea compusului de tiacumicină în apă, în care procentul se bazează pe o suspensie apoasă, care se obține prin adăugarea apei în cazul în care compoziția este o pulbere uscată, un granulat uscat sau o tabletă dispersabilă;

ii) compoziția, conform i, caracterizată prin aceea că compoziția conține 4,0% greutate/volum R-tiacumicină B și 0,2...0,3% greutate/volum gumă de xantan ca excipient;

iii) compoziția, conform i sau ii, caracterizată prin aceea că, suplimentar conține 0,1...5,0% greutate/volum celuloză microcristalină și/sau de la 0,1...25% greutate/volum de zahăr;

iv) compoziția, conform i sau ii, caracterizată prin aceea că, suplimentar conține 1,0...2,0% greutate/volum celuloză microcristalină;

v) compoziția, conform iii, caracterizată prin aceea că conține adițional unul sau mai mulți agenți de dezintegrare într-o cantitate de până la 3,0% greutate/volum, și

vi) compoziția, conform iii, caracterizată prin aceea că conține adițional amidon glicolat de sodiu într-o cantitate de până la 0,3% greutate/volum.

Trebuie remarcat faptul, că pentru (ii) până la și inclusiv (vi) procentul se bazează, de asemenea, pe o suspensie apoasă, care se obține prin adăugarea apei în cazul, în care compoziția este o pulbere uscată, un granulat uscat sau o tabletă dispersabilă.

Doza de ingredient activ din compoziția farmaceutică poate fi determinată cu ușurință de către un specialist în domeniu în funcție de starea pacientului, starea de boală, sex, greutate corporală, aria suprafeței corporale sau vârstă. Este de remarcat faptul că, în mod normal vor fi determinate bacteriile și starea de infecție (numărul de unități formatoare de colonii per probă). În cazul unei suspensii apoase dozarea se bazează pe volumul de suspensie reconstituită de 40 mg/ml. În funcție de greutatea pacienților se administrează pacientului 1, 2, 3, 4, sau 5 ml.

Un alt obiect al invenției este utilizarea unui excipient, selectat din grupa constând din gumă de xantan, caragenan, gumă de guar, alginat de sodiu, celuloză dispersabilă în apă (celuloză microcristalină și carboximetilceluloza de sodiu) și amestecuri ale acestora în calitate de agent antispumant într-o compoziție care conține unul sau mai mulți compuși de tiacumicină, stereozomer al acestuia, o formă polimorfă a acestuia sau un solvat al acestuia.

Următoarele exemple ilustrează în continuare invenția. Pentru un specialist în domeniu va fi evident că aceste exemple sunt numai pentru scopuri ilustrative și nu trebuie considerate că limitând invenția.

EXAMPLE

Exemplul de referință 1

La 400 mg de fidaxomicină se adaugă 10 ml de apă distilată într-o eprubetă. Amestecul se agită și se lasă să stea. Fig. 1/12 prezintă rezultatul: fidaxomicina are o proprietate intrinsecă spumantă în contact cu apa imediat după preparare, precum și peste 1 oră după preparare.

Exemplul de referință 2

1) Hidroxipropilceluloză

Hidroxipropilceluloza (HPC-L (gradul de vâscozitate mediu) și HPC-SSL (gradul de vâscozitate redus), respectiv), într-o concentrație de 0,3 și 0,6% greutate/volum, respectiv, se adaugă la 5 ml de apă distilată într-o eprubetă, care conține 0 și 200 mg, respectiv, de fidaxomicină. Fiecare amestec se agită și se lasă să stea. Tabelul 1 și fig. 2 prezintă rezultatele: hidroxipropilceluloza într-o concentrație de 0,3 sau 0,6% greutate/volum în apă nu arată spumare. Cu toate acestea, atunci când soluțiile de hidroxipropilceluloză conțin și fidaxomicină, spumarea fidaxomicinei nu a putut fi prevenită.

2) Gumă de xantan

Guma de xantan într-o concentrație de 0,2% greutate/volum se adaugă la 5 ml de apă distilată într-o eprubetă, care conține 0 și, respectiv, 200 mg de fidaxomicină. Fiecare amestec se agită și se lasă să stea. Tabelul 1 prezintă rezultatele: guma de xantan într-o concentrație de 0,2% g/v în apă

nu prezintă spumare și este abilă să prevină spumarea fidaxomicinei.

Tabelul 1

Compoziția	Proprietate de spumare
0,3% HPC-L/ 5ml	lipsește
200 mg Fidaxomicină + 0,3% greutate/volum HPC-L/ 5 ml	este
0,3% HPC-SSL/ 5 ml	lipsește
200 mg Fidaxomicină + 0,3% greutate/volum HPC-SSL/ 5 ml	este
0,6% HPC-SSL/ 5 ml	lipsește
200 mg Fidaxomicină + 0,6% greutate/volum HPC-SSL/ 5 ml	este
0,2% greutate/volum gumă de xantan (Xantural®)	lipsește
200 mg Fidaxomicină + 0,2% greutate/volum gumă de xantan (Xantural®)	este

5 Exemplul 1

Fidaxomicina se amestecă cu celuloză microcristalină Ceolus® PH-101, amidon parțial pregelatinizat (AMIDON 1500g), amidon glicolat de sodiu (Primojel®) și gumă de xantan (Xantural®) în cantitățile indicate în Tabelul 2a într-un granulator vertical (VG-1). Apa în cantitate indicată în Tabelul 2a se adaugă la amestec și uniform se distribuie pentru a forma un granulat umed. Ulterior granulatul se cerne printr-o sită de 20 ochiuri, se usucă la o temperatură de intrare de 70°C timp de 10...20 min într-un uscător cu pat fluidizat și se cerne din nou, dar acum printr-o sită de 18 ochiuri.

Tabelul 2a

Componentul	Cantitatea (mg/cantitatea de dozare)
	OS-4
Fidaxomicină	200,0
Celuloză microcristalină	76,0
Amidon parțial pregelatinizat	40,0
Amidon glicolat de sodiu	14,0
Gumă de xantan	10,0
Granule total	340,0
Procesul (VG-1) – mărimea lotului 163 g	
Condiții de granulare – viteza malaxorului 400 rpm, viteza concasorului 3000 rpm	
Cantitatea de apă	110 g
Timpul de granulare totală	10 min

15

S-a constatat că granulatul OS-4 are o calitate bună și o bună fluiditate, cum este prezentat în fig. 4.

Evaluarea proprietății spumante a suspensiei preparate din granulat.

20 O cantitate de granulat corespunzător la 200 mg fidaxomicină a fost cântărită într-o eprubetă și s-au adăugat 5 ml de apă. Eprubeta a fost agitată puternic timp de aproximativ 1 min. Spumarea suspensiei nu a fost observată.

Evaluarea dozei uniforme, stabile timp de 30 min după preparare și capacitatea de resuspendare a suspensiei preparate din granulat.

25 O cantitate de granulat corespunzător la 200 mg fidaxomicină a fost cântărită într-o eprubetă și s-au adăugat 5 ml de apă. Eprubeta a fost agitată puternic timp de aproximativ 1 min. Ulterior au fost luate probe din suspensie: 3 ori dintr-o parte arbitrară a suspensiei din eprubetă, una din partea superioară, una din partea de mijloc și una din partea inferioară; 3 ori dintr-o parte arbitrară a suspensiei peste 30 min după preparare și în cele din urmă de 3 ori dintr-o parte arbitrară a

suspensiei după resuspendarea suspensiei prin agitare viguroasă timp de aproximativ 1 min. Conținutul de fidaxomicină în probe a fost evaluat prin CLÎP. Rezultatele sunt prezentate în tabelul 2b. S-a observat o uniformitate bună a dozei, o bună stabilitate a suspensiei timp de 30 min după preparare și o capacitate bună de resuspendare.

5

Tabelul 2b

	Testul cu fidaxomicină (%) și RSD
Imediat după preparare (n=3)	Valoarea medie: 97,1 RSD: 2,12
Superior (n=1)	99,1
Mediu (n=1)	98,7
Inferior (n=1)	98,1
Peste 30 min după preparare (n=3)	Valoarea medie: 95,7
Resuspendare (n=3)	Valoarea medie: 99,9 RSD: 1,37

Utilizarea testului de stabilitate a suspensiei obținute din granulat.

- 10 300 mg de granulat OS-4 au fost cântărite într-un flacon, s-au adăugat 5 ml apă și flaconul a fost scuturat viguros timp de aproximativ 1 min. Au fost măsurate substanțele totale asociate cu fidaxomicina la 0,5 și la 10 zile după prepararea suspensiei (rezultatele sunt prezentate în tabelul 2c).

Tabelul 2c

Condiție de depozitare	OS-4		
	ziua 0	ziua 5	ziua 10
Temperatura camerei	total 2,12%	total 2,15%	total 2,10%
5°C	total 2,12%	total 2,13%	total 2,09%

15

Concluzie: suspensia obținută din granulatul OS-4 a avut o bună stabilitate în utilizare timp de 10 zile după preparare, atunci când a fost depozitată atât la temperatura camerei, cât și la 5°C.

Testul de stabilitate al granulat.

- 20 Granulatul OS-4 a fost cântărit în butelii, care au fost depozitate la 70°C, timp de 9 zile (70°C/9 zile) și la 40°C 75% RH, timp de 1 lună (40°C/75% RH/1 lună), respectiv. Cantitatea de substanță asociată a fost evaluată în ziua 0 la 9 zile și peste 1 luna. Rezultatele sunt prezentate în tabelul 2d în continuare. Creșterea substanțelor asociate atestă degradarea fidaxomicinei. S-a constatat că granulatul OS-4 are o bună stabilitate.

25

Tabelul 2d

Lotul nr.	OS-4		
Condiție de depozitare	inițial	70°C/ 9 zile	40°C/75%RH/ 1 lună
Substanțe asociate (%)	total 2,42%	total 3,47%	total 2,44%

Exemplul 2

- 30 Fidaxomicina s-a amestecat cu cantități variabile de gumă de xantan (Xantural®) și alți aditivi (de exemplu, celuloză microcristalină (Ceolus® PH-101), amidon parțial pregelatinizat (STARCH 1500g), amidon glicolat de sodiu (Primojel®)), cantitățile fiind indicate în fig. 4, într-un granulator vertical (VG-1). Apa, în cantitatea indicată în Tabelul 3a, s-a adăugat la amestec și uniform s-a distribuit pentru a forma un granulat umed. Ulterior granulatul s-a cernut printr-o sită de 20 ochiuri, s-a uscat la o temperatură de intrare de 70°C, timp de 10...20 min într-un uscător cu pat fluidizat/uscător cu tavă și s-a cernut repetat, dar printr-o sită cu 18 ochiuri.

35

Tabelul 3a

Componentul	Cantitatea (mg/cantitatea de dozare)				
	OS-5	OS-6	OS-7	OS-8	OS-9
Fidaxomicină	200	200	200	200	200
celuloză microcristalină	76	76	76	76	76
Amidon glicolat de sodiu	14	0	7	7	7
Gumă de xantan	10	10	10	5	7,5
Granule, total	300	286	293	288	290,5
Mărimea lotului (g)	144	137	141	138	139
Condiții de granulare – viteza malaxorului 400 rpm, viteza concasorului 3000 rpm					
Cantitatea de apă (g)	110	70	80	90	80
Timpul de granulare totală (min)	8	6	7	7	7
D ₅₀ (μm)	309	286	113	325	106
Proprietate de spumare	lipsește	lipsește	lipsește	lipsește	lipsește

Rezultate.

Granulele OS-5-OS-9 s-au dovedit a avea proprietăți bune, cum ar fi o bună fluiditate, așa cum este prezentat în fig. 4.

Evaluarea proprietății spumante a suspensiei preparate din granulele OS-5 - OS-9 și a suspensiilor OS-10 și OS-11.

O cantitate de fiecare dintre granulele OS-5-OS-9, corespunzând la 200 mg fidaxomicină, a fost cântărită într-o eprubetă și s-au adăugat 5 ml de apă. În plus, suspensiile OS-10 și OS-11 au fost preparate prin adăugarea a 2,5 mg și 5,0 mg, respectiv, de gumă de xantan la o suspensie cu compoziție de OS-5. Fiecare eprubetă a fost agitată puternic timp de aproximativ 1 min. În nici una din suspensii spumarea nu a fost observată.

Evaluarea uniformității și stabilității dozei timp de 30 min după prepararea suspensiei preparate din granulele OS-5 - OS-9 și a suspensiilor OS-10 și OS-11

O cantitate din fiecare dintre granulele OS-5 - OS-9, corespunzând la 200 mg fidaxomicină, a fost cântărită într-o eprubetă și s-au adăugat 5 ml de apă. În plus, suspensiile OS-10 și OS-11 au fost preparate prin adăugarea a 2,5 mg și 5,0 mg, respectiv, de gumă de xantan la o suspensie cu compoziție de OS-5. Fiecare eprubetă a fost agitată puternic timp de aproximativ 1 min. Ulterior au fost luate probe din suspensie: 3 ori dintr-o parte arbitrară a suspensiei din eprubetă și de 3 ori dintr-o parte arbitrară a suspensiei peste 30 de minute de preparare. Conținutul de fidaxomicină în probe a fost evaluat prin CLÎP. Rezultatele sunt prezentate în tabelul 3b și 3c. Peste 30 min după prepararea suspensiilor obținute din granulele OS-5, OS-6 și OS-7 și în suspensiile OS-10 și OS-11 s-a observat o uniformitate bună a dozei și o bună stabilitate.

25 Tabelul 3b

Analiza (%)	OS-5	OS-6	OS-7	OS-8	OS-9
Guma de xantan	0.2% greutate/volum	0.2% greutate/volum	0.2% greutate/volum	0.1% greutate/volum	0.15% greutate/volum
Imediat după preparare (n=3)	Valoarea medie: 100,6 RSD:0.42	Valoarea medie:100,7 RSD:0.21	Valoarea medie: 101,5 RSD:0.64	Valoarea medie: 106,3 RSD:1.07	Valoarea medie: 103,6 RSD:0.86
30 min după	Valoarea	Valoarea medie:	Valoarea medie:	Valoarea medie:	Valoarea

preparare (n=3)	medie: 94,6 RSD:0,77	93,8 RSD:1,20	89,5 RSD:0,95	77,6 RSD:1,23	medie: 86,8 RSD:0,74
Proprietate spumantă	lipsește	lipsește	lipsește	lipsește	lipsește

Tabelul 3c

Analiza (%)	OS-10	OS-11
Guma de xantan	0,25% greutate/volum	0,3% greutate/volum
Imediat după preparare (n=3)	Valoarea medie: 98,3 RSD: 0,70	Valoarea medie: 99,1 RSD: 1,36
30 min după preparare (n=3)	Valoarea medie: 96,2 RSD: 0,72	Valoarea medie: 98,1 RSD: 1,07
Proprietate spumantă	lipsește	lipsește

Exemplul 3

- 5 Fidaxomicina s-a amestecat cu gumă de xantan și alți aditivi în cantitatea indicată în tabelul 4 într-un granulator vertical (VG-1). Apa într-o cantitate, indicată în tabelul 4, s-a adăugat la amestec și s-a distribuit uniform pentru a forma un granulat umed. Ulterior granulatul s-a cernut printr-o sită de 20 ochiuri, s-a uscat la o temperatură de intrare de 70°C timp de 10...20 min într-un uscător cu pat fluidizat și s-a cernut din nou, dar acum printr-o sită cu 18 ochiuri.

10

Tabelul 4

Componentul	Cantitatea (mg/cantitatea de dozare)
	OS-12
Fidaxomicină	200
Celuloză microcristalină	76
Amidon glicolat de sodiu	14
Gumă de xantan	12,5
Acid citric anhidru	6,05
Citrat dehidrat de sodiu	5,45
Granule total	314
Mărimea lotului (g)	150
Condiții de granulare – viteza malaxorului 400 rpm, viteza concasorului 3000 rpm	
Cantitatea de apă (g)	90
Timpul de granulare totală (min)	8
D ₅₀ (μm)	213
Proprietate de spumare	lipsește

Exemplul 4

- 15 Fidaxomicina s-a amestecat cu D-manitol, amidon glicolat de sodiu (Primojel®) și gumă de xantan (Xantural®, un grad farmaceutic obținut de la CP Kelco) în cantitățile indicate în Tabelul 5a într-un granulator vertical (VG-1) (Mărimea lotului a fost de 160g). La amestec s-au adăugat 55g de apă și uniform s-a distribuit pentru a forma un granulat umed. Timpul total de granulare a

constituit 10 minute, malaxorul a fost operat la o viteză de 400 rpm și concasorul la o viteză de 3000 rpm. Ulterior granulatul s-a cernut printr-o sită de 20 ochiuri, s-a uscat la o temperatură de 70°C timp de 10...20 minute într-un uscător cu pat fluidizat și s-a cernut din nou, dar acum printr-o sită cu 18 ochiuri.

- 5 S-a constatat, că compoziția granulată OS-2 are fluiditate bună și s-a dovedit a fi un produs care cu ușurință oferă, astfel, un granulat de înaltă calitate. În plus, OS-2 a avut o bună uniformitate a dozei.

- Testarea stabilității: Granulele au fost transferate în butelii și depozitate la 5°C, timp de 10 zile și la 70°C în decurs de 9 zile, respectiv. Rezultatele sunt prezentate în Tabelul 5b. Granule OS-2 s-au manifestat ca având o bună stabilitate la temperaturi sub 70°C.

Tabelul 5a

Componentul	Cantitatea (mg/cantitatea de dozare)	
	OS-2	
Fidaxomicină	200	
D-manitol	755	
Amidon glicolat de sodiu	30	
Gumă de xantan	15	
Total	1000	

Tabelul 5b

OS-2	Condiție de depozitare	Totalul de substanțe asociate (%)
	5°C/10 zile	1,91
	70°C/9 zile	4,24

15

Exemplul 5

- În același mod, ca cel descris în exemplul 4, s-au format loturi cu conținut de fidaxomicină, D-manitol, gumă de xantan și opțional amidon glicolat de sodiu (Primojel®). Compozițiile sunt prezentate în tabelul 6a și condițiile de preparare, în măsura în care se abat de la procedura descrisă în exemplul 4, au fost rezumate în tabelul 6b.

20

Tabelul 6a

Componentul	Cantitatea (mg/cantitatea de dozare)	
	OS-1	OS-3
Fidaxomicină	200	200
D-manitol	795	762,5
Amidon glicolat de sodiu	-	30
Gumă de xantan	5	7,5
Total	1000	1000

Tabelul 6b

Condiții de granulare	OS-1	OS-3
Cantitatea de apă	25 g	55 g
Timpul de granulare totală	8 min.	10 min.

25

Aprecierea proprietății de spumare.

- Fiecare dintre compozițiile granulate OS-1, OS-2 și OS-3 s-au cântărit într-o eprubetă, s-a adăugat apă și eprubetele au fost agitate viguros timp de aproximativ 1 min. Oricare din suspensiile OS-1, OS-2 sau OS-3 este lipsită de proprietatea de spumare. În fig. 3 este prezentat comportamentul spumant al unora dintre aceste formulări de suspensie în comparație cu cel al fidaxomicinei în apă.

30

Exemplul 6

- Fidaxomicina și un zahăr, selectat din grupa constând din D-manitol, eritritol, izomalt și trehaloză, în raport de 1:9 au fost transferate într-un flacon de sticlă și depozitate la 5°C, timp de 10 zile, la 70°C, timp de 9 zile și la 40°C/75% RH, timp de 1 luna, respectiv. În prezența fiecărui zahăr degradarea fidaxomicinei crește când este păstrată la 70°C, în decurs de 9 zile. Cu toate

35

acestea, atunci cand sunt depozitate la 40°C/75% RH timp de 1 lună degradarea fidaxomicinei nu a crescut în prezența aceluiași zaharuri. Acest rezultat indică că aceste zaharuri sunt excipienți potriviți pentru o formulare granulată pentru prepararea suspensiei de fidaxomicină cu condiția, că formulările de granule uscate vor fi depozitate la o temperatură sub 70°C (tabelul 7).

5

Tabelul 7

Compoziția	Condiție de depozitare	Totalul de substanțe asociate (%)
fidaxomicină (control)	5°C/10 zile	1,91
	70°C/9 zile	5,10
	40°C/75%RH/1 lună	TBD
fidaxomicină:D-manitol	5°C/10 zile	2,23
	70°C/9 zile	5,42
	40°C/75%RH/1 lună	2,28
fidaxomicină:eritritol	5°C/10 zile	1,91
	70°C/9 zile	5,44
	40°C/75%RH/1 lună	2,24
fidaxomicină:izomalt	5°C/10 zile	2,25
	70°C/9 zile	4,03
	40°C/75%RH/1 lună	2,25
fidaxomicină:trehaloză	5°C/10 zile	2,24
	70°C/9 zile	4,74
	40°C/75%RH/1 lună	2,36

Exemplul 7

- 10 Guma de xantan (Keltrol sau gradul Keltrol 630) în cantitatea indicată în tabelul 8a s-a adăugat într-o eprubetă de sticlă. Ulterior s-a adăugat apă în cantitatea indicată în tabelul 8a pentru a dizolva guma de xantan. Apoi s-a adăugat fidaxomicină în aceeași eprubetă de sticlă. Eprubeta de sticlă a fost agitată puternic timp de aproximativ 1 min. Proprietatea de spumare a fost verificată (tabelul 8b pentru rezultat) și fotografiată (fig. 5 și 6, respectiv).

15 Tabelul 8a

Componentul	Cantitatea (mg)					
	1309-1	1309-2	1309-3	1309-4	1309-5	1309-6
Fidaxomicină (furnizor: Biocon)	200,0	200,0	200,0	200,0	200,0	200,0
Gumă de xantan (Keltrol®) (furnizor: DSP Gokyo Food & Chemical)	7,5	12,5	25,0	-	-	-
Gumă de xantan (Keltrol® 630) (furnizor: DSP Gokyo Food & Chemical)	-	-	-	7,5	12,5	25,0
Apă	5ml	5ml	5ml	5ml	5ml	5ml

Tabelul 8b

Formularea nr.	1309-1	1309-2	1309-3	1309-4	1309-5	1309-6
spumare	lipsește	lipsește	lipsește	lipsește	lipsește	lipsește

Exemplul 8

- 20 Guma xantan în cantitatea indicată în tabelul 9a s-a adăugat într-o eprubetă de sticlă. Ulterior s-a adăugat apă în cantitatea indicată în tabelul 9a pentru a dizolva guma de xantan. Apoi în aceeași eprubetă de sticlă s-a adăugat fidaxomicină. Eprubeta de sticlă a fost agitată puternic timp

de aproximativ 1 minut. Proprietatea de spumare a fost verificată (tabelul 9b pentru rezultat) și fotografiată (fig. 7).

Tabelul 9a

Componentul	Cantitatea (mg)		
	1	2	3
Fidaxomicină (Biocon)	200,0	200,0	200,0
Gumă de xantan (Xantural® 180) (furnizor: Kelco)	7,5	12,5	25,0
Apă	5ml	5ml	5ml

5

Tabelul 9b

Formularea nr.	1	2	3
Spumare	lipsește	lipsește	lipsește

Exemplul 9

- 10 Iota-caragenanul (Soageena®, MRC-polizaharide) sau alginatul de sodiu (Duck Algin®; Kikkoman) în cantitatea indicată în tabelul 10a s-a adăugat într-o eprubetă de sticlă. Ulterior apă în proporție așa cum este indicat în tabelul 10a s-a adăugat pentru a dizolva iota-caragenan sau alginat de sodiu. Apoi fidaxomicina s-a adăugat în aceeași eprubetă de sticlă. Tubul de sticla a fost agitat puternic timp de aproximativ 1 mint. Proprietatea spumare a fost verificat (a se vedea tabelul
- 15 10b pentru rezultatul) și o fotografie (a se vedea figurile 8/12 și 9/12, respectiv).

Tabelul 10a

Componentul	Cantitatea (mg)					
	1309-7	1309-8	1309-9	1309-10	1309-11	1309-12
Fidaxomicină (Biocon)	200,0	200,0	200,0	200,0	200,0	200,0
ι-caragenan	9,75	16,25	32,5	-	-	-
Alginat de sodiu	-	-	-	6,0	10,0	20,0
Apă	5ml	5ml	5ml	5ml	5ml	5ml

Tabelul 10b

Formularea nr.	1309-7	1309-8	1309-9	1309-10	1309-11	1309-12
Spumare	lipsește	lipsește	lipsește	lipsește	lipsește	lipsește

20

Exemplul 10

- 25 Gumă arabică (Guma Arabic®, DSP Gokyo & Chemical) sau guma de guar (Vistop®; San-Ei Gen FFI) în cantitatea indicată în tabelul 11a s-a adăugat într-o eprubetă de sticlă. Ulterior s-a adăugat apă în cantitatea indicată în tabelul 11a pentru a dizolva acacia sau guma de guar. Apoi s-a adăugat fidaxomicină în aceleași eprubetă de sticlă. Eprubeta de sticlă a fost agitată puternic timp de aproximativ 1 minut. Proprietatea de spumare a fost verificată (tabelul 11b pentru rezultat) și fotografiată (fig. 10 și fig. 11, respectiv).

30

Tabelul 11a

Componentul	Cantitatea (mg)					
	1309-13	1309-14	1309-15	1309-16	1309-17	1309-18
Fidaxomicină	200,0	200,0	200,0	200,0	200,0	200,0
Gumă acacia	25,0	50,0	250,0	-	-	-
Gumă de guar	-	-	-	9,75	16,25	32,5
Apă	5ml	5ml	5ml	5ml	5ml	5ml

Tabelul 11b

Formularea nr.	1309-13	1309-14	1309-15	1309-16	1309-17	1309-18
Spumare	este	este	este	lipsește	lipsește	lipsește

Exemplul 11

- 5 Celuloza microcristalină și carboximetilceluloza de sodiu (celuloză dispersabilă în apă; Ceolus RC-A591NF) (de la Asahikasei Chemicals) în cantitatea indicată în tabelul 12a s-a adăugat într-o eprubetă de sticlă. Ulterior s-a adăugat apă în cantitatea indicată în tabelul 12a pentru a dispersa celuloza microcristalină și carboximetilceluloza de sodiu. Apoi s-a adăugat fidaxomicină în aceeași eprubetă de sticlă. Eprubeta de sticlă a fost agitată puternic timp de aproximativ 1 min.
- 10 Proprietatea de spumare a fost verificată (tabelul 12b pentru rezultat) și fotografiată (fig. 12).

Tabelul 12a

Componentul	Cantitatea (mg)		
	1309-19	1309-20	1309-21
Fidaxomicină	200,0	200,0	200,0
Ceolus RC-A591NF	21,0	86,5	173,0
Apă	5ml	5ml	5ml

Tabelul 12b

Formularea nr.	1309-19	1309-20	1309-21
Spumare	lipsește	lipsește	lipsește

15

Exemplul 12

- Fidaxomicina fost amestecată cu celuloză microcristalină (PH 101 Ceolus®-), amidon glicolat de sodiu (Primojel®) și gumă de xantan (Xantural®) în cantitățile indicate în tabelul 13 într-un granulator vertical (VG-1). La amestec s-a adăugat apă în cantitatea indicată în tabelul 13 și
- 20 uniform s-a distribuit pentru a forma un granulat umed. Ulterior granulatul s-a cernut printr-o sită de 20 ochiuri, s-a uscat la o temperatură de intrare de 70°C, timp de 10...20 min într-un uscător cu pat fluidizat și apoi iarăși s-a cernut, dar acum printr-o sită cu 18 ochiuri.

Proprietatea de spumare a suspensiei preparate din materialul granulat și dispersabilitatea au fost evaluate ca în exemplul 1.

25

Tabelul 13

Componentul	Cantitatea (mg/cantitatea de dozare)			
	1310G01	1310G02	1310G03	1310G04
Fidaxomicină	200,0	200,0	200,0	200,0
Celuloză microcristalină	5,0	1250,0	1500,0	0,0
Amidon glicolat de sodiu	14,0	14,0	14,0	14,0
Gumă de xantan	12,5	12,5	12,5	12,5
Total	231,5	1476,5	1726,5	226,5

Cantitatea de apă utilizată pentru granulare (g)	125	1200	1100	125
Posibilitatea de producție	da	da	da	da
Spumarea	lipsește	lipsește	lipsește	lipsește
Dispersabilitatea	da	da	Δ *	da

Notă: *: nu este bună din cauza vâscozității înalte

Aplicabilitate industrială

- 5 Compozițiile granulate, conform prezentei invenții, prezintă multiple avantaje. Ele pot fi administrate ca atare, dar de preferință acestea pot fi ușor utilizate pentru prepararea suspensiei apoase care conține doza necesară pentru pacient, fie o persoană adultă, sau pediatrică. Suspensia astfel obținută poate fi administrată imediat după reconstituire; cu toate acestea, stabilitatea poate permite administrarea suspensiei până la 30 de minute după reconstituire. Viscositatea suspensiei permite administrarea prin seringă orală, dozatoare sau chiar tuburi gastrice. Suspensiile astfel obținute pot fi ușor administrate într-un volum mic, aceasta însemnând creșterea complianței pacienților. În plus, datorită bunei stabilități a formelor dozate uscate ele pot fi ușor depozitate la temperatura camerei și fără a fi nevoie de condiții speciale de depozitare.

- 15 Deși compozițiile care conțin zahăr sunt parte a invenției, prezenta invenție prevede, de asemenea, compoziții fără zahăr. Mai mult decât atât, compozițiile, conform invenției, nu conțin agenți tensioactivi.

- 20 Utilizarea unui excipient, selectat din grupa constând din gumă de xantan, caragenan, alginat de sodiu, gumă de guar, celuloză dispersabilă în apă (celuloză microcristalină și carboximetilceluloză de sodiu) și amestecuri ale acestora în calitate de agent antispumant pentru fidaxomicină, atunci când sunt puse în contact cu apă, rezultă cu formulări de suspensie, care pot fi dozate cu acuratețe pacienților.

(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

1. US 4918174 A 1990.04.17
2. US 5583115 A 1996.12.10
3. US 5767096 A 1998.06.16
4. WO 2004014295 A2 2004.02.19
5. WO 2006085838 A1 2006.08.17
6. CN 102030791 A 2011.04.27
7. EP 1652524 A1 2006.05.03
8. WO 2005009474 A1 2006.11.09
9. IUPAC. Recommendations, Pure & applied Chemistry 68, 1996, p. 2193-2222

(57) Revendicări:

1. Utilizare a unui excipient, selectat din grupul format din gumă de xantan, caragenan, alginat de sodiu, gumă de guar, celuloză dispersabilă în apă și amestecuri ale acestora, ca agent antispumant într-o compoziție care include în calitate de ingredient activ unul sau mai mulți compuși de tiacumicină, un stereoizomer al acestora, un polimorf al acestora sau un solvat farmaceutic acceptabil al acestora.

2. Utilizare, conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că** ingredientul activ este selectat din grupul constituit din tiacumicina A, tiacumicina B și analogi ai acestora (dialchiltiacumicina și bromtiacumicina), tiacumicina C, tiacumicina D, tiacumicina E, tiacumicina F și lipiarmicina.

3. Utilizare, conform revendicării 1 sau 2, **caracterizată prin aceea că** ingredientul activ reprezintă lipiarmicina sau tiacumicina B, sau un stereoizomer al acestora.

4. Utilizare, conform oricăreia din revendicările precedente, **caracterizată prin aceea că** ingredientul activ reprezintă tiacumicina B sau un polimorf al acesteia.

5. Utilizare, conform oricăreia din revendicările precedente, **caracterizată prin aceea că** ingredientul activ reprezintă R-tiacumicina B (fidaxomicină).

6. Utilizare, conform oricăreia din revendicările precedente, **caracterizată prin aceea că** excipientul reprezintă gumă de xantan.

7. Utilizare, conform oricăreia din revendicările precedente, **caracterizată prin aceea că** compoziția conține adițional celuloză microcristalină sau un zahăr.

8. Utilizare, conform revendicării 7, **caracterizată prin aceea că** zahărul este selectat din grupul format din D-manitol, eritritol, izomalt și trehaloză.

9. Utilizare, conform oricăreia din revendicările precedente, **caracterizată prin aceea că** compoziția conține adițional unul sau mai mulți agenți de dezintegrare.

10. Utilizare, conform oricăreia din revendicările precedente, **caracterizată prin aceea că** compoziția conține adițional amidonglicolat de sodiu.

11. Utilizare, conform revendicării 10, **caracterizată prin aceea că** compoziția conține adițional amidon parțial pregelatinizat.

12. Utilizare, conform oricăreia din revendicările precedente, **caracterizată prin aceea că** compoziția este sub formă de pulbere uscată pentru o suspensie apoasă, granule uscate pentru o suspensie apoasă sau o tabletă dispersabilă pentru o suspensie apoasă.

13. Utilizare, conform oricăreia din revendicările precedente, **caracterizată prin aceea că** compoziția este o suspensie apoasă, o pulbere uscată pentru o suspensie apoasă, granule uscate pentru o suspensie apoasă sau o tabletă dispersabilă pentru o suspensie apoasă.

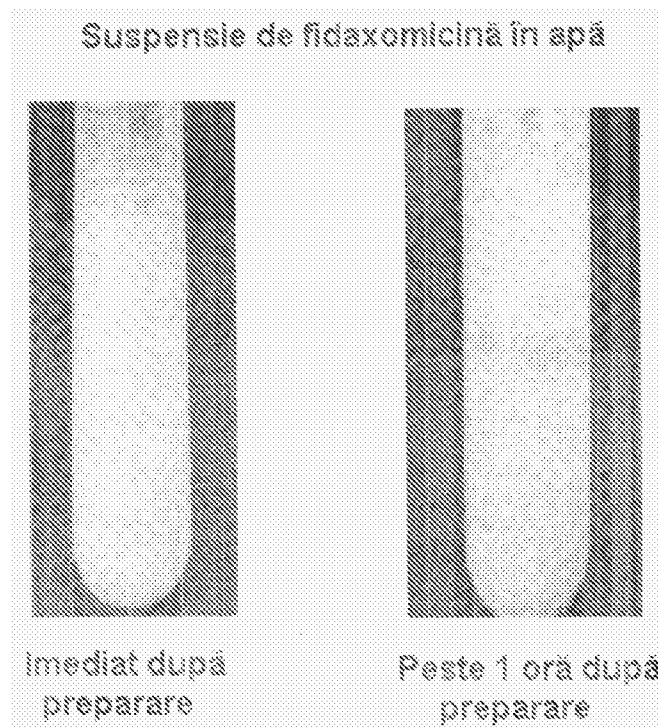


Fig. 1

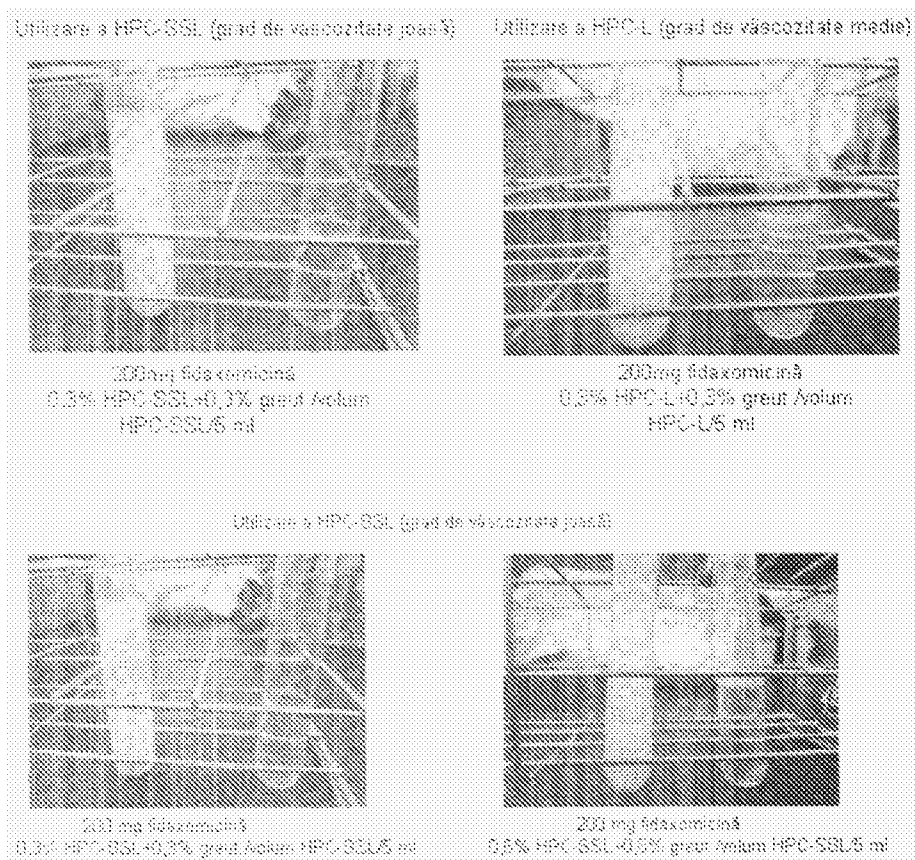


Fig. 2

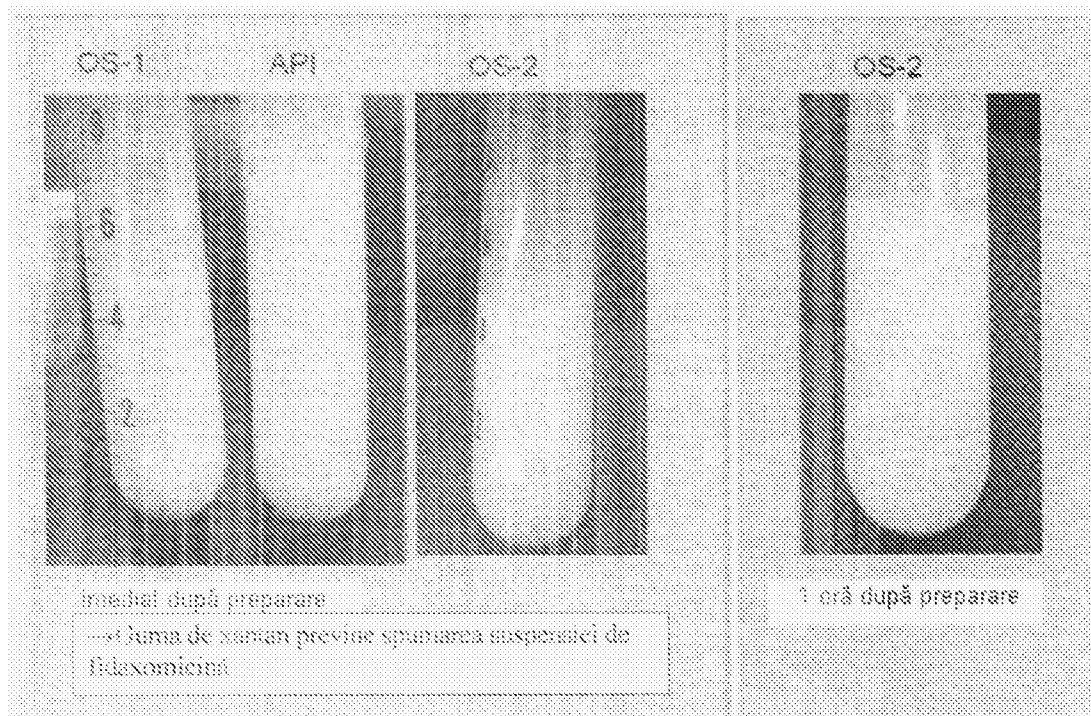


Fig. 3

Lot nr.		OS-4	OS-5	OS-6	OS-7	OS-8	OS-9	OS-12
Unghiul de repaus (grade)		38	36	36	35	37	38	38
Volumul specific	Liber (ml/g)	2.64	2.75	2.36	2.40	2.38	2.51	2.80
	Atins (ml/g)	2.15	2.34	2.10	1.99	1.96	1.96	2.22
raportul Hausner		1.23	1.18	1.12	1.21	1.21	1.28	1.26

Fig. 4

+ Gumă de xantan (Keltrol®)

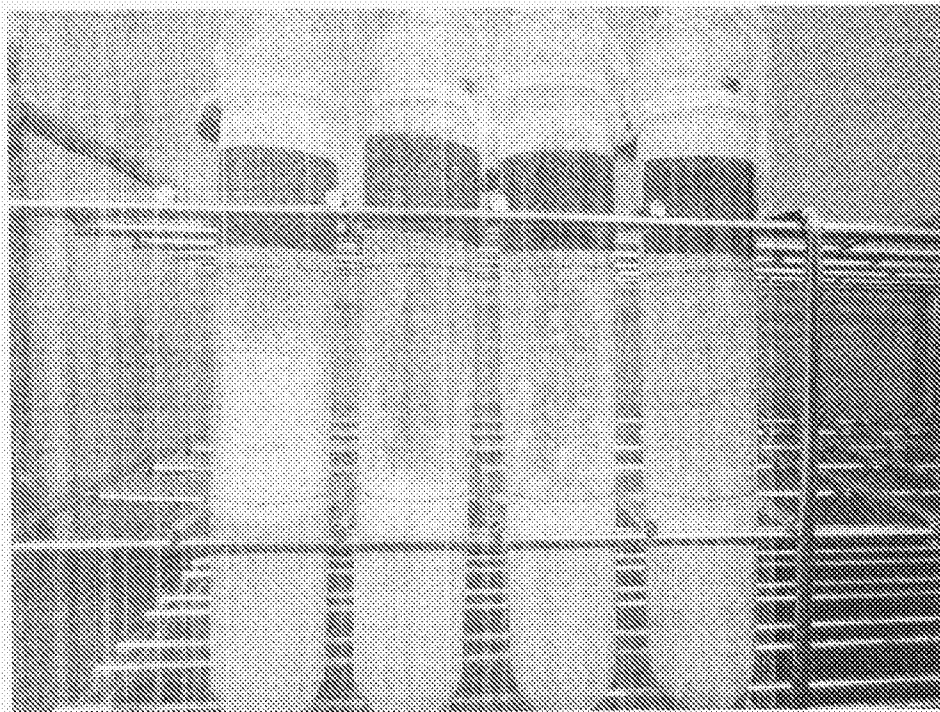


Fig. 5

+ Gumă de xantan (Keltrol® 630)

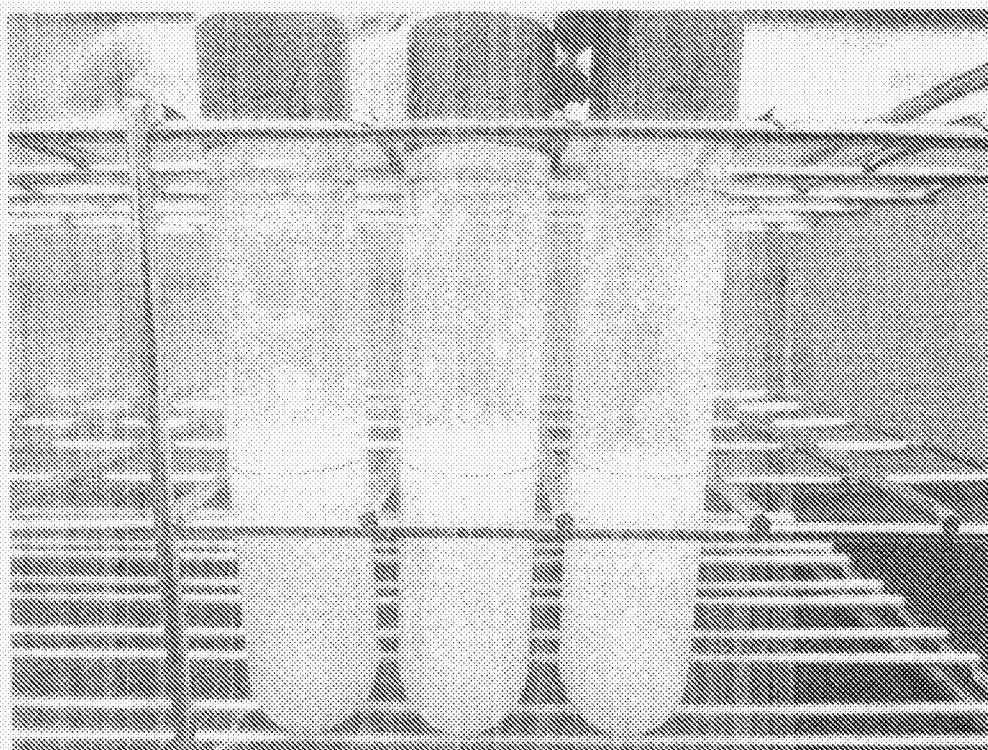


Fig. 6

+ Guma de xantan (Xantural® 180)

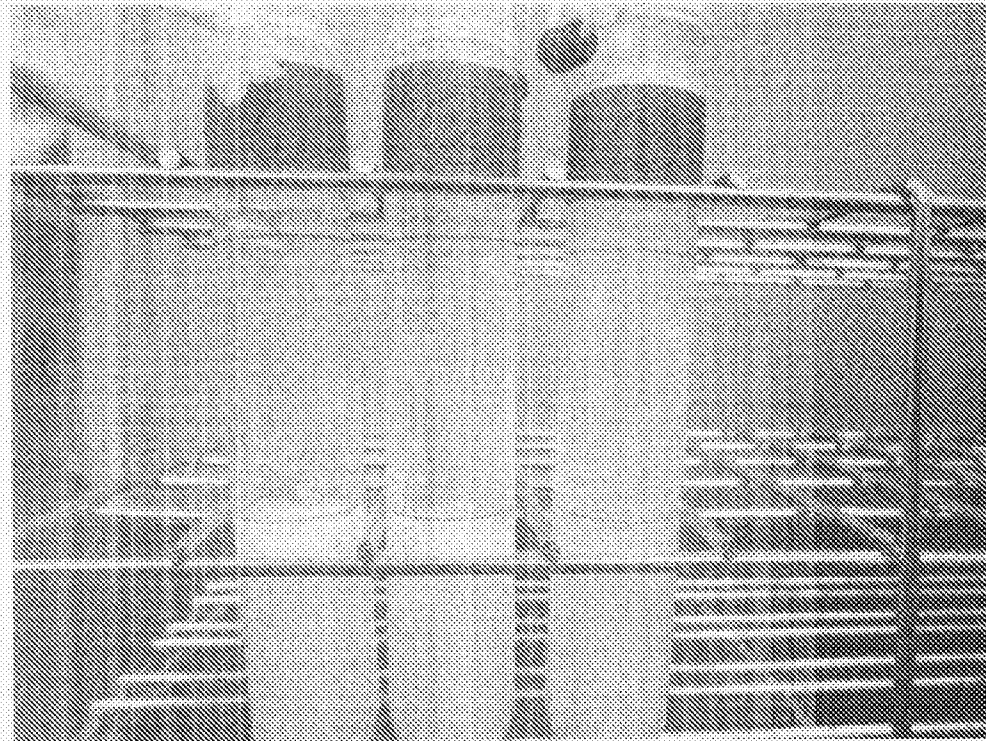


Fig. 7

+ Iota-caragenan

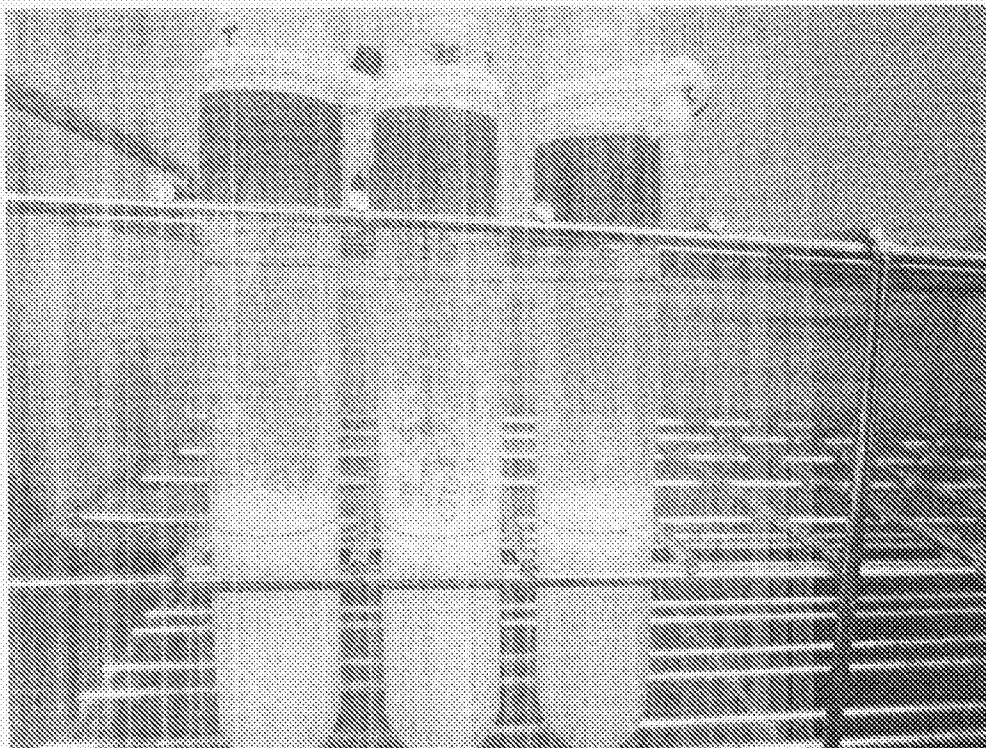


Fig. 8

+ alginat de sodiu

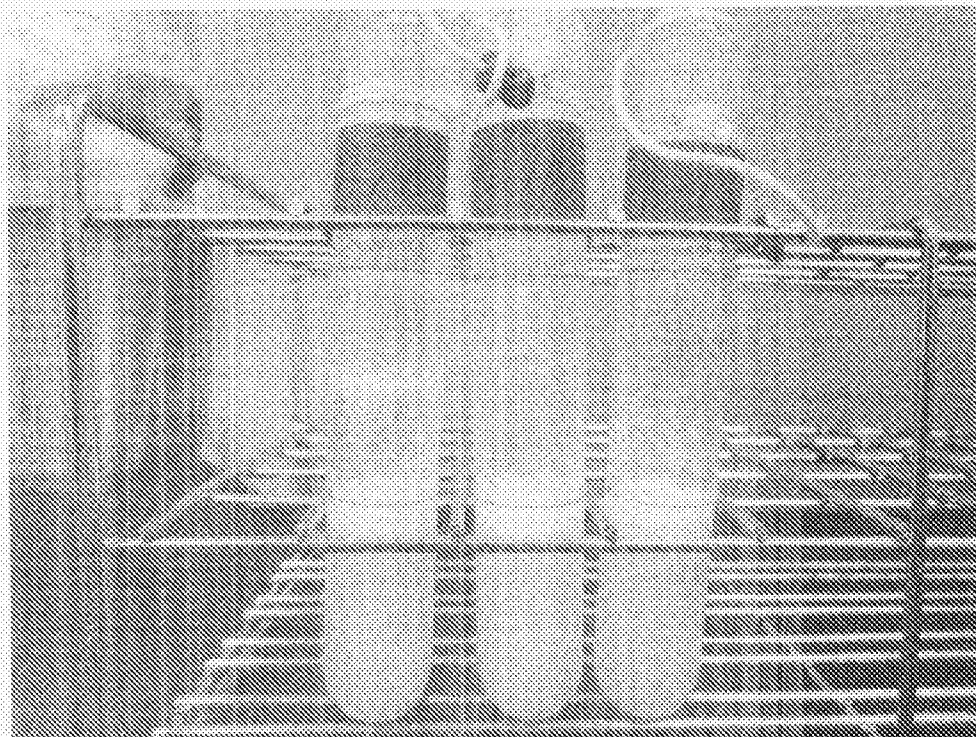


Fig. 9

+ gumă scacia

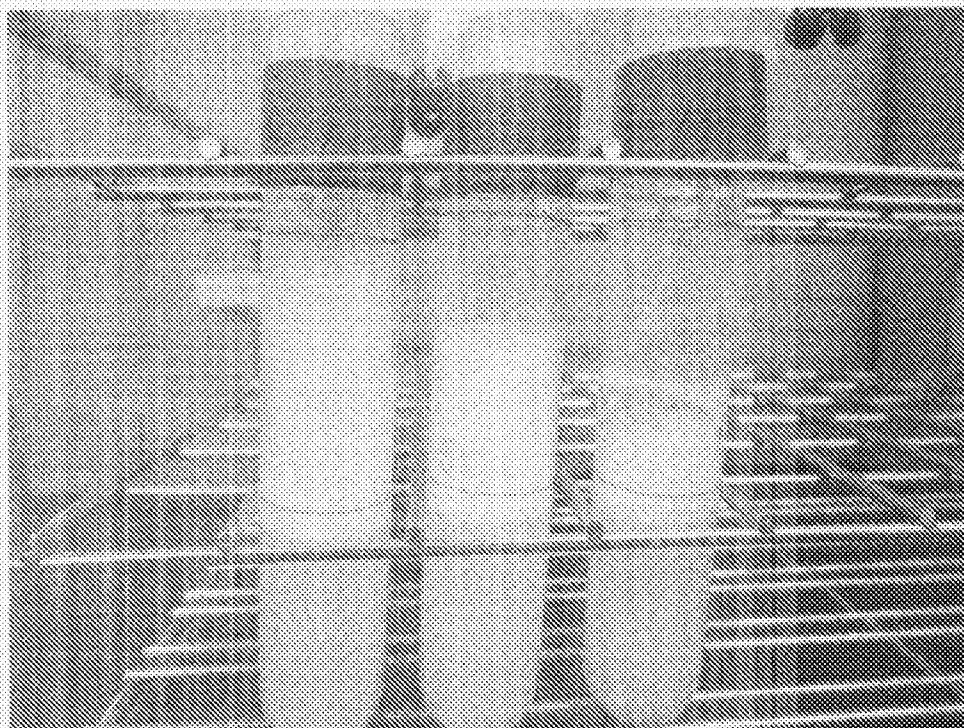


Fig. 10

+ gumă de guar

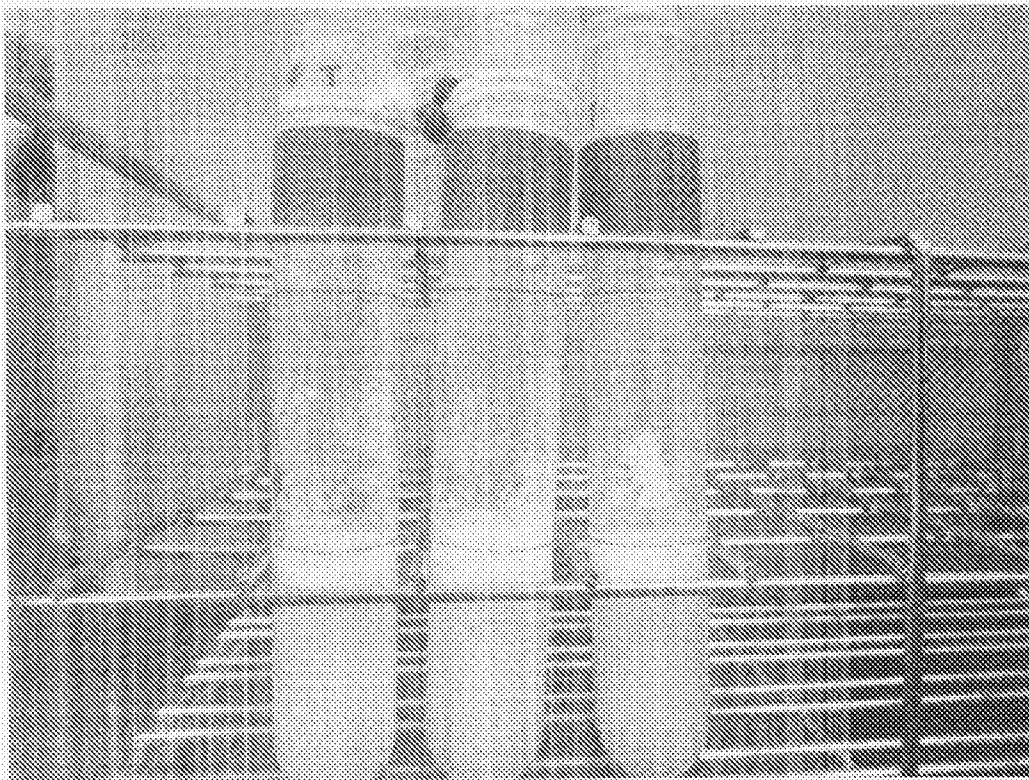


Fig. 11

+ celuloză microcristalină și carboximetilceluloză



Fig. 12