

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2012126076/15, 23.11.2010

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
23.11.2009 US 61/263,784

(43) Дата публикации заявки: 27.12.2013 Бюл. № 36

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 25.06.2012(86) Заявка РСТ:
US 2010/057910 (23.11.2010)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2011/063419 (26.05.2011)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр.3, ООО
"Юридическая фирма Городиский и Партнеры"

(71) Заявитель(и):

КЬЮБИСТ ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ ИНК.
(US)

(72) Автор(ы):

САН Софи (US),
НАИК Гааури (US),
ОКОННОР Сандра (US)(54) **ЛИПОПЕПТИДНЫЕ КОМПОЗИЦИИ И РОДСТВЕННЫЕ СПОСОБЫ**

(57) Формула изобретения

1. Твердый препарат на основе даптомицина, содержащий даптомицин и материал, выбранный из группы, состоящей из глицина, одного или более сахаров и комбинации двух или более невосстанавливающих сахаров; препарат на основе даптомицина, отличающийся тем, что 500 мг твердой фармацевтической композиции на основе даптомицина растворяется в 10 мл 0,9% водного хлорида натрия через 4 минуты или менее при 25°C.

2. Препарат на основе даптомицина по п.1, в котором

а. твердый препарат на основе даптомицина представляет собой по меньшей мере 92% чистого даптомицина, как вычислено с помощью отношения абсорбционной способности (площадь под кривой) для даптомицина, разделенной на общую площадь под кривой, измеренную с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) восстановленного раствора даптомицина при 214 нм в соответствии с Таблицей 3 и Примером 4 и

б. препарат на основе даптомицина, отличающийся тем, что 500 мг твердой фармацевтической композиции на основе даптомицина растворяется в 10 мл 0,9% водного хлорида натрия через 1 минуту или менее при 25°C при pH от 4,7 до 7,0.

3. Препарат на основе даптомицина по п.1, в котором сахара выбраны из сахарозы, трегалозы и маннита.

4. Препарат на основе даптомицина по п.1, в котором сахара включают сахарозу и

препарат на основе даптомицина доступен для получения с помощью:

а. образования водного раствора даптомицина, содержащего даптомицин и от приблизительно 15,0% до приблизительно 20% масс./об. сахарозы при рН приблизительно 4,7-7,0, и

б. превращения водного состава даптомицина в твердый фармацевтический препарат на основе даптомицина.

5. Препарат на основе даптомицина по п.4, в котором водный раствор даптомицина находится при рН приблизительно 7,0.

6. Твердый фармацевтический препарат на основе даптомицина по п.1, дополнительно отличающийся тем, что препарат на основе даптомицина имеет более низкое содержание одного или более веществ, выбранных из группы, состоящей из ангидро-даптомицина (Фигура 2), бета-изомера даптомицина (Фигура 3) и продукта гидролиза лактона даптомицина (Фигура 4), после хранения в течение 1 месяца при 40°C под азотом, по сравнению с твердым фармацевтическим препаратом на основе даптомицина, полученным с помощью лиофилизации даптомицина и связанных с даптомицином соединений в разбавителе 0,9% водном хлориде натрия, в котором количество веществ определяют с помощью ВЭЖХ при 214 нм в соответствии со способом Примера 4.

7. Изделие промышленного производства, содержащее фармацевтические препараты на основе даптомицина по пп.1-6.

8. Способ получения твердого фармацевтического препарата на основе даптомицина, обладающего увеличенной химической стабильностью даптомицина, измеренной с помощью уменьшения скорости образования веществ, структурно подобных даптомицину, в твердом препарате на основе даптомицина в течение 3-14 дней после восстановления в водном разбавителе, в котором вещества, структурно подобные даптомицину, выбраны из группы, состоящей из ангидро-даптомицина (Фигура 2), бета-изомера даптомицина (Фигура 3) и продукта гидролиза лактона даптомицина (Фигура 4); скорость образования веществ, структурно подобных даптомицину, измеряют в соответствии с Примером 4; и способ включает:

а. образование водного раствора даптомицина, содержащего даптомицин и приблизительно 5,0-20,0% масс./об. сахарозы при рН приблизительно 4,5-7,5, и

б. превращение водного состава даптомицина в твердый фармацевтический препарат на основе даптомицина.

9. Способ по п.8, отличающийся тем, что % чистоты даптомицина в твердом фармацевтическом препарате на основе даптомицина, как измерено с помощью способа Примера 4, увеличен по меньшей мере на 10%, относительно % чистоты даптомицина в твердом фармацевтическом препарате на основе даптомицина без сахарозы, измеренном с помощью способа Примера 4 после 6 месяцев при 40°C.

10. Способ по п.9, в котором отношение стабильности даптомицина при 40°C, как вычислено с помощью Примера 5, представляет собой менее чем 1,000.

11. Твердый фармацевтический препарат на основе даптомицина по п.1, в котором отношение стабильности даптомицина при 40°C, как вычислено с помощью Примера 5, представляет собой менее чем 1,000.

12. Твердый фармацевтический препарат на основе даптомицина по п.1, в котором отношение стабильности даптомицина при 40°C, как вычислено с помощью Примера 5, представляет собой менее чем 0,500.

13. Твердый фармацевтический препарат на основе даптомицина по п.1, в котором отношение стабильности даптомицина при 40°C, как вычислено с помощью Примера 5, представляет собой менее чем 0,300.

14. Твердый препарат на основе даптомицина, содержащий соединение, имеющее химическую структуру, показанную на Фигуре 1, и гидроксид натрия, в котором твердый

препарат на основе даптомицина доступен для получения с помощью:

- i. образования водного раствора даптомицина, содержащего даптомицин в стерильной воде для инъекции;
- ii. доведения pH водного раствора даптомицина с помощью добавления гидроксида натрия; и
- iii. превращения водного состава даптомицина в твердый препарат на основе даптомицина.

15. Твердый препарат на основе даптомицина по п.14, в котором твердый препарат на основе даптомицина представляет собой по меньшей мере 92% чистого даптомицина, как вычислено с помощью отношения абсорбционной способности (площадь под кривой) для даптомицина, разделенной на общую площадь под кривой, измеренную с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) восстановленного раствора даптомицина при 214 нм в соответствии с Таблицей 3 и Примером 4, и pH водного раствора даптомицина доведен до приблизительно 4,7 с помощью добавления гидроксида натрия.

RU 2012126076 A

RU 2012126076 A