



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **121240** (13) **C2**

(51) МПК (2020.01)

A61K 9/00**A61K 47/02** (2006.01)**A61K 9/08** (2006.01)**A61K 31/215** (2006.01)**A61P 31/04** (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА
УКРАЇНИ

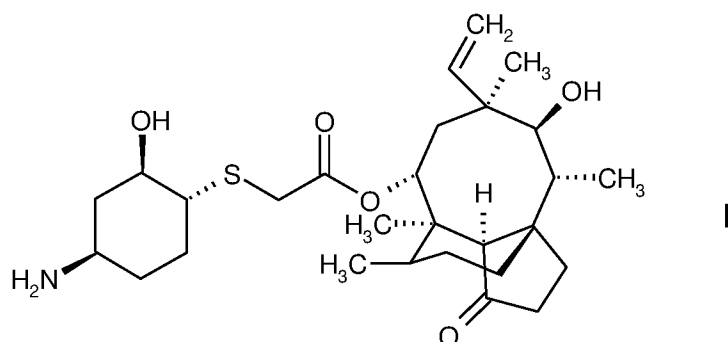
(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: а 2017 12491	(72) Винахідник(и): Ференчік Матіас (АТ), Хейлмаєр Вернер (АТ), Хінсманн Петер (АТ), Віча Вольфганг (АТ)
(22) Дата подання заявки: 14.06.2016	(73) Власник(и): НАБРІВА ТЕРАПЮТИКС ГМБХ, Lebersraße 20, 1110 Wien, Austria (АТ)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 27.04.2020	(74) Представник: Бочаров Максим Анатолійович, реєстр. №367
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 62/180,871	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: STRICKLEY R G, "SOLUBILIZING EXCIPIENTS IN ORAL AND INJECTABLE FORMULATIONS", PHARMACEUTICAL RESEARCH, SPRINGER NEW YORK LLC, US, (20040201), vol. 21, no. 2, doi:10.1023/B:PHAM.0000016235.32639.23, ISSN 0724-8741, pages 201 - 230, XP009035738 [YD] 2-4 * Chapter "Buffers, pH Adjustment in Injectable Formulations"; page 214 W. T. PRINCE ET AL, "Phase II Clinical Study of BC-3781, a Pleuromutilin Antibiotic, in Treatment of Patients with Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections", ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, US, (20130219), vol. 57, no. 5, doi:10.1128/AAC.02106-12, ISSN 0066-4804, pages 2087 - 2094, XP055287601 [YD] 2-4 * Study design; page 2088, column 1 ** Safety and Tolerability; page 2091, column 2 * table 10 WO2011146954, A1, 01.12.2011
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 17.06.2015	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US	
(41) Публікація відомостей про заявку: 12.03.2018, Бюл.№ 5	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 27.04.2020, Бюл.№ 8	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: РСТ/ЕР2016/063609, 14.06.2016	

(54) ІН'ЄКЦІЙНА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ ЛЕФАМУЛІНУ**(57) Реферат:**

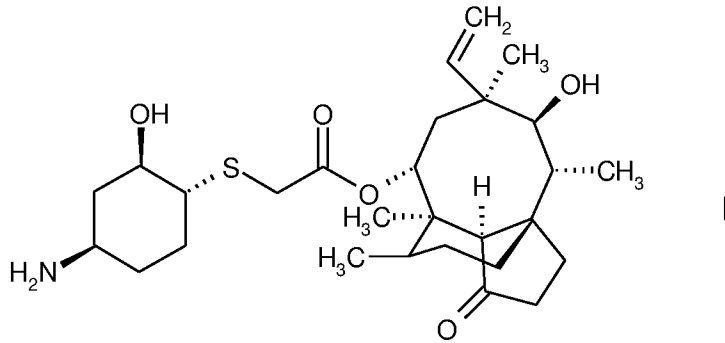
Даний винахід стосується ін'єкційної фармацевтичної композиції, яка включає сполуку формули (I)

UA 121240 C2



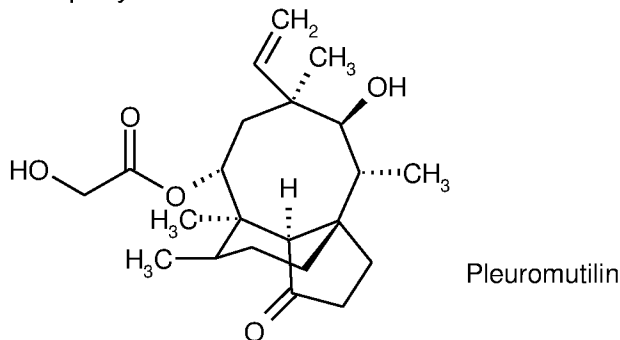
вказана композиція буферизується до фармацевтично прийнятного значення рН, особливо значення рН від 2 до 6, зокрема значення рН від 3 до 5,5, переважно значення рН приблизно від 4 до 5, особливо переважно приблизно 5.

Даний винахід стосується фармацевтичних композицій, які включають сполуку формули (I):



тобто 14-O-[(1R, 2R, 4R)-4-аміно-2-гідрокси-циклогексилсульфаніл]-ацетил}-мутилін (що далі у тексті називається "BC-3781"), а також їх солей.

5 Плевромутилін, сполука формули
Плевромутилін



є антибіотиком, який зустрічається в природі, що виробляється, наприклад, базидіоміцетами *Pleurotus mutilus* і *P. passeckerianus*, див., наприклад, The Merck Index, 12-те видання, пункт 7694.

Розроблено множину інших плевромутилінів, які мають основну кільцеву структуру плевромутиліну і заміщені в первинній гідроксигрупі, наприклад як антибактеріальних препаратів. Через їх добре виражену антибактеріальну активність виявили, що особливий інтерес становить група похідних плевромутиліну, аміногідроксизаміщених циклогексилсульфанілацетилмутілінів, як описано в [WO 2008/113089]. Як описано в [WO2008/113089], 14-O-[(4-аміно-2-гідрокси-циклогексил)-сульфаніл]-ацетил}-мутіліни є особливо корисними сполуками завдяки їхній активності проти грампозитивних та грамнегативних патогенів, особливо в контексті інфекцій дихальних шляхів, шкіри та шкірних структур. Зокрема, 14-O-[(1R, 2R, 4R)-4-аміно-2-гідрокси-циклогексилсульфаніл]-ацетил}-мутілін (далі в тексті називається "BC-3781" або "лефамулін") розроблений для системного застосування для лікування серйозних інфекцій у людей. BC-3781 був, зокрема, описаний [R. Novak, Are pleuromutilin antibiotics finally fit for human use?, Ann. N.Y. Acad. Sci. 1241 (2011) 71–81 та W. T. Prince et al, Phase II Clinical Study of BC-3781, a Pleuromutilin Antibiotic, у Treatment of Patients with Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections, Antimicrobial Agents and Chemotherapy Vol 57, No 5 (2013), 2087-2094]. Остання публікація ілюструє перше підтвердження концепції похідного плевромутіліну для лікування серйозних інфекцій у людей за допомогою системного введення. Лефамулін можна вводити перорально та внутрішньовенно. Коли сполуки вводять внутрішньовенно, часто спостерігаються непереносимості у ділянці ін'єкції. Подразнення в ділянці інфузії часто більш виражені, коли сполука постачається як внутрішньовенна інфузія, і можуть варіювати від легких до помірних та важких в оточенні людей. Прояви місцевої непереносимості включають біль, еритему та флебіт. [S.H. Yalkowsky et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 87, No. 7, 1998, 787] описали проблеми, які стосуються композиції, пов'язані з внутрішньовенною доставкою лікарських засобів, і повідомляють про гемоліз, преципітацію, флебіт та біль як основні небажані реакції. Проте жодна композиція або фармацевтична розробка для плевромутіліну в цілому або лефамуліну зокрема не описані в даному документі.

[G. Eichenbaum et al., Journal of Pharmacological and Toxicological Methods, 68, 2013, 394] описали способи оцінювання і покращення переносимості в ділянках ін'єкції внутрішньовенних композицій до перших випробувань на людині для сполук із низькою розчинністю при

фізіологічному рН крові, наприклад значенні рН, що становить 7,4. Дослідження зосереджене на зразковій сполуці JNJ-X, яка є цвіттер-іонною. BC-3781, однак, не є ані цвіттер-іоном, ані таким, що має низьку розчинність при рН крові.

[WO 1999/30728] описує ін'єкційні композиції, які містять далфопристин/хінупристин у водному розчині в комбінації з добавкою, призначеною для уникнення або зменшення проявів непереносимості в ділянці ін'єкції. Добавки охоплюють буферні розчини. Однак згаданий документ пов'язаний з комбінаторним застосуванням далфопристину/хінупристину, які є двома різними сполуками, що мають дуже різну структуру та фізико-хімічні властивості відносно похідних плевромутиліну, наприклад BC-3781. Крім того, BC-3781 застосовують як єдину сполуку для лікування серйозних інфекцій, зокрема, викликаних високостійкими патогенами.

Подальші документи з попереднього рівня техніки описують фармацевтичну розробку та дослідження різних молекул, які пов'язані з покращенням переносимості в ділянці інфузії. Короткий невичерпний перелік такого рівня техніки винаходу наведено нижче:

a) [S. Gupta et al, Parenteral Композиція Development of Renin Inhibitor Abbott-72517, J. of Pharm. Sci. & Tech. 48(2):86-91 (1994)]

b) [P. Simamora et al, "Studies у Phlebitis VIII: Evaluations of pH Solubilized Intravenous Dexverapamil Formulations", PDA J. of Pharm. Sci. & Tech. 50(2):123-128 (1996)]

c) [L. Willems et al, Itraconazole oral solution and intravenous formulations: a review of pharmacokinetics and pharmacodynamics, Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics, 2001, 26, 159].

Всі молекули, описані в цих додаткових документах попереднього рівня техніки, дуже відрізняються від похідних плевромутиліну за структурою та фізико-хімічними властивостями порівняно з BC-3781. Тому завдання – розробити композиції з покращеною місцевою переносимістю до лефамуліну – суттєво відрізняється від підходів, описаних у попередньому рівні техніки.

Вирішення цього завдання наведено у пункті 1 формули винаходу. Переважні варіанти здійснення винаходу перераховані в залежних пунктах формули винаходу.

Зокрема, даний винахід стосується ін'єкційних композицій BC-3781, особливо для внутрішньовенного введення.

BC-3781 та його отримання описані, наприклад, у [WO 2008/113089].

Було виявлено, що ін'єкційні композиції, які містять BC-3781, які буферизовані до фармацевтично прийнятного значення рН, особливо значення рН від 2 до 6, зокрема значення рН від 3 до 5,5, переважно значення рН приблизно від 4 до 5, особливо переважно приблизно 5, щоб уникати або щонайменше зменшити прояви непереносимості, зокрема у ділянці ін'єкції.

Крім того, було встановлено, що буфер переважно вибирають із групи, яка складається з цитратних буферів, фосфатних буферів та їх сумішей. Переважний цитратний буфер отримують змішуванням лимонної кислоти з тринатрієвим цитратом.

Кількість буфера, особливо цитратного буфера, у композиції переважно знаходиться в діапазоні від 5 мМ до 25 мМ, переважно від 8 мМ до 20 мМ, особливо переважно від приблизно 10 мМ до приблизно 20 мМ.

Найбільш переважним є 10-20 мМ цитратний буфер, особливо 10 мМ цитратний буфер, який переважно застосовують у клінічних композиціях у людей.

Решта компонентів ін'єкційної композиції, а також їх відповідні кількості можуть бути вибрані фахівцем у даній галузі на основі отриманих ним загальних знань.

Наприклад, ін'єкційна композиція може бути основана на фізіологічному розчині, який містить 0,9 % (маса/об'єм) NaCl (далі у тексті також скорочено як "NSS"), або на розчині декстрази, такому як 5 % (маса/об'єм) (безводний) розчин декстрази (далі у тексті також скорочено як "D5W").

Переважна композиція базується на NSS і містить від 10 мМ цитратного буфера до 20 мМ цитратного буфера, особливо переважно 10 мМ цитратного буфера.

Кількість BC-3781 в композиції може знаходитися в діапазоні від 100 мг/250 мл до 300 мг/250 мл розчину, переважно приблизно 150 мг/250 мл розчину, розрахована як BC-3781 у формі вільної основи.

BC-3781 може використовуватися для отримання ін'єкційних композицій відповідно до даного винаходу у формі фармацевтично прийнятної солі, особливо кристалічної солі.

Переважні кристалічні форми солі BC-3781 описані, наприклад, у WO 2011/146954.

В одному аспекті даного винаходу ін'єкційні композиції використовують переважно ацетат та/або L-лактат як фармацевтично прийнятні солі BC-3781, найбільш переважно ацетатну сіль.

У наступному аспекті даний винахід надає внутрішньовенні композиції, які покращують місцеву переносимість ВС-3781 після внутрішньовенного застосування, зокрема після внутрішньовенної інфузії.

Розчинність ацетату ВС-3781 у різних середовищах наступна:

5

Середовище	Розчинність[мг/мл]
Вода	≥ 100
0,9 % (маса/об'єм) фізіологічний розчин	
pH 1 (0,1 М HCl)	≥ 100
pH 6,8 (150 мМ фосфатний буфер)	
pH 7,4 (300 мМ фосфатний буфер)	

Відомі проблеми місцевої переносимості часто пов'язані з недостатньою розчинністю сполуки при фізіологічному значенні pH, що, однак, не стосується ВС-3781. Інші проблеми, що викликають проблеми місцевої переносимості, можуть бути пов'язані із проблемами стійкості сполук при фізіологічному значенні pH (наприклад, значенні pH від 6,8 до 7,4), що – знову ж таки – не стосується ВС-3781, тому що при цих діапазонах pH спостерігається чудова стійкість.

Виміряне значення рКа ВС-3781 становить 9,41, що означає, що при фізіологічному значенні pH більша частина сполуки іонізована.

Отже, прояв покращеної переносимості ВС-3781 при доставці в забуферений композиції та групах композицій, описаних в цій заявці, є абсолютно несподіваним.

У принципі буферий розчин готується як комбінація слабких кислот та їхніх солей (солей натрію та ін.) або слабких лугів та їхніх солей.

В одному аспекті композиції готують із використанням кислотно-основної системи, в якій щонайменше один із компонентів є слабкою кислотою або слабкою основою, значення рКа якої знаходиться в діапазоні від 2 до 6, і в якій отримане значення pH системи дорівнює приблизно або нижче вказаного значення рКа.

Переважаючий діапазон значень pH для композицій, введених людям, становить від 3 до 5,5, більш переважно від 4 до 5, особливо переважно – приблизно 5. Додаткові переважні діапазони pH становлять від 4 до 6, переважно від 5 до 6.

Ще більш переважно система може включати одну або більше фармацевтично прийнятних слабких органічних або неорганічних кислот, значення рКа яких знаходиться у діапазоні від 2 до 6, у поєднанні з її кон'югованою основою, з сильною основою або зі слабкою основою, або, альтернативно, система може включати одну або декілька фармацевтично прийнятних сильних органічних або неорганічних кислот, поєднаних зі щонайменше однією слабкою основою, яка належить до кислотно-основної пари, значення рКа якої знаходиться в діапазоні від 2 до 6.

Наступні кислоти (або їх кон'юговані основи) є прикладами кислот, які можуть утворювати частину складу системи: лимонна кислота, оцтова кислота, молочна кислота, амінокислоти, оксібурштинова кислота, аскорбінова кислота, глутамінова кислота, бензойна кислота, гістидин, глутарова кислота, пропіонова кислота, бурштинова кислота, мурашина кислота, малеїнова кислота, аспарагінова кислота, маленова кислота, глюконова кислота, глюкогептонова кислота та фосфорна кислота. Ці кислоти можуть бути об'єднані з їх кон'югованою основою, з кон'югованою основою іншої слабкої кислоти або з гідроксидом натрію. Кон'юговані основи згаданих вище кислот також можуть бути об'єднані, де це доречно, з метансульфоновою кислотою, соляною кислотою, фосфорною кислотою або сірчаною кислотою.

Серед цих прикладів, які наведені без наміру будь-якого обмеження винаходу, лимонна кислота, фосфорна кислота та комбінації обох та/або їх кон'югованих основ є особливо найбільш переважними.

Отримані суміші дають забуферений розчин.

Забуферена композиція згідно з даним винаходом може містити фармацевтично прийнятний носій, переважно вибраний з групи, яка включає фізіологічний розчин, 5 % розчин декстрази та їх суміші, найбільш переважно фізіологічний розчин.

Інші фармацевтично прийнятні носії є, зокрема, водними розчинами 10 % або 40 % глюкози, 20 % ксилітолу, лактованим розчином Рінгера (який далі у тексті також називають "LRS") та їх сумішами.

Кінцеві композиції ВС-3781 (фармацевтично прийнятний носій, буфери та сіль ВС-3781 необов'язково з ад'ювантами) матимуть фармацевтично прийнятну осмотичність, наприклад від 250 до 400 мосмоль/кг.

Відповідно до даного винаходу буферні розчини можуть бути отримані відповідно до відомих широко використовуваних способів, зокрема шляхом додавання гідроксиду натрію до

визначеної кількості кислоти, щоб досягнути бажаного значення pH, яке коливається від 2 до 6, а потім додають воду до бажаного об'єму.

В одному аспекті даного винаходу забуферений розчин BC-3781 можна встановити шляхом повторного розбавлення розчину з концентратом буфера від 100 мМ до 1000 мМ, переважно від 200 мМ до 800 мМ, найбільш переважно від 250 мМ до 540 мМ, у фармацевтично прийнятному внутрішньовенному носіїві, і шляхом додавання BC-3781 переважно як фармацевтично прийнятної солі, наприклад ацетатної солі (далі у тексті скорочено як Ас) або L-лактатної солі (скорочено як Ла), або додавання від 1 мг/мл до 100 мг/мл, переважно від 5 мг/мл до 50 мг/мл, найбільш переважно від 10 мг/мл до 15 мг/мл розчину BC-3781 як фармацевтично прийнятної солі, наприклад ацетатної або L-лактатної солі, що в результаті призводить до бажаної концентрації BC-3781.

В іншому аспекті даного винаходу всі компоненти композиції, наприклад, буферні компоненти та BC-3781, переважно як фармацевтично прийнятна сіль, можуть бути додані безпосередньо до фармацевтично прийнятного внутрішньовенного носія.

В одному аспекті даного винаходу буферні системи включають цитратний буфер, фосфатний буфер та ацетатний буфер, переважно цитратний буфер і фосфатний буфер або їх суміші, найбільш переважно цитратний буфер у діапазоні значень pH від 3 до 6, переважно від 4 до 6, найбільшість переважно значення pH становить 5.

Буферні системи можна отримати шляхом розчинення органічної кислоти, наприклад лимонної та оцтової кислоти, або неорганічної кислоти, наприклад фосфорної кислоти, у воді або переважно в фармацевтично прийнятному внутрішньовенному носіїві, та регулювання pH основою, переважно лужною основою, наприклад KOH та NaOH, найбільш переважно NaOH.

Альтернативно буферну систему можна отримати шляхом розчинення органічної кислоти, наприклад лимонної та оцтової кислоти, або неорганічної кислоти, наприклад фосфорної кислоти, з відповідною кон'югованою основою, наприклад тринатрієвим цитратом, дигідрофосфатом натрію або ацетатом натрію, у воді або переважно в фармацевтично прийнятному внутрішньовенному носіїві. Необов'язково значення pH може бути (тонко) відрегульоване до кінцевого бажаного значення pH соляною кислотою або гідроксидом натрію.

Необов'язково, крім регуляторів тоничності, які переважно вибирають, зокрема, з глюкози, хлориду натрію, гліцерину, сорбіту, манітолу, фруктози або декстранів 40 та 70, у забуферених композиціях фармацевтичні композиції можуть містити фармацевтично прийнятний ад'ювант, цей ад'ювант вибирають зі співрозчинників, стабілізаторів, криозахисних речовин, осушників, наповнювачів. Без наміру будь-якого обмеження, співрозчинники та солюбілізуювальні речовини переважно вибирають із поліетиленгліколів (наприклад, поліетиленгліколів 300 і 400), пропіленгліколю, етанолу та поверхнево-активних речовин, таких як, наприклад, полісорбат 80, або поліоксіетиленованих похідних (кремофор); наповнювачі та криозахисні речовини переважно вибирають із простих цукрів, наприклад, глюкози, манітолу, фруктози або сорбіту, дисахаридів, наприклад, сахарози, лактози, трегалози або мальтози; або водорозчинні полімери, наприклад декстрини, карбоксиметилцелюлоза, полівінілпіролідон або желатин.

І стабілізатори переважно вибирають із антиоксидантів (наприклад, аскорбінової кислоти, ацетилцистеїну, солі сірчаної кислоти, моногігліцерину). Застосовувані допоміжні речовини в парентеральних композиціях описані в [Y. Mehmood et al, Open Science Journal of Pharmacy and Pharmacology, 2015, 3(3), 19-27 and R. G. Strickley, Pharmaceutical Research, Vol 21, No 2, 201 – 230].

Людська доза BC-3781 у забуферених композиціях становитиме від 10 мг до 1000 мг, переважно від 15 до 500 мг, найбільш переважно від 25 до 300 мг, наприклад 150 мг. Необов'язково композицію можна вводити кілька разів на день, наприклад, BID, TID, залежно від вимоги лікування. Об'єм введення може варіювати від 10 мл до 1000 мл, переважно від 20 мл до 500 мл, найбільш переважно від 20 мл до 300 мл, наприклад 250 або 300 мл у дорослих.

У переважному варіанті здійснення композиції, згідно з даним винаходом буфер являє собою 10-20 мМ цитратний буфер, значення pH композиції становить від 3 до 5,5, переважно значення pH становить 5, концентрація BC-3781 становить від 0,2 до 3 мг/мл (розраховується як форма вільної основи), і композиція включає фармацевтично прийнятний носій.

У ще одному переважному варіанті здійснення буфер являє собою 10 мМ цитратний буфер, значення pH композиції становить від 3 до 5,5, переважно значення pH становить 5, концентрація BC-3781 становить від 0,3 до 1,2 мг/мл (розраховується як форма вільної основи), і композиція включає фармацевтично прийнятний носій.

У ще одному переважному варіанті здійснення буфер являє собою 10 мМ цитратний буфер, значення pH композиції становить від 3 до 5,5, переважно значення pH становить 5,

концентрація BC-3781 становить від 0,3 до 0,6 мг/мл (розраховується як форма вільної основи), і композиція включає фармацевтично прийнятний носій.

Зрозуміло, що презентаційний комплект для композиції BC-3781, необов'язково з ад'ювантами, також знаходиться в контексті даного винаходу. Можуть бути придатними презентаційні комплекти будь-якої форми.

Наприклад, буфер може бути представлений у скляній пробірці, необов'язково як розчин концентрату буфера для подальшого розбавлення, переважно у фармацевтично прийнятному внутрішньовенному носіїві. Концентрат буфера можна розбавити у комерційно доступних інфузійних мішки або флаконах, заповнених фармацевтично прийнятним внутрішньовенним носієм, до бажаної молярності. BC-3781 додають як розчин концентрату до бажаної концентрації або дози.

Альтернативно, концентрат буфера може бути використаний для заповнення порожніх інфузійних мішків (наприклад, мішків EVA), розбавлений фармацевтично прийнятним внутрішньовенним носієм до бажаної молярності, і, нарешті, BC-3781 додають як розчин або твердо сполуку у бажаній концентрації.

Крім того, буфер може бути представлений в інфузійному мішку або інфузійному флаконі з вибраною молярністю, переважно у фармацевтично прийнятному внутрішньовенному носіїві, для повторного розбавлення BC-3781. BC-3781 може бути доданий, наприклад, як розчин у забуферені інфузійні мішки/флакони.

Альтернативно, BC-3781 може бути представлений як ліофілізат або розчин концентрату у скляній пробірці для подальшого розбавлення у носіїві буфера, переважно обидва знаходяться у фармацевтично прийнятному внутрішньовенному носіїві.

Крім того, презентаційні комплекти можуть охоплювати готові до застосування інфузійні мішки та флакони, що містять буфер, фармацевтично прийнятний внутрішньовенний носій, необов'язково ад'ювант та BC-3781.

Стерильні композиції згідно з даним винаходом, наприклад, придатні, зокрема, для введення людині, можуть бути отримані відомими, звичайно використовуваними способами, наприклад стерилізуючою фільтрацією, стерилізуючою фільтрацією та асептичним наповненням, тепловою стерилізацією або гамма-випромінюванням. Вибраний спосіб буде залежати від стійкості сполуки або розчину, що стерилізується, наприклад переважні способи стерилізації розчинів буфера у фармацевтично прийнятному внутрішньовенному носіїві без BC-3781 – це стерилізуюча фільтрація з подальшою тепловою стерилізацією. Розчини, які містять BC-3781, переважно пройшли стерилізуючу фільтрацію з подальшим асептичним наповненням у відповідний контейнер, наприклад, скляну пробірку, скляний флакон, інфузійний мішок.

У всіх вищезгаданих варіантах здійснення винаходу фармацевтично прийнятним носієм є переважно NSS, LRS та/або D5W, найбільш переважно NSS.

Крім того, у всіх вищезгаданих варіантах здійснення винаходу BC-3781 переважно надають як фармацевтично прийнятну сіль, зокрема, як ацетат та/або L-лактат, особливо переважно як ацетат.

Подальший аспект даного винаходу стосується композиції згідно з даним винаходом для застосування у лікуванні захворювань, опосередкованих мікробами.

У переважному варіанті здійснення винаходу композиція вводиться шляхом внутрішньовенного застосування.

Крім того, даний винахід стосується фармацевтичної форми випуску, що містить ін'єкційну композицію відповідно до даного винаходу.

Крім того, даний винахід стосується способу лікування захворювань, опосередкованих мікробами, де композицію згідно з даним винаходом вводять суб'єкту, який потребує цього.

У способі згідно з даним винаходом композицію переважно вводять шляхом внутрішньовенного застосування.

Внутрішньовенне застосування включає болюсне, повільне болюсне та інфузійне введення, включаючи безперервну інфузію.

Використовуються наступні скорочення:

API активний фармацевтичний компонент

BD двічі на добу (двічі у день)

EP Європейська фармакопея

г грам

JP Японська фармакопея

кг кілограм

л літри

M моль/л

мМ мілімолярний

хв. хвилини

мл мілілітри

NF Національний формуляр

5 q.s. достатня кількість

TID тричі на добу (три рази на день)

USP Фармакопея США

маса/об'єм маса/ об'єм

Приклади:

10 Допоміжні речовини, які використовуються для отримання клінічних (людських) композицій або їх компонентів, належать до фармакопейного класу, наприклад USP та/або EP, та/або NF, та/або JP.

Приклад 1: Отримання 14-O-[[[(1R, 2R, 4R)-4-аміно-2-гідрокси-циклогексилсульфаніл]-ацетил]-мутилінових (BC-3781) композицій, що використовуються для дослідження переносимості у моделі дорсальної хвостової вени щура.

а) Отримання/придбання фармацевтичного носія

Отримання фармацевтичного носія NSS забезпечується розчиненням NaCl 0,9 % (маса/об'єм). D5W придбаний у Fresenius Kabi.

б) Отримання розчинів буферів

20

20 мМ цитратний буфер pH 5,0 (0,9 % (маса/об'єм) NaCl):	1,05 г лимонної кислоти у 250 мл 0,9 % (маса/об'єм) NaCl врівноважено NaOH до pH 5,0
20 мМ цитратний буфер pH 6,0 (0,9 % (маса/об'єм) NaCl):	1,05 г лимонної кислоти у 250 мл 0,9 % (маса/об'єм) NaCl врівноважено NaOH до pH 6,0
20 мМ цитратний буфер pH 7,0 (0,9 % (маса/об'єм) NaCl):	1,05 г лимонної кислоти у 250 мл 0,9 % (маса/об'єм) NaCl врівноважено NaOH до pH 7,0
10 мМ цитратний буфер pH 5,0 (0,9 % (маса/об'єм) NaCl):	1 мл 20 мМ буфера лимонної кислоти (0,9 % (маса/об'єм) NaCl) + 1 мл 0,9 % (маса/об'єм) NaCl
20 мМ цитратний буфер pH 5,0 (5 % (маса/об'єм) декстроза):	1,05 г лимонної кислоти у 250 мл 5 % (маса/об'єм) декстрози врівноважено NaOH до pH 5,0
20 мМ цитратний буфер pH 7,0 (5 % (маса/об'єм) декстроза):	1,05 г лимонної кислоти у 250 мл 5 % (маса/об'єм) декстрози врівноважено NaOH до pH 7,0
20 мМ цитратний буфер pH 4,5 (0,9 % (маса/об'єм) NaCl):	1,05 г лимонної кислоти у 250 мл 0,9 % (маса/об'єм) NaCl врівноважено NaOH до pH 4,5
100 мМ моногідрат лимонної кислоти	2,10 г лимонної кислоти розчинено у 100 мл H ₂ O
200 мМ Na ₂ HPO ₄ × 2H ₂ O	3,56 г Na ₂ HPO ₄ × 2H ₂ O розчинено у 100 мл H ₂ O
100 мМ цитратний/фосфатний буфер pH 5,0	49 мл 100 мМ моногідрату лимонної кислоти + 51 мл 200 мМ Na ₂ HPO ₄ × 2H ₂ O
20 мМ цитратний/фосфатний буфер pH 5,0 0,7 % (маса/об'єм) NaCl	5 мл 100 мМ цитратного/фосфатного буфера pH 5,0 розбавлено 0,9 % (маса/об'єм) NaCl до 25 мл

с) Кінцеве отримання композицій

25 Тестову сполуку 14-O-[[[(1R, 2R, 4R)-4-аміно-2-гідрокси-циклогексилсульфаніл]-ацетил]-мутиліну (BC-3781), присутню як фармацевтично прийнятна сіль, наприклад ацетат або L-лактат, розчиняють у розчинах буферів, NSS або D5W для досягнення концентрації 6 мг/мл (розраховується як форма вільної основи).

Для прикладу, наступні кількості зважені в:

Кількість вільної основи BC-3781 [мг]	Об'єм буфера [мл]
300	50,0
150	25,0

30

Приклад 2: Отримання композиції, використаної в клінічних дослідженнях фази 1, для дослідження відмінностей місцевої переносимості – отримання композицій BC-3781 з 10 мМ цитратним буфером з фізіологічним розчином, композицій BC-3781 з фізіологічним розчином та

відповідних основних лікарських форм (які далі також називаються "композиції плацебо" або "плацебо").

а) розчин з концентратом BC-3781 у фізіологічному розчині

Отримання розчину BC-3781 досягалося шляхом розчинення ацетату BC-3781 у воді для ін'єкцій та додатково розчинення NaCl. Після стерилізуючої фільтрації розчин потім наповнювали у пробірки в асептичних умовах.

Кількісний склад солі BC-3781 у пробірках:

Компонент	Кількість
BC-3781.Ас	150 мг вільної основи
Хлорид натрію	0,135 г
Вода для ін'єкції	до 15 мл

Інші переважні кристалічні солі BC-3781 розкриті в [WO 2011/146954].

б) Розчини з концентратом цитратного буфера

Розчин з цитратним буфером готується окремо. Лимонну кислоту та тринатрієвий цитрат розчиняють у воді для ін'єкції, а потім наповнюють пробірки.

Склад партії розчину з концентратом 250 мМ цитратного буфера

Компонент	Кількість на партію
Моногідрат лимонної кислоти	16,8 г
Дигідрат тринатрієвого цитрату	50,0 г
Вода для ін'єкції	до 1000 мл

Розчин з концентратом цитратного буфера заливають у 10 мл пробірки у стерильних умовах (наприклад, стерилізуюча фільтрація, стерилізація в автоклаві).

Якісний та кількісний склад пробірок з 250 мМ цитратним буфером

Компонент	Вміст
Моногідрат лимонної кислоти	0,168 г
Дигідрат тринатрієвого цитрату	0,500 г
Вода для ін'єкції	до 10 мл

Альтернативно, цитратний буфер отримують при іншій молярності.

Склад партії розчину з концентратом 540 мМ цитратного буфера

Компонент	Кількість на партію 540 мМ концентрату
Моногідрат лимонної кислоти	183,0 г
Дигідрат тринатрієвого цитрату	538,0 г
Вода для ін'єкції	до 5000 мл

Розчин з концентратом цитратного буфера наповнюють у 5 мл пробірки у стерильних умовах (наприклад, стерилізуюча фільтрація, стерилізація в автоклаві).

Кількісні склади пробірок з цитратним буфером

Компонент	Вміст 540 мМ концентрату
Моногідрат лимонної кислоти	0,183 г
Дигідрат тринатрієвого цитрату	0,538 г
Вода для ін'єкції	до 5 мл

с) Клінічні композиції

Залежно від необхідного об'єму і концентрації інфузійного розчину BC-3781 стерильні мішки заповнюються необхідними кількостями: i) розчину з концентратом BC-3781 у фізіологічному розчині (отримання описане у Прикладі 2a), ii) розчину з концентратом цитратного буфера (отримання описане в Прикладі 2b) та iii) комерційно доступного NSS.

Кількості компонентів інфузату, що використовуються для отримання клінічних композицій із використанням концентрату 250 мМ цитратного буфера для отримання композицій BC-3781 з

цитратним буфером, представлені в таблиці нижче. Додатково, в таблиці також наведене отримання еталонної композиції BC-3781 у NSS та NSS-композицій плацебо.

Кінцеві концентрація/об'єм BC-3781	Носій композиції	Загальний об'єм [мл]	Комерційно доступний 0,9 % (маса/об'єм) фізіологічний розчин [мл]	Концентрат 250 мМ цитратного буфера [мл]	Концентрат BC-3781 [мл]
400 мг/200 мл	0,9 % (маса/об'єм) фізіологічний розчин	250	200	-	50
	цитратний забуферений 0,9 % (маса/об'єм) фізіологічний розчин [#]	250	190	10	50
0 мг/мл (250 мл плацебо)	0,9 % (маса/об'єм) фізіологічний розчин	250	250	-	-
150 мг/400 мл	цитратний забуферений 0,9 % (маса/об'єм) фізіологічний розчин [#]	500	461,25	20	18,75
200 мг/400 мл	цитратний забуферений 0,9 % (маса/об'єм) фізіологічний розчин [#]	500	455	20	25
0 мг/мл (500 мл плацебо)	0,9 % (маса/об'єм) фізіологічний розчин	500	500	-	-

[#] рН отриманих інфузатів становить близько 5.

- 5 Кількість компонентів інфузату, що використовуються для отримання клінічних композицій із застосуванням концентрату 540 мМ цитратного буфера для отримання композиції BC-3781 з цитратним буфером, наведені в таблиці нижче. Крім того, в таблиці також наведене отримання еталонної композиції BC-3781 у фізіологічному розчині та композиції плацебо з фізіологічним розчином.

10

Кінцеві концентрація/об'єм BC-3781	Носій композиції	Загальний об'єм [мл]	Комерційно доступний фізіологічний розчин* [мл]	Концентрат 540 мМ цитратного буфера [мл]	10 мг/мл концентрату BC-3781 [мл]
150 мг/270 мл	0,9 % (маса/об'єм) фізіологічний розчин	270	255	-	15
150 мг/270 мл	цитратний забуферений 0,9 % (маса/об'єм) фізіологічний розчин [#]	270	250	5	15
0 мг/мл (плацебо)	0,9 % (маса/об'єм) фізіологічний розчин	270	270	-	-

* комерційно доступний стерильний розчин NaCl, наприклад Esobags;
[#]рН отриманого інфузату становить близько 5.

Компоненти інфузату клінічних композицій наповнюють у комерційно доступні стерильні порожні інфузійні мішки, наприклад 300 мл або 500 мл мішки EVA.

- 15 Альтернативно, композиція також може бути повторно розбавлена шляхом додавання необхідних кількостей розчину з концентратом BC-3781, представленого в Прикладі 2а), та

розчину з концентратом буфера, представленого в Прикладі 2 б), до комерційно доступних попередньо заповнених інфузійних мішків із фізіологічним розчином. Необов'язково, об'єм доданого концентрату ВС-3781 та розчину з концентратом цитратного буфера вилучають із комерційно доступних інфузійних мішків з фізіологічним розчином перед додаванням.

Клінічні композиції, описані в таблицях вище, були використані для оцінювання відмінностей місцевої переносимості фізіологічного розчину з ВС-3781 порівняно з композицією ВС-3781 з цитратним буфером з фізіологічним розчином. Цитратні забуферені композиції з фізіологічним розчином показали чудову місцеву переносимість порівняно з композиціями з фізіологічним розчином.

Зокрема далі дві різні композиції ВС-3781:

- 150 мг композиції ВС-3781 з фізіологічним розчином у 270 мл, яку вливали протягом 1 год.,
- 150 мг композиції ВС-3781 з цитратним буфером з фізіологічним розчином у 270 мл, яку вливали протягом 1 години,

були досліджені у рандомізованому подвійному "сліпому" плацебо-контрольованому клінічному дослідженні фази 1.

Приклад 3:

Композицію також можна отримати шляхом прямого розчинення солі ВС-3781, NaCl, лимонної кислоти, тринатрію цитрату у воді. Потім ця композиція може бути наповнена у відповідні контейнери, наприклад інфузійні мішки, інфузійні флакони, в асептичних умовах. Значення рН композиції становить близько 5 і може бути регульоване як HCl, так і NaOH до рівня 5, якщо це потрібно.

Склад партії готового до використання (RTU) інфузійного мішка

Компонент	Концентрація (г/л)	На дозу (г/250 мл)
BC-3781.Ас.	0,60*	0,175
Хлорид натрію	9,000	2,2500
Безводна лимонна кислота	0,615	0,1537
Дигідрат тринатрієвого цитрату	2,000	0,5000
Вода для ін'єкції	q.s. до об'єму	q.s. до 250 мл

* Кількість ацетатної солі ВС-3781 вища і буде залежати від активності (вмісту вільної основи) API. Однак концентрація композиції становить 0,60 г/л вільної основи ВС-3781.

Приклад 4:

Композицію також можна отримати шляхом окремого отримання розчину з концентратом ВС-3781, наповненого у пробірки, та інфузійних мішків, які містять цитратний буфер, фізіологічний розчин та не містять лікарських засобів.

Розчин із концентратом ВС-3781 готують, як описано в Прикладі 2, стадія а).

Розчин з буфером готують окремо, фільтрують через 0,45 мкм картриджі для утримання бактерій і частинок, і наповнюють у відповідні контейнери, наприклад інфузійні мішки або інфузійні флакони. Значення рН становить близько 5.

Склад партії для мішків з цитратним забуференим фізіологічним розчином

Компонент	Функція	Кількість/партія	Кількість/мішок
Безводна лимонна кислота	Буферна кислота	2829 г	166 мг
Дигідрат тринатрієвого цитрату	Буферна сіль	9200 г	0,54 г
Хлорид натрію	Регулятор тоничності	41,4 кг	2,43 г
Вода для ін'єкції	Розчинник	до 4600 л	до 270 мл

Отримані контейнери з буфером пройшли теплову стерилізацію.

Нарешті, вміст пробірки з концентратом ВС-3781 розбавляють (повторно розбавляють) в інфузійному мішку з цитратним буфером, що дає кінцеву композицію. Отримана композиція ВС-3781 відповідає 150 мг ВС-3781 у фізіологічному розчині з 10 мМ цитратним буфером зі значенням рН приблизно 5.

Приклад 5:

Отримання пробірки із концентратом цитратного буфера, що містить ацетат ВС-3781, для повторного розбавлення в комерційно доступних інфузійних мішках з фізіологічним розчином.

а) Отримання розчину зі 150 мМ цитратним буфером

Отримання концентратів 150 мМ буфера проводили шляхом розчинення відповідної кількості моногідрату лимонної кислоти з дигідратом тринатрієвого цитрату у воді. Отримане значення рН становить близько 5.

	150 мМ цитратний буфер
Моногідрат лимонної кислоти	48 мМ (10084,8 мг/л)
Дигідрат тринатрієвого цитрату	102 мМ (29998,2 мг/л)

5

б) Отримання розчину з концентратом ацетату ВС-3781 в 150 мМ цитратному буфері 150 мг еквівалента вільної основи ацетату ВС-3781 розчиняють у 20 мл 150 мМ цитратного буфера, в результаті чого концентрація становить 7,5 мг/мл. Розчин можна наповнити, наприклад, у скляні пробірки.

10

Повторне розбавлення 20 мл вищевказаного розчину у, наприклад, 250 мл комерційно доступному інфузійному мішку або флаконі з фізіологічним розчином призведе до 150 мг вільної основи ВС-3781 у приблизно 10 мМ цитратному буфері зі значенням рН приблизно 5.

Забуферені композиції згідно з даним винаходом були досліджені *in vivo* у моделі щурячого хвоста, а також у людському клінічному дослідженні. Деталі умов випробувань та несподівані результати представлені в наступних параграфах.

15

Опис моделі щурячого хвоста для оцінювання місцевих переносимостей:

Була створена ділянка моделі інфузійної переносимості для інфузії ВС-3781 у дорсальну хвостову вену щура для дослідження потенційних внутрішньовенних клінічних композицій ВС-3781. Для цього самки щурів Спрег-Дулі (SD) були катетеризовані постійним венозним катетером (BD®, G21), а різні композиції ВС-3781 у концентрації 6 мг/мл були влиті з фіксованою швидкістю інфузії 1 мл/хв до кінцевої дози 75 мг/кг. Плазму та сечу перевіряли на наявність ознак гемолізу протягом часу від 5 до 30 хв. Місцева переносимість у ділянці інфекції (хвостова вена) була перевірена протягом 24 годин після застосування. Розроблену систему балів разом з інформацією про гемоліз у плазмі та/або сечі збирали та використовували для аналізу.

20

Перевірені інфузійні композиції класифікували відповідно до їх балів. Забуферений інфузійний розчин ВС-3781 показав покращену місцеву переносимість, а для забуферених композицій зі значенням рН нижче 7 не спостерігався гемоліз, обидва ефекти порівнювали з еталонною композицією у фізіологічному розчині (NSS) та D5W.

30

Виконання тесту і результати:

а) Модель місцевої переносимості

Щоб визначити місцеву переносимість внутрішньовенних композицій, була розроблена модель інфузії у хвостову вену щура для тестування композицій для ВС-3781, підготовлених згідно з Прикладом 1. Для цього була використана система балів для опису клінічних ознак у ділянці ін'єкції.

35

Оптична перевірка дорсальної хвостової вени через 24 години після інфузії визначалася як контрольний момент часу для зчитування. Були застосовані наступні бали:

Відхилення у хвостовій вені щура через 24 години не спостерігалися 0 балів

незначні червоні плями (екхімоз) 1 бал

40

помірні плями 2 бали,

і більш серйозні блакитні - темно-червоні плями зараховані як 3 бали.

У випадку смерті розраховано 3 бали.

Як еталонну композицію використовували ВС-3781, розчинений у NSS або D5W (без буфера), приготовлений згідно з Прикладом 1. Для того, щоб провести розрізнення між композиціями, інфузія композиції з NSS та D5W за умов, описаних вище, викликала виявлюваний гемоліз та помірне місцеве подразнення у ділянці для інфузії. Всі композиції були доставлені як "сліпі" зразки на місце тестування тварини. Розкриття композицій було зроблене в кінці дослідження.

45

б) Взяття крові

50

Кров брали з під'язикової вени через 15 хв після закінчення інфузії, центрифугували при 2 г при 4 °C протягом 5 хвилин. Плазма була зібрана та візуально перевірена на наявність ознак гемолізу та пізніше зберігалася при -20 °C. Щоб оцінити вплив на фармакокінетику (ФК) різних композицій, визначали та порівнювали концентрації плазми ВС-3781.

с) Сеча

55

Після закінчення інфузії анестезію усували, а тварин тримали в окремих клітках на листах білої тканини упродовж відновлення після анестезії. Спостережувані незначні еритроїдні краплі сечі на тканині фіксували як ознаку гемолізу.

d) Аналіз отриманих даних

Бали з моделі місцевої переносимості для кожної композиції були підсумовані, а потім поділені на відповідну кількість тварин (n=3-12). Крім того, для ранжирування композицій були враховані ознаки гемолізу у плазмі та сечі.

5 Результати в моделі щурячого хвоста

а) Композиції BC-3781, випробувані в моделі інфузії у хвостову вену щура

Композиція	Склад композиції*	Тип
Композиція 0 (схема проведення дослідження)	6 мг/мл BC-3781.Ас у 0,9 % (маса/об'єм) NaCl	Еталонна композиція
Композиція 1	6 мг/мл BC-3781.Ас у 0,9 % (маса/об'єм) NaCl	Еталонна композиція
Композиція 2	6 мг/мл BC-3781.Ас у 5 % (маса/об'єм) декстрозі	Еталонна композиція
Композиція 3	6 мг/мл BC-3781.Ас у 0,9 % (маса/об'єм) NaCl	Еталонна композиція
Композиція 5	10 мМ цитратного буфера pH 5,0 у 0,9 % (маса/об'єм) NaCl (композиція плацебо)	Композиція плацебо
Композиція 7	6 мг/мл BC-3781.Ас у 0,9 % (маса/об'єм) NaCl	Еталонна композиція
Композиція 8	6 мг/мл BC-3781.Ас у 5 % (маса/об'єм) декстрозі	Еталонна композиція
Композиція 9	6 мг/мл BC-3781.Ас у 10 мМ цитратного буфера pH 5,0 у 0,9 % (маса/об'єм) NaCl	Забуферена композиція
Композиція 12	6 мг/мл BC-3781.Ла у 20 мМ цитратного буфера pH 5,0 у 0,9 % (маса/об'єм) NaCl	Забуферена композиція
Композиція 13	6 мг/мл BC-3781.Ас у 20 мМ цитратного буфера pH 5,0 у 0,9 % (маса/об'єм) NaCl	Забуферена композиція
Композиція 14	6 мг/мл BC-3781.Ла у 20 мМ цитратного буфера pH 5,0 у 0,9 % (маса/об'єм) NaCl	Забуферена композиція
Композиція 19	6 мг/мл BC-3781.Ас у 20 мМ цитратного буфера pH 5,0 у 5 % (маса/об'єм) декстрозі	Забуферена композиція
Композиція 20	6 мг/мл BC-3781.Ас у 20 мМ цитратного буфера pH 5,0 у 0,9 % (маса/об'єм) NaCl	Забуферена композиція
Композиція 22	6 мг/мл BC-3781.Ас у 20 мМ цитратного буфера pH 4.5 у 0,9 % (маса/об'єм) NaCl	Забуферена композиція
Композиція 30	6 мг/мл BC-3781.Ас у 20 мМ цитратного/фосфатного буфера 0,7 % (маса/об'єм) NaCl pH 5,0	Забуферена композиція
Композиція 37	6 мг/мл BC-3781.Ас у 20 мМ цитратного буфера pH 6.0 у 0,9 % (маса/об'єм) NaCl	Забуферена композиція
Композиція 38	6 мг/мл BC-3781.Ас у 20 мМ цитратного буфера pH 7.0 у 0,9 % (маса/об'єм) NaCl	Забуферена композиція
Композиція 39	6 мг/мл BC-3781.Ас у 20 мМ цитратного буфера pH 5,0 у 5 % (маса/об'єм) декстрозі	Забуферена композиція
Композиція 40	6 мг/мл BC-3781.Ас у 20 мМ цитратного буфера pH 7.0 у 5 % (маса/об'єм) декстрозі	Забуферена композиція

* концентрація 6 мг/мл стосується вмісту вільної основи BC-3781

Отримання композиції

10 Отримання композицій описане в Прикладі 1. В активних композиціях необхідна кількість BC-3781, присутнього як у вигляді ацетатної, так і L-лактатної солі, була розчинена відповідно у розчинах буферів, NSS або D5W, як переваховано в таблиці вище. Після повного розчинення необхідні розбавлені розчини одразу ж вводили тваринам. 75 мг/кг доза BC-3781 стосується вмісту вільної основи BC-3781.

15 b) Детальний перелік та походження тварин

Тестована тварина	Щур, Спрег-Доулі (SD)
Постачальник	Charles River Deutschland GmbH, D-97633 Sulzfeld
Стать	Самка
Маса тіла	200-240 г

с) Інфузійний режим

Дорсальна хвостова вена була канюльована за допомогою постійного венозного катетера (BD insyte™, 24GA) після нагрівання хвоста під нагрівальною лампою протягом 5 хв. Після канюляції щури піддавали анестезії з використанням ізофлурану в концентрації 5 % для початку та 3,5 % для продовження наркозу (маска). Через програмований шприцевий інфузійний насос різні композиції ВС-3781 вливали у канюльовану дорсальну хвостову вену щура (1 мл/хв, 6 мг/мл, протягом приблизно 2 хв.). Після закінчення інфузії катетер промивали 0,1-0,2 мл фізіологічного розчину. Катетер і шприц утилізували, а з'єднувальні трубки промили етанолом і висушили для повторного використання. Розмір групи для інфузійного режиму становив 3.

Результати випробування композицій в моделі щурячого хвоста (бал місцевої переносимості та гемоліз у плазмі і сечі)

Композиція	Активна/Плацебо	Мертва	N*	Бал/n
5	P*	0 %	3	0
0, 1, 3, 7	A	0 %	12	1,5
2, 8	A	0 %	6	2
9	A	0 %	3	1,0
12, 14	A	0 %	6	1,17
13, 20	A	0 %	6	0,67
22	A	0 %	3	1
37	A	0 %	3	0,33
38	A	0 %	3	1
30	A	0 %	3	0,66
19, 39	A	0 %	3	1,33
40	A	0 %	3	0

* Пояснення умовних позначень: А - активна; Р - плацебо; N - кількість випробуваних тварин

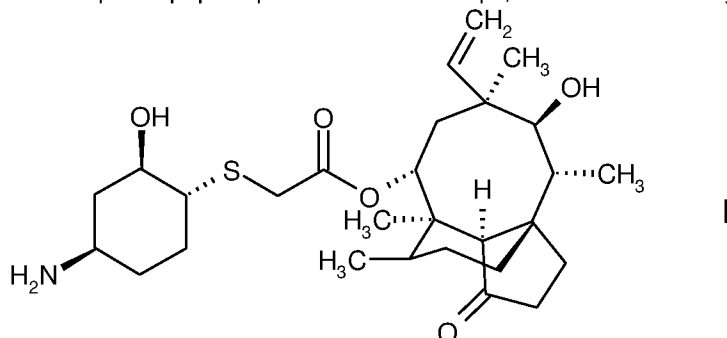
Результати випробувань підтверджують несподіваний ефект забуферених розчинів ВС-3781. Всі випробувані забуферені розчини демонструють кращий бал переносимості порівняно з незабуференими еталонними композиціями. Несподівано, крім того, для забуферених розчинів ВС-3781 не спостерігався гемоліз, тоді як незабуферений розчин або забуферені розчини при значенні рН 7 викликають гемоліз, який спостерігається в плазмі та сечі. Ці несподівані ефекти не можуть бути пов'язані з обмеженою розчинністю ВС-3781 при рН крові, і цей ефект не може бути викликаний обмеженою стабільністю ВС-3781 при фізіологічному рівні рН (приблизно рН 7).

Результати дослідження клінічної фази 1

Покращена місцева переносимість забуферених композицій ВС-3781 також була підтверджена на клінічній фазі дослідження 1 шляхом порівняння композицій ВС-3781 у NSS (150 мг ВС-3781 у 270 мл) з ВС-3781 у цитратному забуференому фізіологічному розчині (150 мг ВС-3781 у 270 мл), підготовлених згідно з Прикладом 2. Дослідження було рандомізованим подвійним "сліпим" та плацебо-контрольованим (шляхом використання фізіологічного розчину як плацебо). Усього обробці було піддано 60 здорових суб'єктів – 25 самців та 35 самок. Головний кінцевий показник дослідження – помірний біль та еритема протягом перших 3 днів. Композиції вливали протягом 1 години, і несподівано виникнення помірного болю та/або еритеми протягом перших 3 днів приблизно вдвічі зменшилося при застосуванні лефамуліну у цитратному забуференому фізіологічному розчині. Для прикладу, із загальної кількості 150 інфузій у фізіологічному розчині спостережуваній групі 13 інфузій (8,7 %) викликали помірний біль, тоді як у цитратному забуференому фізіологічному розчині спостережуваній групі лише 6 зі 150 інфузій (4 %) були пов'язані з помірним болем.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Ін'єкційна фармацевтична композиція, яка містить сполуку формули (I)



- 5 причому вказана композиція забуферена до фармацевтично прийнятного значення рН, що становить від 2 до 6, зокрема значення рН, що становить від 3 до 5,5, переважно значення рН, що становить близько 4-5, особливо переважно близько 5, де буфер вибраний з групи, яка складається з цитратних буферів і суміші цитратних буферів і фосфатних буферів.
- 10 2. Композиція за п. 1, де буфер являє собою цитратний буфер, переважно 10-20 мМ цитратний буфер, особливо переважно 10 мМ цитратний буфер.
3. Композиція за будь-яким із попередніх пунктів, де буферна композиція містить фармацевтично прийнятний носій, переважно вибраний з групи, яка складається з фізіологічного розчину, 5% розчину декстрази та їх сумішей.
- 15 4. Композиція за будь-яким із попередніх пунктів, де буфер являє собою 10-20 мМ цитратний буфер, значення рН композиції становить від 3 до 5,5, переважно значення рН дорівнює 5, концентрація сполуки формули (I) знаходиться в діапазоні від 0,2 до 3 мг/мл (в перерахунку на форму вільної основи), і композиція містить фармацевтично прийнятний носій.
- 20 5. Композиція за п. 4, де буфер являє собою 10 мМ цитратний буфер, значення рН композиції становить від 3 до 5,5, переважно значення рН дорівнює 5, концентрація сполуки формули (I) знаходиться в діапазоні від 0,3 до 1,2 мг/мл (в перерахунку на форму вільної основи), і композиція містить фармацевтично прийнятний носій.
- 25 6. Композиція за п. 5, де буфер являє собою 10 мМ цитратний буфер, значення рН композиції становить від 3 до 5,5, переважно значення рН дорівнює 5, концентрація сполуки формули (I) становить від 0,3 до 0,6 мг/мл (в перерахунку на форму вільної основи), і композиція містить фармацевтично прийнятний носій.
7. Композиція за будь-яким із попередніх пунктів, де сполуку формули (I) використовують як фармацевтично прийнятну сіль, зокрема як ацетат та/або L-лактат, особливо переважно як ацетат.
- 30 8. Композиція за будь-яким із попередніх пунктів, яка застосовується для лікування захворювань, опосередкованих мікробами.
9. Композиція для застосування за п. 8, де композицію вводять внутрішньовенно.
10. Фармацевтична форма випуску, яка містить ін'єкційну композицію за будь-яким із пп. 1-7.
11. Спосіб лікування захворювань, опосередкованих мікробами, який **відрізняється** тим, що композицію за будь-яким із пп. 1-7 вводять суб'єкту, який потребує такого лікування.
- 35 12. Спосіб за п. 11, в якому вказану композицію вводять шляхом внутрішньовенного застосування.

Комп'ютерна верстка В. Юкін

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601