



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 128316

(13) C2

(51) МПК

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 31/675 (2006.01)

A61K 31/4545 (2006.01)

A61K 47/18 (2017.01)

A61P 31/04 (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: а 2021 05153
(22) Дата подання заявки: 14.02.2020
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 06.06.2024
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 19157255.1
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 14.02.2019
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: ЕР
(41) Публікація відомостей про заявку: 03.11.2021, Бюл.№ 44
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 05.06.2024, Бюл.№ 23
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: РСТ/ЕР2020/053882, 14.02.2020

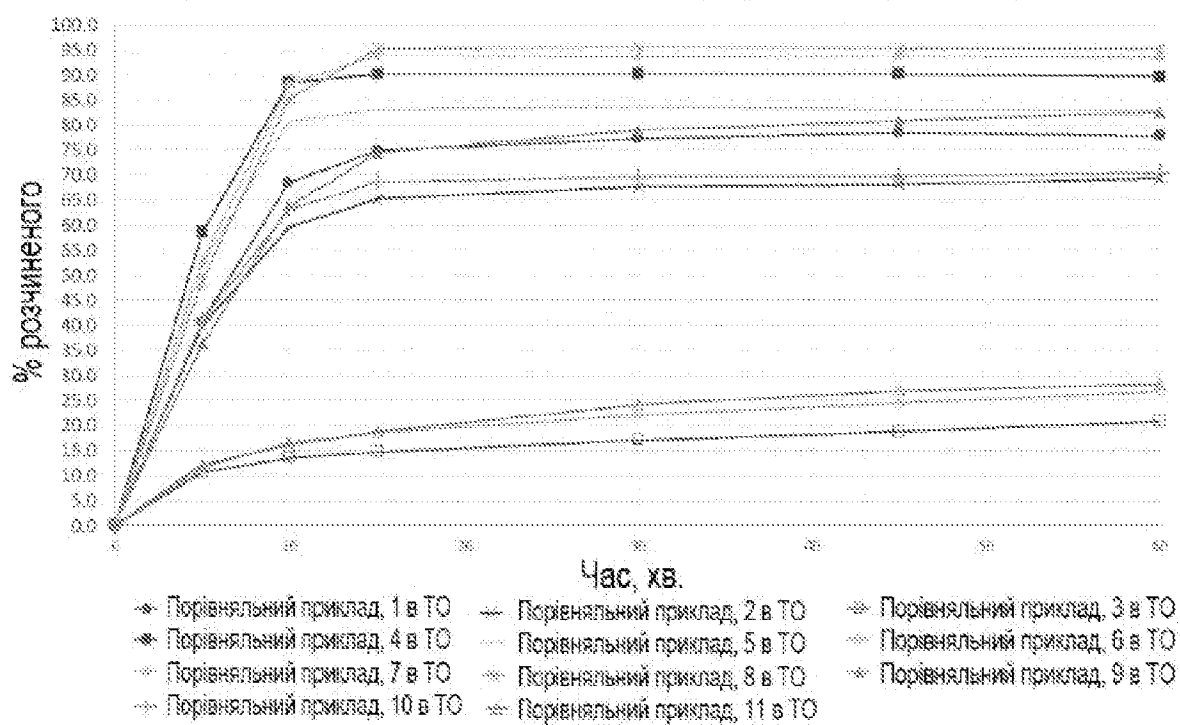
(72) Винахідник(и):
Декретт Марі (FR),
Колен Од Анн-Лор (FR),
Шабо Себастьян (CH)
(73) Володілець (володільці):
ДЕБІОФАРМ ІНТЕРНЕТІОНЛ С.А.,
Forum "apres-demain", Chemin Messidor 5-7,
1006 Lausanne, Switzerland (CH)
(74) Представник:
Бочаров Максим Анатолійович, реєстр.
№367
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
WO 2013/190384 A1, 27.12.2013
RAUTIO JARKKO ET AL. Prodrugs - Recent approvals and a glimpse of the pipeline. EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL. 04.08.2017. Vol. 109. P. 146 - 161
MARKUS LAKEMEYER ET AL. Thinking Outside the Box-Novel Antibacterials To Tackle the Resistance Crisis. ANGEWANDTE CHEMIE, INTERNATIONAL EDITION, DE. 11.10.2018. P. 26
MENETREY A ET AL. Mass Balance, Pharmacokinetics and Metabolism of the Antimicrobial Afabacin Following Intravenous and Oral Administration in Humans. CLINICAL THERAPEUTICS. 01.08.2017. Vol. 39. No. 8. P. e65

(54) СКЛАД З АФАБІЦИНОМ, СПОСІБ ЙОГО ОТРИМАННЯ І ЗАСТОСУВАННЯ**(57) Реферат:**

Винахід стосується твердої фармацевтичної композиції, які містить Афабіцин, що виявляє чудові характеристики розчинення завдяки присутності сполуки гістидину при виготовленні композицій, а також способу виготовлення такої композиції і її застосування.

UA 128316 C2

Порівняльні середні профілі розчинення у FaSSGF у момент часу T0



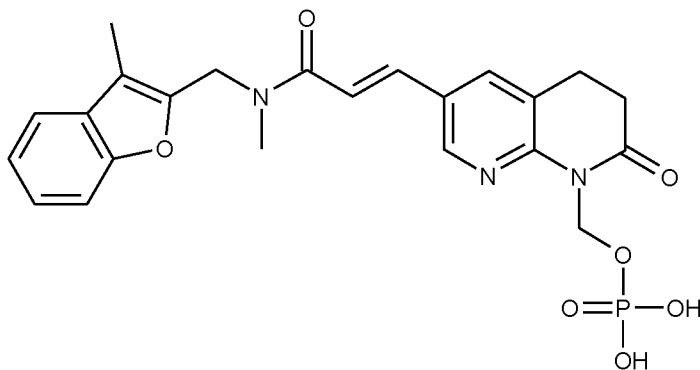
Фіг. 2

ГАЛУЗЬ ТЕХНІКИ

Цей винахід стосується фармацевтичних композицій, які містять Афабіцин, і особливо складів Афабіцину, які містять гістидинову сполуку. Цей винахід також стосується способів отримання таких складів, а також їх застосування, зокрема, для лікування бактеріальних інфекцій.

РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

Афабіцин описаний у формі вільної кислоти або в різних сольових формах в WO 2013/190384 А як проліки активного агента, відомого з прикладу 99 у WO 03/088897 А. Афабіцин має наступну структуру (зображений у формі вільної кислоти):



Щоб Афабіцин був придатний для перорального введення, він повинен знаходитися в складі, який здатний розпадатися при рН шлункового соку і який здатний вивільняти ліки. У WO 2013/190384 А описані способи отримання Афабіцину, а також складів, які містять його. У цьому документі описані різні речовини як ексципієнти, придатні для отримання лікарської форми Афабіцину.

Однак при спробі розробити склад з Афабіцином на основі звичайно використовуваних ексципієнтів спостерігалися неповна розпаданість фармацевтичної форми і погане розчинення Афабіцину.

Мета винаходу

Метою цього винаходу є надання фармацевтичних композицій, які розпадаються, що містять Афабіцин, переважно Афабіцин Оламін (тобто біс-2-етаноламонієва сіль Афабіцину, яку іноді також називають біс-етаноламіновою сіллю Афабіцину), які виявляють чудові характеристики розчинення. Іншою метою цього винаходу є надання таких композицій, які додатково демонструють задовільну стабільність розчинення. Іншою метою цього винаходу є надання таких композицій, які додатково демонструють задовільну хімічну стабільність. Ще однією метою цього винаходу є надання таких композицій, які демонструють задовільну біодоступність при пероральному введенні і терапевтичну ефективність. Ще однією метою цього винаходу є надання таких композицій, які легко отримувати при невисокій вартості.

КОРОТКИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

Вищезгадані цілі досягаються за допомогою фармацевтичних композицій, які містять Афабіцин, як вони розкриті в цьому описі і як вони вказані в прикладеній формулі винаходу. Зокрема, надані наступні фармацевтичні композиції:

1. Тверда фармацевтична композиція у формі стандартної дози, яка містить Афабіцин або його фармацевтично прийнятну сіль і один або декілька фармацевтично прийнятних ексципієнтів, яка відрізняється тим, що композиція містить сполуку гістидину.

2. Тверда фармацевтична композиція за п. 1, яка містить Афабіцин або його фармацевтично прийнятну сіль у кількості від 20 мг до 480 мг.

3. Тверда фармацевтична композиція за п. 1 або 2, яка містить гістидин.

4. Тверда фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 1-3, яка знаходиться у формі таблетки, причому таблетка переважно містить внутрішню фазу і зовнішню фазу, причому Афабіцин або його фармацевтично прийнятна сіль переважно міститься тільки у внутрішній фазі.

5. Тверда фармацевтична композиція за п. 4, яка містить сполуку гістидину тільки у внутрішній фазі.

6. Тверда фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 1-5, яка містить зв'язувальну речовину, вибрану з групи, яка складається з повідону, коповідону, полоксамеру, поліетиленгліколю, алюмосилікату магнію, желатину, гуміарабіку, декстрину, декстратів,

декстрази, полідекстрази, гуарової камеді, гідрогенізованої рослинної олії, рідкої глюкози, воску, мальтози, сахарози, лактози, воску і їхніх сумішей.

7. Тверда фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 1-6, яка містить розріджувач, вибраний з групи, яка складається з маніту, ізомальту, лактози, фосфату кальцію, карбонату кальцію, сульфату кальцію, сахарози, фруктози, мальтози, ксиліту, мальтиту, лактиту, трегалози, силікату алюмінію, циклодекстрину, декстрази, полідекстрази, глюкози, декстрину, декстратів, карбонату магнію і їхніх сумішей.

8. Тверда фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 1-7, яка містить поверхнево-активну речовину, вибрану з групи, яка складається з лаурилсульфату натрію, поллоксамерів, докзату натрію, дезоксихолату натрію, складних ефірів сорбітану, складних ефірів сахарози і жирної кислоти, тилоксаполу, лецитину і полісорбату, і їхніх сумішей.

9. Тверда фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 1-8, яка містить розпушувач, вибраний з групи, яка складається з кроповідону, алюмосилікату магнію, колоїдного діоксиду кремнію, гуарової камеді і їхніх сумішей.

10. Тверда фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 1-3 і 6-9, яка знаходиться у формі капсули, що містить Афабіцин або його фармацевтично прийнятну сіль і один або декілька фармацевтично прийнятних ексципієнтів у формі порошку або гранулята.

На доповнення до вищесказаного, цей винахід також надає способи отримання фармацевтичних композицій за цим винаходом. Такі способи за цим винаходом розкриті нижче. Ці способи включають, зокрема, наступні способи:

11. Спосіб виготовлення твердої композиції за будь-яким із пп. 1-9, який включає наступні стадії у вказаному порядку:

- (i) сухе змішування деяких або всіх компонентів композиції;
- (ii) гранулювання отриманої суміші з отриманням гранулята;
- (iii) додавання будь-яких компонентів композиції, які залишилися, до гранулята;
- (iv) пресування отриманої суміші з отриманням пресованої таблетки; і
- (v) необов'язкове нанесення покриття на отриману пресовану таблетку.

12. Спосіб за п. 11, в якому стадію гранулювання проводять за допомогою вологого гранулювання або сухого гранулювання.

13. Спосіб за п. 11 або 12, в якому частину розріджувача, якщо він присутній, і/або частину розпушувача, якщо він присутній, і частину або всю речовину, яка сприяє ковзанню, і мастильну речовину, якщо вони присутні, домішують до гранулята зі стадії (ii).

Нарешті, цей винахід надає застосування фармацевтичних композицій згідно з цим винаходом. Ці застосування також описані нижче. Вони включають, зокрема, наступні застосування:

14. Тверда фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 1-10 для застосування в способі лікування бактеріальних інфекцій у ссавця.

15. Тверда фармацевтична композиція для застосування за п. 14, де ссавець являє собою людину.

16. Тверда фармацевтична композиція для застосування за п. 14 або 15, де бактеріальна інфекція викликана, зокрема, бактеріями виду *S. aureus*, такими інфекціями є, наприклад, гостра бактеріальна інфекція шкіри і шкірних структур (ABSSSI) або бактеріальні інфекції, пов'язані з синдромом діабетичної стопи.

Цей винахід також стосується способів лікування бактеріальних інфекцій у ссавців, які потребують цього, із застосуванням твердих фармацевтичних композицій за цим винаходом, наприклад, як вказано в будь-якому з пп. 1-10 вище. Він особливо стосується таких способів, в яких ссавець являє собою людину. У переважних варіантах здійснення цих способів лікування за цим винаходом бактеріальна інфекція викликана видами бактерій, вибраними з *S. aureus*, включаючи стійкі до метициліну *S. aureus*.

Опис фігур

Фігура 1: Профіль розчинення *in vitro* прикладів з 1 по 8 після отримання (T0)

Фігура 2: Профіль розчинення *in vitro* порівняльних прикладів з 1 по 11 після отримання (T0)

Фігура 3: Профіль розчинення *in vitro* прикладів з 1 по 8 після прискорених умов зберігання (15 днів при 40 °C/ВВ 75 % у відкритій пляшці)

Фігура 4: Профіль розчинення *in vitro* порівняльних прикладів 1, 2, 4, 5, 7, 8, 9 і 10 після прискорених умов зберігання (15 днів при 40 °C/ВВ 75 % у відкритій пляшці)

ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

Визначення

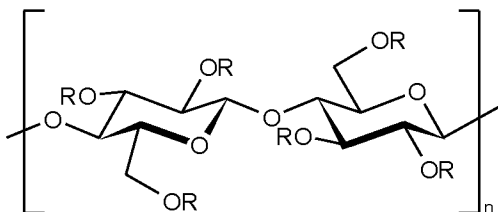
Дієслова "містити" і "включати" представляють відкритий список, який допускає додаткову присутність додаткових компонентів, не включених у вказаний список. Навпаки, дієслово

"складається з" представляє закритий список, який не допускає додаткової присутності інших незагдуваних компонентів. Скрізь, де в цій заявці використовуються дієслова "містити" і "включати", це означає включення опції "складається з" як переважного варіанта здійснення.

Якщо контекст не диктує інше, термін "а" або "ан" характеризує речовину або компонент, але без обмеження його числа/кількості. Наприклад, посилання на "зв'язувальну речовину" потрібно розуміти як посилання на одну зв'язувальну речовину або, альтернативно, на комбінацію двох або більше зв'язувальних речовин.

Термін "сполука гістидину" використовується для характеристики самого гістидину, а також його фармацевтично прийнятних солей. Гістидин або його фармацевтично прийнятна сіль можуть використовуватися як гістидинова сполука в рацемічній формі, як L-енантіомер, D-енантіомер або будь-яка їхня суміш. Переважно використовувати L-енантіомер. Будь-яке посилання на сполуку гістидину також потрібно розуміти як посилання на сам гістидин (один), який є найбільш переважним варіантом сполуки гістидину.

Термін "целюлозна речовина" характеризує речовину, яка являє собою речовину, що містить не менше 10 послідовних повторюваних ланок наступної загальної структури:



де n дорівнює 10 або більше, і кожний R незалежно являє собою водень або замісник. Зокрема, кожний R у повторюваній ланці незалежно вибраний з групи, яка складається з H, C₁₋₆ алкіл, гідроксі-C₁₋₆ алкіл, карбокси-C₁₋₆ алкіл, -(C=O)-C₁₋₆ алкіл.

Термін "крохмальна речовина" використовується для характеристики будь-якої речовини, що має щонайменше 10 послідовних повторюваних ланок амілозної або амілопектинової структури. Крохмальні речовини включають також речовини, що мають щонайменше 10 послідовних повторюваних ланок амілозної або амілопектинової структури, в яких один або декілька замісників приєднані до структурних елементів амілози і/або амілопектину через атоми кисню, отримані з гідроксильної групи, таким же чином, як показано вище для целюлозних речовин. Такі крохмальні речовини необов'язково можуть бути попередньо желатинізовані.

У контексті цього опису термін "полісахарид" стосується будь-якої речовини, що має щонайменше 10 моносахаридних одиниць, зв'язаних глікозидними зв'язками. Об'єм моносахаридів особливо не обмежений. Більше того: в полісахариді можуть одночасно бути присутніми два або більше різних типів моносахаридів. Полісахариди можуть бути лінійними або розгалуженими.

Термін "агент з модифікованим вивільненням" використовується для характеристики групи речовин, які використовуються в фармацевтичній промисловості для контролю, затримки або продовжень вивільнення активного фармацевтичного інгредієнта. Агенти з модифікованим вивільненням включають поліметакрилат (зокрема співполімери метилакрилату і метакрилової кислоти і/або співполімери метилметакрилату і метакрилової кислоти), фталат полівінілацетату, фталат ацетату целюлози, сукцинат ацетату гіпромелози, фталат гіпромелози, гіпромелозу (високомолекулярну), метилцелюлозу (високомолекулярну), мікрористалічний віск, карбомери, гуарову камедь, шелак, карагінан, хітозан, моностеарат гліцерину, гліцерилбегенат, гліцерилмоноолеат, гліцерилмоностеарат, гліцерилпальмітостеарат, полакрилін калію, полікарбофіл, поліетиленоксид (високомолекулярний), альгінову кислоту, альгінат натрію і зеїн.

Термін "стабільність розчинення" характеризує склад, який демонструє середній профіль розчинення після короткочасного зберігання в прискорених умовах, переважно після зберігання протягом 15 днів при 40 °C/ВВ 75 % у відкритому флаконі, який відхиляється, переважно сповільнюється, не більше ніж на 30 %, переважно не більше ніж на 25 % і більш переважно не більше ніж на 20 % і навіть більш переважно не більше ніж на 15 % від середнього профілю розчинення того ж складу до зберігання. Відхилення повинні бути визначені в моменти часу 45 хв. і 60 хв. Склад є "стійким в плані розчинення" в ключі цього винаходу тільки в тому випадку, якщо є відхилення менше ніж на 30 %, переважно менше ніж на 25 % і більш переважно менше ніж на 20 % і навіть більш переважно менше ніж на 15 %, переважно сповільнення, у всі ці два моменти часу. Відносне відхилення повинне бути розраховане, приймаючи значення

розчинення до зберігання як стандарт. Тобто відносно відхилення можна розрахувати за допомогою наступного рівняння:

$$\text{Відхилення, } T=x(\%) = 100 \% \times \left| \frac{\text{Розчин.}_{T=x} \text{ (після зберігання)} - \text{Розчин.}_{T=x} \text{ (до зберігання)}}{\text{Розчин.}_{T=x} \text{ (до зберігання)}} \right|$$

де $\text{Розчин.}_{T=x}$ характеризує відсоток розчиненого Афабіцину в момент часу x .

Термін "алкіл" стосується одновалентних насичених вуглеводневих радикалів загальної формули C_nH_{2n+1} . Алкільні залишки можуть бути лінійними або розгалуженими. Переважні алкільні групи містять від 1 до 6 атомів вуглецю.

Термін "алкокси" стосується одновалентного радикала загальної формули $-O\text{-алкіл}$, де алкільна група має вказані вище значення.

У цій заявці "компонентами" фармацевтичних композицій за цим винаходом називаються будь-які речовини, які присутні в кінцевому продукті, включаючи ексципієнти, а також включаючи фармацевтично активний інгредієнт. Термін "компоненти" також включає покриття таблеток (за наявності) або оболонку капсули (за наявності). "Ексципієнти" являють собою всі компоненти фармацевтичної композиції, які самі по собі не надають фармацевтичного ефекту, тобто всі компоненти, крім фармацевтично активного інгредієнта.

Якщо не вказано інше, всі вказівки абсолютної кількості в цій заявці дані в мг. Якщо не вказано інше, всі позначення відносної кількості представлені в % за масою (% мас.) від загальної маси фармацевтичної композиції. Якщо фармацевтична композиція знаходиться у формі таблетки з покриттям, маса покриття не включається у вказану загальну масу. Якщо фармацевтична композиція знаходиться у формі капсули, маса оболонки капсули також виключається із вказаної загальної маси. Маса будь-якої рідини, яка може тимчасово бути присутньою під час вологого гранулювання, але яка видаляється подальшими процедурами сушіння, не включається у вказану загальну масу.

Якщо не вказано інше, всі вказівки абсолютної кількості, наприклад, добові дози, активної речовини Афабіцину, основані на молекулярній масі форми вільної кислоти. Отже, якщо використовується сольова форма Афабіцину, вказані абсолютні кількості необхідно перетворити з урахуванням відносної молекулярної маси. Це можна зробити за допомогою наступного рівняння (1):

$$m(\text{солі}) = m(\text{вільної кислоти}) \cdot M(\text{солі}) / M(\text{вільної кислоти}) \quad (1),$$

де m означає абсолютну кількість, а M означає молекулярну масу відповідної форми.

Якщо не вказано інше, всі вказівки відносної кількості, наприклад, структурні зміни, Афабіцину основані на молекулярній масі біс-етаноламінової солі Афабіцину (Афабіцину Оламіну). Отже, якщо використовується інша форма солі або форми вільної кислоти Афабіцину, вказані абсолютні кількості необхідно перетворити з урахуванням відносної молекулярної маси. Це можна зробити за допомогою наступного рівняння (2):

$$w(s2) = 100 \cdot w(s1) \cdot M(s2) / (M(s1) \cdot (100 + w(s1) \cdot (M(s2) - M(s1))) / M(s1))) \quad (2),$$

де $w(s2)$ являє собою відносну кількість другої форми солі або форми вільної кислоти (в % мас. від загальної маси композиції, що містить цю форму солі); $w(s1)$ являє собою відносну кількість форми солі біс-етаноламіну (в % мас. від загальної маси композиції, що містить форму солі біс-етаноламіну); $M(s2)$ являє собою молекулярну масу вказаної другої форми солі або форми вільної кислоти, і $M(s1)$ являє собою молекулярну масу форми солі біс-етаноламіну.

Вказівки в цій заявці на те, що фармацевтичні композиції за цим винаходом "не містять" певної речовини, вказівки на відсутність речовини цього типу, а також твердження про те, що вказана речовина відсутня, не використовується і т. п., потрібно розуміти, що відносна кількість вказаної речовини у фармацевтичній композиції становить менше 0,1 % мас. і переважно менше 0,01 % мас. Згідно з особливо переважним варіантом здійснення вказана речовина повністю відсутня або присутня тільки в такій малій кількості, що вона не може бути виявлена аналітичними методами, доступними на дату подачі заявки. Згідно з іншим варіантом здійснення фармацевтична композиція містить відповідну речовину в такій малій кількості, що вона не здійснює помітного впливу на характеристики розчинення активного інгредієнта Афабіцину.

Вказівки відносних кількостей компонентів за допомогою діапазонів потрібно розуміти так, що у разі фрази "що містить" може бути присутньою будь-яка кількість у межах вказаного діапазону за умови, що загальна кількість згаданих компонентів повинна становити 100 % мас. або менше, щоб врахувати необов'язкову присутність додаткових незгадуваних компонентів. У разі фрази "що складається з" може бути присутньою будь-яка кількість у вказаному діапазоні за умови, що загальна кількість згаданих компонентів повинна становити 100 % мас. У зв'язку з цим термін "згаданий компонент" стосується будь-яких компонентів, відносна кількість яких

вказана в тому ж технічному контексті.

Деякі зі згаданих нижче ексципієнтів можуть мати дві або більше функцій. Наприклад, полоксамер можна використовувати як поверхнево-активну речовину, але він також може діяти як зв'язувальна речовина. З цим винаходом повністю узгоджується використання таких компонентів, щоб отримати вигоду від двох або більше функцій відповідного компонента. Якщо використовується такий компонент, що має дві або більше функції, звичайно, можна зменшити кількість або повністю виключити будь-який інший компонент, що має одну з цих функцій. Що стосується вказівок кількості, необхідно враховувати наступне:

Гістидинову сполуку потрібно розглядати тільки за її функцією як агент для поліпшення характеристик розчинення, незалежно від того, чи може вона також виконувати яку-небудь іншу функцію. Наприклад, якщо композиція містить розріджувач маніт і/або ізомальт на доповнення до гістидинової сполуки, кількість розріджувача є такою ж, як кількість маніту і/або ізомальту, що означає, що кількість сполуки гістидину не призначена для розрахунку як розріджувача незалежно від того, виконує гістидинова сполука функцію розріджувача чи ні.

Наведені нижче вказівки по кількості потрібно розуміти так, щоб такий багатофункціональний компонент брався до уваги для кожної з його функцій, які він може виконувати у фармацевтичній композиції. Якщо, наприклад, полоксамер присутній в кількості 5 % мас., цей компонент потрібно враховувати як 5 % мас. поверхнево-активної речовини і, додатково, як 5 % мас. зв'язувальної речовини.

Можливо і відповідно до цього винаходу, що багатофункціональний компонент використовується в кількості, яка узгоджується з вказівкою кількості, наведеною для одного типу компонента, але яка вище, ніж вказівка кількості, вказана для одного або декількох інших типів компонентів. У цьому випадку вважається, що тільки частина компонента відповідно до верхньої межі(меж) цього/цих показника(ів) меншої кількості присутня для оцінки відповідності показника меншої кількості в цьому винаході, тоді як повна кількість розглядається для оцінки відповідності вказівці більшої кількості. Наприклад, якщо використовується 50 % мас. крохмалю, який може діяти як розріджувач, а також як зв'язувальна речовина, виникає питання, чи відповідає ця кількість вказаним нижче кількісним показникам. Згідно з одним варіантом здійснення, описаним нижче, розріджувач може бути присутнім у кількості 50-75 % мас., а зв'язувальна речовина може бути присутньою в кількості 4-7 % мас. Використання 50 % мас. крохмалю узгоджується з цим варіантом здійснення: для функції зв'язуючого вважається, що 7 % мас. крохмалю діє як зв'язувальна речовина, в той час як всю кількість в 50 % мас. потрібно розглядати для функції розріджувача.

Також можливо і відповідно до цього винаходу, що багатофункціональний компонент використовується в кількості, яка узгоджується з вказівкою кількості, даною для одного типу компонента, але меншою, ніж вказівка(и) кількості, дана(і) для одного або декількох інших типів компонентів. У цьому випадку додаткові компоненти, що виконують ту ж функцію, повинні використовуватися в достатніх кількостях, щоб відповідати вказаним кількостям, даним для цих інших типів компонентів. Наприклад, якщо аналогічно з вищеведеним прикладом присутній крохмаль в кількості 7 % мас., це буде відповідати кількості зв'язувальної речовини, вказаної для вищезазначеного варіанта здійснення. Щоб відповідати кількості, вказаній в специфікації для компонента-розріджувача, на доповнення до компонента крохмалю необхідно використовувати щонайменше 43 % мас. іншого розріджувача.

Якщо є які-небудь сумніви відносно функцій, що виконуються конкретним компонентом, інформація, представлена нижче, буде вважатися вирішальною. За відсутності інформації нижче, ця інформація може бути доповнена інформацією, що міститься в "Довіднику з фармацевтичних ексципієнтів" ("Handbook of Pharmaceutical Excipients") авторства P.J. Sheskey, Pharmaceutical Press, 8-е видання, 2017 р.

Короткий огляд

Цей винахід оснований на несподіваному відкритті того, що характеристики вивільнення Афабіцин-вмісних складів можуть бути значно поліпшені шляхом включення гістидинових сполук у склад.

Гістидин є добре відомим фармацевтичним інгредієнтом, що звичайно використовується в білкових ліофілізованих складах для парентерального введення і діє як буфер (див. Excipient Development for Pharmaceutical, Biotechnology, and Drug Delivery Systems, вид. Ashok Katdare, Mahesh Chaubal, CRC Press, 2006, стор. 299-300). Було показано, що гістидин захищає моноклональні антитіла як в рідкому, так і в ліофілізованому стані від теплового стресу (див. Arakawa зі співавт., Biotechnology Applications of Amino Acids in Protein Purification and Formulations. Amino Acids. 33, 587-605).

Не бажаючи бути прив'язаним до цієї теорії, передбачається, що сполука гістидину є

корисною, тому що вона стабілізує Афабіцин за допомогою молекулярних взаємодій. Зокрема, таким чином можна отримати склади, які легко вивільняють Афабіцин без проблем з розпаданістю. Ця загальна концепція винаходу може бути реалізована з будь-яким видом твердої дозованої форми, включаючи, зокрема, таблетки і капсули. Переваги цього винаходу найбільш помітні в таблетках і особливо в таблетках, що мають внутрішню фазу і зовнішню фазу. Особливо вигідно використовувати вказані ексципієнти для виготовлення такої таблетки, що має внутрішню фазу, яка містить Афабіцин, а також зовнішню фазу, яка не містить Афабіцин. У цьому випадку переважно надавати гістидинову сполуку щонайменше у внутрішній фазі.

Ще кращих результатів можна добитися, якщо включити у склад сам гістидин. Тому переважним варіантом здійснення цього винаходу є включення гістидину. Цей винахід також стосується твердих фармацевтичних композицій, які містять один або декілька з ряду ексципієнтів, які добре підходять для виготовлення твердих дозованих форм, що містять Афабіцин, які демонструють чудові характеристики розчинення і стабільності. У переважних варіантах здійснення цей винахід також надає тверді фармацевтичні композиції, які характеризуються відсутністю інших ексципієнтів, як вказано в наступному розділі як альтернативний підхід для поліпшення характеристик розчинення і стабільності.

Речовини, яких потрібно уникати

Фармацевтичні композиції за цим винаходом переважно не містять целюлозних речовин. Це, зокрема, означає, що не присутня жодна з наступних речовин: мікрокристалічна целюлоза, силікатована мікрокристалічна целюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, гідроксіетилцелюлоза, гідроксіетилметилцелюлоза, метилцелюлоза, карбоксиметилцелюлоза і їхні солі, а також будь-яка інша полімерна речовина на основі целюлозних повторюваних одиниць, як визначено вище.

Як більш переважний варіант здійснення фармацевтичні композиції за цим винаходом додатково не містять крохмальних речовин. Зокрема, фармацевтичні композиції за винаходом не містять прежелатинізований крохмаль. Згідно з ще одним переважним варіантом здійснення цього винаходу фармацевтичні композиції за винаходом взагалі не містять якої-небудь полісахаридної речовини.

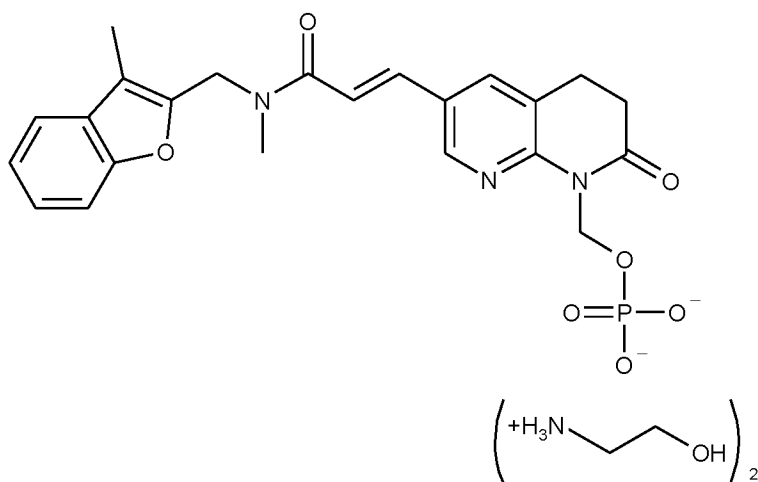
Вищезазначені загальні правила для переважних варіантів здійснення без целюлозних речовин і/або крохмальних речовин або навіть без полісахаридів загалом застосовуються незалежно від передбачуваної функції компонента і локалізації компонента в твердій дозованій формі. Наприклад, в таблетці, що містить внутрішню фазу, зовнішню фазу, а також покриття, немає целюлозної речовини у внутрішній фазі, немає целюлозної речовини у зовнішній фазі і немає целюлозної речовини в покритті.

Також переважно не включати в фармацевтичну композицію агенти з модифікованим вивільненням. Це однаково стосується і її покриття, якщо воно є.

Активна речовина

Якщо контекст не диктує інше, термін "Афабіцин" використовується в цьому описі для характеристики хімічної сполуки, показаної вище, а також будь-якої її фармацевтично прийнятної сольової форми.

Афабіцин можна використовувати у формі вільної кислоти і/або її можна використовувати у формі фармацевтично прийнятної солі. Формі вільної кислотної Афабіцину привласнений наступний ідентифікатор CAS RN 1518800-35-5. Найбільш переважною відомою зараз сольовою формою є сіль біс-етаноламіну, яка показана нижче.



Афабіцин в цій формі солі біс-етаноламіну також називається Афабіцин Оламін, а його ідентифікатор CAS RN 1518800-36-6.

Також переважно використовується суміш форми вільної кислоти і біс-етаноламінової солі Афабіцину. Відповідно до особливо переважного варіанта здійснення цієї заявки всі посилання на Афабіцин потрібно розуміти як посилання на біс-етаноламінову сіль Афабіцину, необов'язково в комбінації з Афабіцином у формі вільної кислоти. У найбільш переважному варіанті використовується комбінація біс-етаноламінової солі Афабіцину з Афабіцином у формі вільної кислоти, де молярне відношення вільної кислоти до біс-етаноламінової солі знаходиться в діапазоні від 0,7 до 0,9 і навіть більш переважно від 0,75 до 0,85.

Крім вищезазначеного особливо переважного варіанта здійснення також можливо, але менш переважно, використовувати альтернативні сольові форми Афабіцину, такі як біс-калієва сіль або кисла діалкіламонієва сіль, в якій алкільна група вибрана з метильної і етильної груп. У принципі, тип сольової форми конкретно не обмежується, і тому можна використовувати будь-яку фармацевтично прийнятну сольову форму Афабіцину, включаючи, але не обмежуючись ними, солі, розкриті в WO 2013/190384.

Вищезазначені форми, включаючи форму вільної кислоти і менш переважні сольові форми, звичайно, можна використовувати в комбінації. Вказані кількості Афабіцину стосуються кількості у формі вільної кислоти. Якщо використовується сіль Афабіцину, кількість повинна бути відповідним чином відкоригована з урахуванням більш високої молекулярної маси солі Афабіцину. Це найпростіше зробити для вказівки абсолютної кількості в мг. За необхідності відкориговане значення потім може бути перетворене у відносну величину.

Афабіцин може бути присутнім у фармацевтичній композиції за цим винаходом в кількості від 20 мг до 480 мг, переважно від 40 мг до 240 мг і найбільш переважно 120 мг або 240 мг за масою.

Відповідна кількість солі Афабіцину в композиціях за цим винаходом може знаходитися в діапазоні від 10 % мас. до 90 % мас., переважно від 30 % мас. до 85 % мас. і найбільш переважно від 40 % мас. до 60 % мас. Як указано вище, такі показники відносної кількості застосовні до Афабіцину Оламіну. Якщо використовується інша сіль Афабіцину або вільнокисла форма Афабіцину, відносну кількість необхідно перерахувати з урахуванням молекулярної маси Афабіцину Оламіну і форми Афабіцину, яка цікавить. Придатна формула для цього розрахунку наведена в розділі визначень вище.

Відповідно до цього винаходу також можливо комбінувати активну речовину Афабіцин з іншою активною лікарською речовиною. Лікарські речовини, придатні для таких комбінацій, описані в параграфах з [0132] по [0140] WO 2013/190384 A, яка включена в цей винахід за допомогою посилання.

Сполука гістидину

Сполука гістидину використовується як агент, що забезпечує розпад композиції і вивільнення Афабіцину. У переважному варіанті здійснення сполука гістидину являє собою сам гістидин. Замість сполуки гістидину у вільній формі також можна використовувати її фармацевтично прийнятну сіль, таку як цитратна сіль. Гістидин або його фармацевтично прийнятна сіль можуть використовуватися в рацемічній формі у вигляді L-енантіомеру, D-енантіомеру або будь-якої їхньої суміші. Використання L-енантіомеру є переважним. Інша можливість відповідно до цього винаходу полягає у використанні комбінації двох або більше

сполук гістидину, наприклад, комбінації гістидину і солі гістидину. Також можливо використовувати сполуку гістидину разом з однією або декількома додатковими сполуками, які виявляють молекулярну взаємодію з Афабіцином або сіллю Афабіцину.

Якщо сполука гістидину використовується як єдиний агент цього типу, вона може бути присутньою в молярному співвідношенні відносно Афабіцину або солі Афабіцину (сполука гістидину)/(Афабіцин (сіль)) = від 0,5 до 5, переважно від 0,6 до 4,5, від 0,7 до 4, від 0,75 до 4 або від 0,8 до 3,5, або від 1 до 3, або більш переважно від 1 до 2. Якщо сполука гістидину використовується разом з іншим стабілізуючим агентом, що виявляє молекулярну взаємодію з Афабіцином або сіллю Афабіцину, вона може бути присутньою разом з іншим стабілізуючим агентом в молярному співвідношенні відносно Афабіцину або солі Афабіцину (сполука гістидину+інший стабілізуючий агент)/(Афабіцин (сіль)) = від 0,5 до 10, переважно від 0,6 до 9, від 0,7 до 8, від 0,75 до 8 або від 0,8 до 7, або від 1 до 6, більш переважно від 1 до 3.

Якщо відносна кількість Афабіцину або солі Афабіцину і сполуки гістидину відома, молярне співвідношення може бути розраховане на основі наступної формули, яка показана як приклад для солі Афабіцину. Аналогічна формула застосовується, якщо використовується вільна форма Афабіцину:

Молярне співвідношення (сполуки гістидину/солі Афабіцину) = (% мас. (сполуки гістидину)/М (сполуки гістидину))/(% мас. (солі Афабіцину)/М (солі Афабіцину)),

де М (сполуки гістидину) являє собою молекулярну масу сполуки гістидину; М (солі Афабіцину) являє собою молекулярну масу солі Афабіцину (або самого Афабіцину, якщо замість солі використовується вільна форма).

Зв'язувальна речовина

Зв'язувальна речовина переважно використовується для збільшення розміру частинок активного інгредієнта чистого або з ексципієнтами, а також для поліпшення характеристик обробки. Немає особливих обмежень на зв'язувальну речовину, яку можна використовувати в цьому винаході. Згідно з переважним варіантом здійснення целюозна речовина не використовується. Згідно з іншим переважним варіантом здійснення крохмальна речовина не використовується.

Придатні зв'язувальні речовини включають повідон (полівінілпіролідон), коповідон (співполімер полі(1-вінілпіролідон-вінілацетат)), гідроксипропілцелюлозу, гідроксилпропілметилцелюлозу, гідроксietилцелюлозу, метилцелюлозу, мікрокристалічну целюлозу, поллоксамер (блок-співполімер з першим блоком полі(етиленоксид), другим і центральним блоком полі(пропіленоксид) і третім блоком полі(етиленоксид)), поліетиленгліколь, алюмосилікат магнію, желатин, гуміарабік, альгінову кислоту, карбомер (наприклад, карбопол), карагінан, декстрин, декстрати (очищену суміш сахаридів, отриману внаслідок контрольованого ферментативного гідролізу крохмалю), дектрозу, полідектрозу, гуарову камедь, гідрогенізовану рослинну олію, рідку глюкозу, мальтозу, сахарозу, лактозу, віск, мальтодекстрин, крохмаль (прежелатинізований і простий), гідроксипропіл крохмаль, гліцерилбегенат, гліцерилпальмітостеарат, поліетиленоксид, альгінат натрію, етицелюлозу, фталат ацетату целюлози, поліметакрилат, натрій-карбоксиметилцелюлозу, полікарбофіл, хітозан і їхні суміші.

Використання повідону і коповідону є переважним.

Зв'язувальна речовина може бути присутньою у відносній кількості від 0,5 % мас. до 15 % мас., переважно від 2 % мас. до 10 % мас., наприклад, від 2 % мас. до 8 % мас. і більш переважно від 3 % мас. до 8 % мас., наприклад, від 3 % мас. до 6 % мас.

Розріджувач

Розріджувачі необов'язково, але переважно використовуються для збільшення об'єму фармацевтичної композиції і для полегшення роботи з композицією. Немає особливих обмежень на речовину-розріджувач, яку можна використовувати в цьому винаході. Подібно ситуації, описаній для зв'язувальної речовини вище, переважно не використовувати целюозну речовину і/або не використовувати крохмальну речовину, і/або не використовувати агент з модифікованим вивільненням.

Придатні речовини-розріджувачі включають маніт, ізомальт, лактозу (включаючи безводні або моногідратні форми), фосфат кальцію (включаючи двоосновний і триосновний фосфат кальцію), карбонат кальцію, карбонат магнію, оксид магнію, сульфат кальцію, сахарозу, фруктозу, мальтозу, ксиліт, сорбіт, мальтит, лактит, трегалозу, силікат алюмінію, дектрозу, циклодекстрин (нативний або модифікований), крохмаль (прежелатинізований або простий), мальтодекстрин, целюлозу (мікрокристалічну, силікатизовану мікрокристалічну), глюкозу, декстрин, декстрати (очищену суміш сахаридів, отриману з контрольованого ферментативного гідролізу крохмалю), дектрозу, полідектрозу, альгінат амонію, гліцерилбегенат,

гліцерилпальмітостеарат, альгінат натрію, етицелюлозу, ацетат целюлози, фталат ацетату целюлози, поліметакрилат, хітозан і їхні суміші.

Використання маніту, ксиліту, сорбіту і/або ізомальту є переважним, а найбільш переважним є використання маніту і/або ізомальту.

- 5 Розріджувач, якщо він присутній, може бути присутнім у відносній кількості, яка особливо не обмежується. Придатні кількості можуть знаходитися в діапазоні від 2 % мас. до 85 % мас., переважно від 8 % мас. до 80 % мас. і більш переважно від 10 % мас. до 30 % мас.

Поверхнево-активна речовина

- 10 У одному з варіантів здійснення композиція містить поверхнево-активну речовину. Поверхнево-активна речовина може переважно використовуватися для поліпшення змочуваності таблетки і активного інгредієнта. Поверхнево-активна речовина є необов'язковим, але переважним компонентом. Немає особливих обмежень на поверхнево-активну речовину, яку можна використовувати в цьому винаході. Подібно ситуації, описаній для зв'язувальної речовини вище, переважно не використовувати целюлозну речовину і/або не використовувати крохмальну речовину, і/або не використовувати агент із модифікованим вивільненням.

- 15 Придатні поверхнево-активні речовини включають лаурилсульфат натрію, полоксамер, докузат натрію, дезоксихолат натрію, складні ефіри сорбітану, поліетиленоксид, полісорбат 20, полісорбат 40, полісорбат 60, полісорбат 80 (етоксилований сорбітан, етерифікований жирними кислотами, де число вказує кількість повторюваних одиниць поліетиленгліколю), складні ефіри сахарози і жирної кислоти, тилоксапол, лецитин і їхні суміші.

Використання лаурилсульфату натрію є переважним.

- 20 Поверхнево-активна речовина може бути присутньою у відносній кількості, яка особливо не обмежується. Придатні кількості можуть знаходитися в діапазоні від 0 % мас. або більше до 7 % мас., переважно від 0,1 % мас. до 6,5 % мас. і більш переважно від 1 % мас. до 6 % мас. У одному конкретному варіанті здійснення поверхнево-активна речовина присутня переважно в кількісному діапазоні, як вказано вище, і молярне співвідношення Афабіцину або солі Афабіцину відносно сполуки гістидину (і іншого стабілізуючого агента, якщо він присутній) встановлюється в межах одного з діапазонів, описаних вище в цьому документі. Наприклад, поверхнево-активна речовина може бути присутньою в кількості від 0,1 % мас. до 6,5 % мас., в той час як вказане вище молярне співвідношення може бути більше 0,5 і може, наприклад, становити від 0,6 до 4,5, якщо не присутній інший стабілізуючий агент, або від 0,6 до 9, якщо присутній інший стабілізуючий агент.

Розпушувач

- 35 Розпушувач переважно використовується для прискорення розпаду фармацевтичної композиції, щоб тим самим сприяти розчиненню активного інгредієнта. Немає особливих обмежень на речовину-розпушувач, яку можна використовувати в цьому винаході. Подібно ситуації, описаній для зв'язувальної речовини вище, переважно не використовувати целюлозну речовину і/або не використовувати крохмальну речовину, і/або не використовувати агент з модифікованим вивільненням.

- 40 Придатні речовини-розпушувачі включають кросповідон, натрію гліколят крохмалю, кроскармелозу натрію, алюмосилікат магнію, колоїдний діоксид кремнію, альгінат натрію, альгінат кальцію, прежелатинізований крохмаль, мікрокристалічну целюлозу, метилцелюлозу, гідроксипропілцелюлозу, карбоксиметилцелюлозу кальцію, карбоксиметилцелюлозу натрію, альгінову кислоту, гуарову камедь, гомо- і співполімери (мет)акрилової кислоти і її солей, таких як полакрилін калію, і їхні суміші.

Використання кросповідону є переважним.

Розпушувач може бути присутнім у відносній кількості, яка особливо не обмежується. Придатні кількості можуть знаходитися в діапазоні від 0 % мас. або більше до 20 % мас., переважно від 1 % мас. до 15 % мас. і більш переважно від 2 % мас. до 10 % мас.

- 50 Глідант

Глідант переважно використовується для поліпшення плинності фармацевтичної композиції, щоб, таким чином, поліпшити її робочі характеристики. Глідант є необов'язковим, але переважним компонентом. Немає особливих обмежень на речовину-глідант, яку можна використовувати в цьому винаході. Подібно ситуації, описаній для зв'язувальної речовини вище, переважно не використовувати целюлозну речовину і/або не використовувати крохмальну речовину, і/або не використовувати агент із модифікованим вивільненням.

Придатні речовини-гліданти включають колоїдний діоксид кремнію, оксид магнію, силікат магнію, силікат кальцію, триосновний фосфат кальцію, тальк і їхні суміші.

Використання колоїдного діоксиду кремнію є переважним.

- 60 Глідант може бути присутнім у відносній кількості, яка особливо не обмежується. Придатні

кількості можуть знаходитися в діапазоні від 0 % мас. або більше до 5 % мас., переважно від 0,1 % мас. до 4 % мас. і більш переважно від 0,2 % мас. до 1 % мас.

Мастильна речовина

Мастильні речовини переважно використовуються для полегшення таблетування, зокрема, для запобігання прилипанню таблеток до пуансону для виготовлення таблеток. Мастильна речовина є необов'язковим, але переважним компонентом. Немає особливих обмежень на мастильну речовину, яку можна використовувати в цьому винаході. Подібно ситуації, описаній для зв'язувальної речовини вище, переважно не використовувати целюлозну речовину і/або не використовувати крохмальну речовину, і/або не використовувати агент із модифікованим вивільненням.

Придатні мастильні речовини включають стеарат магнію, стеарилфумарат натрію, тальк, стеаринову кислоту, лейцин, полоксамер, поліетиленгліколь, гліцерилбегенат, моностеарат гліцерину, лаурилсульфат магнію, складні ефіри сахарози і жирних кислот, стеарат кальцію, стеарат алюмінію, гідрогенізовану рицинову олію, гідрогенізовану рослинну олію, мінеральне масло, бензоат натрію, стеарат цинку, пальмітинову кислоту, карнаубський віск, лаурилсульфат магнію, лаурилсульфат натрію, моностеарати поліоксіетилену, силікат кальцію і їхні суміші.

Використання мастильної речовини, вибраної зі стеарату магнію і стеарилфумарату натрію, а також їхніх комбінацій, є переважним.

Мастильна речовина може бути присутньою у відносній кількості, яка особливо не обмежується. Придатні кількості можуть знаходитися в діапазоні від 0 % мас. або більше до 7 % мас., переважно від 0,1 % мас. до 5 % мас., наприклад, від 0,1 % мас. до 4 % мас., і більш переважно від 0,25 % мас. до 4 % мас., наприклад, від 0,5 % мас. до 3,5 % мас.

Інші види ексципієнтів

Композиція за цим винаходом може містити додаткові ексципієнти, які звичайно використовуються в даній галузі техніки. Такі додаткові ексципієнти можуть включати пластифікатор, плівкоутворювальний агент, барвник, агент, який перешкоджає злипанню, і/або пігмент для покриття композицій за цим винаходом. Додаткові типи ексципієнтів, які можуть бути присутніми, включають буферні агенти, ароматизатори, підсолоджувачі, антиоксиданти і/або прискорювачі абсорбції. Подібно ситуації, описаній для зв'язувальної речовини вище, переважно не використовувати целюлозну речовину і/або не використовувати крохмальну речовину, і/або не використовувати агент з модифікованим вивільненням.

Відносні кількості таких наповнювачів особливо не обмежуються. Вони можуть бути визначені фахівцем у даній галузі техніки на основі загальних знань і рутинних процедур.

Плівкоутворювальні агенти переважно використовують для отримання таблеток за винаходом з когерентним покриттям. Придатні плівкоутворювальні агенти включають ізомальт, полівініловий спирт, поліетиленгліколь, мальтодекстрин, сахарозу, ксиліт, мальтит. Можна використовувати ентросоліюбильні покривні речовини, такі як речовини, вибрані з групи, яка складається зі співполімерів метилакрилату і метакрилової кислоти, шелаку, альгілату натрію і зеїну, але це не є переважним. Подібно ситуації, описаній для зв'язувальної речовини вище, переважно не використовувати целюлозну речовину і/або не використовувати крохмальну речовину. Переважно використовувати комбінацію плівкоутворювальних агентів, яка містить полівініловий спирт, і один або декілька других агентів, вибраних з ізомальту, сахарози, ксиліту і мальтиту.

Придатні пластифікатори включають сорбіт, триацетин, полоксамер, поліетиленгліколь, гліцерин, пропіленгліколь, монометиловий ефір поліетиленгліколю, ацетилтрибутилцитрат, ацетилтриетилцитрат, рицинову олію, гліцерилмоностеарат, діацетильовані моногліцериди, дибутилсебакат, діетилфталат, триетилцитрат і трибутилцитрат.

Таблетка

Фармацевтичні композиції за винаходом переважно мають форму таблеток. Таблетки можуть бути одношаровими монолітними таблетками, вони можуть мати шарувату структуру, що має два або більше шарів, або вони можуть мати структуру із внутрішньою фазою (отриманою на стадії гранулювання) і зовнішньою фазою. Особливо переважний варіант з внутрішньою і зовнішньою фазами. У цьому варіанті також особливо переважно, щоб активна лікарська речовина Афабіцин була присутньою тільки у внутрішній фазі. У цьому варіанті, крім того, особливо переважно, щоб щонайменше деяка кількість, наприклад, більше 50 % і переважно більше 80 %, сполуки гістидину також була присутньою у внутрішній фазі. Також переважно, щоб щонайменше деяка кількість, наприклад, більше 50 % і переважно більше 55 %, розпушувача також була присутньою у внутрішній фазі. Якщо таблетка має внутрішню фазу і зовнішню фазу, переважно, щоб масове відношення внутрішньої фази до зовнішньої

фази становило 50:50 або вище і більш переважно в діапазоні від 80:20 до 95:5.

Якщо таблетка є одношаровою, кількісні вказівки вище застосовуються без обмежень. У випадку двошарової таблетки деякі компоненти можуть бути відділені один від одного шляхом включення їх в окремі шари. У випадку таблеток, що мають два або більше шарів, переважно, щоб щонайменше деяка кількість, наприклад більше 50 % і переважно більше 80 %, сполуки гістидину була присутньою в тому ж шарі, що й Афабіцин. У випадку таблеток, що мають два або більше шарів, також переважно, щоб щонайменше деяка кількість, наприклад, більше 50 % і переважно більше 55 %, розпушувача також була присутньою в тому ж шарі, що й Афабіцин. Крім того, немає особливих обмежень відносно розподілу ексципієнтів по різних шарах. У випадку багатошарової таблетки з трьома або більше шарами переважно включати активну речовину Афабіцин, а в ідеалі також сполуку гістидину, виключно у зовнішній шар. Для цього переважного варіанта здійснення вказані вище обмеження застосовуються разом з обмеженнями, наведеними нижче для таблетки із внутрішньою і зовнішньою фазою (так що вказівки для внутрішньої фази стосуються щонайменше одного з внутрішніх шарів, тоді як вказівки для зовнішньої фази стосуються зовнішніх шарів і будь-якого внутрішнього шару, який може бути присутнім на доповнення до шару, що містить Афабіцин).

Внутрішня фаза

Внутрішня фаза, якщо вона присутня, переважно містить наступні компоненти:

Афабіцин або сіль Афабіцину (50-100 % мас., переважно 100 % мас. від загальної кількості Афабіцину або солі Афабіцину);

Сполуку гістидину (50-100 % мас., переважно 100 % мас. від загальної кількості сполуки гістидину);

Зв'язувальну речовину (50-100 % мас., переважно 100 % мас. від загальної кількості зв'язувальної речовини);

Необов'язково розріджувач (0-100 % мас., переважно 0-20 % мас. від загальної кількості розріджувача); ці кількості не включають кількість сполуки гістидину, описану вище;

Необов'язково поверхнево-активну речовину (50-100 % мас., переважно 100 % мас. від загальної кількості поверхнево-активної речовини);

Необов'язково розпушувач (40-100 % мас., переважно 60-100 % мас. від загальної кількості розпушувача);

Необов'язково глідант (0-100 % мас., переважно 0-50 % мас. від загальної кількості гліданту); і

Необов'язково мастильну речовину (0-100 % мас., переважно 0-50 % мас. від загальної кількості мастильної речовини).

Додаткові компоненти, такі як модифікатори швидкості вивільнення, барвники, буферні агенти, ароматизатори і/або підсолоджувачі, також можуть бути присутніми у внутрішній фазі.

Зовнішня фаза

Зовнішня фаза, якщо вона присутня, переважно містить наступні компоненти:

Афабіцин або сіль Афабіцину (0-50 % мас., переважно 0 % мас. від загальної кількості Афабіцину або солі Афабіцину);

Сполуку гістидину (0-50 % мас., переважно 0 % мас. від загальної кількості сполуки гістидину);

Зв'язувальну речовину (0-50 % мас., переважно 0 % мас. від загальної кількості зв'язуючого);

Необов'язково розріджувач (0-100 % мас., переважно 80-100 % мас. від загальної кількості розріджувача); ці кількості не включають кількість сполуки гістидину, описану вище;

Необов'язково поверхнево-активну речовину (0-50 % мас., переважно 0 % мас. від загальної кількості поверхнево-активної речовини);

Необов'язково розпушувач (0-60 % мас., переважно 0-40 % мас. від загальної кількості розпушувача);

Необов'язково глідант (0-100 % мас., переважно 50-100 % мас. від загальної кількості гліданту); і

Необов'язково мастильну речовину (0-100 % мас., переважно 50-100 % мас. від загальної кількості мастильної речовини).

Вказані вище значення % мас. розраховані відносно загальної маси відповідної сполуки в таблетці, що становить 100 % мас. Наприклад, відповідно до наведених вище вказівок отримати таблетку з 240 мг Афабіцину, що містить 200 мг Афабіцину у внутрішній фазі і 40 мг Афабіцину у зовнішній фазі. Цей розподіл відповідає 83 % мас. Афабіцину у внутрішній фазі і 17 % мас. у зовнішній фазі. Отже, це відповідає вказаним вище діапазнам.

Додаткові компоненти, такі як модифікатори швидкості вивільнення, буферні агенти,

барвники, пігменти, ароматизатори і/або підсолоджувачі, також можуть бути присутніми у зовнішній фазі.

Покриття

5 Таблетка за винаходом може бути необов'язково забезпечена покриттям, незалежно від того, чи є вона одношаровою таблеткою, багатошаровою таблеткою або таблеткою з внутрішньою фазою і зовнішньою фазою. Таке покриття може служити естетичним цілям, а також може полегшити маркування, поводження і проковтування таблетки і/або мати захисний ефект.

10 Придатні речовини для покриття особливо не обмежуються. Звичайно покриття включають плівкоутворювальний агент, як описано вище, при цьому переважно використовувати комбінації плівкоутворювальних агентів, описані вище як переважні або більш переважні. У покритті також можуть бути присутніми додаткові компоненти, такі як пластифікатори, барвники і/або пігменти, агент, що запобігає злежуванню.

Капсула

15 У іншому варіанті здійснення фармацевтична композиція може бути у формі капсули. У цьому варіанті здійснення компоненти згідно з цією заявкою переважно включають в себе речовини, згадані вище:

Афабіцин;

Сполуку гістидину;

20 Необов'язково зв'язувальну речовину;

Необов'язково розріджувач;

Необов'язково, але переважно, поверхнево-активну речовину;

Необов'язково, але переважно, розпушувач;

Необов'язково мастильну речовину і

25 Необов'язково глідант,

при цьому відносні кількості цих компонентів переважно такі ж, як указано вище. Компоненти капсульної композиції можуть бути надані і введені в оболонку капсули у формі порошку або в гранульованій формі.

30 Оболонка капсули може бути виготовлена з желатину або будь-якої іншої речовини, такої як полівініловий спирт і полімери на основі полівінілового спирту, альгінат або пуллан. Подібно ситуації, описаній для зв'язувальної речовини вище, переважно не використовувати капсулу, яка містить крохмальну речовину і/або агент із модифікованим вивільненням. Однак, на відміну від вищевикладеної ситуації, потрібно повністю уникати використання целюлозної речовини як речовини капсул. Використання желатину є переважним. Немає особливих обмежень відносно розміру капсули і/або кількості композиції, що заповнюється в оболонку капсули.

Спосіб виготовлення

40 Таблетка за цим винаходом може бути виготовлена з використанням звичайного обладнання і технологій. Такі способи виробництва можуть включати, зокрема, першу стадію сухого змішування і гранулювання деяких або всіх компонентів композиції, за якою слідує стадія змішування будь-яких компонентів композиції, які залишилися з подальшим пресуванням отриманої суміші і, нарешті, з подальшим необов'язковим етапом нанесення покриття.

45 У цьому способі тип гранулювання може бути вибраний з вологого гранулювання, сухого гранулювання і гранулювання з розплаву. У іншому способі за цим винаходом стадія гранулювання може бути повністю виключена (тобто пряме пресування). Після гранулювання, але перед пресуванням у таблетку, отриманий гранулят переважно просіюють і/або подрібнюють для отримання частинок бажаного розміру. У випадку вологого гранулювання гранулят, крім того, сушать до або після просіювання і/або подрібнення. Переважною рідиною для гранулювання, що використовується для вологого гранулювання, є вода, яка необов'язково може містити зв'язувальну речовину.

50 Серед компонентів композиції за цим винаходом переважно змішувати частину або увесь глідант, мастильну речовину, розпушувач і розріджувач після стадії гранулювання при гранулюванні інших компонентів (за винятком, звичайно, компонентів, які використовуються для необов'язкового покриття).

55 Таблетка з внутрішньою фазою і зовнішньою фазою в принципі може бути виготовлена таким же чином, як описана вище, але з наступними модифікаціями: композиції для внутрішньої фази і зовнішньої фази готуються окремо, а композиція для внутрішньої фази гранулюється. Потім гранульовану композицію для внутрішньої фази змішують з композицією для зовнішньої фази, і отриману суміш пресують у таблетувальній машині для отримання кінцевої таблетки з внутрішньою і зовнішньою фазами.

60 Капсули за цим винаходом можуть бути виготовлені шляхом сухого змішування деяких або

всіх компонентів композиції, необов'язково гранулювання суміші, змішування будь-яких компонентів, що залишилися, і, нарешті, введення отриманої композиції в оболонку капсули.

Застосування

5 Фармацевтичні композиції за цим винаходом підходять для застосування в лікуванні бактеріальних інфекцій у пацієнта, який потребує цього. Зокрема, вони підходять для лікування інфекцій, викликаних, зокрема, *S. aureus*, включаючи стійких до метициліну *S. aureus*, таких як гостра бактеріальна інфекція шкіри і шкірних структур (ABSSI) або бактеріальні інфекції, пов'язані з синдромом діабетичної стопи.

10 Лікування пацієнта фармацевтичними композиціями за цим винаходом здійснюється шляхом перорального введення. Звичайно одиничну стандартну дозу фармацевтичної композиції за цим винаходом вводять щонайменше один раз на день, і введення два рази на день є переважним. Добове дозування визначається лікарем з урахуванням тяжкості інфекції, статі, маси тіла, віку і загального стану пацієнта. Типовий діапазон добових доз для людини становить від 120 до 480 мг. Типова добова доза становить 120 або 240 мг два рази на день, 15 всіх від 240 до 480 мг на день. Отже, фармацевтична композиція за цим винаходом переважно має стандартну дозу 120 або 240 мг активного фармацевтичного інгредієнта (в перерахунку на Афабіцин; наприклад, якщо використовується Афабіцин Оламін, переважна стандартна доза в перерахунку на загальну масу Афабіцину Оламіну становить 150 мг або 300 мг відповідно).

20 Пацієнт, який підлягає лікуванню, являє собою ссавця, звичайно вибраний з людини, домашньої тварини і м'ясо молочної худоби, і переважно людини.

Переважні варіанти здійснення

Особливо переважно реалізувати цей винахід, комбінуючи два або більше варіантів здійснення, які охарактеризовані в наведеному вище описі або прикладеній формулі винаходу як переважні. Однаково переважно комбінувати варіанти здійснення з різним ступенем переваги, наприклад, комбінувати переважну зв'язувальну речовину з особливо переважним типом таблеток.

Наступні переважні варіанти здійснення важливі і тому особливо згадані:

30 (А) Згідно з однією групою переважних варіантів здійснення, два або більше компонентів фармацевтичної композиції, яка містить Афабіцин і сполуку гістидину, вибираються зі списків переважних речовин-компонентів. Тобто переважно, щоб для двох або більше з наступних типів компонентів (А1)-(А6) відповідний компонент був вибраний з наступних списків переважних компонентів:

(А1) зв'язувальної речовини, вибраної з повідону і коповідону і їхніх комбінацій;

35 (А2) розріджувача, вибраного з маніту, ксиліту, сорбіту, ізомальту і їхніх комбінацій, і найбільш переважно з маніту, ізомальту і їхніх комбінацій;

(А3) лаурилсульфату натрію як поверхнево-активної речовини;

(А4) кросповідону як розпушувача;

(А5) колоїдного діоксиду кремнію як гліданту; і

40 (А6) мастильної речовини, вибраної зі стеарату магнію і стеарилфумарату натрію і їхніх комбінацій.

Ще більш переважно, якщо всі присутні вищезазначені типи компонентів вибираються з наведених вище списків переважних компонентів.

45 (В) Особливо переважні варіанти здійснення цього винаходу стосуються твердих фармацевтичних композицій, які знаходяться у формі необов'язково покритої таблетки, яка має внутрішню фазу і зовнішню фазу, (В1) де внутрішня фаза містить:

від 40 до 60 % мас. Афабіцину або солі Афабіцину (в перерахунку на Афабіцин Оламін);

Молярне співвідношення 1:2 сполуки гістидину до Афабіцину або солей Афабіцину;

від 0 до 10 % мас. розріджувача (ці кількості не включають сполуку гістидину, описану вище);

50 від 3 до 6 % мас. зв'язувальної речовини;

від 1 до 6 % мас. поверхнево-активної речовини і

від 1,2 до 10 % мас. розпушувача;

від 0 до 0,5 % мас. гліданту;

від 0 до 1,75 % мас. мастильної речовини;

55 і/або (В2) де зовнішня фаза містить:

від 8 до 50 % мас. розріджувача (ці кількості не включають сполуку гістидину, описану вище);

від 0 до 4 % мас. розпушувача;

від 0,1 до 1 % мас. гліданту і

60 від 0,25 до 3,5 % мас. мастильної речовини;

і/або (B3) де таблетка покрита покриттям, яке містить:
від 0,5 до 6 % мас. плівкоутворювальних агентів і
від 0,1 до 1,5 % мас. пластифікатора.

Всі вказані вище значення відносної кількості основані на загальній масі таблетки.

5 Особливо переважним складом є таблетка без покриття, компоненти і відносні кількості якої вказані нижче.

Внутрішня фаза:

від 55 до 59 % мас. Афабіцину Оламіну;

від 19 до 23 % мас. гістидину;

10 від 5,75 до 7,75 % мас. зв'язувальної речовини;

від 5,0 до 7,0 % мас. поверхнево-активної речовини і

від 2,0 до 4,0 % мас. розпушувача;

і зовнішня фаза:

від 1,0 до 3,0 % мас. розпушувача;

15 від 0,1 до 0,9 % мас. гліданту і

від 2,0 до 5,0 % мас. мастильної речовини.

Цю таблетку переважно виготовляють шляхом змішування і вологого гранулювання компонентів внутрішньої фази з подальшим змішуванням компонентів зовнішньої фази із подальшим пресуванням.

20 Більш конкретний переважний варіант здійснення характеризується наступним складом і кількостями (вказівки в мг/таблетку):

Внутрішня фаза:

Афабіцин Оламін: 300,41 (відповідає 240,00 мг Афабіцину);

Повідон: 34,65;

25 L-Гістидин: 112,65;

Лаурилсульфат натрію: 30,00;

Кросповідон: 15,75.

Зовнішня фаза:

Кросповідон: 10,51;

30 Колоїдний діоксид кремнію: 2,40;

Стеарат магнію: 18,00.

Ще більш переважною, звичайно, є таблетка, в якій виконуються ознаки групи (B1) і групи (B2). Особливо переважною є таблетка, в якій одночасно виконуються ознаки груп (B1), (B2) і (B3).

35 (C) Згідно з іншим особливо переважним варіантом здійснення фармацевтична композиція знаходиться у формі таблетки без покриття, або вона знаходиться у формі таблетки з покриттям, в якій покриття містить полівініловий спирт і другий плівкоутворювальний агент, або вона знаходиться у формі желатинової капсули.

40 (D) Згідно з ще більш переважним варіантом здійснення вищезазначена таблетка, особливо таблетка згідно з будь-яким із вищезазначених варіантів здійснення (A), (B) або (C), містить Афабіцин у формі біс-етаноламінової солі.

Найбільш переважною є таблетка, в якій одночасно виконуються переважні ознаки груп (A), (B), (C) і (D). В ідеалі це включає комбінацію всіх переважних підгруп, включаючи (A1)-(A6) і (B1)-(B3).

45 Ще один особливо переважний склад являє собою таблетку без покриття, що містить компоненти і відносні кількості, вказані нижче.

Внутрішня фаза:

від 48 до 52 % мас. Афабіцину Оламіну;

від 17 до 21 % мас. гістидину;

50 від 4,75 до 6,75 % мас. зв'язувальної речовини;

від 4,0 до 6,0 % мас. поверхнево-активної речовини і

від 1,6 до 3,6 % мас. розпушувача;

і зовнішня фаза:

55 від 10,5 до 14,5 % мас. розріджувача (ця кількість не включає сполуку гістидину, описану вище);

від 0,75 до 2,75 % мас. розпушувача;

від 0,1 до 0,7 % мас. гліданту і

від 2,0 до 4,0 % мас. мастильної речовини.

60 Цю таблетку переважно виготовляють шляхом змішування і вологого гранулювання компонентів внутрішньої фази з подальшим змішуванням компонентів зовнішньої фази із

подальшим пресуванням.

Особливо переважний склад згідно з переважними варіантами здійснення, описаними вище, характеризується наявністю наступних конкретних компонентів:

- повідон як зв'язувальна речовина;
- 5 лаурилсульфат натрію як поверхнево-активна речовина;
- кросповідон як розпушувач;
- ізомальт або маніт як розріджувач, відмінний від гістидину;
- колоїдний діоксид кремнію як глідант і
- стеарат магнію як мастильна речовина.

- 10 Застосування цих особливо переважних конкретних компонентів з особливо переважними їх відносними кількостями дає наступний особливо переважний склад:

Внутрішня фаза:

- від 48 до 52 % мас. Афабіцину Оламіну;
- від 17 до 21 % мас. гістидину;
- 15 від 4,75 до 6,75 % мас. повідону;
- від 4,0 до 6,0 % мас. лаурилсульфату натрію і
- від 1,6 до 3,6 % мас. кросповідону;

і зовнішня фаза:

- від 10,5 до 14,5 % мас. ізомальту і/або маніту;
- 20 від 0,75 до 2,75 % мас. кросповідону;
- від 0,1 до 0,7 % мас. колоїдного діоксиду кремнію і
- від 2,0 до 4,0 % мас. стеарату магнію.

- 25 Цю таблетку переважно виготовляють шляхом змішування і вологого гранулювання компонентів внутрішньої фази з подальшим змішуванням компонентів зовнішньої фази з подальшим пресуванням.

Особливо переважний варіант здійснення характеризується наступним складом і кількостями (вказівки в мг/таблетку):

Внутрішня фаза:

- Афабіцин Оламін: 300,41 (відповідає 240,00 мг Афабіцину)
- 30 Повідон: 34,65
- L-Гістидин: 112,65
- Лаурилсульфат натрію: 30,00
- Кросповідон: 15,75

Зовнішня фаза:

- 35 Ізомальт: 75,63
- Кросповідон: 10,51
- Колоїдний діоксид кремнію: 2,40
- Стеарат магнію: 18,00

- 40 Інший особливо переважний варіант здійснення характеризується наступним складом і кількостями (вказівки в мг/таблетку):

Внутрішня фаза:

- Афабіцин Оламін: 300,41 (відповідає 240,00 мг Афабіцину)
- Повідон: 34,65
- L-Гістидин: 112,65
- 45 Лаурилсульфат натрію: 30,00
- Кросповідон: 15,75

Зовнішня фаза:

- Маніт: 75,63
- Кросповідон: 10,51
- 50 Колоїдний діоксид кремнію: 2,40
- Стеарат магнію: 18,00

Вищезазначені конкретні переважні варіанти здійснення характеризують фармацевтичні композиції у формі таблеток. Ці таблетки можна використовувати у формі без покриття, як описано вище, або вони можуть бути додатково покриті, наприклад, для поліпшення їхньої хімічної стабільності або їхнього естетичного вигляду. Наприклад, таблетки можуть бути покриті 2-9 частинами за масою відносно таблетки без покриття, яка становить 100 частин за масою композиції з покриттям, що містить полівініловий спирт в поєднанні з другим плівкоутворювальним агентом, барвник і/або пігмент, а також агент, який перешкоджає злипанню, і пластифікатор.

- 60 Звичайно, такі особливо переважні варіанти здійснення можуть додатково виконувати

додаткові ознаки, описані як переважні в іншому місці цього опису або описані в прикладеній формулі винаходи.

Приклади

Приклади з 1 по 8 і порівняльні приклади з 1 по 11

- 5 Таблетки з внутрішньою фазою і зовнішньою фазою виготовляють шляхом вологого гранулювання з використанням речовин і способів, вказаних у таблицях 1, 2, 3 і 4 нижче.

Таблиця 1

Компоненти	Приклад 1 (мг/ таблетка)	Приклад 2 (мг/ таблетка)	Приклад 3 (мг/ таблетка)	Приклад 4 (мг/ таблетка)	Порівняльний Приклад 1 (мг/таблетка)	Функція
Внутрішня фаза						
Афабіцин БЕС ⁽¹⁾	40,00 (50,07) ⁽¹⁾	20,00 (25,03) ⁽¹⁾	40,00 (50,07) ⁽¹⁾	40,00 (50,07) ⁽¹⁾	40,00 (50,07) ⁽¹⁾	Активний інгредієнт
Повідон	5,78	2,89	5,78	5,78	5,78	Зв'язувальна речовина
L-Петидин	18,78	9,39	18,78	18,78		Сполука гістидину
Лаурилсуль- фат натрію	5,00	/	5,00	5,00	5,00	Поверхнево- активна речовина
Кросповідон	2,62	1,31	2,62	2,62	2,62	Розпушувач
Зовнішня фаза						
Ізомальт	12,60	5,82	/		31,38	Розріджувач
Маніт	/		/	12,60	/	
Кросповідон	1,75	0,88	1,75	1,75	1,75	Розпушувач
Колоїдний діоксид кремнію	0,40	0,20	0,40	0,40	0,4	Глідант
Стеарат магнію	3,00	1,5	3,00	3,00	3,00	Мастильна речовина
Загальна маса (мг)	100,00	47,50	87,40	100,00	100,00	

⁽¹⁾ Співвідношення вільна кислота/БЕС сіль=0,7989; загальна маса сполуки вільної кислоти/БЕС солі=50,07 (25,03 в Прикладі 2)

Таблиця 2

Компоненти	Порівняльний Приклад 2 (мг/таблетка)	Порівняльний Приклад 3 (мг/таблетка)	Порівняльний Приклад 4 (мг/таблетка)	Функція
Внутрішня фаза				
Афабіцин БЕС ⁽¹⁾	40,00 (50,07) ⁽¹⁾	40,00 (50,07) ⁽¹⁾	40,00 (50,07) ⁽¹⁾	Активний інгредієнт
Повідон	5,78	5,78	5,78	Зв'язувальна речовина
Одноосновний фосфат натрію	0,07	/	/	Буфер
Двоосновний фосфат натрію	0,03	/A	/	Буфер
L-Гістидин			/	Сполука гістидину
Триосновний фосфат кальцію	/	18,78	/	Буфер/Розріджувач
Бікарбонат натрію	/		18,78	Буфер/Розріджувач
Маніт	18,73	/	/	Розріджувач
Лаурилсуль- фат натрію	4,99	5,00	5,00	Поверхнево-активна речовина

Таблиця 2

Компоненти	Порівняльний Приклад 2 (мг/таблетка)	Порівняльний Приклад 3 (мг/таблетка)	Порівняльний Приклад 4 (мг/таблетка)	Функція
Кросповідон	2,62	2,62	2,62	Розпушувач
Зовнішня фаза				
Ізомальт	12,58	12,60	12,60	Розріджувач
Кросповідон	1,75	1,75	1,75	Розпушувач
Колоїдний діоксид кремнію	0,40	0,40	0,40	Глідант
Стеарат магнію	2,99	3,00	3,00	Мастильна речовина
Загальна маса (мг)	100,00	100,00	100,00	

(1) Співвідношення вільна кислота/БЕС сіль=0,7989; загальна маса сполуки вільної кислоти/БЕС солі=50,07

Таблиця 3

Компоненти	Порівняльний Приклад 5 (мг/таблетка)	Порівняльний Приклад 6 (мг/таблетка)	Порівняльний Приклад 7 (мг/таблетка)	Порівняльний Приклад 8 (мг/таблетка)	Порівняльний Приклад 9 (мг/таблетка)	Порівняльний Приклад 10 (мг/таблетка)	Порівняльний Приклад 11 (мг/таблетка)	Функція
Внутрішня фаза								
Афабіцин	40,00 (50,07) ⁽¹⁾	40,00 (50,07) ⁽¹⁾	40,00 (50,07) ⁽¹⁾	40,00 (50,07) ⁽¹⁾	40,00 (50,07) ⁽¹⁾	40,00 (50,07) ⁽¹⁾	40,00 (50,07) ⁽¹⁾	Активний інгредієнт
Повідон	5,78	5,78	5,78	5,78	5,78	5,78	5,78	
L-гістидин	/	/	/	/	/	/	/	Сполука гістидину
Гліцин	18,78	/	/	/	/	/	/	Альтернатива гістидину
L-аргінін	/	18,78	/	/	/	/	/	Альтернатива сполуці гістидину
Імідазол	/	/	18,78	/	/	/	/	Альтернатива сполуці гістидину
L-аланін	/	/	/	8,13	/	/	/	Альтернатива сполуці гістидину
L-триптофан	/	/	/	10,65	/	/	/	Альтернатива сполуці гістидину
L-тирозин	/	/	/	/	18,78	/	/	Альтернатива сполуці гістидину
L-пролін	/	/	/	/		18,78		Альтернатива сполуці гістидину
Бензойна кислота	/	/	/	/		/	18,78	Альтернатива сполуці гістидину
Лаурил-сульфат натрію	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	Поверхнево-активна речовина
Кроспові-	2,62	2,62	2,62	2,62	2,62	2,62	2,62	Розпушувач

Таблиця 3

Компоненти	Порівняльний Приклад 5 (мг/ таблетка)	Порівняльний Приклад 6 (мг/ таблетка)	Порівняльний Приклад 7 (мг/ таблетка)	Порівняльний Приклад 8 (мг/ таблетка)	Порівняльний Приклад 9 (мг/ таблетка)	Порівняльний Приклад 10 (мг/ таблетка)	Порівняльний Приклад 11 (мг/ таблетка)	Функція
дон								
Зовнішня фаза								
Ізомальт	12,60	12,60	12,60	12,60	12,60	12,60	12,60	Розріджувач
Кросповідон	1,75	1,75	1,75	1,75	1,75	1,75	1,75	Розпушувач
Колоїдний діоксид кремнію	0,40	0,40	0,40	0,40	0,40	0,40	0,40	Глідант
Стеарат магнію	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	Мастильна речовина
Загальна маса	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	

(1) Співвідношення вільна кислота/БЕС сіль=0,7989; загальна маса сполуки вільної кислоти/БЕС солі=50,07

Таблиця 4

Компоненти	Приклад 5 (мг/ таблетка)	Приклад 6 (мг/таблетка)	Приклад 7 (мг/таблетка)	Приклад 8 (мг/таблетка)	Функція
Внутрішня фаза					
Афабіцин БЕС ⁽¹⁾	40,00 (50,07) ⁽¹⁾	40,00 (50,07) ⁽¹⁾	40,00 (50,07) ⁽¹⁾	40,00 (50,07) ⁽¹⁾	Активний інгредієнт
Повідон	5,78	5,78	5,78	5,78	Зв'язувальна речовина
L-Гістидин	9,59	12,78	15,98	63,93	Сполука гістидину
Лаурилсульфат натрію	5,00	5,00	5,00	5,00	Поверхнево-активна речовина
Кросповідон	2,62	2,62	2,62	2,62	Розпушувач
Зовнішня фаза					
Ізомальт	12,60	12,60	12,60	12,60	Розріджувач
Кросповідон	1,75	1,75	1,75	1,75	Розпушувач
Колоїдний діоксид кремнію	0,40	0,40	0,40	0,40	Глідант
Стеарат магнію	3,00	3,00	3,00	3,00	Мастильна речовина
Загальна маса (мг)	90,81	94,00	97,20	145,15	

(1) Співвідношення вільна кислота/БЕС сіль=0,7989; загальна маса сполуки вільної кислоти/БЕС солі=50,07 (25,03 в Прикладі 2)

- 5 Характеристики розчинення вищезгаданих фармацевтичних композицій визначають в експерименті in vitro з використанням імітації шлункового соку натщесерце (FaSSGF) протягом 60 хвилин. Цей селективний метод найкраще підходить для тестування композицій, які містять до 40 мг Афабіцину, через обмежену розчинність активного фармацевтичного інгредієнта. Отже, навіть якщо є намір розробити фармацевтичну композицію, яка містить більшу кількість Афабіцину, рекомендується пропорційно зменшити кількість всіх компонентів (так, щоб відносні кількості залишалися незмінними, і щоб вміст Афабіцину не перевищував 40 мг), випробувати цю фармацевтичну композицію і потім екстраполювати отримані результати випробувань на фармацевтичну композицію, яка цікавить.
- 10

Тест на розчинення проводили в приладі типу "обертовий кошик" 1 при наступних умовах:

Температура: 37,0 °C±0,5 °C

Швидкість обертання: 100 об./хв. протягом 45 хв., потім 15 хв. при 250 об./хв.

Середовище для розчинення і об'єм: 1000 мл FaSSGF.

Кількість випробовуваних одиниць: 3 або 6

- 5 Результати цього експерименту показані на фігурах 1, 2, 3 і 4. На фігурах 1 і 2 показані характеристики розчинення до зберігання зразків у стресових умовах. На фігурах 2 і 3 показані характеристики розчинення після зберігання у стресових умовах для тих зразків, які показали задовільне розчинення до зберігання. Ці результати підтверджують невелику відмінність профілю розчинення *in vitro* між вісьмома композиціями за цим винаходом: приклади з 1 по 8
- 10 показали швидке розчинення з плином часу (спочатку і після стресових умов протягом 15 днів при 40 °C/BV 75 %). Ці результати оцінюються як задовільні. Навпаки, на Фігурі 2 показане повільне початкове розчинення для порівняльних прикладів 3, 6 і 11, але відносно швидке початкове розчинення для інших порівняльних прикладів 1, 2, 4, 5, 7, 8, 9 і 10. Однак всі порівняльні приклади 1, 2, 4, 5, 7, 8, 9 і 10 показали повільне розчинення після зберігання у
- 15 стресових умовах, як показано на фіг. 4. Ці характеристики повільного розчинення оцінювали як незадовільні.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

- 20 1. Тверда фармацевтична композиція у формі стандартної дози, яка містить Афабіцин або його фармацевтично прийнятну сіль і один або декілька фармацевтично прийнятних ексципієнтів, яка **відрізняється** тим, що композиція містить сполуку гістидину.
2. Тверда фармацевтична композиція за п. 1, яка містить Афабіцин або його фармацевтично прийнятну сіль в кількості від 20 до 480 мг.
- 25 3. Тверда фармацевтична композиція за п. 1 або 2, яка містить гістидин.
4. Тверда фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 1-3, яка знаходиться у формі таблетки, причому таблетка переважно містить внутрішню фазу і зовнішню фазу, причому Афабіцин або його фармацевтично прийнятна сіль переважно міститься тільки у внутрішній фазі.
5. Тверда фармацевтична композиція за п. 4, яка містить сполуку гістидину тільки у внутрішній
- 30 фазі.
6. Тверда фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 1-5, яка містить зв'язувальну речовину, вибрану з групи, яка складається з повідону, коповідону, полоксамеру, поліетиленгліколю, алюмосилікату магнію, желатину, гуміарабіку, декстрину, декстратів, декстрози, полідекстрози, гуарової камеді, гідрогенізованої рослинної олії, рідкої глюкози, воску, мальтози, сахарози, лактози, воску і їхніх сумішей.
- 35 7. Тверда фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 1-6, яка містить розріджувач, вибраний з групи, яка складається з маніту, ізомальту, лактози, фосфату кальцію, карбонату кальцію, сульфату кальцію, сахарози, фруктози, мальтози, ксиліту, мальтиту, лактиту, трегалози, силікату алюмінію, циклодекстрину, декстрози, полідекстрози, глюкози, декстрину, декстратів,
- 40 карбонату магнію і їхніх сумішей.
8. Тверда фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 1-7, яка містить поверхнево-активну речовину, вибрану з групи, яка складається з лаурилсульфату натрію, полоксамерів, докузату натрію, дезоксихолату натрію, складних ефірів сорбітану, складних ефірів сахарози і жирної кислоти, тилоксаполу, лецитину і полісорбату, і їхніх сумішей.
- 45 9. Тверда фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 1-8, яка містить розпушувач, вибраний з групи, яка складається з кросповідону, алюмосилікату магнію, колоїдного діоксиду кремнію, гуарової смоли і їхніх сумішей.
10. Тверда фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 1-3 і 6-9, яка знаходиться у формі капсули, яка містить Афабіцин або його фармацевтично прийнятну сіль і один або декілька
- 50 фармацевтично прийнятних ексципієнтів у формі порошку або гранулята.
11. Спосіб виготовлення твердої композиції за будь-яким із пп. 1-9, який включає наступні стадії у вказаному порядку:
- (i) сухе змішування деяких або всіх компонентів композиції;
- (ii) гранулювання отриманої суміші з отриманням гранулята;
- 55 (iii) додавання будь-яких компонентів композиції, які залишилися, до гранулята;
- (iv) пресування отриманої суміші з отриманням пресованої таблетки; і
- (v) необов'язкове нанесення покриття на отриману пресовану таблетку.
12. Спосіб за п. 11, в якому стадію гранулювання проводять шляхом вологого гранулювання або сухого гранулювання.
- 60 13. Спосіб за п. 11 або 12, в якому виконується щонайменше одна з наступних умов:

(a) присутній розріджувач, і частина розріджувача домішуються до гранулята, отриманого зі стадії (ii);

(b) присутній розпушувач, і частина розпушувача домішуються до гранулята зі стадії (ii);

(c) присутній глідант, і частина або увесь глідант домішуються до гранулята зі стадії (ii); i/або

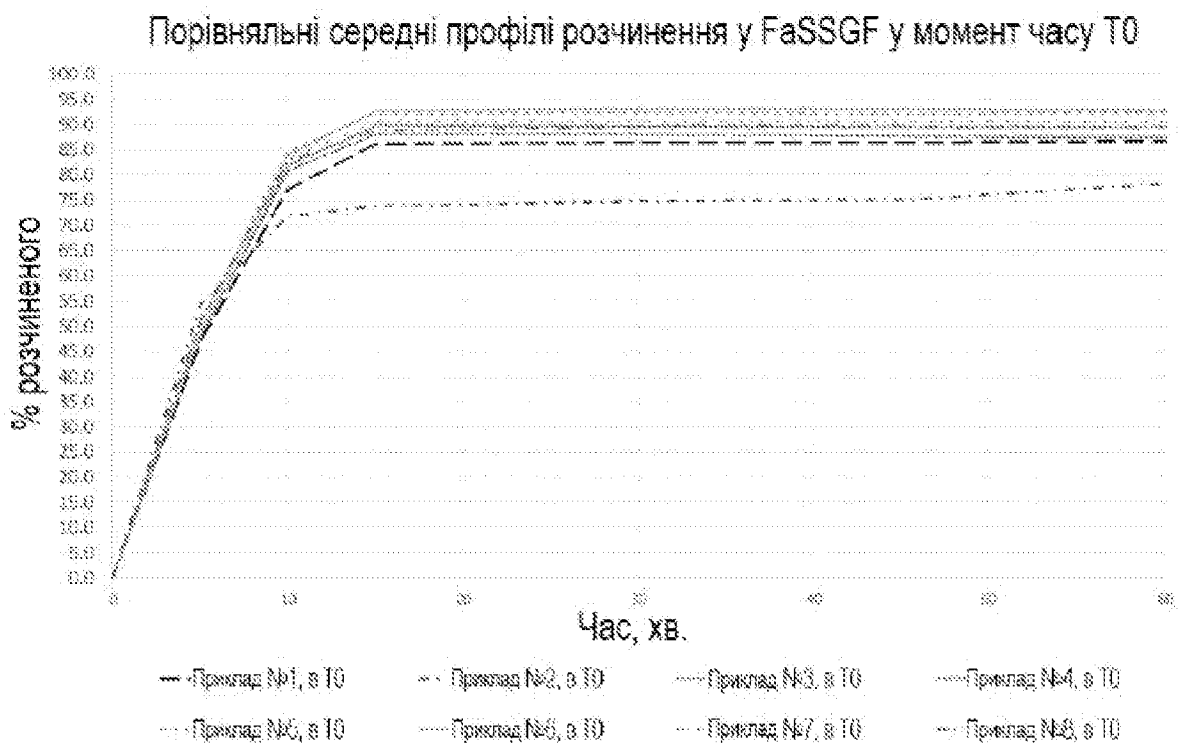
5 (d) присутня мастильна речовина, і частина або вся мастильна речовина домішуються до гранулята зі стадії (ii).

14. Тверда фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 1-10 для застосування у способі лікування бактеріальних інфекцій у ссавця.

10 15. Тверда фармацевтична композиція для застосування за п. 14, де ссавець являє собою людину.

16. Тверда фармацевтична композиція для застосування за п. 14 або 15, де бактеріальна інфекція викликана бактеріями виду *S. aureus*, такими інфекціями є, наприклад, гостра бактеріальна інфекція шкіри і шкірних структур (ABSSI) або бактеріальні інфекції, пов'язані з синдромом діабетичної стопи.

15



Фіг. 1

Порівняльні середні профілі розчинення у FaSSGF у момент часу T0

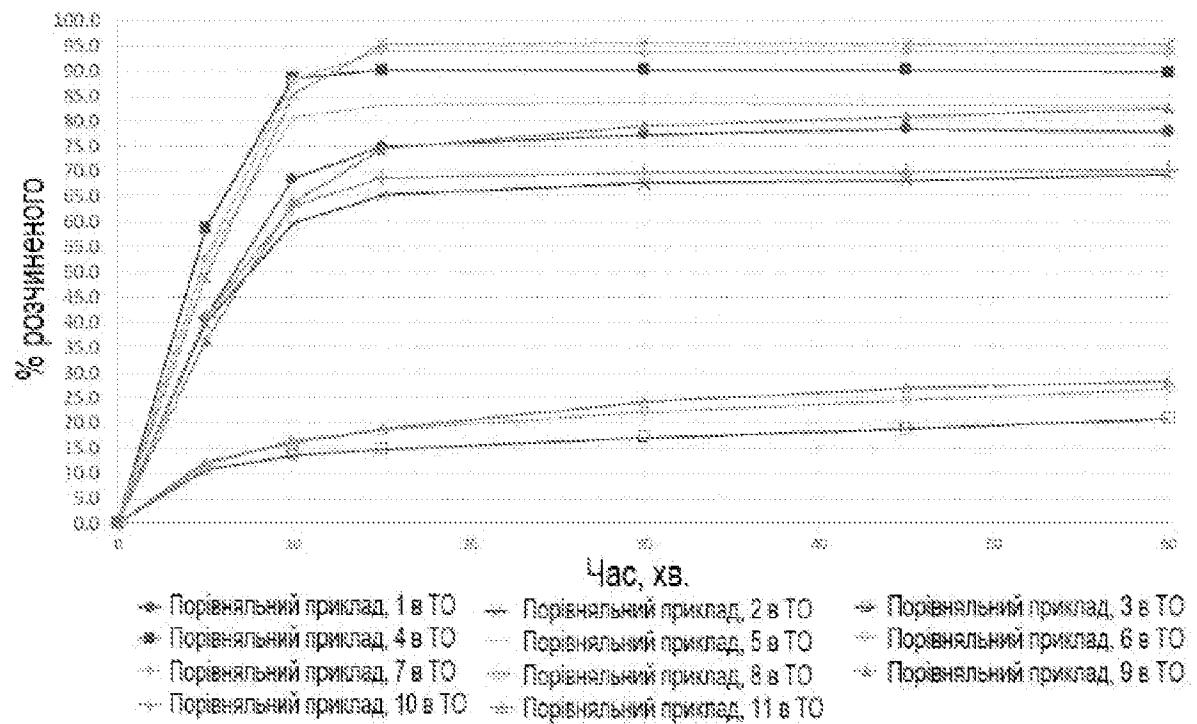


Fig. 2

Порівняльні середні профілі розчинення у FaSSGF через 15 днів при 40 °C/BB 75% у відкритій пляшці

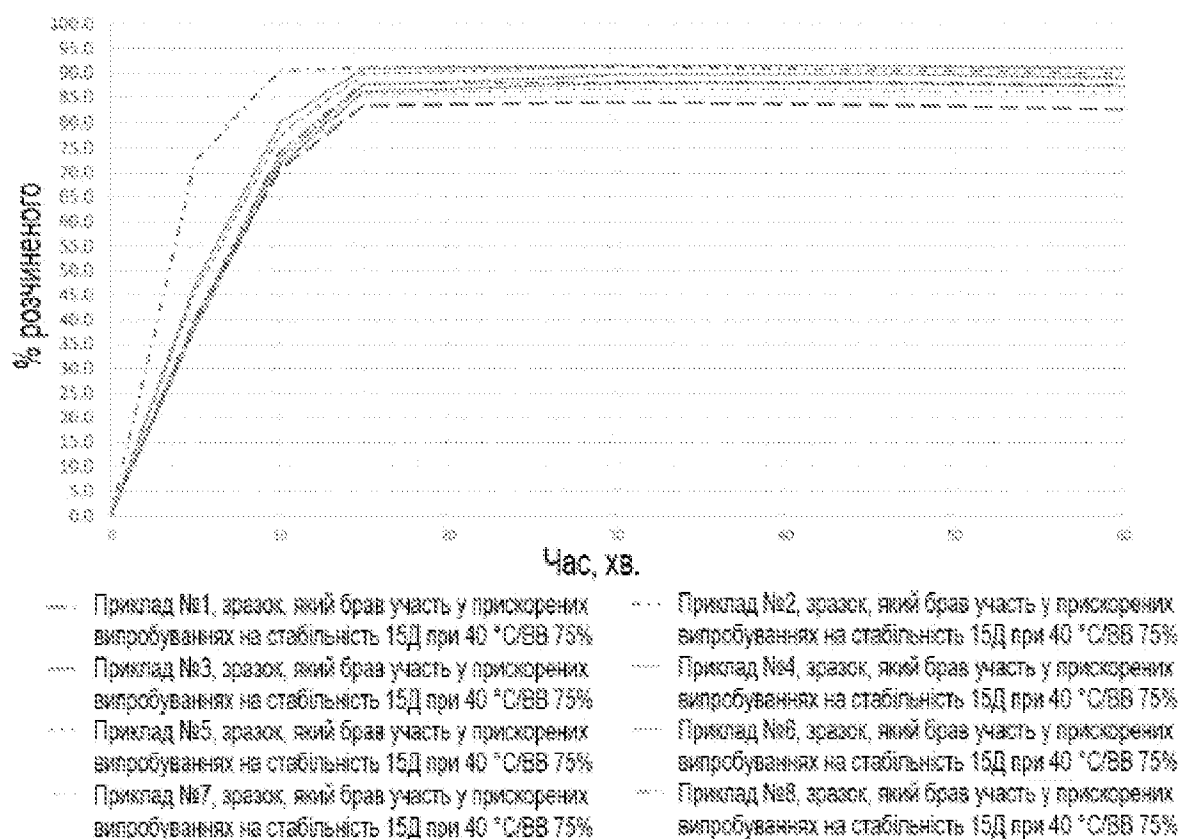
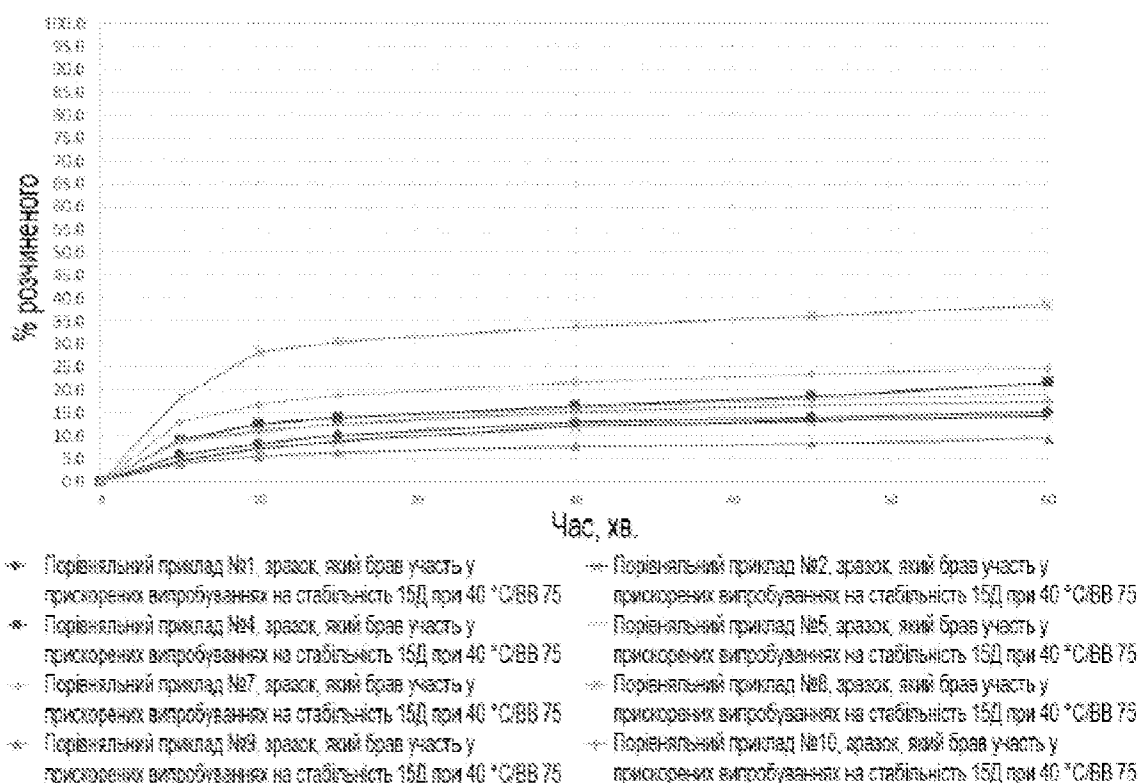


Fig. 3

Порівняльні середні профілі розчинення у FaSSGF через 15 днів при 40 °C/BB 75% у відкритій пляшці



Фіг. 4