

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202290150** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.04.28

(22) Дата подачи заявки
2020.07.15

(51) Int. Cl. *A61K 9/16* (2006.01)
A61K 31/5365 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/5517 (2006.01)

(54) КОМПОЗИЦИИ ПРЕТОМАНИДА

(31) 62/876,257

(32) 2019.07.19

(33) US

(86) PCT/US2020/042082

(87) WO 2021/016012 2021.01.28

(71) Заявитель:
**ЗЕ ГЛОБАЛ ЭЛЛАЙЕНС ФО ТБ
ДРАГ ДЕВЕЛОПМЕНТ, ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:
**Голд Томас Брэд (US), Леонард Грэм
Стэнли (GB), Танеджа Раджниш (US)**

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) Описана фармацевтическая композиция для перорального введения, включающая гранулят, включающий фармацевтически эффективное количество претоманида или его фармацевтически приемлемого сольвата. Такой гранулят может иметь насыпную плотность в диапазоне от примерно 0,3 до 0,8 г/мл и/или такое распределение частиц по размерам, что не более примерно 30 мас.% гранулята удерживается на сите ASTM #60 (250 мкм). В частности, может быть предложена такая композиция, чтобы по меньшей мере 40 мас.% претоманида (например, по меньшей мере 60 мас.%) растворялось в течение 20 мин, как измерено в устройстве USP-II при 37±2°C в 0,5% гексадецилтриметиламмония бромиде (HDTMA) в 0,1 н. HCl.

A1

202290150

202290150

A1

КОМПОЗИЦИИ ПРЕТОМАНИДА

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет согласно предварительной заявке на патент США № 62/876257, поданной 19 июля 2019 года, описание которой полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0002] Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим претоманид или его фармацевтически приемлемый сольват.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0003] Бактерии *Mycobacterium tuberculosis* являются возбудителями инфекционного туберкулеза (ТБ), который является одной из основных причин смерти во всем мире. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2017 году, по оценкам, туберкулезом заболело 10 миллионов человек, из которых 1,6 миллиона умерли от этой болезни.

[0004] Отсутствие надлежащего лечения туберкулеза вызвало глобальную устойчивость *Mycobacterium tuberculosis* к лекарственным средствам и, таким образом, типичные препараты первой линии, такие как изониазид и рифампин, стали неэффективными. По данным ВОЗ, это по-прежнему представляет собой кризис в области общественного здравоохранения и угрозу для безопасности системы здравоохранения, при этом ежегодно регистрируется примерно полмиллиона новых случаев туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. Варианты лечения второй линии ограничены и требуют обширной химиотерапии (до 2 лет лечения) дорогими и токсичными лекарственными препаратами. Кроме того, многие режимы перорального лечения, доступные для лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью, являются сложными и длительными, обычно требующими комбинации по меньшей мере 5 лекарственных средств, вводимых в течение 18 месяцев или более.

[0005] Претоманид, также известный как РА-824, является антимикобактериальным агентом нитромидазооксазина, который в последнее время изучался в клинических испытаниях отдельно и в комбинации с другими противотуберкулезными лекарственными средствами. Претоманид обладает многими привлекательными

характеристиками для применения в противотуберкулезной терапии, включая новый механизм действия, активность *in vitro* в отношении всех протестированных клинических изолятов, устойчивых к лекарственным средствам, и активность в качестве сильного бактерицидного и стерилизующего агента у мышей. Однако претоманид представляет собой малорастворимое соединение класса II/IV согласно биофармацевтической системе классификации (BCS). Известно, что эти классы соединений демонстрируют проблемные характеристики для эффективной пероральной доставки, включая низкую растворимость в воде, плохую проницаемость и плохую абсорбцию. Таким образом, приготовление и разработка фармацевтических композиций, включая эти лекарственные средства в лекарственных формах, например, дозах с немедленным высвобождением, является очень сложным, непредсказуемым и может быть осуществлено методом проб и ошибок.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

[0006] Задачей некоторых вариантов реализации настоящего изобретения является обеспечение фармацевтической композиции для перорального введения, содержащей гранулят, содержащий фармацевтически эффективное количество претоманида или фармацевтически приемлемого сольвата. Различные аспекты настоящего изобретения могут быть дополнительно охарактеризованы одним или более из следующих пунктов:

[0007] Пункт 1: Фармацевтическая композиция для перорального введения, содержащая гранулят, содержащий фармацевтически эффективное количество претоманида или его фармацевтически приемлемого сольвата, при этом гранулят имеет насыпную плотность в диапазоне от примерно 0,3 до 0,8 г/мл, при этом гранулят имеет такое распределение частиц по размерам, что не более примерно 30% масс. гранулята удерживается на сите ASTM #60 (250 мкм), и при этом по меньшей мере 40% масс. претоманида (например, по меньшей мере 60% масс.) растворяется в течение 20 минут, как измерено в устройстве USP-II при $37 \pm 2^\circ\text{C}$ в 0,5% гексадецилтриметиламмония бромиде (HDTMA) в 0,1 н. HCl.

[0008] Пункт 2: Фармацевтическая композиция по п. 1, отличающаяся тем, что насыпная плотность находится в диапазоне от примерно 0,47 до примерно 0,53 г/мл.

[0009] Пункт 3: Фармацевтическая композиция по п. 1 или 2, отличающаяся тем, что распределение частиц по размерам является таким, что от примерно 5% масс. до примерно 30% масс. гранулята удерживается на сите ASTM #60 (250 мкм).

[0010] Пункт 4: Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-3, отличающаяся тем, что распределение частиц по размерам является таким, что по меньшей мере 80% масс. гранулята удерживается на сите ASTM #200 (75 мкм).

[0011] Пункт 5: Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-4, отличающаяся тем, что указанная композиция имеет время распадаемости менее 10 минут.

[0012] Пункт 6: Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-5, отличающаяся тем, что по меньшей мере 60% масс. претоманида растворяется в течение 10 минут в 0,5% HDTMA в 0,1 н. HCl.

[0013] Пункт 7: Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-6, отличающаяся тем, что по меньшей мере 75% масс. претоманида растворяется в течение 40 минут в 0,5% HDTMA в 0,1 н. HCl.

[0014] Пункт 8: Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-7, отличающаяся тем, что указанная композиция имеет время распадаемости менее или равное 5 минутам.

[0015] Пункт 9: Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-8, отличающаяся тем, что претоманид содержит по меньшей мере 10% масс. (например, от 10% масс. до 50% масс. или от 10% масс. до 30% масс.) фармацевтической композиции.

[0016] Пункт 10: Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-9, содержащая гранулят и одно или более фармацевтически приемлемых внегранулярных вспомогательных веществ, причем гранулят содержит претоманид и одно или более фармацевтически приемлемых внутригранулярных вспомогательных веществ.

[0017] Пункт 11: Фармацевтическая композиция по п. 10, отличающаяся тем, что каждое вспомогательное вещество независимо выбрано из группы, состоящей из разбавителя, разрыхлителя, связующего вещества, поверхностно-активного вещества, скользящего вещества и смазывающего вещества.

[0018] Пункт 12: Фармацевтическая композиция по п. 10 или 11, отличающаяся тем, что указанное одно или более внутригранулярных вспомогательных веществ содержат разбавитель, разрыхлитель, связующее вещество и поверхностно-активное вещество.

[0019] Пункт 13: Композиция по п. 11 или 12, отличающаяся тем, что каждый разбавитель выбран из группы, состоящей из сахараида, дисахарида, сахарного спирта, полисахарида и производного полисахарида.

[0020] Пункт 14: Композиция по любому из пп. 11-13, отличающаяся тем, что каждый разбавитель представляет собой дисахарид или полисахарид.

[0021] Пункт 15: Композиция по любому из пп. 11-14, отличающаяся тем, что разбавитель содержит моногидрат лактозы (например, высушенный распылением моногидрат лактозы) и микрокристаллическую целлюлозу.

[0022] Пункт 16: Композиция по любому из пп. 11-15, отличающаяся тем, что связующее вещество включает полимерное связующее вещество.

[0023] Пункт 17: Композиция по любому из пп. 11-16, отличающаяся тем, что указанное связующее вещество включает поливинилпирролидон.

[0024] Пункт 18: Композиция по любому из пп. 11-17, отличающаяся тем, что поверхностно-активное вещество содержит лаурилсульфат натрия, лаурилсульфат аммония, докузат натрия, динонилсульфосукцинат аммония, диамилсульфосукцинат натрия, дикаприлсульфосукцинат натрия, дигептилсульфосукцинат натрия, дигексилсульфосукцинат натрия, диизобутилсульфосукцинат натрия, дитридецилсульфосукцинат натрия, додецилбензолсульфонат натрия или их смесь.

[0025] Пункт 19: Композиция по любому из пп. 11-17, отличающаяся тем, что поверхностно-активное вещество содержит алкилфенол, глицерид жирной кислоты, сложный эфир сорбита, этоксилированную жирную кислоту, этоксилированный жирный спирт, этоксилированный алкилфенол, этоксилированное гидрогенизированное растительное масло, этоксилированный сложный эфир сорбита, этоксилированные амиды жирных кислот или их смесь.

[0026] Пункт 20: Композиция по любому из пп. 11-19, отличающаяся тем, что поверхностно-активное вещество включает лаурилсульфат натрия.

[0027] Пункт 21: Композиция по любому из пп. 11-20, отличающаяся тем, что разрыхлитель содержит низкозамещенную гидроксипропилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу натрия, кроскармеллозу натрия, кросповидон и натрий крахмалгликолят, или их смесь.

[0028] Пункт 22: Композиция по любому из пп. 11-21, отличающаяся тем, что разрыхлитель включает натрий крахмалгликолят.

[0029] Пункт 23: Композиция по п. 10 или 11, отличающаяся тем, что внегранулярные вспомогательные вещества содержат смазывающее вещество, разрыхлитель и скользящее вещество.

[0030] Пункт 24: Композиция по п. 11 или 23, отличающаяся тем, что смазывающее вещество содержит лауриновую кислоту, миристиновую кислоту, пальмитиновую кислоту, стеариновую кислоту или ее фармацевтически приемлемые соли или сложные

эффиры, такие как стеарат магния, стеарат кальция, стеарилфумарат натрия или стеарат цинка или их смесь.

[0031] Пункт 25: Композиция по любому из пп. 11, 23 или 24, отличающаяся тем, что смазывающее вещество включает стеарат магния.

[0032] Пункт 26: Композиция по любому из пп. 23-25, отличающаяся тем, что разрыхлитель содержит низкозамещенную гидроксипропилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу натрия, кроскармеллозу натрия, кросповидон и натрий крахмалгликолят, или их смесь.

[0033] Пункт 27: Композиция по любому из пп. 23-26, отличающаяся тем, что разрыхлитель включает натрий крахмалгликолят.

[0034] Пункт 28: Композиция по любому из пп. 11 и 23-27, отличающаяся тем, что указанное скользящее вещество включает тальк, фосфат кальция, силикат кальция, силикат магния, трисиликат магния, диоксид кремния, коллоидный диоксид кремния, алюмосиликат магния или их смесь.

[0035] Пункт 29: Композиция по любому из пп. 11 и 23-28, отличающаяся тем, что скользящий агент включает коллоидный диоксид кремния.

[0036] Пункт 30: Фармацевтическая композиция по любому из пп. 11-29, отличающаяся тем, что композиция содержит: от 10% масс. до 30% масс. % претоманида, от 60% масс. до 85% масс. разбавителя, от 1% масс. до 10% масс. разрыхлителя, от 0,1% масс. до 1% масс. поверхностно-активного вещества, от 1% масс. до 5% масс. связующего вещества, от 0,1% масс. до 1% масс. скользящего вещества и от 0,1% масс. до 3% масс. смазывающего вещества.

[0037] Пункт 31: Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-30, отличающаяся тем, что указанная композиция содержит от 50 мг до 250 мг претоманида.

[0038] Пункт 32: Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-31, отличающаяся тем, что указанная композиция содержит 200 мг претоманида.

[0039] Пункт 33: Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-32, отличающаяся тем, что указанная композиция содержит 100 мг претоманида.

[0040] Пункт 34: Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-33, отличающаяся тем, что указанная композиция имеет форму таблетки.

[0041] Пункт 35: Фармацевтическая композиция по п. 34, отличающаяся тем, что таблетка имеет твердость в диапазоне от 7 до 13 Кр.

[0042] Пункт 36: Способ лечения туберкулеза, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, фармацевтической композиции по любому из пп. 1-35.

[0043] Пункт 37: Способ по п. 36, дополнительно включающий совместное введение пациенту одной или более отдельных лекарственных форм, содержащих терапевтически эффективные количества дополнительных активных фармацевтических ингредиентов (АФИ), выбранных из группы, состоящей из бедаквилина, моксифлоксацина, линезолида, пиразинамида и фармацевтически приемлемых солей или их сольватов.

[0044] Пункт 38: Способ по п. 37, включающий совместное введение пациенту одной или более таблеток бедаквилина фумарата для перорального введения и одной или более таблеток линезолида для перорального введения.

[0045] Пункт 39: Способ по п. 38, включающий совместное введение пациенту одной или более таблеток бедаквилина фумарата для перорального введения, одной или более таблеток моксифлоксацина гидрохлорида для перорального введения и одной или более таблеток пиразинамида для перорального введения.

[0046] Пункт 40: Способ по любому из пп. 36-39, отличающийся тем, что туберкулез представляет собой лекарственно-чувствительный туберкулез (DS-TB).

[0047] Пункт 41: Способ по любому из пп. 36-39, отличающийся тем, что туберкулез представляет собой туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ).

[0048] Пункт 42: Способ по любому из пп. 36-39, отличающийся тем, что туберкулез представляет собой туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью (XDR-TB).

[0049] Пункт 43: Способ получения фармацевтической композиции для перорального введения, включающий: получение гранулята, содержащего фармацевтически эффективное количество претоманида и одного или более фармацевтически приемлемых внутригранулярных вспомогательных веществ, и объединение гранулята с одним или более фармацевтически приемлемыми внегранулярными вспомогательными веществами для получения смеси.

[0050] Пункт 44: Способ по пункту 43, дополнительно включающий прессование по меньшей мере части смеси для получения твердой дозы.

[0051] Пункт 45: Способ по п. 43 или 44, отличающийся тем, что указанный гранулят получают путем смешивания смеси претоманида и одного или более фармацевтически приемлемых внутригранулярных вспомогательных веществ и последующего гранулирования указанной смеси.

[0052] Пункт 46: Способ по любому из пп. 43-45, отличающийся тем, что гранулирование смеси включает способ влажного гранулирования.

[0053] Пункт 47: Способ по любому из пп. 43-45, отличающийся тем, что гранулирование смеси включает способ сухого гранулирования.

[0054] Пункт 48: Способ по любому из пп. 43-45, отличающийся тем, что гранулирование смеси включает способ гранулирования расплава.

[0055] Пункт 49: Способ по любому из пп. 43-48, отличающийся тем, что каждое вспомогательное вещество независимо выбрано из группы, состоящей из разбавителя, разрыхлителя, связующего вещества, поверхностно-активного вещества, скользящего вещества и смазывающего вещества.

[0056] Пункт 50: Способ по любому из пп. 43-49, отличающийся тем, что указанные одно или более внутригранулярных вспомогательных веществ включают разбавитель, разрыхлитель, связующее вещество и поверхностно-активное вещество.

[0057] Пункт 51: Способ по любому из пп. 43-50, отличающийся тем, что указанные одно или более внегранулярных вспомогательных веществ содержат смазывающее вещество, разрыхлитель и скользящее вещество.

[0058] Пункт 52: Способ по любому из пп. 45-51, отличающийся тем, что смешивание смеси претоманида и одного или более фармацевтически приемлемых внутригранулярных вспомогательных веществ включает сухое смешивание претоманида и одного или более внутригранулярных вспомогательных веществ с образованием сухой смеси и добавление к сухой смеси связующего раствора.

[0059] Пункт 53: Способ по п. 52, отличающийся тем, что связующий раствор содержит связующее вещество, поверхностно-активное вещество и растворитель.

[0060] Пункт 54: Способ по любому из пп. 43-53, отличающийся тем, что указанный гранулят имеет насыпную плотность в диапазоне от примерно 0,3 до 0,8 г/мл.

[0061] Пункт 55: Способ по любому из пп. 43-54, отличающийся тем, что гранулят имеет такое распределение частиц по размерам, что не более чем примерно 30% масс. гранулята удерживается на сите ASTM #60 (250 мкм).

[0062] Пункт 56: Способ по любому из пп. 43-55, отличающийся тем, что распределение частиц гранулята по размерам является таким, что от примерно 5% масс. до примерно 30% масс. гранулята удерживается на сите ASTM #60 (250 мкм).

[0063] Пункт 57: Способ по любому из пп. 43-56, отличающийся тем, что распределение частиц по размерам гранулята является таким, что по меньшей мере 80% масс. композиции удерживается на сите ASTM #200 (75 мкм).

[0064] Пункт 58: Способ получения фармацевтической композиции для перорального введения, включающий: получение смеси, содержащей фармацевтически эффективное

количество претоманида и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, и прессование по меньшей мере части смеси для получения твердой дозы.

[0065] Пункт 59: Способ по п. 58, отличающийся тем, что каждое вспомогательное вещество независимо выбрано из группы, состоящей из разбавителя, разрыхлителя, связующего вещества, поверхностно-активного вещества, скользящего вещества и смазывающего вещества.

[0066] Пункт 60: Фармацевтическая композиция для перорального введения, полученная в соответствии со способом по любому из пп. 43-59.

[0067] Пункт 61: Фармацевтическая композиция для перорального введения, содержащая гранулят, содержащий фармацевтически эффективное количество претоманида или его фармацевтически приемлемого сольвата, где по меньшей мере 70% масс. претоманида растворяют в течение 10 минут, как измерено в устройстве USP-II при 37 ± 2 °C в 0,5% гексадецилтриметиламмония бромиде (HDTMA) в 0,1 н. HCl, причем гранулят имеет насыпную плотность от примерно 0,47 до 0,53 г/мл, и гранулят имеет такое распределение частиц по размерам, что от примерно 5% масс. до примерно 30% масс. гранулята удерживается на сите ASTM #60 (250 мкм).

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0068] Для целей следующего подробного описания следует понимать, что настоящее изобретение может предполагать различные альтернативные варианты и стадий, за исключением случаев, когда прямо указано обратное. Кроме того, кроме как в любых примерах применения, или если указано иное, все числа, выражающие, например, количества ингредиентов, используемых в настоящем описании и формуле изобретения, следует понимать как во всех случаях модифицированные термином «примерно». Соответственно, если не указано иное, числовые параметры, приведенные в нижеследующем описании и прилагаемой формуле изобретения, имеют приблизительные значения, которые могут варьироваться в зависимости от желаемых свойств, которые необходимо получить в настоящем изобретении. По меньшей мере, и не в качестве попытки ограничить применение доктрины эквивалентов объемом формулы изобретения, каждый числовой параметр следует по меньшей мере толковать в свете количества сообщенных значащих цифр и путем применения обычных методов округления.

[0069] Несмотря на то, что числовые диапазоны и параметры, определяющие широкий объем изобретения, являются приближениями, числовые значения, изложенные в конкретных примерах, сообщаются как можно точнее. Любое числовое значение, однако, по своей сути содержит определенные ошибки, неизбежно возникающие в результате стандартного отклонения, обнаруженного в их соответствующих измерениях испытаний.

[0070] Кроме того, следует понимать, что любой числовой диапазон, указанный в настоящем документе, предназначен для включения всех поддиапазонов, включенных в него. Например, диапазон от «1 до 10» предназначен для включения всех поддиапазонов между (и включая) указанным минимальным значением, равным 1, и указанным максимальным значением, равным 10, то есть имеющим минимальное значение, равное или большее 1, и максимальное значение, равное или меньшее 10.

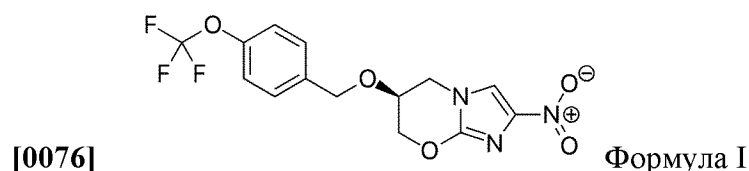
[0071] В настоящей заявке использование единственного числа включает множественное число, а множественное число включает единственное число, если специально не указано иное. Кроме того, в настоящей заявке использование «или» означает «и/или», если специально не указано иное, даже если «и/или» может быть явно использовано в определенных случаях. Кроме того, в настоящей заявке использование единственного числа означает «по меньшей мере один», если специально не указано иное. Например, разбавитель, внутригранулярное вспомогательное вещество, разрыхлитель и т.п. относятся к одному или более из этих элементов.

[0072] Пропорции каждого компонента фармацевтической композиции, используемой в настоящем документе, определяют как «% масс.», т.е. массовый процент, который рассчитывают на основе общей массы фармацевтической композиции.

[0073] «Примерно» в настоящем документе означает $\pm 10\%$ от указанного значения. В некоторых вариантах реализации «примерно» означает $\pm 9\%$ или $\pm 8\%$ или $\pm 7\%$ или $\pm 6\%$ или $\pm 5\%$ или $\pm 4\%$ или $\pm 3\%$ или $\pm 2\%$ или $\pm 1\%$ от указанного значения.

[0074] Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей гранулят, содержащий фармацевтически эффективное количество претоманида или его фармацевтически приемлемого сольвата. Фармацевтическая композиция может быть приготовлена в виде нескольких лекарственных форм, включая, но не ограничиваясь ими, твердые лекарственные формы для перорального введения, такие как капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы.

[0075] Претоманид представляет собой нитроимидазольное антибактериальное лекарственное средство, которое активно против *Mycobacterium tuberculosis*. Претоманид, в частности, представляет собой нитроимидазооксазин, имеющий химическое название согласно IUPAC (6S)-2-нитро-6-{[4-(трифторметокси)бензил]окси}-6,7,-дигидро-5H-имидазол[2.1b][1.3]оксазин. Структура претоманида изображена ниже в формуле I:



[0077] Претоманид классифицируют как плохо растворимое соединение класса II/IV согласно Биофармацевтической системы классификации (БСК). Известно, что эти классы соединений демонстрируют проблемные характеристики для эффективной пероральной доставки, включая низкую растворимость в воде, плохую проницаемость и плохую абсорбцию. Таким образом, приготовление и разработка способов растворения для этих классов соединений является очень сложной и непредсказуемой задачей. Было обнаружено, что фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению, включая одно или более фармацевтических вспомогательных веществ, описанных ниже, позволяет получить эффективную композицию для высвобождения этого соединения класса II/IV согласно БСК.

[0078] Претоманид может содержать по меньшей мере 1% масс., по меньшей мере 5% масс. или по меньшей мере 10% масс. фармацевтической композиции. Претоманид может содержать до 50% масс., до 40% масс. или до 30% масс. фармацевтической композиции. Например, фармацевтическая композиция может содержать претоманид в диапазоне, например, от 1% масс. до 50% масс., от 5% масс. до 40% масс. или от 10% масс. до 30% масс., например, 25% масс. или 12,5% масс.

[0079] "Фармацевтически приемлемые соли" могут включать, без ограничения, соли, полученные из подходящего основания, такого как щелочной металл (например, натрий), щелочноземельный металл (например, магний), аммоний и NR_4^+ (где R представляет собой C_1 - C_{10} алкил), органическую кислоту, такую как фумаровая кислота, уксусная кислота, янтарная кислота, или неорганическую кислоту, такую как хлороводородная кислота или бромистоводородная кислота. Физиологически приемлемые соли атома водорода или аминогруппы включают соли органических карбоновых кислот, таких как уксусная, бензойная, молочная, фумаровая, винная,

малеиновая, малоновая, яблочная, изетионовая, лактобионовая и янтарная кислоты; органических сульфоновых кислот, таких как метансульфоновая, этансульфоновая, бензолсульфоновая и п-толуолсульфоновая кислоты; и неорганических кислот, таких как соляная, серная, фосфорная и сульфаминовая кислоты. Физиологически приемлемые соли соединения гидрокси- или карбоксигруппы включают анион указанного соединения в комбинации с подходящим катионом, таким как натрий, калий, кальций, магний, литий и цинк, и NR_4^+ (где R независимо выбран из H или C_{1-10} алкильной группы). В настоящем документе термин «алкил» обозначает одновалентную группу, полученную из линейного или разветвленного алкана путем удаления атома водорода из любого атома углерода ($-\text{C}_n\text{H}_{2n+1}$). Примеры алкильных групп включают, но не ограничиваются ими, метил, этил, изопропил, втор-бутил, н-бутил, гексил, октил и децил.

[0080] В настоящем документе термин «сольват» относится к комплексу переменной стехиометрии, образованному растворенным веществом (указанное соединение) и растворителем. Растворители, например, включают воду (которую можно назвать «гидратом»), метанол, этанол и уксусную кислоту. Фраза «соль и/или сольват» относится к каждой соли (например, моксифлоксацина гидрохлориду), сольвату и сольвату соли (например, моксифлоксацина гидрохлорида моногидрату).

[0081] Фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению может включать один или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. Подходящие вспомогательные вещества могут включать, но не ограничиваются ими, один или более из: разбавителей, связующих веществ (например, полимерных связующих веществ), увлажнителей, разрыхлителей, замедлителей растворения, ускорителей абсорбции, смачивающих агентов, адсорбентов, смазывающих веществ, поверхностных стабилизаторов (поверхностно-активных веществ), повышающих вязкость агентов, скользящих агентов, буферных агентов и ароматизирующих агентов. Одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ могут представлять собой внутригранулярные и/или внегранулярные вспомогательные вещества.

[0082] Одно или более вспомогательных веществ могут содержать по меньшей мере 25% масс., по меньшей мере 50% масс., по меньшей мере 60% масс. или по меньшей мере 75% масс. фармацевтической композиции. Одно или более вспомогательных веществ могут содержать до 99% масс., до 95% масс. или до 90% масс. фармацевтической композиции. Например, фармацевтическая композиция может

содержать одно или более вспомогательных веществ в диапазоне, например, от 50% масс. до 99% масс., от 60% масс. до 95% масс. или от 75% масс. до 90% масс.

[0083] Подходящие фармацевтически приемлемые разбавители, также известные как твердые носители или наполнители, могут включать один или более сахаридов, дисахаридов и сахарных спиртов, таких как лактоза (например, высушенная распылением лактоза, α -лактоза и β -лактоза, такие как высушенный распылением моногидрат лактозы, доступный под товарным знаком SuperTab® (доступный от DFE Pharma, Гох, Германия), лактит, сахароза, сорбит, маннит, декстроза, полисахарид и полисахаридные производные, такие как декстраты, декстрин, мальтодекстрин, декстран, кроскармеллоза натрия, микрокристаллическая целлюлоза (например, микрокристаллическая целлюлоза, доступная под товарным знаком AVICEL, FMC Corp., Филадельфия, Пенсильвания; такая как Avicel® PH-102, имеющая распределение частиц по размерам D10, 15-55 мкм, D50, 80-140 мкм и D90, 170-283 мкм), гидроксипропилцеллюлоза, низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC), полимеры метилцеллюлозы (такие как, например, METHOCEL A, METHOCEL A4C, METHOCEL A15C, METHOCEL A4M; Dow Chemical, Мидленд, Мичиган), гидроксипропилцеллюлоза, натрия карбоксиметилцеллюлоза, карбоксиметилгидроксипропилцеллюлоза, крахмалы (включая картофельный крахмал, кукурузный крахмал, маисовый крахмал и рисовый крахмал) и модифицированные крахмалы; и их смеси.

[0084] В одном варианте реализации каждый разбавитель независимо выбран из группы, состоящей из неорганического соединения, сахарид, дисахарид, сахарного спирта, полисахарида и производного полисахарида. Подходящие неорганические соединения могут включать, но не ограничиваются ими, карбонат кальция, двухосновный фосфат кальция, трехосновный фосфат кальция, сульфат кальция, карбонат магния, оксид магния, хлорид натрия и тальк. В одном варианте реализации каждый разбавитель независимо выбран из группы, состоящей из сахарид, дисахарид, сахарного спирта, полисахарида и производного полисахарида. В одном варианте реализации разбавитель содержит сахарид, дисахарид или сахарный спирт; и полисахарид или производное полисахарида. Согласно другому варианту реализации разбавитель содержит дисахарид и полисахарид. В другом варианте реализации разбавитель содержит лактозу, лактит, сахарозу, сорбит, маннит, декстрин, декстрозу, мальтодекстрин, микрокристаллическую целлюлозу, крахмал или их смесь. В другом варианте реализации разбавитель содержит сахарид, дисахарид или сахарный спирт; и

микрокристаллическую целлюлозу. Согласно другому варианту реализации разбавитель содержит дисахарид и микрокристаллическую целлюлозу. В другом варианте реализации разбавитель содержит лактозу, такую как моногидрат лактозы, и микрокристаллическую целлюлозу. В любом из предшествующих вариантов реализации моногидрат лактозы может представлять собой SuperTab® 11SD, высушенную распылением лактозу, имеющую распределение частиц по размерам D10 примерно 50 мкм, D50 примерно 120 мкм и D90 примерно 220 мкм.

[0085] Разбавитель может содержать по меньшей мере 25% масс., по меньшей мере 50% масс. или по меньшей мере 60% масс. фармацевтической композиции. Разбавитель может содержать до 90% масс., до 85% масс. или до 80% масс. фармацевтической композиции. Например, фармацевтическая композиция может содержать разбавитель в диапазоне, например, от 25% масс. до 90% масс., от 50% масс. до 85% масс. или от 60% масс. до 85% масс.

[0086] Подходящие связующие вещества могут содержать (например, полимерные связующие вещества), например, поливинилпирролидон (повидон, такой как Kollidon® 30, BASF; или PVP K-30, имеющий M_w , 40 кДа – 80 кДа, доступный от Ashland Specialty, Ковингтон, Кентукки); полиэтиленгликоль(и), полиэтиленоксид, производные целлюлозы, включая этилцеллюлозу, метилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксиметилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксиэтилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу натрия, карбоксиметилгидроксиэтилцеллюлозу; модифицированные производные крахмала, такие как гидроксипропилкрахмал или прежелатинизированный гидроксипропилкрахмал; полисахариды, включая крахмал и полимеры на основе крахмала, например, прежелатинизированный крахмал; хитозан, альгинаты; мальтодекстрин; полисахаридные камеди, такие как, но не ограничиваясь ими, аравийская камедь, камедь рожкового дерева, агар, декстрин, каррагинан, каррагинан кальция, казеин, зеин, альгиновая кислота, альгинат натрия, пектин, желатин, ксантановая камедь, гуаровая камедь, камедь пажитника, гуммиарабик, галактоманнаны, геллан, конжак, инулин, камедь карайи, трагакантовая камедь и их комбинации; и карбомерные гомополимеры акриловой кислоты или карбомерные полимеры акриловой кислоты, сшитые с аллиловым эфиром пентаэритрита, сахарозы или пропиленгликоля. Связующие вещества могут также включать неорганические связующие вещества, такие как бентонит или силикат алюминия магния.

[0087] В одном варианте реализации связующее вещество содержит гидрофильный полимер. В другом варианте реализации связующее вещество может содержать один

или более гидрофильных полимеров, выбранных из группы, состоящей из поливинилпирролидона (повидона); полиэтиленгликоля, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксиметилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксипропилкрахмала или прежелатинизированного гидроксипропилкрахмала; прежелатинизированного крахмала; гомополимеров карбомера и сшитых полимеров карбомера. В другом варианте реализации связующее вещество может содержать один или более гидрофильных полимеров, выбранных из группы, состоящей из поливинилпирролидона (повидона); полиэтиленгликоля, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксипропилкрахмала или прежелатинизированного гидроксипропилкрахмала; и прежелатинизированного крахмала. В другом варианте реализации связующее вещество может содержать один или более гидрофильных полимеров, выбранных из группы, состоящей из поливинилпирролидона (повидона); и гидроксипропилметилцеллюлозы. В другом варианте реализации полимерное связующее вещество содержит поливинилпирролидон (повидон).

[0088] Связующее вещество может содержать по меньшей мере 0,1% масс., по меньшей мере 0,5% масс. или по меньшей мере 1% масс. фармацевтической композиции. Связующее вещество может содержать до 10% масс., до 5% масс. или до 3% масс. фармацевтической композиции. Например, фармацевтическая композиция может содержать связующее вещество в диапазоне, например, от 0,1% масс. до 10% масс., от 0,5% масс. до 5% масс. или от 1% масс. до 5% масс.

[0089] Подходящие разрыхляющие агенты (или «разрыхлители») включают, например, гидроксипропилцеллюлозу (ГПЦ), низкозамещенную ГПЦ (имеющую содержание гидроксипропила менее 15%, например, 8% или 11%), карбоксиметилцеллюлозу (КМЦ), КМЦ натрия, КМЦ кальция, кристаллическую целлюлозу, кроскармеллозу натрия, карбоксиметилкрахмал, гидроксипропилкрахмал, альгиновую кислоту или ее соль, такую как альгинат натрия, кукурузный крахмал, картофельный крахмал, маисовый крахмал, модифицированные крахмалы, микрокристаллическую целлюлозу, кросповидон, крахмалгликолят натрия и их смеси.

[0090] В одном варианте реализации разрыхлитель может содержать один или более разрыхлителей, выбранных из группы, состоящей из низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы, карбоксиметилцеллюлозы натрия, кроскармеллозы натрия,

кросповидона и крахмалгликолята натрия. Согласно другому варианту реализации разрыхлитель содержит крахмалгликолят натрия.

[0091] Разрыхлитель может содержать по меньшей мере 0,1% масс., по меньшей мере 1% масс. или по меньшей мере 3% масс. фармацевтической композиции. Разрыхлитель может содержать до 15% масс., до 10% масс. или до 7% масс. фармацевтической композиции. Например, фармацевтическая композиция может содержать разрыхлитель в диапазоне, например, от 0,1% масс. до 15% масс., от 1% масс. до 10% масс. или от 3% масс. до 7% масс.

[0092] Подходящие поверхностно-активные вещества могут включать амфотерные, неионные, катионные или анионные поверхностно-активные вещества. Примеры амфотерных поверхностно-активных веществ включают, но не ограничиваются ими, лецитин, кокамидопропилбетаин, лаурилдиметиламинооксид, миристинаминооксид, кокоаминопропионат, лауриламинодипропионат натрия, октиламинодипропионат натрия, кокоиминомоно/дипропионат натрия, олеилдиметилбетаин и N-кокоамидэтил-N-гидроксиэтилглицин натрия и их смеси.

[0093] Примеры неионных поверхностно-активных веществ включают, но не ограничиваются ими, алкилфенолы, такие как 4-(2,4-диметилгептан-3-ил)фенол; глицериды жирных кислот, такие как глицерилдибегенат, глицерилмонокаприлат, глицерилмонокаприлокапрат, глицерилмоностеарат и глицерилтристеарат; сложные эфиры сорбитана, такие как монолаурат сорбитана, моноолеат сорбитана, моностеарат сорбитана, сесквиолеат сорбитана, триолеат сорбитана и тристеарат сорбитана; этоксилированные жирные кислоты, такие как этоксилат стеариновой кислоты и этоксилат лауриновой кислоты; этоксилированные жирные спирты, такие как полиоксиэтиленлауриловые эфиры (Brij); этоксилированные алкилфенолы, такие как нонилфенолэтоксилат и этоксилированный п-трет-октилфенол; этоксилированные гидрогенизированные растительные масла, такие как полиоксил-35-касторовое масло (Кремофор EL) и гидрогенизированное полиоксил-40-касторовое масло (Кремофор RH 40); этоксилированные сложные эфиры сорбитана, такие как полиоксиэтиленсорбитанмонолаурат (полисорбат 20), полиоксиэтиленсорбитанмонопальмитат (полисорбат 40), полиоксиэтиленсорбитанмоностеарат (полисорбат 60) и полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат (полисорбат 80); этоксилированные амиды жирных кислот, такие как кокоамида моноэтаноламин и кокамида диэтаноламин; и их смеси.

[0094] Примеры катионных поверхностно-активных веществ включают, но не ограничиваются ими, четвертичные аммониевые соли, такие как цетилтриметиламмония бромид (СТАВ), метилбензетония хлорид и гексадецилтриметиламмония бромид; 2-алкил-1-гидроксиэтил-2-имидазолины, такие как лаурилгидроксиэтилимидазолин и стеарилгидроксиэтилимидазолин; N,N,N,N-тетракис замещенные этилендиамины, такие как этилендиаминтетракис (этоксилат-блок-пропоксилат) тетрол и этилендиаминтетракис (пропоксилат-блок-этоксилат) тетрол; этоксилаты жирных аминов, такие как стеариламинэтоксилат, олеиламинэтоксилат, таллового амина этилоксилат и кокоаминоэтоксилат; и их смеси.

[0095] Примеры анионных поверхностно-активных веществ включают, но не ограничиваются ими, алкилсульфаты, такие как додецилсульфат натрия (лаурилсульфат натрия) и лаурилсульфат аммония; желчные соли, такие как дезоксихолат натрия и холат натрия; диэфиры сульфосукцината, такие как докузат натрия, динонилсульфосукцинат аммония, диамилсульфосукцинат натрия, дикаприлсульфосукцинат натрия, дигептилсульфосукцинат натрия, дигексилсульфосукцинат натрия, диизобутилсульфосукцинат натрия и дитридецилсульфосукцинат натрия; алкилбензолсульфонаты, такие как додецилбензолсульфонат натрия; нефтяные сульфонаты натрия, такие как доступные под торговым наименованием PETRONATE от Sonneborn, LLC, Petrolia, Pennsylvania; алкилнафталинсульфонат натрия, такой как доступный под торговым названием NAXAN от Nease Performance Chemicals, West Chester Township, Ohio; сульфатированные природные масла и глицериды, такие как лаурилмоноглицерилсульфат и сульфатированное касторовое масло; и сульфатированные этоксилированные жирные спирты, такие как лауретсульфат натрия и миретсульфат натрия (sodium myreth sulfate); и их смеси.

[0096] Согласно определенным вариантам реализации поверхностно-активные вещества могут содержать анионное поверхностно-активное вещество. В одном варианте реализации поверхностно-активное вещество содержит лаурилсульфат натрия, лаурилсульфат аммония, докузат натрия, динонилсульфосукцинат аммония, диамилсульфосукцинат натрия, дикаприлсульфосукцинат натрия, дигептилсульфосукцинат натрия, дигексилсульфосукцинат натрия, диизобутилсульфосукцинат натрия, дитридецилсульфосукцинат натрия, додецилбензолсульфонат натрия или их смесь. В другом варианте реализации поверхностно-активное вещество содержит лаурилсульфат натрия.

[0097] Поверхностно-активное вещество может содержать по меньшей мере 0,05% масс., по меньшей мере 0,1% масс. или по меньшей мере 0,2% масс. фармацевтической композиции. Поверхностно-активное вещество может содержать до 5% масс., до 2% масс. или до 1% масс. фармацевтической композиции. Например, фармацевтическая композиция может содержать поверхностно-активное вещество в диапазоне, например, от 0,05% масс. до 5% масс., от 0,1% масс. до 5% масс. или от 0,1% масс. до 1% масс..

[0098] Подходящие скользящие агенты могут содержать один или более из, но не ограничиваются ими, талька; порошкообразной целлюлозы; фосфата кальция (например, трехкомпонентного фосфата кальция); оксида магния; стеарата натрия; кремниевой кислоты или ее производного или соли (например, силикатов, силиката кальция, силиката магния, трисиликата магния, диоксида кремния, коллоидного диоксида кремния, гидрофобного диоксида кремния и их полимеров); алюмосиликата магния (такого как NEUSILIN, доступного от Fuji Chem. Indus. Co. Ltd., Япония); метасиликата алюмомагния; и их смеси.

[0099] В одном варианте реализации указанный скользящий агент содержит тальк, фосфат кальция, силикат кальция, силикат магния, трисиликат магния, диоксид кремния, коллоидный диоксид кремния, алюмосиликат магния или их смесь. В другом варианте реализации скользящее вещество содержит тальк, фосфат кальция, диоксид кремния, коллоидный диоксид кремния или их смесь. Согласно другому варианту реализации скользящий агент содержит коллоидный диоксид кремния.

[00100] Скользящий агент может содержать по меньшей мере 0,05% масс., по меньшей мере 0,1% масс. или по меньшей мере 0,2% масс. фармацевтической композиции. Скользящий агент может содержать до 5% масс., до 3% масс., до 2% масс. или до 1% масс. фармацевтической композиции. Например, фармацевтическая композиция может содержать скользящий агент в диапазоне, например, от 0,05% масс. до 5% масс., от 0,1% масс. до 3% масс. или от 0,1% масс. до 1% масс.

[00101] Подходящие смазывающие вещества могут содержать одну или более из, но не ограничиваются ими, жирных кислот, таких как лауриновая кислота, миристиновая кислота, пальмитиновая кислота и стеариновая кислота, и их фармацевтически приемлемых солей или сложных эфиров (например, стеарат магния, стеарат кальция, стеарилфумарат натрия, стеарат цинка или другой стеарат металла); тальк; полиэтиленгликоли (ПЭГ); легкое минеральное масло; полуксамеры, такие как KOLLIPHOR P188 и P407, доступные от BASF, Ludwigshafen, Германия; полисорбаты, такие как полисорбат 20, полисорбат 40, полисорбат 60 и полисорбат 80; лаурилсульфат

натрия; сложные эфиры сорбитана, такие как сорбитан монолаурат, сорбитан моноолеат, сорбитан монопальмитат, сорбитан моностеарат, сорбитана сесквиолеат и сорбитана триолеат; этил-жирные кислоты, такие как полиоксилстеарат 40 и полиоксистеарат 15; этоксилированные алканола, такие как полиоксил 20 цетостеариловый эфир и полиоксил 10 олеиловый эфир; этоксилированные растительные масла и этоксилированные гидрогенизированные растительные масла, такие как полиоксил 35 касторовое масло (Кремофор EL) и гидрогенизированное полиоксил 40 касторовое масло (Кремофор RH 40); воски (например, микрокристаллические воски); глицериды, такие как глицерилдибегенат, глицерилмонокаприлат, глицерилмонокаприлокапрат, глицерилмоностеарат и глицерилтристеарат; сложный эфир сахарозы и жирных кислот, такой как стеарат сахарозы; гидрогенизированные растительные масла (например, гидрогенизированное касторовое масло и гидрогенизированное пальмовое масло); и их смеси.

[00102] В одном варианте реализации смазывающее вещество содержит лауриновую кислоту, миристиновую кислоту, пальмитиновую кислоту, стеариновую кислоту или ее фармацевтически приемлемые соли или сложные эфиры, такие как стеарат магния, стеарат кальция, стеарилфумарат натрия или стеарат цинка или их смесь. В другом варианте реализации смазывающее вещество содержит стеарат магния, стеарат кальция, стеарилфумарат натрия, стеарат цинка или их смесь. В одном варианте реализации смазывающее вещество содержит стеарат магния.

[00103] Смазывающее вещество может содержать по меньшей мере 0,05% масс., по меньшей мере 0,1% масс. или по меньшей мере 0,5% масс. фармацевтической композиции. Смазывающее вещество может содержать до 5% масс., до 3% масс. или до 2% масс. фармацевтической композиции. Например, фармацевтическая композиция может содержать смазывающее вещество в диапазоне, например, от 0,05% масс. до 5% масс., от 0,1% масс. до 3% масс. или от 0,2% масс. до 2% масс.

[00104] В одном варианте реализации настоящего изобретения фармацевтическая композиция содержит претоманид и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, которые независимо выбраны из группы, состоящей из разбавителя, разрыхлителя, поверхностно-активного вещества, связующего вещества, скользящего агента, смазывающего вещества и их смеси.

[00105] Согласно другому варианту реализации фармацевтическая композиция содержит претоманид и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, которые представляют собой разбавитель, разрыхлитель, поверхностно-

активное вещество, связующее вещество, скользящее вещество и смазывающее вещество.

[00106] В одном конкретном варианте реализации фармацевтическая композиция содержит (i) гранулят, содержащий претоманид и одно или более фармацевтически приемлемых внутригранулярных вспомогательных веществ и (ii) одно или более фармацевтически приемлемых внегранулярных вспомогательных веществ.

[00107] Гранулят может содержать по меньшей мере 75% масс., по меньшей мере 90% масс. или по меньшей мере 95% масс. фармацевтической композиции. Гранулят может содержать до 99% масс., до 98% масс. или до 97% масс. фармацевтической композиции. Например, фармацевтическая композиция может содержать гранулят в диапазоне от 75% масс. до 99% масс., от 90% масс. до 98% масс. или от 95% масс. до 97% масс.

[00108] Одно или более внегранулярных вспомогательных веществ могут содержать по меньшей мере 1% масс., по меньшей мере 2% масс. или по меньшей мере 3% масс. фармацевтической композиции. Одно или более внегранулярных вспомогательных веществ могут содержать до 25% масс., до 10% масс. или до 5% масс. фармацевтической композиции. Например, фармацевтическая композиция может содержать одно или более внегранулярных вспомогательных веществ в диапазоне, например, от 1% масс. до 25% масс., от 2% масс. до 10% масс. или от 3% масс. до 5% масс.

[00109] В одном из вариантов реализации одно или более внутригранулярных вспомогательных веществ независимо выбраны из группы, состоящей из разбавителя, разрыхлителя, связующего вещества, поверхностно-активного вещества и их смесей. В другом варианте реализации одно или более внутригранулярных вспомогательных веществ представляют собой разбавитель, разрыхлитель, связующее вещество и поверхностно-активное вещество.

[00110] В другом варианте реализации одно или более внутригранулярных вспомогательных веществ содержат разбавитель, содержащий сахарид, дисахарид или сахарный спирт, и полисахарид или производное полисахарида; разрыхлитель, выбранный из группы, состоящей из низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы, карбоксиметилцеллюлозы натрия, кроскармеллозы натрия, кросповидона и натрия крахмалгликолята и их смесей; полимерное связующее вещество, выбранное из группы, состоящей из поливинилпирролидона, полиэтиленгликоля, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксиметилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксиэтилцеллюлозы, натрия карбоксиметилцеллюлозы, карбоксиметилгидроксиэтилцеллюлозы, гидроксипропилкрахмала, прежелатинизированного гидроксипропилкрахмала,

прежелатинизированного крахмала, гомополимеров карбомера, сшитых карбомеров, полимеров и их смесей; и поверхностно-активное вещество, выбранное из группы, состоящей из лаурилсульфата натрия, лаурилсульфата аммония, докузата натрия, динонилсульфосукцината аммония, диамилсульфосукцината натрия, дикаприлсульфосукцината натрия, дигептилсульфосукцината натрия, дигексилсульфосукцината натрия, диизобутилсульфосукцината натрия, дитридецилсульфосукцината натрия, додецилбензолсульфоната натрия или их смеси.

[00111] В другом варианте реализации одно или более внутригранулярных вспомогательных веществ содержат разбавитель, содержащий моногидрат лактозы и микрокристаллическую целлюлозу; разрыхлитель, содержащий гликолят крахмала натрия; полимерное связующее, содержащее поливинилпирролидон; и поверхностно-активное вещество, содержащее лаурилсульфат натрия.

[00112] В одном варианте реализации внегранулярные вспомогательные вещества независимо выбраны из группы, состоящей из разрыхлителя, скользящего агента, смазывающего вещества и их смесей. Согласно определенным вариантам реализации экстрагранулярные вспомогательные вещества содержат разрыхлитель, скользящее вещество и смазывающее вещество.

[00113] В одном варианте реализации внегранулярные вспомогательные вещества включают: разрыхлитель, выбранный из группы, состоящей из низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы, карбоксиметилцеллюлозы натрия, кроскармеллозы натрия, кросповидона и натрия крахмалгликолята и их смесей; и смазывающее вещество, выбранное из группы, состоящей из талька, фосфата кальция, силиката кальция, силиката магния, трисиликата магния, диоксида кремния, коллоидного диоксида кремния, алюмосиликата магния и их смесей; и смазывающее вещество, выбранное из группы, состоящей из лауриновой кислоты, миристиновой кислоты, пальмитиновой кислоты, стеариновой кислоты или их фармацевтически приемлемых солей или сложных эфиров, таких как стеарат магния, стеарат кальция, стеарат натрия, стеарилфумарат натрия или стеарат цинка, или их смесь.

[00114] В другом варианте реализации одно или более внегранулярных вспомогательных веществ содержат разрыхлитель, содержащий гликолят крахмала натрия, скользящее вещество, содержащее коллоидный диоксид кремния, и смазывающее вещество, содержащее стеарат магния.

[00115] Согласно другому варианту реализации один или более внутригранулярных компонентов содержат разбавитель, содержащий моногидрат лактозы и

микрокристаллическую целлюлозу; разбавитель, содержащий натрия крахмалгликолят; полимерное связующее вещество, содержащее поливинилпирролидон; и поверхностно-активное вещество, содержащее лаурилсульфат натрия; и один или более внегранулярных компонентов содержат разрыхлитель, содержащий гликолят крахмала натрия, скользящее вещество, содержащее коллоидный диоксид кремния, и смазывающее вещество, содержащее стеарат магния.

[00116] Фармацевтическая композиция может иметь общую массу в диапазоне от 250 мг до 1000 мг, например, от 400 мг до 1000 мг, например, 800 мг.

[00117] Фармацевтическая композиция может быть получена в соответствии со способом, включающим получение гранулята, содержащего претоманид и одно или более внутригранулярных вспомогательных веществ, и объединение гранулята с одним или более внегранулярными вспомогательными веществами для получения смеси. Варианты реализации внутригранулярных и внегранулярных вспомогательных веществ представляют собой те, которые описаны выше. Фармацевтическая композиция также может быть получена в соответствии со способом, включающим получение смеси, содержащей фармацевтически эффективное количество претоманида и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

[00118] Часть таких смесей может быть заполнена в оболочку капсулы или сжата для получения твердой дозы (например, таблеток или капсул). Часть смеси, заполненная в капсулу или прессованная, содержит фармацевтически эффективное количество претоманида. Например, фармацевтически эффективное количество претоманида включает количество, эквивалентное от 50 мг до 300 мг претоманида, такое как 100 мг или 200 мг претоманида.

[00119] Гранулят может быть получен, например, путем смешивания комбинации претоманида и внутригранулярных вспомогательных веществ и последующего гранулирования смеси влажными или сухими способами (включая грануляцию в расплаве), известными специалистам в данной области техники, для получения гранулята.

[00120] В одном варианте реализации гранулят получают способом сухой грануляции, в котором претоманид и одно или более из внутригранулярных вспомогательных веществ (например, связующее вещество, разбавитель и/или разрыхлитель) смешивают сухим способом с образованием сухой смеси, и смесь подвергают сухой грануляции, например, путем прессования и/или агрегирования. Полученный продукт сухой грануляции может быть необязательно измельчен до

желаемого размера частиц и/или просеян для облегчения последующей обработки и/или процессов по мере необходимости. При использовании сухого способа гранулирования связующее вещество может содержать сухое связующее вещество, такое как предварительно желатинизированный крахмал, безводную лактозу, двухосновный фосфат кальция или их смесь.

[00121] В одном варианте реализации гранулят получают способом грануляции расплава, в котором претоманид и одно или более внутригранулярных вспомогательных веществ (например, связующее вещество, разбавитель и/или разрыхлитель) смешивают сухим способом с образованием сухой смеси, и смесь подвергают экструзии расплава (например, в одношнековом или двухшнековом экструдере при температуре, подходящей для расплавления связующего вещества; например, 70-130 °C). Полученный продукт гранулирования расплава может быть необязательно измельчен до желаемого размера частиц и/или просеян для облегчения последующей обработки и/или процессов по мере необходимости. Если используется способ гранулирования расплава, связующее вещество может содержать расплавленное связующее вещество, такое как полиэтиленгликоли (ПЭГ), полоксамер, жирную кислоту, жирный спирт, воск, гидрогенизированное растительное масло и их смеси.

[00122] В одном варианте реализации гранулят получают методом влажной грануляции, в котором претоманид и одно или более из внутригранулярных вспомогательных веществ (например, разбавитель и/или разрыхлитель) смешивают сухим способом с образованием сухой смеси, к сухой смеси добавляют связующий раствор, содержащий связующее вещество, поверхностно-активное вещество и/или растворитель с образованием смеси, и смесь затем подвергают влажной грануляции. Процесс влажного гранулирования может быть осуществлен с применением смесителя-гранулятора с большим усилием сдвига. Полученные гранулы могут быть необязательно высушены и/или просеяны для облегчения последующей обработки и/или процессов по мере необходимости.

[00123] Согласно одному варианту осуществления фармацевтическая композиция может быть получена способом, который включает: сухое смешивание смеси, содержащей претоманид и одно или более внутригранулярных вспомогательных веществ; добавление к смеси связующего раствора; замешивание смеси с образованием влажных гранул; влажный помол замешанной смеси с получением гранул; сушку гранул; смешивание гранул с одним или более внегранулярными вспомогательными веществами с получением смеси; и прессование смеси в таблетки.

[00124] Сухое смешивание может быть выполнено в течение от 5 минут до 15 минут, например, в течение 10 минут для достижения соответствующей однородности смеси. В некоторых вариантах реализации сухое смешивание может быть выполнено со скоростью вращения рабочего колеса 100 об/мин. Раствор связующего вещества может содержать воду в диапазоне от 30 до 60% масс. сухой смеси. В некоторых вариантах реализации время добавления связующего вещества составляет примерно от 2 до 3 минут. Стадия замешивания может быть выполнена в течение от 2 до 10 минут, от 5 до 7 минут или в течение от 3 до 6 минут. Согласно некоторым вариантам реализации процесс гранулирования осуществляют со скоростью вращения рабочего колеса от 50 до 200 об/мин, например, 100 об/мин. В некоторых вариантах реализации гранулы могут быть высушены в течение от 45 до 75 минут.

[00125] Согласно некоторым вариантам реализации стадия смешивания (смешивание гранул с одним или более внегранулярными вспомогательными веществами для получения смеси) включает стадию прелубрикации, на которой гранулы смешивают с одним или более внегранулярными вспомогательными веществами, такими как разрыхлитель и скользящий агент, для образования смеси для прелубрикации, и стадию лубрикации, на которой смесь для прелубрикации смешивают со смазывающим веществом для образования смазанной смеси. Стадию прелубрикации можно осуществлять в течение от 5 до 15 минут, например, в течение 5 минут. Стадию лубрикации можно осуществлять в течение от 2 до 6 минут, например, в течение 4 минут.

[00126] Прессованные таблетки, полученные в соответствии с настоящим изобретением, могут иметь твердость таблетки в диапазоне от 4 до 17 Кр (килопонд), например, от 4 до 17 Кр, от 4 до 10 Кр, от 10 до 16 Кр, от 4 до 10 Кр, от 7 до 13 Кр, от 7 до 8 Кр или от 11 до 13 Кр. Таблетки могут иметь истираемость менее 0,8%, например, менее 0,2%.

[00127] Как правило, вышеуказанные лекарственные формы необязательно могут быть покрыты (покрыты пленочной оболочкой или не покрыты пленочной оболочкой). Пленкообразующие вещества, используемые для процесса нанесения покрытия, могут, например, представлять собой производные целлюлозы, такие как метилцеллюлоза (МЦ), этилцеллюлоза (ЭЦ), гидроксипропилцеллюлоза (ГЭЦ), сополимеры метакриловой кислоты/акрилата, ГПМЦ, виниловые полимеры или природные пленкообразующие вещества, такие как шеллак. Примеры коммерчески доступных пленкообразующих веществ включают, но не ограничиваются ими, системы пленочного покрытия Opadry®

(ГПМЦ), Opadry® II (поли(виниловый спирт)) и Surelease® (дисперсия этилцеллюлозы типа В NF) (каждая из которых доступна от компании Colorcon, Inc., Северный Уэльс, Пенсильвания) и их смеси. В некоторых вариантах реализации лекарственные формы не имеют покрытия.

[00128] Гранулят фармацевтических композиций согласно настоящему изобретению может иметь такое распределение частиц по размерам, при котором не более 30% масс., например, не более 25% масс., например, не более 20 масс. %, например, не более 15 масс. %, например, не более 10% масс. гранулята удерживается на сите Американской стандартной серии сит (ASTM) №60, например, с размером частиц более 250 мкм. Гранулят фармацевтических композиций согласно настоящему изобретению может иметь такое распределение частиц по размерам, при котором от 5 до 30% масс. гранулята удерживается на сите №60, например, от 9% масс. до 25% масс. или от 10% масс. до 25% масс. Гранулят фармацевтических композиций согласно настоящему изобретению может иметь распределение частиц по размерам, при котором примерно 5% масс., примерно 10% масс., примерно 15% масс., примерно 20% масс., примерно 25% масс. или примерно 30% масс. гранулята удерживается на сите №60. Гранулят фармацевтических композиций согласно настоящему изобретению может иметь распределение частиц по размерам, при котором от примерно 5% масс. до примерно 30% масс., от примерно 10% масс. до примерно 30% масс., от примерно 10% масс. до примерно 25% масс. или от примерно 5% масс. до примерно 25% масс. гранулята удерживается на сите №60.

[00129] Гранулят фармацевтической композиции может также иметь такое распределение частиц по размерам, что по меньшей мере 80% масс. гранулята удерживается на сите ASTM #200, например, имеет размер частиц более 75 мкм.

[00130] Смазанная смесь фармацевтических композиций согласно настоящему изобретению может иметь такое распределение частиц по размерам, при котором не более 30% масс., например, не более 25% масс., например, не более 20 масс. %, например, не более 15 масс. %, например, не более 10% масс. смазанной смеси удерживается на сите Американской стандартной серии сит (ASTM) №60, например, с размером частиц более 250 мкм. Смазанная смесь фармацевтических композиций согласно настоящему изобретению может иметь такое распределение частиц по размерам, что от 5 до 30% масс. смазанной смеси удерживается на сите №60, например, от 9% масс. до 25% масс. или от 10% масс. до 25% масс.

[00131] Смазанная смесь фармацевтической композиции может также иметь такое распределение частиц по размерам, что по меньшей мере 80% масс. смазанной смеси удерживается на сите ASTM #200, например, имея размер частиц более 75 мкм.

[00132] Гранулят фармацевтических композиций согласно настоящему изобретению может иметь насыпную плотность в диапазоне от 0,3 г/мл до 0,8 г/мл, например, от 0,45 г/мл до 0,58 г/мл, или от 0,47 до 0,58 г/мл, или от 0,47 до 0,53 г/мл, или от 0,47 до 0,526 г/мл, или от 0,50 до 0,58 г/мл, или от 0,50 до 0,55 г/мл, или от 0,50 до 0,53 г/мл, или от 0,50 до 0,526 г/мл.

[00133] Смазанная смесь фармацевтических композиций согласно настоящему изобретению может иметь насыпную плотность в диапазоне от 0,3 г/мл до 0,8 г/мл, например, от 0,45 г/мл до 0,58 г/мл, или от 0,47 до 0,58 г/мл, или от 0,47 до 0,53 г/мл, или от 0,47 до 0,526 г/мл, или от 0,50 до 0,58 г/мл, или от 0,53 до 0,58 г/мл.

[00134] Насыпная плотность может быть определена в соответствии со способами, известными специалистам в данной области техники. Например, количество порошка пропускают через сито с отверстиями, превышающими или равными 1,0 мм, при необходимости, для расщепления агломератов. Затем приблизительно 100 г испытуемого образца (m ; взвешенного с точностью 0,1%) осторожно переносят в сухой мерный цилиндр (например, 250 мл, считываемый до 2 мл), не уплотняя. Порошок аккуратно разравнивают, не уплотняя, а неуплотненный кажущийся объем (V_0) считывают до ближайшей градуировочной единицы. Насыпную плотность в (г/мл) рассчитывают по формуле m/V_0 .

[00135] В некоторых вариантах реализации было обнаружено, что фармацевтические композиции, содержащие претоманид, полученный согласно настоящему изобретению, демонстрируют профили растворения, подходящие для перорально вводимой композиции с немедленным высвобождением. Композиция «с немедленным высвобождением», описанная в настоящем документе, относится к композиции, которая приготовлена для быстрого высвобождения активного лекарственного средства (АФИ) после перорального введения. Скорость высвобождения АФИ может быть измерена в аппарате 2 USP (лопастной аппарат) при 37 ± 2 °C, в соответствии со способами USP42-NF37, главы 711, посвященной растворению, которая включена в настоящую заявку посредством ссылки. Например, подходящая среда растворения, используемая в устройстве 2 USP, может представлять собой 0,5% гексадецилтриметиламмонийбромид (HDTMA) в 0,1 н. HCl. Согласно определенным вариантам реализации "немедленное высвобождение" означает, что композиция высвобождает более чем приблизительно

40% масс. или более чем 50% масс.; или более чем приблизительно 55% масс.; или более чем приблизительно 60% масс. АФИ в течение 30 минут в рамках предыдущего способа и среды растворения. В некоторых вариантах реализации "немедленное высвобождение" означает, что композиция высвобождает более 40% масс. или более примерно 50% масс.; или более примерно 55% масс.; или более примерно 60% масс. АФИ в течение 20 минут в рамках предыдущего способа и среды растворения.

[00136] В некоторых вариантах реализации композиций, описанных в настоящем документе, по меньшей мере 40% масс. или по меньшей мере 50% масс. или по меньшей мере 60% масс. или по меньшей мере 65% масс. или по меньшей мере 70% масс. или по меньшей мере 75% масс. претоманида в фармацевтической композиции растворяется в течение 20 минут в среде растворения, содержащей 0,5% гексадецилтриметиламмония бромида (HDTMA) в 0,1 н. HCl.

[00137] Согласно другим вариантам реализации по меньшей мере 40% масс. или по меньшей мере 50% масс. или по меньшей мере 60% масс. или по меньшей мере 65% масс. претоманида в фармацевтической композиции растворяется в течение 10 минут в 0,5% HDTMA в 0,1 н. HCl, например, по меньшей мере 70% масс., по меньшей мере 75% масс. или по меньшей мере 80% масс.

[00138] Согласно другим вариантам реализации по меньшей мере 75% масс. или по меньшей мере 80% масс. или по меньшей мере 85% масс. или по меньшей мере 90% масс. или по меньшей мере 95% масс. претоманида в фармацевтической композиции растворяется в течение 40 минут в 0,5% HDTMA в 0,1 н. HCl.

[00139] Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут иметь время распадаемости менее 10 минут, измеренное при $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ в соответствии со способами, описанными в USP42-NF37<701> о распадаемости. Например, согласно некоторым вариантам реализации фармацевтическая композиция имеет время распадаемости менее или равное 5 минутам или менее или равное 3 минутам.

[00140] Согласно другим вариантам реализации указанная композиция имеет время растворения претоманида и время распада композиции согласно любому из следующих вариантов реализации, перечисленных в Таблице 1, измеренное согласно главам <711> и <701> USP, соответственно:

ТАБЛИЦА 1

№	Растворение	Распадаемость
(1)	> 40% масс. в течение 10 минут и > 60% масс. в течение 20 минут	< 5 минут

№	Растворение	Распадаемость
(2)	> 40% масс. в течение 10 минут и > 60% масс. в течение 20 минут и > 80% масс. в течение 40 минут	< 5 минут
(3)	> 60% масс. в течение 10 минут и > 80% масс. в течение 20 минут	< 5 минут
(4)	> 60% масс. в течение 10 минут и > 80% масс. в течение 20 минут и > 90% масс. в течение 40 минут	< 5 минут
(5)	> 65% масс. в течение 10 минут и > 85% масс. в течение 20 минут и > 95% масс. в течение 40 минут	< 5 минут
(6)	> 40% масс. в течение 10 минут и > 60% масс. в течение 20 минут	< 3 минут
(7)	> 40% масс. в течение 10 минут и > 60% масс. в течение 20 минут и > 80% масс. в течение 40 минут	< 3 минут
(8)	> 60% масс. в течение 10 минут и > 80% масс. в течение 20 минут	< 3 минут
(9)	> 60% масс. в течение 10 минут и > 80% масс. в течение 20 минут и > 90% масс. в течение 40 минут	< 3 минуты
(10)	> 65% масс. в течение 10 минут и > 85% масс. в течение 20 минут и > 95% масс. в течение 40 минут	< 3 минут

[00141] Фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению может быть пригодна для лечения туберкулеза. «Терапевтически эффективное количество» представляет собой количество, эффективное для лечения указанного заболевания или состояния, такого как туберкулез. Термин «лечить» или «лечение» в отношении субъекта относится к улучшению по меньшей мере одного симптома расстройства у субъекта. Лечение может представлять собой излечение, улучшение или, по меньшей мере, частичное облегчение расстройства.

[00142] В одном варианте реализации способ лечения туберкулеза включает введение фармацевтической композиции, описанной в настоящем документе, пациенту, нуждающемуся в таком лечении. В частности, фармацевтическую композицию можно вводить пациенту перорально.

[00143] В одном варианте реализации способ лечения туберкулеза дополнительно включает совместное введение пациенту одной или более отдельных лекарственных форм, каждая из которых содержит терапевтически эффективные количества активных фармацевтических ингредиентов (АФИ), эффективных для лечения туберкулеза. Такое совместное введение может быть одновременным или последовательным. Подходящие

отдельные лекарственные формы могут быть выбраны из коммерчески доступных лекарственных форм, содержащих АФИ, выбранных из группы, состоящей из бедаквилина (например, бедаквилина фумарата в виде таблеток Sirturo®, на основе 100 мг, доступных от Janssen Theraps.), моксифлоксацина (например, моксифлоксацина гидрохлорида в виде пероральных таблеток Avelox®, на основе 400 мг, доступных от Bayer Healthcare Pharma. Inc.), линезолида (например, в виде пероральных таблеток Zyvox®, 600 мг, доступных от Pharmacia и Upjohn Company LLC) , пиразинамида (например, пероральных таблеток пиразинамида, 500 мг, доступных от Akorn Inc.), или фармацевтически приемлемых солей вышеуказанных веществ.

[00144] В одном конкретном варианте реализации таблетки бедаквилина фумарата и таблетки линезолида для перорального применения вводят совместно с составами претоманида, описанными в настоящем документе. В другом варианте реализации таблетки бедаквилина фумарата, таблетки моксифлоксацина гидрохлорида для перорального применения и таблетки пиразинамида для перорального применения вводят совместно с составами претоманида, описанными в настоящем документе.

[00145] Терапевтически эффективные количества АФИ в настоящем документе могут включать суточные дозы в диапазоне от 50 мг до 2000 мг пиразинамида; от 10 мг до 800 мг моксифлоксацина; от 10 мг до 400 мг претоманида (например, 100 мг или 200 мг); от 100 мг до 2000 мг линезолида (например, 600 мг или 1200 мг); и от 10 мг до 400 мг бедаквилина (например, 200 мг или 400 мг); количества моксифлоксацина и бедаквилина могут быть рассчитаны на основе свободного основания, но могут присутствовать в эквивалентном количестве бедаквилина фумарата и/или моксифлоксацина гидрохлорида.

[00146] Способ лечения согласно настоящему описанию может дополнительно включать введение фармацевтической композиции, описанной в настоящем документе, в течение времени или с частотой, достаточной для лечения туберкулеза. Например, терапевтически эффективное количество претоманида, такое как 200 мг претоманида, можно вводить перорально один раз в сутки в течение 26 недель. Способ лечения может дополнительно включать совместное введение лекарственных форм бедаквилина и лекарственных форм линезолида. Например, согласно одному неограничивающему варианту реализации, способ лечения дополнительно включает пероральное введение лекарственной формы, содержащей 400 мг (основания) бедаквилина один раз в сутки в течение двух недель, с последующим введением лекарственной формы, содержащей 200 мг (основания) бедаквилина три раза в неделю (по меньшей мере с интервалом 48 часов

между дозами) в течение в общей сложности 26 недель, и пероральное введение лекарственной формы, содержащей 1200 мг линезолида в сутки в течение до 26 недель. В соответствии с некоторыми неограничивающими вариантами реализации пропущенные дозы согласно схеме претоманид-бедаквилин-линезолид могут быть приняты в конце лечения.

[00147] Согласно некоторым вариантам реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению может быть использована для лечения лекарственно-чувствительного туберкулеза (ЛЧ-ТБ). ЛЧ-ТБ относится к туберкулезу, который является неустойчивым ни к одному из противотуберкулезных лекарственных средств. Согласно некоторым вариантам реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению может быть использована для лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ). МЛУ-ТБ относится к туберкулезу, вызванному бактериями, устойчивыми к двум наиболее важным противотуберкулезным препаратам первого ряда, изониазиду (INH) и рифампицину (RIF). Согласно некоторым вариантам реализации фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению можно применять для лечения туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ-ТБ). ШЛУ-ТБ относится к редкому типу МЛУ-ТБ, который устойчив к INH и RIF и дополнительно устойчив к любому фторхинолону, такому как ципрофлоксацин, левофлоксацин, офлоксацин или спарфлоксацин, и по меньшей мере одному из трех инъекционных лекарственных средств второй линии, таких как амикацин, канамицин или капреомицин.

[00148] Следующие примеры представлены для демонстрации общих принципов настоящего изобретения согласно данному описанию. Настоящее изобретение не следует рассматривать как ограниченное конкретными представленными примерами. Все части и проценты в примерах представляют собой проценты массы в пересчете на общую массу фармацевтической композиции, если не указано иное.

ПРИМЕРЫ

Пример 1 Композиция претоманида

[00149] В Таблице 2 показана типовая композиция (Пример 1) согласно настоящему изобретению.

ТАБЛИЦА 2

Ингредиенты			
		мг/ед	Общее количество серии (кг)
Сухие внутригранулярные материалы			
Претоманид		200,0	15,00
Лактозы моногидрат		294,4	22,08
Микрокристаллическая целлюлоза		235,2	17,64
Крахмалгликолят натрия		20,0	1,50
Материалы связующего раствора			
Повидон		16,0	1,20
Лаурилсульфат натрия		4,0	0,30
Очищенная вода ¹		в достаточном количестве (30-60% сухой смеси)	22,50
Внегранулярные материалы			
Крахмалгликолят натрия		20,0	1,50
Коллоидный диоксид кремния		2,4	0,18
Стеарат магния		8,0	0,60
Общая масса		800	60
¹ Очищенная вода не присутствует в конечном продукте, за исключением следов			

[00150] Процедура производства

[00151] 1. Сухие внутригранулярные материалы (претоманид, моногидрат лактозы, микрокристаллическая целлюлоза и крахмалгликолят натрия) пропускали через ASTM №16 и собирали в полиэтиленовый пакет.

- [00152] 2. Необходимое количество воды переносили в стакан. Повидон (К-30) диспергировали в очищенной воде и перемешивали до образования прозрачного раствора. Лаурилсульфат натрия добавляли к раствору повидона и перемешивали до образования прозрачного связующего раствора. Принимали меры во избежание захвата воздуха.
- [00153] 3. Просеянные материалы со стадии 1 переносили в смеситель-гранулятор быстрого перемешивания.
- [00154] 4. Смесь со стадии 3 перемешивали в сухом виде в течение 5 минут.
- [00155] 5. Связующий раствор со стадии 2 переносили в смесь со стадии 4 с изменяющейся скоростью вращения рабочего колеса.
- [00156] 6. Влажную массу со стадии 5 вымешивали в течение различного времени при различной скорости вращения рабочего колеса по проекту. Гранулы выгружали в полиэтиленовый пакет.
- [00157] 7. Влажную массу со стадии 6 пропускали через мельницу для совместного измельчения Quadro с использованием 375Q при 1200 об/мин.
- [00158] 8. Гранулы на стадии 7 сушили с использованием сушилки с псевдоожиженным слоем при температуре воздуха на входе 50 °C до достижения потери при высушивании (LOD) не более 1,5% масс./масс.
- [00159] 9. Высушенные гранулы со стадии 8 пропускали через мельницу для совместного измельчения Quadro с использованием сита 50G при 1200 об/мин.
- [00160] 10. Крахмалгликолят натрия и коллоидный диоксид кремния пропускали через сито №20 ASTM и смешивали с измельченными гранулами со стадии 9 в смесителе в течение 10 мин при 20 об/мин.
- [00161] 11. Стеарат магния пропускали через сито ASTM №60 (250 мкм) и переносили в гранулы на стадии № 10. Гранулы смазывали в течение 4 мин при 20 об/мин в смесителе.
- [00162] 12. Смазанную смесь, полученную на стадии 11, прессовали с получением таблеток.

Пример 2 Влияние процесса влажного гранулирования на растворение и распадаемость таблеток претоманида

ТАБЛИЦА 3

№ партии	Вода поглощение %	время замешивания (мин)	Частота вращения рабочего колеса (об/мин)	% Удерживания на # 60 (ASTM) (%)	Насыпная плотность (г/мл)	% Растворения (10 мин.)	Распадаемость Время (мин)
1	30	10	200	8,9	0,526	78	1,75
2	60	2	50	29,3	0,500	72	2,92
3	30	2	200	11,7	0,517	82	1,75
4	30	2	50	16,2	0,476	78	1,50
5	60	2	200	66,3	0,517	38	4,25
6	60	10	200	80,7	0,588	4	18,33
7	60	10	50	49,7	0,526	48	4,25
8	30	10	50	11,7	0,526	83	2,00

[00163] В партиях №1-8, показанных в Таблице 3, с использованием состава и способа, приведенных в Таблице 2 (*выше*), был изучен факторный массив вариаций поглощения воды (30-60%), времени замешивания (2-10 минут) и скорости вращения рабочего колеса (50-200 об/мин) на предмет влияния на полученный гранулят и полученные из него таблетки (Таблица 2).

[00164] Было обнаружено, что при увеличении % поглощения воды наблюдается соответствующее увеличение % гранулята, удерживаемого в # 60 ASTM, что дополнительно усиливается за счет увеличения времени замешивания. Аналогичным образом, при увеличении поглощения воды при увеличении скорости вращения рабочего колеса наблюдалось значительное увеличение % гранулята, удерживаемого в ASTM № 60. Влияние скорости вращения рабочего колеса было сравнительно большим, чем влияние времени замеса. Увеличение % поглощения воды, времени замешивания и скорости вращения рабочего колеса также показали соответствующее увеличение насыпной плотности гранулята. При фиксированной скорости вращения рабочего колеса, поскольку оба оставшихся фактора (% поглощения воды и время замешивания) увеличивались, наблюдалось значительное снижение скорости растворения. Аналогичным образом, при фиксированном времени замешивания скорость растворения снижалась с увеличением скорости вращения рабочего колеса, но значительно усиливалась за счет увеличения поглощения воды. При увеличении

времени замешивания и скорости вращения рабочего колеса при фиксированном уровне поглощения воды наблюдалось снижение скорости растворения.

[00165] Примечательно, что как улучшенная распадаемость (менее 3 минут), так и растворение (более 70% через 10 минут (в 0,5% HDTMA в 0,1 н. HCl, USP-II (лопастная мешалка), 75 об/мин, 1000 мл) наблюдались, когда насыпная плотность гранулята (до лубрикации) составляла менее примерно 0,53 г/мл, а удержание на сите № 60 (ASTM) составляло менее примерно 30%.

Пример 3 Состав и способ получения нерасфасованных таблеток претоманида

[00166] Одна партия общей смеси массой 60,0 кг, имеющая состав, указанный в таблице 2, была изготовлена следующим образом:

[00167] Просеивание

[00168] Претоманид, моногидрат лактозы (высушенный распылением; SuperTab® 11SD, DFE Pharma, Гох, Германия), микрокристаллическую целлюлозу (Avicel® PH-102), внутригранулярный крахмалгликолят натрия (тип А) совместно просеивали через просеиватель Quadro, оснащенный ситом 75R со скоростью 700 об/мин, и просеянные материалы собирали в контейнеры, выстеленные двойным полиэтиленовым пакетом.

[00169] Коллоидный диоксид кремния (Aerosil 200) и внегранулярный крахмалгликолят натрия (тип А) совместно просеивали через просеиватель Quadro, оснащенный ситом 55R со скоростью 700 об/мин, и просеянные материалы собирали в контейнеры, выстеленные двойным полиэтиленовым пакетом.

[00170] Стеарат магния просеивали через просеиватель Quadro, оснащенный ситом 18R со скоростью 700 об/мин, и просеянный материал собирали в контейнеры, выстеленные двойным полиэтиленовым пакетом.

[00171] Сырье не содержало комков и посторонних веществ до и после просеивания.

[00172] Сухое смешивание

[00173] Просеянный претоманид, моногидрат лактозы (SuperTab® 11SD), микрокристаллическую целлюлозу (Avicel® PH-102), внутригранулярный крахмалгликолят натрия (тип А) загружали в смеситель с высоким усилием сдвига (Rapid Mixer Granulator - RMG) и перемешивали при скорости вращения рабочего колеса 60 об/мин и перемешивали в течение 5-15 минут до достижения подходящей однородности смеси.

[00174] Влажное гранулирование

[00175] Связующий готовили добавлением повидона (ПВП К-30) к очищенной воде при перемешивании с использованием пневматической мешалки до образования прозрачного раствора. К вышеуказанному раствору добавляли лаурилсульфат натрия (Техарон К12 Р) и перемешивали до получения прозрачного раствора. Связующий раствор добавляли к сухому смешанному материалу в смесителе-грануляторе быстрого перемешивания в течение трех минут (выливали, не распыляли из-за соответствующих объемов) с последующим замешиванием в течение шести минут при скорости вращения рабочего колеса 60 об/мин и выключением измельчителя. По окончании процесса гранулирования получали гранулы хорошей текстуры, которые оценивали при взятии части влажной массы, уплотняли в руке, и они могли легко фракционироваться с помощью пальцев.

[00176] Влажный помол

[00177] Используя частоту вращения рабочего колеса 50 об/мин, влажные гранулы на вышеуказанной стадии пропускали через сито 250Q, установленное на поточной Quadro Comil со скоростью 720 об/мин, а измельченные гранулы непосредственно перемещали в оборудование с псевдоожиженным слоем через вакуумную систему транспортировки для сушки.

[00178] Сушка

[00179] Влажные гранулы сушили в оборудовании с псевдоожиженным слоем. Параметры, зарегистрированные в процессе сушки, представлены в Таблицах 4 и 5.

ТАБЛИЦА 4

Технологические параметры сушки

Параметр	Цель	Расчетный диапазон получения исходной серии	Наблюдаемый диапазон (во время выполнения)
A. Воздух для псевдоожижения (куб. фт/мин)	600	300-1700	491-1229
B. Температура воздуха на входе (°C)	50	40-60	49-55
C. Температура продукта (°C)	30	25-48	18-38
D. Интервал встряхивания фильтра (сек)	10	6-16	6-16
E. Интервал паузы встряхивания фильтра (сек)	120	60-240	60-240

ТАБЛИЦА 5

Параметры сушки

№ образца	Время (минуты)	Температура воздуха на входе (°C)	Температура воздуха на выходе (°C)	Температура продукта (°C)	Воздух для псевдоожижения (куб. фт/мин)	LOD % масс./масс.
1	0	н/о	н/о	н/о	н/о	н/п
2	15	51	21	21	739	21,53
3	30	55	23	18	491	22,47
4	45	50	22	23	1229	16,19
5	60	50	23	24	901	9,32
6	75	49	24	26	755	3,90
7	90	49	34	38	736	1,56

[00180] После сушки собирали образцы и определяли потери при высушивании (LOD). Потери при высушивании собранных образцов составляли менее 2,0% масс./масс., в диапазоне от 1,18 до 1,36 %.

[00181] Сухой помол

[00182] Высушенные гранулы на вышеуказанной стадии пропускали через сито 50G, установленное на Quadro Comil при 700 об/мин, и измельченные гранулы собирали в контейнеры, выстеленные двойным полиэтиленовым пакетом. После измельчения собирали один объединенный образец, анализировали распределение частиц по размерам, и подробности представлены в Таблице 6.

ТАБЛИЦА 6

Распределение высушенных гранул по размерам

Распределение частиц по размерам	
№ сита	Совокупный % по массе, удерживаемый
20	0,58
40	7,71
60	14,83
80	24,32
100	37,83
200	84,89
Pan	100,25

[00183] Высушенные гранулы легко проходили через Quadro Comil, и на сите, установленном на Quadro Comil, не было никаких остатков. Совокупный % массы, удерживаемый на ситах №60 (250 мкм) и №200 (75 мкм), составлял 14,8 % и 84,9% соответственно.

[00184] Измельченные гранулы смешивали с просеянным внегранулярным материалом (коллоидным диоксидом кремния (Aerosil® 200) и крахмалгликолятом натрия (тип А)) в течение подходящего времени от 3 до 7 минут в бункере смесителя при 10 об/мин. Просеянный стеарат магния добавляли к гранулам перед лубрикацией в смесителе бункера и смазывали в течение подходящего времени от 2 до 6 минут. Через 4 минуты лубрикации отбирали образец для определения насыпной плотности, распределения частиц по размерам, потерь при высушивании (LOD) и количественного определения, и наблюдения представлены в Таблице 7.

ТАБЛИЦА 7

Насыпная плотность смазанной смеси до и после уплотнения

Параметры	Наблюдения
Плотность (г/моль)	
Насыпная плотность	0,569
Плотность после уплотнения	0,687
Индекс сжимаемости	17,176
Распределение частиц по размерам	
Размер сита #	Удерживаемый % совокупной массы
20	0,49
40	7,21
60	14,17
80	25,37
100	38,18
200	85,53
Pan	100,12
Потери при высушивании %	1,37
Анализ (%)	100,5

[00185] Смазанная смесь была разделена на две части: Часть А: 20,00 кг смеси для таблеток претоманида 100 мг и Часть В: 40,00 кг смеси для таблеток претоманида 200 мг.

[00186] Таблетки 100 мг

[00187] Смазанную смесь (Часть А) прессуют в таблетки претоманида 100 мг с использованием модифицированных 14,5 x 5,6 мм пуансонов в форме глубоких вогнутых капсул с тиснением «Т100» с одной стороны и гладких с другой стороны с соответствующими матрицами.

[00188] Таблетки претоманида 100 мг прессуют в таблеточном прессе с 30 парами пуансонов при двух различных скоростях прессования, 300 таблеток в минуту (TPM) и 1500 TPM. Образцы собирали при каждой скорости прессования и тестировали на описание, изменение массы, время распадаемости, толщину, твердость и истираемость. Объединенный образец отбирали для каждой скорости прессования, и отбирали десять штук и тестировали на однородность единиц дозирования. Результаты представлены в Таблице 8.

ТАБЛИЦА 8

Характеристики таблетки при различных скоростях прессования

Скорость прессования (TPM)	Масса 20 таблеток (г)	Твердость (Кр)	Толщина (мм)	Время распадаемости (мин.)	% истираемости	Однородность (%RSD)
300	8,037	7	5,28-5,47	2,5	0,07	99,4, (0,48)
1500	8,040	7-8	5,28-5,66	2,5	0,06	98,2, (0,92)

[00189] Изменение скорости прессования в диапазоне от 300 до 1500 TPM не оказало существенного влияния на твердость, толщину, однородность по массе, распадаемость, истираемость и однородность содержания прессованных таблеток. Приемочные значения составляют менее 5,0 при обеих скоростях.

[00190] Таблетки претоманида 100 мг прессовали на таблеточном прессе с 30 парами пуансонов при целевой скорости 900 TPM. Чтобы оценить влияние твердости на характеристики таблеток, таблетки прессовали с различной твердостью.

[00191] Образцы собирали и тестировали на описание, изменение массы, толщину, время распадаемости и истираемость. Объединенный образец отбирали из каждого диапазона твердости и тестировали на растворение. Результаты представлены ниже в Таблицах 9 и 10. Среда растворения представляла собой 0,5% HDTMA в 0,1 н. HCl, в аппарате USP-II, с лопастной мешалкой при 75 об/мин, объем 1000 мл.

ТАБЛИЦА 9

Характеристики таблеток при различной твердости

Твердость (Кр)	Скорость прессования (TPM)	Масса 20 таблеток (г)	Толщина (мм)	Время распадаемости (мин.)	% истираемости
5-7	900	8,026	5,28-5,47	1,25	0,15
7-8	900	8,038	5,28-5,47	2,5	0,09
10-11	900	8,017	5,03-5,10	6,0	0,09

ТАБЛИЦА 10

Влияние твердости на растворение

Время (мин.)	% масс. Высвобождение лекарственного средства					
	Твердость 5-7 Кр		Твердость 7-8 Кр		Твердость 10-11 Кр	
	Диапазон (среднее)	% RSD	Диапазон (среднее)	% RSD	Диапазон (среднее)	% RSD
10	66-74 (68)	4,6	67-69 (69)	1,2	36-43 (40)	6,3
20	82-88 (84)	2,7	81-87 (85)	2,6	66-69 (67)	1,9
40	92-99 (95)	3,1	93-98 (96)	0,8	84-87 (86)	1,4
60	99-99 (99)	0,0	98-100 (99)	0,8	92-94 (93)	0,8
120	100-101 (100)	0,5	99-101 (101)	0,8	97-100 (99)	1,0

[00192] Таблетки 200 мг

[00193] Смазываемую смесь (Часть В) прессуют в таблетки претоманида 200 мг с использованием вогнутых пуансонов овальной формы 17,9 x 8,9 мм с тиснением «Т200» с одной стороны и гладких с другой стороны с соответствующими матрицами.

[00194] Таблетки претоманида 200 мг прессуют в таблеточном прессе с 30 парами пуансонов при двух различных скоростях прессования, 300 TPM и 1500 TPM. Образцы собирали при каждой скорости прессования и тестировали на описание, изменение массы, твердость, толщину, время распадаемости (DT) и истираемость. Объединенный образец отбирали для каждой скорости прессования, и отбирали десять штук и тестировали на однородность единиц дозирования. Результаты представлены в Таблице 11.

ТАБЛИЦА 11

Характеристики таблетки при различных скоростях прессования

Скорость прессования (TPM)	Масса 20 таблеток (г)	Твердость (Кр)	Толщина (мм)	Время распадаемости	% истираемости	Однородность (%RSD)
300	16,04	10-14	5,95-6,14	2 мин. 50 сек.	0,09	99,7, 0,48
1500	16,09	12-13	6,02-6,10	2 мин. 35 сек.	0,07	99,9 (0,73)

[00195] Изменение скорости прессования в диапазоне от 300 до 1500 TPM не оказало существенного влияния на твердость, толщину, однородность по массе, распадаемость, истираемость и однородность содержания прессованных таблеток. Приемочные значения составляют менее 5,0 при обеих скоростях.

[00196] Таблетки претоманида 200 мг прессовали на таблеточном прессе с 30 парами пуансонов при целевой скорости 900 TPM. Чтобы оценить влияние твердости на характеристики таблеток, таблетки прессовали с различной твердостью. Образцы собирали и тестировали на описание, изменение массы, толщину, время распадаемости и истираемость. Объединенный образец отбирали из каждого диапазона твердости и тестировали на растворение. Результаты представлены ниже в Таблицах 12 и 13. Среда растворения представляла собой 0,5% HDTMA в 0,1 н. HCl, USP-II (лопастная мешалка), 75 об/мин, 1000 мл.

ТАБЛИЦА 12

Характеристики таблеток при различной твердости

Твердость (Кр)	Скорость прессования (TPM)	Масса 20 таблеток (г)	Толщина (мм)	Время распадаемости (мин.)	% истираемости
12-14	900	16,05	6,05-6,20	2,5	0,09
14-16	900	16,03	5,92-5,98	6,0	0,07
11-13	900	16,08	6,05-6,08	3,0	0,07

ТАБЛИЦА 13

Влияние твердости на растворение

	% масс. Высвобождение лекарственного средства			
	12-14 Кр	14-16 Кр	11-13	7-8 Кр

Время (мин.)	Твердость		Твердость		Твердость Кр		Твердость	
	Диапазон (среднее)	% RSD	Диапазон (среднее)	% RSD	Диапазон (среднее)	% RSD	Диапазон (среднее)	% RSD
10	48-53 (51)	3,1	39-44 (42)	5,0	48-51 (50)	2,6	60-64 (62)	2,7
20	70-74 (72)	2,3	62-88 (66)	3,1	64-71 (67)	3,5	77-81 (79)	1,7
40	85-91 (87)	2,7	81-84 (83)	1,3	82-87 (84)	1,0	90-93 (92)	1,4
60	91-97 (95)	2,4	89-92 (91)	1,3	91-94 (93)	1,2	95-97 (96)	1,1
120	95-101 (99)	2,2	96-99 (98)	1,2	97-101 (100)	1,5	98-101 (100)	1,3

Пример 4 Фармакокинетические анализы

[00197] В Таблицах 14 и 15 показаны скорость и степень абсорбции, измеренные с помощью T_{max} , C_{max} , AUC_t и AUC_{∞} одной дозы фармацевтической композиции для перорального введения согласно настоящему изобретению (200 мг претоманида в форме таблетки) у здоровых взрослых мужчин и женщин при введении приблизительно через 30 минут после высококалорийной пищи с высоким содержанием жиров (состояние после приема пищи) и при введении после минимального 10-часового голодания (состояние натощак). Субъектам в состоянии после приема пищи была предоставлена стандартная высококалорийная, высокожирная пища в соответствии с рекомендациями USFDA, которая состоит из «двух яиц, обжаренных в сливочном масле, двух полосок бекона, двух ломтиков тоста с маслом, четырех унций картофельных оладьев и восьми унций цельного молока». Замены допускались до тех пор, пока пища обеспечивала аналогичное количество калорий из белка, углеводов и жира и имела сопоставимый объем пищи и вязкость. Пациенты в состоянии натощак должны были голодать в течение по меньшей мере 10 часов в течение ночи перед каждой дозой и в течение по меньшей мере 4 часов после нее, и жидкости исключали в течение одного часа до и в течение одного часа после введения дозы.

[00198] 16 пациентов были разделены на две группы лечения: Группа 1 получала одну дозу 200 мг претоманида натощак и другую дозу претоманида в состоянии после приема пищи приблизительно через 8 дней; и группа 2 получала дозу параллельно с группой 1, но в обратном порядке, то есть сначала в состоянии после приема пищи, а затем в состоянии натощак. Обе группы были размещены и получали лечение параллельно. Каждая группа включала приблизительно 4 мужчин и 4 женщин. Пациенты получали дозировку с 240 мл воды и должны были выпить 240 мл воды полностью.

[00199] Каждый фармакокинетический параметр, приведенный в Таблицах 14 и 15, определяли отдельно с использованием концентраций претоманида в плазме после дозирования в состоянии натощак относительно состояния после приема пищи, с применением некомпартментного подхода с использованием программного обеспечения для ФК, такого как WinNonlin Professional. Образцы крови (10 мл) отбирали в следующие моменты времени: до введения дозы, через 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12 и 16 часов после введения дозы в дни 1 и 9; через 24 и 36 часов после введения дозы в день 1 и день 9 (т. е. в дни 2 и 10) и ежедневно в дни с 3 по 5 и с 11 по 13 в приблизительное время введения дозы. Образцы плазмы анализировали на претоманид методом ЖХ/МС/МС (жидкостная хроматография-тандемная масс-спектрометрия).

[00200] « $C_{\max}$ » относится к максимальной наблюдаемой концентрации лекарственного средства. « $T_{\max}$ » относится к наблюдаемому времени максимальной концентрации лекарственного средства (полученному без интерполяции). « AUC_t » относится к площади под кривой зависимости концентрации лекарственного средства от времени, рассчитанной с использованием линейного трапециевидного суммирования от нулевого времени до времени t , где t представляет собой время последней измеряемой концентрации (C_t). « AUC_{∞} » относится к площади под кривой зависимости концентрации лекарственного средства от времени от нуля времени до бесконечности, где $AUC_{\infty} = AUC_t + C_t/Kel$. « Kel » относится к кажущейся константе скорости терминальной элиминации, рассчитанной путем линейной регрессии терминальной линейной части кривой зависимости концентрации от времени. Среднее арифметическое каждого параметра и %КВ (коэффициент вариации) определяли для состояния после приема пищи и натощак, как показано в Таблицах 14 и 15.

ТАБЛИЦА 14

Фармакокинетические параметры:	Среднее арифметическое (%КВ) (N = 16)	
	Здоровые добровольцы натощак	Здоровые добровольцы после приема пищи
$C_{\max}$ (мкг/мл)	1,13 (18,9)	1,97 (15,1)
AUC_t (мкг ч/мл)	28,1 (28,5)	51,6 (19,6)
AUC_{∞} (мкг ч/мл)	28,8 (28,7)	53,0 (20,1)

ТАБЛИЦА 15

T_{max} (часы) при однократной дозе 200 мг среднее арифметическое (диапазон), (N = 16)	
Здоровые добровольцы натощак	Здоровые добровольцы после приема пищи
4,06 (2,00 – 6,00)	5,07 (3,00 – 8,07)

[00201] Хотя конкретные варианты реализации настоящего изобретения были описаны выше в целях иллюстрации, специалистам в данной области техники будет очевидно, что могут быть осуществлены многочисленные вариации деталей настоящего изобретения без отклонения от изобретения, как определено в прилагаемой формуле изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция для перорального введения, содержащая гранулят, содержащий фармацевтически эффективное количество претоманида или его фармацевтически приемлемого сольвата, при этом гранулят имеет насыпную плотность в диапазоне от примерно 0,3 до 0,8 г/мл, при этом гранулят имеет такое распределение частиц по размерам, что не более примерно 30% масс. гранулята удерживается на сите ASTM #60 (250 мкм), и при этом по меньшей мере 40% масс. претоманида растворяется в течение 20 минут, как измерено в устройстве USP-II при $37 \pm 2^\circ\text{C}$ в 0,5% гексадецилтриметиламмония бромиде (HDTMA) в 0,1 н. HCl.

2. Фармацевтическая композиция по п. 1, отличающаяся тем, что насыпная плотность находится в диапазоне от примерно 0,47 до примерно 0,53 г/мл.

3. Фармацевтическая композиция по п. 1 или 2, отличающаяся тем, что распределение частиц по размерам является таким, что от примерно 5% масс. до примерно 30% масс. гранулята удерживается на сите ASTM #60 (250 мкм).

4. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-3, отличающаяся тем, что распределение частиц по размерам является таким, что по меньшей мере 80% масс. гранулята удерживается на сите ASTM #200 (75 мкм).

5. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-4, отличающаяся тем, что указанная композиция имеет время распадаемости менее 10 минут.

6. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-5, отличающаяся тем, что по меньшей мере 60% масс. претоманида растворяется в течение 10 минут в 0,5% HDTMA в 1 н. HCl.

7. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-6, отличающаяся тем, что по меньшей мере 75% масс. претоманида растворяется в течение 40 минут в 0,5% HDTMA в 1 н. HCl.

8. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-7, отличающаяся тем, что указанная композиция имеет время распадаемости менее или равное 5 минутам.

9. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-8, отличающаяся тем, что претоманид содержит по меньшей мере 10% масс. (например, от 10% масс. до 50% масс. или от 10% масс. до 30% масс.) фармацевтической композиции.

10. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-9, содержащая гранулят и одно или более фармацевтически приемлемых внегранулярных вспомогательных веществ, причем гранулят содержит претоманид и одно или более фармацевтически приемлемых внутригранулярных вспомогательных веществ.

11. Фармацевтическая композиция по п. 10, отличающаяся тем, что каждое вспомогательное вещество независимо выбрано из группы, состоящей из разбавителя, разрыхлителя, связующего вещества, поверхностно-активного вещества, скользящего вещества и смазывающего вещества.

12. Фармацевтическая композиция по п. 10 или 11, отличающаяся тем, что указанное одно или более внутригранулярных вспомогательных веществ содержат разбавитель, разрыхлитель, связующее вещество и поверхностно-активное вещество.

13. Композиция по п. 11 или 12, отличающаяся тем, что каждый разбавитель выбран из группы, состоящей из сахараида, дисахарида, сахарного спирта, полисахарида и производного полисахарида.

14. Композиция по любому из пп. 11-13, отличающаяся тем, что каждый разбавитель представляет собой дисахарид или полисахарид.

15. Композиция по любому из пп. 11-14, отличающаяся тем, что указанный разбавитель включает моногидрат лактозы и микрокристаллическую целлюлозу.

16. Композиция по любому из пп. 11-15, отличающаяся тем, что связующее вещество включает полимерное связующее вещество.

17. Композиция по любому из пп. 11-16, отличающаяся тем, что указанное связующее вещество включает поливинилпирролидон.

18. Композиция по любому из пп. 11-17, отличающаяся тем, что поверхностно-активное вещество содержит лаурилсульфат натрия, лаурилсульфат аммония, докузат натрия, динонилсульфосукцинат аммония, диамилсульфосукцинат натрия, дикаприлсульфосукцинат натрия, дигептилсульфосукцинат натрия, дигексилсульфосукцинат натрия, диизобутилсульфосукцинат натрия, дитридецилсульфосукцинат натрия, додецилбензолсульфонат натрия или их смесь.

19. Композиция по любому из пп. 11-17, отличающаяся тем, что поверхностно-активное вещество содержит алкилфенол, глицерид жирной кислоты, сложный эфир сорбита, этоксилированную жирную кислоту, этоксилированный жирный спирт, этоксилированный алкилфенол, этоксилированное гидрогенизированное растительное масло, этоксилированный сложный эфир сорбита, этоксилированные амиды жирных кислот или их смесь.

20. Композиция по любому из пп. 11-19, отличающаяся тем, что поверхностно-активное вещество включает лаурилсульфат натрия.

21. Композиция по любому из пп. 11-20, отличающаяся тем, что разрыхлитель содержит низкозамещенную гидроксипропилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу натрия, кроскармеллозу натрия, кросповидон и натрий крахмалгликолят, или их смесь.

22. Композиция по любому из пп. 11-21, отличающаяся тем, что разрыхлитель включает натрий крахмалгликолят.

23. Композиция по п. 10 или 11, отличающаяся тем, что внегранулярные вспомогательные вещества содержат смазывающее вещество, разрыхлитель и скользящее вещество.

24. Композиция по п. 11 или 23, отличающаяся тем, что смазывающее вещество содержит лауриновую кислоту, миристиновую кислоту, пальмитиновую кислоту, стеариновую кислоту или ее фармацевтически приемлемые соли или сложные

эффиры, такие как стеарат магния, стеарат кальция, стеарилфумарат натрия или стеарат цинка или их смесь.

25. Композиция по любому из пп. 11, 23 или 24, отличающаяся тем, что смазывающее вещество включает стеарат магния.

26. Композиция по любому из пп. 23-25, отличающаяся тем, что разрыхлитель содержит низкозамещенную гидроксипропилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу натрия, кроскармеллозу натрия, кросповидон и натрий крахмалгликолят, или их смесь.

27. Композиция по любому из пп. 23-26, отличающаяся тем, что разрыхлитель включает натрий крахмалгликолят.

28. Композиция по любому из пп. 11 и 23-27, отличающаяся тем, что указанный скользящий агент включает тальк, фосфат кальция, силикат кальция, силикат магния, трисиликат магния, диоксид кремния, коллоидный диоксид кремния, алюмосиликат магния или их смесь.

29. Композиция по любому из пп. 11 и 23-28, отличающаяся тем, что скользящий агент включает коллоидный диоксид кремния.

30. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 11-29, отличающаяся тем, что указанная композиция содержит:

- a) от 10% масс. до 30% масс. претоманида,
- b) от 60% масс. до 85% масс. разбавителя,
- c) от 1% масс. до 10% масс. разрыхлителя,
- d) от 0,1% масс. до 1% масс. поверхностно-активного вещества,
- e) от 1% масс. до 5% масс. связующего вещества,
- f) от 0,1% масс. до 1% масс. скользящего вещества, и
- g) от 0,1% масс. до 3% масс. смазывающего вещества.

31. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-30, отличающаяся тем, что указанная композиция содержит от 50 мг до 250 мг претоманида.

32. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-31, отличающаяся тем, что указанная композиция содержит 200 мг претоманида.

33. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-31, отличающаяся тем, что указанная композиция содержит 100 мг претоманида.

34. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-33, отличающаяся тем, что указанная композиция имеет форму таблетки.

35. Фармацевтическая композиция по п. 34, отличающаяся тем, что таблетка имеет твердость в диапазоне от 7 до 13 Кр.

36. Способ лечения туберкулеза, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, фармацевтической композиции по любому из пп. 1-35.

37. Способ по п. 36, дополнительно включающий совместное введение пациенту одной или более отдельных лекарственных форм, содержащих терапевтически эффективные количества дополнительных активных фармацевтических ингредиентов (АФИ), выбранных из группы, состоящей из бедаквилина, моксифлоксацина, линезолида, пипразинамида и фармацевтически приемлемых солей или их сольватов.

38. Способ по п. 37, включающий совместное введение пациенту одной или более таблеток бедаквилина фумарата для перорального введения и одной или более таблеток линезолида для перорального введения.

39. Способ по п. 38, включающий совместное введение пациенту одной или более таблеток бедаквилина фумарата для перорального введения, одной или более таблеток моксифлоксацина гидрохлорида для перорального введения и одной или более таблеток пипразинамида для перорального введения.

40. Способ по любому из пп. 36-39, отличающийся тем, что туберкулез представляет собой лекарственно-чувствительный туберкулез (DS-TB).

41. Способ по любому из пп. 36-39, отличающийся тем, что туберкулез представляет собой туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (MDR-TB).

42. Способ по любому из пп. 36-39, отличающийся тем, что туберкулез представляет собой туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью (XDR-TB).

43. Способ получения фармацевтической композиции для перорального введения, включающий:

получение гранулята, содержащего фармацевтически эффективное количество претоманида и одно или более фармацевтически приемлемых внутригранулярных вспомогательных веществ, и

объединение гранулята с одним или более фармацевтически приемлемыми внегранулярными вспомогательными веществами для получения смеси.

44. Способ по пункту 43, дополнительно включающий прессование по меньшей мере части смеси для получения твердой дозы.

45. Способ по п. 43 или 44, отличающийся тем, что указанный гранулят получают путем смешивания смеси претоманида и одного или более фармацевтически приемлемых внутригранулярных вспомогательных веществ и последующего гранулирования указанной смеси.

46. Способ по любому из пп. 43-45, отличающийся тем, что гранулирование смеси включает способ влажного гранулирования.

47. Способ по любому из пп. 43-45, отличающийся тем, что гранулирование смеси включает способ сухого гранулирования.

48. Способ по любому из пп. 43-45, отличающийся тем, что гранулирование смеси включает способ гранулирования расплава.

49. Способ по любому из пп. 43-48, отличающийся тем, что каждое вспомогательное вещество независимо выбрано из группы, состоящей из разбавителя,

разрыхлителя, связующего вещества, поверхностно-активного вещества, скользящего вещества и смазывающего вещества.

50: Способ по любому из пп. 43-49, отличающийся тем, что указанные одно или более внутригранулярных вспомогательных веществ включают разбавитель, разрыхлитель, связующее вещество и поверхностно-активное вещество.

51: Способ по любому из пп. 43-50, отличающийся тем, что указанные одно или более внегранулярных вспомогательных веществ содержат смазывающее вещество, разрыхлитель и скользящее вещество.

52: Способ по любому из пп. 45-51, отличающийся тем, что смешивание смеси претоманида и одного или более фармацевтически приемлемых внутригранулярных вспомогательных веществ включает сухое смешивание претоманида и одного или более внутригранулярных вспомогательных веществ с образованием сухой смеси и добавление к сухой смеси связующего раствора.

53: Способ по п. 52, отличающийся тем, что связующий раствор содержит связующее вещество, поверхностно-активное вещество и растворитель.

54: Способ по любому из пп. 43-53, отличающийся тем, что указанный гранулят имеет насыпную плотность в диапазоне от примерно 0,3 до 0,8 г/мл.

55. Способ по любому из пп. 43-54, отличающийся тем, что гранулят имеет такое распределение частиц по размерам, что не более чем примерно 30% масс. гранулята удерживается на сите ASTM #60 (250 мкм).

56. Способ по любому из пп. 43-55, отличающийся тем, что распределение частиц гранулята по размерам является таким, что от примерно 5% масс. до примерно 30% масс. гранулята удерживается на сите ASTM #60 (250 мкм).

57. Способ по любому из пп. 43-56, отличающийся тем, что распределение частиц по размерам гранулята является таким, что по меньшей мере 80% масс. композиции удерживается на сите ASTM #200 (75 мкм).

58. Способ получения фармацевтической композиции для перорального введения, включающий:

получение смеси, содержащей фармацевтически эффективное количество претоманида и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, и

прессование по меньшей мере части смеси для получения твердой дозы.

59. Способ по п. 58, отличающийся тем, что каждое вспомогательное вещество независимо выбрано из группы, состоящей из разбавителя, разрыхлителя, связующего вещества, поверхностно-активного вещества, скользящего вещества и смазывающего вещества.

60. Фармацевтическая композиция для перорального введения, полученная в соответствии со способом по любому из пп. 43-59.

61. Фармацевтическая композиция для перорального введения по п. 1, отличающаяся тем, что

по меньшей мере 70% масс. претоманида растворяют в течение 10 минут, как измерено в аппарате USP-II при 37 ± 2 °C в 0,5% гексадецилтриметиламмония бромиде (HDTMA) в 0,1 н. HCl,

гранулят имеет насыпную плотность от примерно 0,47 до 0,53 г/мл; и

гранулят имеет такое распределение частиц по размерам, что от примерно 5% масс. до примерно 30% масс. гранулята удерживается на сите ASTM #60 (250 мкм).