

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202290268 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.08.31

(22) Дата подачи заявки
2022.02.09

(51) Int. Cl. *A61K 31/665* (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61P 13/00 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

(54) НОВЫЕ ТАБЛЕТКИ ПРЕПАРАТОВ ФОСФОМИЦИНА

(31) 21382104.4

(32) 2021.02.10

(33) EP

(71) Заявитель:
ЛАБИАНА ХЕЛС, С.Л. (ES)

(72) Изобретатель:
Приор Ортега Марта, Франческ Олле
Рамон (ES)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к таблеткам препаратов фосфомицинтрометамола, способам их получения и применения. Более предпочтительно оно относится к пероральной фармацевтической композиции в форме таблетки, включающей или состоящей из следующих: а) фосфомицинтрометамол; б) обладающий низкой влажностью разбавитель, выбранный из группы, состоящей из следующих: безводный гидрофосфат кальция, безводная микрокристаллическая целлюлоза и их комбинации; с) необязательно смазывающее вещество и d) необязательно другие фармацевтически приемлемые инертные наполнители.

202290268

A1

A1

202290268

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-573050EA/025

НОВЫЕ ТАБЛЕТКИ ПРЕПАРАТОВ ФОСФОМИЦИНА

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение относится к таблеткам препаратов фосфомицинтриметамола, способам их получения и применения. В частности, оно относится к таблеткам фосфомицинтриметамола, предназначенным для применения в ветеринарии, более предпочтительно для домашних животных, таких как кошки и собаки.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Фосфомицин является антибиотиком широкого спектра действия, вырабатываемым некоторыми видами *Streptomyces*, который обычно используют для людей для лечения инфекций мочевых путей при использовании одной пероральной дозы фосфомицинтриметамола (3 г основания фосфомицина), приготовленной в виде гранулята (Monurol®). Другие порошкообразные гранулированные препараты фосфомицинтриметамола описаны в EP 1747781 B1, EP 2656846 B1 или ES 2224869 B1.

Возможность применения фосфомицина для лечения домашних животных описана ранее (Perez et al., Open veterinary Journal 2014, 4(1):26-43). Известно, что фосфомицин склонен легко образовывать соли вследствие его кислой природы и его использовали в форме разных солей: динатриевую соль обычно используют для внутривенного и подкожного введения, а соль с триметамолом (триметамин [тригидроксиметиламинометан]) и кальциевую соль используют для перорального введения. Из раскрытия Perez et al., 2014 (т. е. см. таблицу 3), представляется, что фосфомицинтриметамол ранее не применяли для животных.

Фосфомицинтриметамол является солью фосфомицина с большей степенью всасывания. Тем не менее, он обладает высокой гигроскопичностью и плохой стабильностью в воде и поэтому его нельзя приготовить в виде раствора.

Это затруднение можно преодолеть путем приготовления фосфомицинтриметамола в виде твердого вещества. Как указано выше, гранулированные препараты фосфомицинтриметамола описаны ранее для применения для людей. Однако гранулированная дозированная форма не предпочтительна для использования в ветеринарии, в частности, для домашних животных (т. е. кошки и собаки), поскольку дозу часть следует подбирать в соответствии с массой животного. Для преодоления этого затруднения обычно лекарства для домашних животных готовят в виде таблетки с насечкой для разламывания.

Приготовление таблетки фосфомицинтриметамола затруднительно вследствие рекомендуемых больших доз активного ингредиента. Соответственно, чтобы конечный продукт не обладал слишком большой полной массой и плохой вкусовой привлекательностью и его трудно при изготовлении таблеток фосфомицинтриметамола необходимо как можно больше уменьшить количество инертных наполнителей при сохранении хороших фармакотехнических характеристик.

В IT 1348011 B1 описаны таблетки или микротаблетки, содержащие 97-100 мас.% фосфомицинтриметамола и 0-3% смазывающего вещества. Эти препараты раскрыты для прямого прессования в дозах по 3 г основания фосфомицина (5,631 г фосфомицинтриметамола) или как таблетки, содержащие 50% этой дозы. Соответственно, порошкообразная смесь для прямого прессования, описанная в настоящем изобретении, не содержит инертный наполнитель, не представляющий собой смазывающее вещество. В указанном документе не приведены экспериментальные данные, это не делает вероятным, что такие препараты дадут таблетки фосфомицинтриметамола с подходящими фармакотехническими характеристиками, характеристиками стабильности или вкусовой привлекательностью. Специалист в данной области техники должен ожидать, что таблетки такого размера с такой большой массой (примерно 6 г) приведут к затруднениям со вкусовой привлекательностью.

Поэтому в настоящем изобретении рассмотрена эта задача получения стабильного препарата фосфомицинтриметамола в форме таблетки с подходящими фармакотехническими характеристиками, что дает подходящую фармацевтическую форму для введения фосфомицинтриметамола домашним животным, которая позволяет подбирать вводимое количество фосфомицинтриметамола в соответствии с массой животного. Предпочтительно, если указанная таблетка также будет обладать привлекательными вкусовыми характеристиками.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Неожиданно было установлено, что совместное применение безводного гидрофосфата кальция и безводной микрокристаллической целлюлозы в качестве разбавителей в препарате фосфомицинтриметамола позволяет получить измельченную смесь, которая обладает лучшими характеристиками сыпучести и прессуемости по сравнению с другими безводными разбавителями для прямого прессования, обычно использующимися в данной области техники, как показано в примере 1.1. Порошкообразная смесь, обладающая хорошими характеристиками сыпучести, исключала сегрегацию и/или образование пустот и поэтому приводила к подходящему распределению активного ингредиента и массы таблетки и однородности дозы.

Кроме того, было установлено, что таблетка фосфомицинтриметамола, содержащая безводный гидрофосфат кальция и безводную микрокристаллическую целлюлозу, обладала в кислых средах превосходящей химической стабильностью по сравнению с композициями при отсутствии любых разбавителей или с использованием других безводных разбавителей, как показано в примере 1.2.

Соответственно, первый объект настоящего изобретения относится к пероральной фармацевтической композиции в форме таблетки, включающей или состоящей из следующих:

- a. фосфомицинтриметамол;
- b. обладающий низкой влажностью разбавитель, выбранный из группы, состоящей из следующих: безводный гидрофосфат кальция, безводная микрокристаллическая

целлюлоза и их комбинации;

с. необязательно смазывающее вещество; и

d. необязательно другие фармацевтически приемлемые инертные наполнители.

Во втором объекте настоящего изобретения способ получения композиции пероральной таблетки фосфомицинтриметамола, описанной в настоящем изобретении, включает или состоит из следующих стадий:

i. смешивание разбавителя, выбранного из группы, состоящей из следующих: безводный гидрофосфат кальция, безводная микрокристаллическая целлюлоза и их комбинации, с фосфомицинтриметамолом и необязательно дополнительным фармацевтическим инертным наполнителем; и

ii. необязательно смешивание смазывающего вещества со смесью, полученной в i);

iii. прессование смеси, полученной в ii), на таблеточной машине и тем самым получение таблеток.

В третьем объекте настоящее изобретение относится к композиции пероральной таблетки фосфомицинтриметамола, описанной в настоящем изобретении, для применения в качестве лекарственного средства.

В четвертом объекте настоящее изобретение относится к композиции пероральной таблетки фосфомицинтриметамола, описанной в настоящем изобретении, для применения в способе профилактического и/или терапевтического лечения инфекции у субъекта.

Родственным объектом является способ профилактического и/или терапевтического лечения инфекции, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества композиции пероральной таблетки фосфомицинтриметамола, предлагаемой в настоящем изобретении.

В дополнительном объекте настоящее изобретение также относится к набору на основе композиций, описанных в настоящем изобретении. Такой набор является особенно подходящим для применения в медицинских методиках, описанных в настоящем изобретении.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

Фиг. 1. Схема, в целом иллюстрирующая способ получения прямым прессованием.

Фиг. 2. Исследование принудительного разложения - кислая среда, препарат D1.1: a) таблица результатов; b) хроматограмма.

Фиг. 3. Исследование принудительного разложения - кислая среда, препарат D1.2: a) таблица результатов; b) хроматограмма.

Фиг. 4. Исследование принудительного разложения - кислая среда, препарат L3: a) таблица результатов; b) хроматограмма.

Фиг. 5. Исследование принудительного разложения - кислая среда, препарат L4: a) таблица результатов; b) хроматограмма.

Фиг. 6. Исследование принудительного разложения - кислая среда, препарат L5: a) таблица результатов; b) хроматограмма.

Фиг. 7. Фотографии партий 17.099, 17.100, 17.101, показывающие внешний вид,

полученных таблеток с насечкой для разламывания.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Определения

Термин "фармацевтически приемлемые" при использовании в настоящем изобретении означает такие соединения, материалы, композиции и/или дозированные формы, которые по результатам тщательной медицинской клинической оценки пригодны для соприкосновения с тканями человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или осложнений при разумном отношении польза/риск.

Термин "инертный наполнитель" или "фармацевтически приемлемый инертный наполнитель" при использовании в настоящем изобретении означает носители, инертные наполнители, или разбавители, такие как описанные в настоящем изобретении, и в Remington's Pharmaceutical Sciences 22th edition (2013).

Термины "субъект", или "индивидуум" используются в настоящем изобретении взаимозаменяемым образом для указания всех животных, относящихся к млекопитающим и включают но не ограничивается только ими домашние и сельскохозяйственные животные, приматов и людей, например, людей, приматов, не являющихся людьми, коров, лошадей, свиней, домашнюю птицу, овец, коз, собак, кошек или грызунов. В предпочтительных вариантах осуществления указанным субъектом является человек. В других предпочтительных вариантах осуществления указанным субъектом является домашнее животное, такое как кошки и собаки.

Термин "лечение" включает профилактическое и терапевтическое лечение. Термин "терапевтическое лечение" или "терапия" при использовании в настоящем изобретении означает перевод организма из патологического состояния или от болезни в нормальное, здоровое состояние. Термин "профилактическое лечение" при использовании в настоящем изобретении означает предупреждение патологического состояния. Это лечение может быть комбинированным лечением или терапией. Лечение также означает уменьшение частоты или облегчение симптомов, исключение рецидива, предупреждение рецидива, предупреждение проявления, улучшение симптомов, улучшение прогноза или их комбинации. "Лечение" также включает уменьшение количества, скорость роста или вирулентности бактерий субъекта и тем самым устранение или ослабление бактериальной инфекции у субъекта или бактериального заражения органа или ткани или окружающей среды. С другой стороны, "лечение" уже выявленной инфекции означает уменьшение количества или уничтожение, включая даже ликвидацию грамположительных или грамотрицательных бактерий, ответственных за инфекцию.

При использовании в настоящем изобретении "терапевтически эффективное количество" означает количество, эффективное в дозах и в течение времени, достаточного для обеспечения желательного терапевтического результата, такого как один или большее количество из следующих терапевтических результатов, таких как значительная задержка начала или прогрессирования заболевания; или значительное уменьшение тяжести одного

или большего количества симптомов. Терапевтически эффективное количество также обычно является таким, при котором любой токсический или вредный эффект активного ингредиента или фармацевтической композиции перевешивается терапевтически полезными эффектами.

Термин "комбинированная терапия" при использовании в настоящем описании означает введение указанных терапевтических средств субъекту в одном или разных фармацевтических препаратах и одновременно или в разное время. Если терапевтические средства вводят в разное время, их следует вводить достаточно близко по времени с получением комбинированного эффекта (например, усиленного или синергетического ответа). При использовании конкретной комбинации терапевтических средств в комбинированном режиме учитываются совместимость желательных терапевтических средств и/или процедур и/или желательный терапевтический эффект. Следует понимать, что используемые терапевтические средства могут обеспечивать желательный эффект для одного нарушения и/или могут приводить к разным эффектам (например, устранение любых вредных эффектов).

Подробное описание изобретения

Первым объектом настоящего изобретения является пероральная фармацевтическая композиция в форме таблетки, включающей или состоящей из следующих:

- a. фосфомицинтриметамол;
- b. обладающий низкой влажностью разбавитель, выбранный из группы, состоящей из следующих: безводный гидрофосфат кальция, безводная микрокристаллическая целлюлоза и их комбинации;
- c. необязательно смазывающее вещество; и
- d. необязательно другие фармацевтически приемлемые инертные наполнители.

Фосфомицинтриметамол, химическим названием которого является моно(2-аммоний-2-гидроксиметил-1,3-пропандиол)(2R,цис)-(3-метилоксеранил)фосфонат, является антибиотиком, показанным для профилактики и лечения неосложненных острых инфекций нижних мочевых путей, в частности у женщин и девушек. Фосфомицинтриметамол имеется в аморфной или кристаллической форме, предпочтительно в кристаллической форме.

Фосфомицинтриметамол может составлять от 70%, 75% или 80% до 95% мас./мас. композиции, предпочтительно от 80% до 90% мас./мас., более предпочтительно примерно 85% мас./мас. В некоторых вариантах осуществления содержание основания фосфомицина равно не менее 250 мг, предпочтительно не менее 500 мг, более предпочтительно не менее 750 мг, еще более предпочтительно не менее 1000 мг, 1100 мг, 1200 мг, 1300 мг, 1400 мг, 1500 мг, 1600 мг, 1700 мг, 1800 мг, 1900 мг или более. В предпочтительных вариантах осуществления содержание основания фосфомицина равно от 500 мг до 1500 мг. Например, препараты содержат 500 мг, 1000 мг или 1500 мг основания фосфомицина, что соответствует 0,94 г, 1,88 г и 2,82 г фосфомицинтриметамола соответственно.

В некоторых вариантах осуществления фосфомицинтриметамол находится в форме

порошка, состоящего из частиц со средним диаметром (d50) от примерно 60 мкм до примерно 550 мкм, предпочтительно от примерно 100 мкм до примерно 200 мкм, более предпочтительно примерно 170 мкм, если распределение по размерам частиц фосфомицнтрометамола определяют с помощью лазерной дифракции (мокрая методика).

Термин "безводный" при использовании в настоящем изобретении означает, что инертный наполнитель обладает влажностью, равной менее 2% мас./мас. Предпочтительно, если указанный безводный разбавитель, определенный выше в настоящем изобретении, обладает влажностью, равной менее 1,5% мас./мас., предпочтительно менее 1% мас./мас., более предпочтительно менее 0,5% мас./мас., менее 0,4% мас./мас., менее 0,3% мас./мас., менее 0,2% мас./мас., еще более предпочтительно менее 0,1% мас./мас. Например, содержание воды можно определить по методике определения воды USP <921> Ia (например, по методике определения воды USP 42 <921>), например, объемным титрованием по Карлу Фишеру с использованием прибора Mettler Toledo V30 Karl Fisher Titrator.

Указанный разбавитель может содержаться в количестве, равном от 5% до 20% мас./мас. от композиции, предпочтительно от 10% до 20% мас./мас., более предпочтительно от 13% до 17% мас./мас., еще более предпочтительно от 14% до 15% мас./мас.

Безводный гидрофосфат кальция и безводная микрокристаллическая целлюлоза (мсс) могут содержаться в разных отношениях. Например, они могут содержаться в отношениях 5:1, 4:1, 3:1, 2:1, 1:1, 1:2, 1:3, 1:4 или 1:5. В предпочтительных вариантах осуществления безводный гидрофосфат кальция и микрокристаллическая целлюлоза содержатся в отношении от 2:1 до 1:2, предпочтительно в отношении 1:1.

Микрокристаллическая целлюлоза (мсс) может находиться в форме порошка, состоящего из частиц со средним диаметром (d50) от примерно 20 мкм до примерно 250 мкм, предпочтительно от примерно 130 мкм до примерно 230 мкм, более предпочтительно примерно 170 мкм, если распределение частиц по размерам определяют с помощью лазерной дифракции (мокрая методика). Примерами безводной мсс, которую можно использовать в композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, являются VIVAPUR® 103, 112, 14 и 200 XLM.

Гидрофосфат кальция может находиться в форме порошка, состоящего из частиц со средним диаметром (d50) от примерно 60 мкм до примерно 550 мкм, предпочтительно от примерно 120 мкм до примерно 240 мкм, более предпочтительно (d50) от примерно 200 мкм, если распределение частиц по размерам определяют с помощью лазерной дифракции (мокрая методика). В некоторых вариантах осуществления указанная композиция может содержать другие безводные разбавители за исключением сахара. Например, она может содержать коллоидный диоксид кремния (CSD). В предпочтительных вариантах осуществления композиция содержит безводный гидрофосфат кальция и безводную микрокристаллическую целлюлозу в качестве единственных разбавителей.

Подходящие "смазывающие вещества" могут представлять собой, например, стеариновую кислоту; соли металлов стеариновой кислоты, такие как стеарат кальция или

стеарат магния; стеарат сахарозы, тальк; коллоидный диоксид кремния; воска, такие как пчелиный воск или спермацет; борную кислоту; адипиновую кислоту; сульфаты, такие как сульфат натрия; гликоль; фумаровую кислоту; стеарилфумарат натрия; эфиры сахарозы жирной кислоты; бензоат натрия; D, L-лейцин; лаурилсульфаты, такие как лаурилсульфат натрия или лаурилсульфат магния; силикаты, такие как кремниевый ангидрид или гидратированный силикат; или указанные выше производные крахмала. Из них предпочтительно используются стеариновая кислота или соли металлов стеариновой кислоты. В предпочтительных вариантах осуществления указанным смазывающим веществом является стеарат магния.

Смазывающее вещество может содержаться в количестве, равном от 0,1% до 5% мас./мас. от композиции, предпочтительно от 0,1% до 3% мас./мас., более предпочтительно от 1,5% до 2,5% мас./мас., еще более предпочтительно примерно 2% мас./мас.

Композиция фосфомицинтрометамола, описанная в настоящем изобретении в качестве нормальной практики также может содержать дополнительные вещества, не представляющие собой инертные разбавители и смазывающее вещество, такие как поверхностно-активные вещества и/или эмульгаторы, гранулирующие и/или разрыхляющие агенты, связующие агенты, консерванты, буферные реагенты, подсластитель и/или вкусовые агенты.

Типичные поверхностно-активные вещества и/или эмульгаторы включают, но не ограничиваются только ими, натуральные эмульгаторы (например, камедь акации, агар, альгиновая кислота, альгинат натрия, трагакантовая камедь, chondrux, холестерин, ксантан, пектин, желатин, яичный желток, казеин, ланолин, холестерин, воск и лецитин), коллоидные глины (например, бентонит [силикат алюминия] и вигум [алюмосиликат магния]), производные длинноцепочечных аминокислот, обладающие большой молекулярной массой спирты (например, стеариловый спирт, цетиловый спирт, олеиловый спирт, триацетинмоностеарат, этилендистеаратгликоля, глицерилмоностеарат и пропиленгликольмоностеарат, поливиниловый спирт), карбомеры (например, карбоксиполиметилена, полиакриловая кислота, полимер акриловой кислоты и полимер карбоксивинила), каррагенан, производные целлюлозы (например, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, порошкообразная целлюлоза, гидроксиметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, метилцеллюлоза), эфиры сорбитана жирной кислоты {например, полиоксиэтиленсорбитанмонолаурат [Tween 20], полиоксиэтиленсорбитан [Tween 60], полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат [Tween 80], сорбитанмонопальмитат [Span 40], сорбитанмоностеарат [Span 60], сорбитантристеарат [Span 65], глицерилмоноолеат, сорбитанмоноолеат [Span 80]}, сложные эфиры полиоксиэтилена (например, полиоксиэтиленмоностеарат [Myrj 45], полиоксиэтилен гидрированное касторовое масло, полиэтоксилированное касторовое масло, полиоксиметиленастеарат и Solutol), эфиры сахарозы жирной кислоты, эфиры полиэтиленгликоля жирной кислоты (например, Кремофор), эфиры полиоксиэтилена, (например, лауриловый эфир полиоксиэтилена [Brij 30]), поли(винилпирролидон),

диэтиленгликольмонолаурат, триэтаноламинолеат, олеат натрия, олеат калия, этилолеат, олеиновая кислота, этиллаурат, лаурилсульфат натрия, Pluronic F 68, Поллоксамер 188, цетримонийбромид, цетилпиридинийхлорид, бензалконийхлорид, докузат натрия и т. п. и/или их комбинации.

Типичные гранулирующие и/или диспергирующие агенты включают, но не ограничиваются только ими, следующие: картофельный крахмал, кукурузный крахмал, маниоковый крахмал, натриевая соль гликолята крахмала, глины, альгиновая кислота, гуаровая камедь, цитрусовая пульпа, агар, бентонит, целлюлоза и продукты из древесины, натуральная губка, катионообменные смолы, карбонат кальция, силикаты, карбонат натрия, сшитый поливинилпирролидон) (кросповидон), натриевая соль карбоксиметилкрахмала (натриевая соль гликолята крахмала), карбоксиметилцеллюлоза, сшитая натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы (кроскармеллозы), метилцеллюлоза, предварительно желатинизированный крахмал (крахмал 1500), микрокристаллическая крахмал, нерастворимый в воде крахмал, кальциевая соль карбоксиметилцеллюлозы, алюмосиликат магния (вигум), лаурилсульфат натрия, четвертичные аммониевые соединения и их комбинации.

Типичные связующие агенты включают, но не ограничиваются только ими, следующие: крахмал (например, кукурузный крахмал и крахмальная паста); желатин; сахара (например, сахароза, глюкоза, декстроза, декстрин, меласса, лактоза, лактит, маннит); природные и синтетические камеди (например, камедь акации, альгинат натрия, экстракт ирландского мха, камедь панвар, камедь гхатти, слизь из шелухи семян подорожника, карбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, этилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, ацетат целлюлозы, поливинилпирролидон), алюмосиликат магния (вигум) и камедь лиственницы); альгинаты; полиэтиленоксид; полиэтиленгликоль; неорганические соли кальция; кремниевая кислота; полиметакрилаты; воска; вода; спирт; и их комбинации.

Типичные консерванты могут включать антиоксиданты, хелатные агенты, противомикробное средство консерванты, фунгицидные консерванты, спиртовые консерванты, кислотные консерванты и другие консерванты. Типичные антиоксиданты включают, но не ограничиваются только ими, следующие: альфа-токоферол, аскорбиновая кислота, аскорбилпальмитат, бутилированный гидроксианизол, бутилированный гидрокситолуол, монотиоглицерин, метабисульфит калия, пропионовая кислота, пропилгаллат, аскорбат натрия, бисульфит натрия, метабисульфит натрия и сульфит натрия. Типичные хелатные агенты включают следующие: этилендиаминтетрауксусная кислота (EDTA), моногидрат лимонной кислоты, динатрийэтилендиаминтетраацетат, дикалийэтилендиаминтетраацетат, этилендиаминтетрауксусная кислота, фумаровая кислота, яблочная кислота, фосфорная кислота, этилендиаминтетраацетат натрия, винная кислота и тринатрийэтилендиаминтетраацетат. Типичные противомикробные консерванты включают, но не ограничиваются только ими, следующие: бензалконийхлорид,

бензэтонийхлорид, бензиловый спирт, бронопол, цетримид, цетилпиридинийхлорид, хлоргексидин, хлорбутанол, хлоркрезол, хлороксиленол, крезол, этиловый спирт, глицерин, гексэтидин, имидазолидинилмочевина, фенол, феноксиэтанол, фенилэтиловый спирт, фенилмеркурнитрат, пропиленгликоль и тимеросал. Типичные фунгицидные консерванты включают, но не ограничиваются только ими, следующие: бутилпарабен, метилпарабен, этилпарабен, пропилпарабен, бензойная кислота, гидроксibenзойная кислота, бензоат калия, сорбат калия, бензоат натрия, пропионат натрия и сорбиновая кислота. Типичные спиртовые консерванты включают, но не ограничиваются только ими, следующие: этанол, полиэтиленгликоль, фенол, фенольные соединения, бисфенол, хлорбутанол, гидроксibenзоат и фенилэтиловый спирт. Типичные кислотные консерванты включают, но не ограничиваются только ими, следующие: витамин А, витамин С, витамин Е, бета-каротин, лимонная кислота, уксусная кислота, уксусная дегидроуксусная кислота, аскорбиновая кислота, сорбиновая кислота и фитиновая кислота. Другие консерванты включают, но не ограничиваются только ими, следующие: токоферол, токоферол ацетат, детероксиммезилат, цетримид, бутилированный гидроксианизол (ВНА), бутилированный гидрокситолуол (ВНТ), этилендиамин, лаурилсульфат натрия (SLS), натриевая соль сульфата лаурилового простого эфира (SLES), бисульфит натрия, метабисульфит натрия, сульфит калия, метабисульфит калия, Glydant Plus, Phenonip, метилпарабен, Germall 115, Germaben II, Neolone, Kathon и Euxyl. В некоторых вариантах осуществления консервантом является антиоксидант. В других вариантах осуществления консервантом является хелатный агент.

Типичные буферные реагенты включают, но не ограничиваются только ими, следующие: цитратные буферные растворы, ацетатные буферные растворы, фосфатные буферные растворы, хлорид аммония, карбонат кальция, хлорид кальция, цитрат кальция, глюбионат кальция, глюцептат кальция, глюконат кальция, D-глюконовая кислота, глицерофосфат кальция, лактат кальция, пропановая кислота, левулинат кальция, пентановая кислота, гидрофосфат кальция, фосфорная кислота, трехосновной фосфат кальция, гидроксид-фосфат кальция, ацетат калия, хлорид калия, глюконат калия, смеси соединений калия, гидрофосфат калия, дигидрофосфат калия, фосфат калия смеси, ацетат натрия, бикарбонат натрия, хлорид натрия, цитрат натрия, лактат натрия, двухосновной фосфат натрия, одноосновной фосфат натрия, смеси фосфатов натрия, трометамин, гидроксид магния, гидроксид алюминия, альгиновая кислота, апирогенная вода, изотонический раствор, раствор Рингера, этиловый спирт и их комбинации.

Вкусовые агенты обычно используют для улучшения вкусовой привлекательности. В предпочтительных вариантах осуществления таблетки, описанные в настоящем изобретении, содержат вкусовые агенты, обычно используемые для улучшения вкусовой привлекательности корма для жомашних животных, такие как агент со вкусом курицы, агент со вкусом говядины, агент со вкусом рыбы, агент со вкусом апельсина или агент со вкусом мандарина. В предпочтительных вариантах осуществления указанным вкусовым агентом является агент со вкусом говядины (например, Beef flavour Aroma PC 0125, Pet

Flavors Inc.).

В некоторых вариантах осуществления указанный другой фармацевтический инертный наполнитель состоит из вкусового агента. В других вариантах осуществления пероральная композиция не содержит другие фармацевтические инертные наполнители.

В некоторых других вариантах осуществления эта пероральная композиция содержит или состоит из следующих:

- a. от 80% до 95% мас./мас. фосфомицинтрометамола;
- b. от 5% до 20% мас./мас. разбавителя с влажностью менее 1,5%, выбранного из группы, состоящей из следующих: безводный гидрофосфат кальция, безводная микрокристаллическая целлюлоза и их комбинации;
- c. необязательно от 0,1% до 3% мас./мас. смазывающего вещества; и
- d. необязательно другие фармацевтически приемлемые инертные наполнители в количестве, достаточном для дополнения полной массы композиции до 100%.

В некоторых вариантах осуществления указанная композиция содержит от 2% до 10% мас./мас. безводного гидрофосфата кальция и от 2% до 10% мас./мас. безводной микрокристаллической целлюлозы.

В предпочтительных вариантах осуществления указанная композиция содержит от 5 до 10% мас./мас. безводного гидрофосфата кальция и от 5 до 10% мас./мас. безводной микрокристаллической целлюлозы.

Предпочтительные количества каждого из этих компонентов являются такими, как определено выше в настоящем изобретении. В предпочтительном варианте осуществления эта пероральная композиция содержит или состоит из следующих:

- a. от 80 до 85% мас./мас. фосфомицинтрометамола, предпочтительно примерно 85% мас./мас.;
- b. от 5 до 10% мас./мас. безводной микрокристаллической целлюлозы, предпочтительно примерно 7% мас./мас.;
- c. от 5 до 10% мас./мас. безводного гидрофосфата кальция, предпочтительно примерно 7% мас./мас.; и
- d. от 1,5% до 2,5% мас./мас. стеарата магния; предпочтительно примерно 2% мас./мас.; и
- e. от 0% до 10% мас./мас. вкусового вещества, предпочтительно примерно 5% мас./мас.

В другом предпочтительном варианте осуществления эта пероральная композиция содержит или состоит из следующих:

- a. от 80 до 90% мас./мас. фосфомицинтрометамола, предпочтительно примерно 85% мас./мас.;
- b. от 2% до 10% мас./мас. безводной микрокристаллической целлюлозы, предпочтительно примерно 7% мас./мас.;
- c. от 2% до 10% мас./мас. безводного гидрофосфата кальция, предпочтительно примерно 7% мас./мас.; и

d. от 1,5% до 2,5% мас./мас. стеарата магния; предпочтительно примерно 2% мас./мас.; и

e. от 0% до 10% мас./мас. вкусового вещества, предпочтительно примерно 5% мас./мас.

В некоторых вариантах осуществления эта таблетка может быть или не быть таблеткой с пленочным покрытием. Этим покрытием может быть покрытие модифицированного высвобождения или желудочно-резистентного высвобождения. В предпочтительных вариантах осуществления таблетка, описанная в настоящем изобретении не содержит покрытие модифицированного высвобождения или желудочно-резистентного высвобождения.

Обычные материалы, используемые для пленочного покрытия, хорошо известны в данной области техники и описаны например в Pharmaceutical Coating Technology (G. Cole (ed.), 1995). Материалы для пленочного покрытия обычно содержат следующие компоненты: полимер(ы), пластификатор(ы), краситель(ы)/замутнитель(ы) и разбавитель(и)/носитель(и). Кроме того, можно использовать небольшие количества вкусовых добавок, поверхностно-активных веществ и воска.

Большинство "полимеров", используемых в пленочном покрытии, представляют собой производные целлюлозы, такие как простые эфиры целлюлоза, такие как гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза (гипромеллоза) и метилцеллюлоза, или акриловые полимеры и сополимеры. Иногда встречаются обладающие большой молекулярной массой полиэтиленгликоли, поливинилпирролидон, поливиниловый спирт и воскообразные материалы. Их назначением обычно является предупреждение неприятного ощущения и/или неприятного вкуса во рту и в некоторых случаях разрушения, например, окисления используемых активных ингредиентов и/или фармацевтических добавок.

Обычно используемые "пластификаторы" можно разделить на три группы:

- полиолы, такие как глицерин, пропиленгликоль и макроголы,
- органические сложные эфиры, такие как фталаты, дибутилсебацетат, цитраты и триацетин,
- масла/глицериды, такие как касторовое масло, ацетилированные моноглицериды и фракционированное кокосовое масло.

Окрашивающий агент/замутнитель, например, может представлять собой нерастворимые в воде пигменты, такие как оксид титана, оксид железа, сесквиоксид железа, желтый сесквиоксид железа или растворимые в воде красящие вещества.

Полная масса таблетки меняется в зависимости от желательной для введения дозы. В некоторых вариантах осуществления таблетки, описанные в настоящем изобретении, обладают полной массой, равной от примерно 500 мг до примерно 3500 мг, например, 500 мг, 1000 мг, 1500 мг, 2000 мг, 2500 мг или 3000 мг. В некоторых вариантах осуществления таблетки, описанные в настоящем изобретении, обладают полной массой, равной от примерно 1000 мг до примерно 3500 мг.

Например, таблетка препарата L3, описанная в примерах, обладает полной массой, равной 1,12 г, 2,22 г и 3,34 г при содержании основания фосфомицина, равном 0,5 г, 1 г и 1,5 г, соответственно. Таким образом, в предпочтительных вариантах осуществления таблетки при содержании основания FOS, равном 0,5 г, обладают полной массой, равной от 1 г до 1,25 г, при содержании основания FOS, равном 1 г, обладают полной массой, равной от 2 до 2,5 г, и при содержании основания FOS, равном 1,5 г, обладают полной массой, равной от 3 до 3,5 г.

Твердость таблетки может быть любой твердостью, которая обеспечивает образование таблетки и ее последующее разрыхление в желудке. В предпочтительном варианте осуществления таблетка, предлагаемая в настоящем изобретении, обладает твердостью, равной примерно от 40 Н до 300 Н, предпочтительно примерно 50 Н до примерно 200 Н. Например, таблетки, содержащие 0,5 г основания фосфомицина, могут обладать твердостью, равной от 40 Н до 150 Н, таблетки, содержащие 1 г основания фосфомицина, могут обладать твердостью, равной от 45 Н до 250 Н и таблетки, содержащие 1,5 г основания фосфомицина, могут обладать твердостью, равной от 200 Н до 270 Н.

В некоторых вариантах осуществления таблетки фосфомицинтрометамола, предлагаемые в настоящем изобретении, обладают однородностью дозы, соответствующей стандартам Европейской Фармакопеи.

Термин "однородность дозы" при использовании в настоящем изобретении означает степень однородности количества активного вещества в дозированных единицах; определение дозированных единиц, как дозированных форм, содержащих одну дозу или часть дозы активного вещества в каждой дозированной единице. Для обеспечения однородности дозы каждая дозированная единица должна обладать содержанием активного вещества в узком диапазоне около заявленной на маркировке. Однородность дозы фармацевтических композиций, предлагаемых в настоящем изобретении, можно измерить путем проведения исследования равномерности содержания, как указано в European Pharmacopoeia (2.9.40, monograph). Как определено в настоящем изобретении, требования однородности дозы удовлетворяются, если показатель принятия дозированных единиц меньше или равен 15. Показатель принятия (AV) является значением, которое характеризует однородность дозы. Показатель принятия рассчитывают, как указано в European Pharmacopoeia 7.0. (2.9.40, monograph).

В других вариантах осуществления таблетки, описанные в настоящем изобретении, обладают химической стабильностью. Как описано в примере 1.2, таблетки, предлагаемые в настоящем изобретении, обладают стабильностью фосфомицинтрометамола в принудительных условиях в кислой, щелочной и окислительной среде при комнатной температуре (20-25°C). Они также обладают химической стабильностью при разных температурах.

Химическую стабильность активного ингредиента можно определить путем измерения содержания известных продуктов разложения (например, с помощью HPLC, как описано в *Fosfomicin Trometamol 01/2017:1425 European Pharmacopoeia monograph*) после

помещения композиции в среду при условиях принудительного разложения.

Как показано в примере 1.2, особенно значительным является стабилизирующий эффект разбавляющих инертных наполнителей, используемых в заявленной композиции фосфомицинтрометамола в принудительных условиях в кислой среде. В частности, показано, что в препаратах, в которых не использовали разбавитель или в которых использовали другие безводные разбавители, наблюдалось очень значительное увеличение содержания примеси А. В частности, в препаратах D1.1 и D1.2, описанных в IT 1348011 B1, обнаружено увеличение содержания примеси А в 4,5 раз и 6,8 раз соответственно, тогда как в препарате L3, предлагаемом в настоящем изобретении, сохранялось содержания примеси А, имевшееся при начальных условиях.

В соответствии с *Fosfomycin Trometamol 01/2017:1425 European Pharmacopoeia monograph* следующие содержания примесей допустимы в конце срока хранения ФТ фармацевтической формы:

Примесь А $\leq 0,3\%$

Примесь В $\leq 0,3\%$

Примесь С $\leq 0,1\%$

Примесь D $\leq 0,1\%$

Отдельная неизвестная примесь (максимально) $\leq 0,10\%$

Всего примесей $\leq 1,0\%$.

Как показано в примере 1.2, во всех препаратах кроме L3 содержания примеси А найдено превосходным и равным 0,3%. Соответственно, во всех других исследованных препаратах содержания примеси А было значительно больше предела, установленного для срока хранения.

В предпочтительных вариантах осуществления таблетки, предлагаемые в настоящем изобретении, характеризуются весьма высокой стабильностью активного ингредиента, в частности, в принудительных условиях в кислой среде (например, в условиях, описанных в примерах). В предпочтительных вариантах осуществления фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, характеризуются содержанием примеси А, равным менее 0,3%, предпочтительно менее 0,2%, более предпочтительно менее 0,1%, более предпочтительно менее 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06% или 0,05%, в частности после проведения принудительного разложения в кислой среде.

Способы получения фармацевтической таблетки хорошо известны в данной области техники, такие как мокрое гранулирование, сухое гранулирование или прямое прессование. При мокром гранулировании компоненты обычно смешивают и гранулируют с использованием мокрого связующего. Затем мокрые грануляты просеивают, сушат и необязательно размалывают перед прессованием в таблетки. Сухое гранулирование обычно описывают в качестве методики регулируемого измельчения предварительно уплотненных порошков, уплотненных путем комкования или пропуска материала между двумя вращающимися в противоположных направлениях вальками. Более предпочтительно, если порошкообразные компоненты, которые могут содержать очень мелкие частицы, обычно

смешивают до уплотнения и получают твердые куски, которые затем размалывают и просеивают, затем добавляют другие ингредиенты и в заключение прессуют и получают таблетки. Прямое прессование обычно считается наиболее простым и наиболее экономичным процессом получения таблеток. Однако его можно использовать только для материалов, которые не требуется гранулировать перед таблетированием. Для прямого прессования необходимы только две основные стадии; т. е. смешивание всех ингредиентов и прессование этой смеси. Однако прямое прессование применимо только для относительно небольшого количества веществ в качестве ингредиентов таблеток, которые часто необходимо обработать по какой-либо методике гранулирования, чтобы сделать их прессующимися, и/или для улучшения их однородности и сыпучести.

В некоторых вариантах осуществления композицию пероральной таблетки, описанной в настоящем изобретении, получали прямым прессованием. Прямое прессование является способом получения таблетки, для которого требуется минимальное количество стадий. Тем не менее, его применимость зависит от свойств активного вещества. В настоящем изобретении прямое прессование является предпочтительным вследствие высокой гигроскопичности фосфомицина. Прямое прессование является предпочтительным для фосфомицина, поскольку в процессе гранулирования количество стадий меньше, и это означает меньшее воздействие влаги.

В предпочтительных вариантах осуществления таблетки, предлагаемые в настоящем изобретении, получали способом, описанным ниже в настоящем изобретении во втором объекте настоящего изобретения. Эти таблетки могут представлять собой таблетки с насечкой для разламывания, например деления таблетки на две или четыре одинаковые порции для облегчения деления на фрагменты, содержащие в основном одинаковое количество активного ингредиента.

Во втором объекте настоящего изобретения способ получения композиции пероральной таблетки фосфомицинтрометамола, описанной в настоящем изобретении включает или состоит из следующих стадий:

- i. смешивание разбавителя, выбранного из группы, состоящей из следующих: безводный гидрофосфат кальция, безводная микрокристаллическая целлюлоза и их комбинации, с фосфомицинтрометамолом и необязательно дополнительным фармацевтическим инертным наполнителем; и
- ii. необязательно смешивание смазывающего вещества со смесью, полученной в i);
- iii. прессование смеси, полученной в ii), на таблеточной машине и тем самым получение таблеток.

В некоторых вариантах осуществления, если указанным разбавителем является безводный гидрофосфат кальция и безводная микрокристаллическая целлюлоза, разбавители можно смешать до стадии i). Кроме того, до каждой стадии смешивания ингредиенты обычно просеивают, например через сито с отверстиями диаметром от 0,5 мм до 2,5 мм, предпочтительно через сито с отверстиями диаметром 1 мм. В предпочтительных вариантах осуществления указанным способом получения является способ прямого

прессования, включающий стадии, приведенные на фиг. 1.

Применение изобретения в медицине

В третьем объекте настоящее изобретение относится к композиции пероральной таблетки фосфомицинтриметамола, описанной в настоящем изобретении, для применения в качестве лекарственного средства.

В четвертом объекте настоящее изобретение относится к композиции пероральной таблетки фосфомицинтриметамола, описанной в настоящем изобретении, для применения в способе профилактического или терапевтического лечения инфекции у субъекта. Родственным объектом является способ профилактического или терапевтического лечения инфекции, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества композиции пероральной таблетки фосфомицинтриметамола, предлагаемой в настоящем изобретении.

Инфекция может быть вызвана грамположительными или грамотрицательными бактериями. Кроме того, она может возникнуть в любом органе или ткани субъекта. В предпочтительном варианте осуществления инфекция может возникнуть в крови, желудочно-кишечном тракте, сердце, сердечно-сосудистой системе, печени, легких, дыхательных путях, почках, мочевых путях, центральной нервной системе, коже, подкожных тканях или хирургических ранах.

В более предпочтительном варианте осуществления инфекцией является инфекция мочевых путей. Известно, что фосфомицин обладает хорошей активностью *in vitro* по отношению к известным уропатогенам *Escherichia coli* (включая продуцирующие β -лактамазы расширенного спектра *E. coli*), *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae* и *Staphylococcus saprophyticus*.

Эффективное количество средства, предлагаемого в настоящем изобретении, может меняться в широком диапазоне и обычно меняется в зависимости от конкретных обстоятельств введения, длительности воздействия и других обстоятельств. В предпочтительном варианте осуществления суточная доза основания фосфомицина может находиться в диапазоне от 10 мг/кг до 70 мг/кг, предпочтительно от 20 мг/кг до 60 мг/кг, например, 25 мг/кг, 30 мг/кг, 35 мг/кг, 40 мг/кг, 45 мг/кг, 50 мг/кг или 55 мг/кг.

В некоторых вариантах осуществления указанной инфекцией является инфекция мочевых путей. Фосфомицинтриметамол утвержден для применения для людей в виде ежедневного введения 3 г гранул пероральной суспензии (фосфомицинтриметамол) для лечения острого неосложненного цистита у женщин и девушек. Если считать, что взрослый человек обладает средней массой, равной примерно 50-60 кг, то в предпочтительном варианте осуществления указанным субъектом является взрослый человек и ежедневное введение равно 50-60 мг/кг.

В некоторых вариантах осуществления субъектом, подвергающимся лечению, является домашнее животное, такое как кошка или собака. Кошки обычно обладают массой от 3 кг до 7 кг, например, примерно 5 кг. В то же время средняя масса собак зависит от породы. Собак можно разделять в зависимости от породы на мелкие породы (1,5 кг - 13 кг),

средние породы (8 кг - 40 кг) или крупные породы (16 кг - 90 кг). В некоторых случаях среднюю массу собак можно считать равной примерно 20 кг.

В некоторых вариантах осуществления доза основания фосфомицина для кошки и собаки равна от 30 мг/кг до 70 мг/кг. В предпочтительном варианте осуществления таблетки, предлагаемые в настоящем изобретении, разделяли и получали дозу, равную примерно 50 мг основания FOS/кг для кошек и примерно 70 мг основания FOS/кг для собак. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления таблетки фосфомицинтриметамола, описанные в настоящем изобретении, содержат 250 мг (50 мг×5 кг) основания FOS (469,2 мг фосфомицинтриметамола), такие таблетки могут быть подходящими для введения кошкам или мелким собакам. В других вариантах осуществления таблетки фосфомицинтриметамола, описанные в настоящем изобретении, содержат 1400 мг (70 мг×20 кг) основания FOS (2627,6 мг фосфомицинтриметамола), такие таблетки могут быть подходящими для введения средним или крупным собакам.

Одним из преимуществ таблеток фосфомицинтриметамола, предлагаемых в настоящем изобретении, которые предпочтительно могут содержать насечку для разламывания, является то, что они позволяют индивидуально подбирать лечение фосфомицинтриметамолом в соответствии с массой домашнего животного. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5 или 6 ежедневные пилюли можно вводить для обеспечения назначенной суточной дозы фосфомицина.

Например, взрослым людям суточную дозу, содержащую 3 г основания фосфомицина для перорального введения, можно вводить, как 2 таблетки по 1,5 г, 3 таблетки по 1 г или 6 таблеток по 0,5 мг. Для детей вводимая суточная доза равна 2 мг основания фосфомицина, которую можно вводить, как 4 таблетки по 0,5 г или 2 таблетки по 1 г.

В некоторых вариантах осуществления таблетки фосфомицинтриметамола, описанные в настоящем изобретении, можно вводить в комбинации с другими лекарственными средствами, такими как другие антибиотики. Примеры антибиотиков, которые можно использовать с таблетками фосфомицинтриметамола, описанными в настоящем изобретении, включают, без наложения ограничений, аминогликозидные антибиотики, ансамицины, карбацефем, карбапенемы, цефалоспорины, гликопептиды, макролиды, монобактамы, пенициллины, полипептиды, хинолоны, сульфонамиды, тетрациклины и другие, такие как арсфенамин, хлорамфеникол, клиндамицин, линкомицин, этамбутол, фосфомицин, фузидовая кислота, фуразолидон, изониазид, оксазолидиноны (например, линезолид), метронидазол, мупироцин, нитрофурантоин, платенсимицин, пиразинамид, хинупристин/дальфопристин, рифампин или рифампицин, тинидазол, виомицин и капреомицин; предпочтительно цефалоспорины, тетрациклины, гликопептиды, карбапенемы, полипептиды, рифампицин, аминогликозиды, сульфонамиды, виомицин и капреомицин.

Предпочтительными комбинациями фосфомицинтриметамола с другими

антибиотиками являются описанные для обеспечения синергетической активности по отношению к грамположительным и/или грамотрицательным бактериям (Antonia C. et al., *European Journal of Clinical Pharmacology*, Springer Verlag, 2010, 66 (4), pp.359-368). Например, способность фосфомицина изменять выработку связывающих пенициллин белков (PBPs) позволяет использовать его для лечения MRSA инфекций, а также инфекций резистентными к пенициллину *S. pneumoniae*. Способность фосфомицина проникать через слой биопленки способствует использованию фосфомицина в комбинации с другими антибиотиками для борьбы со штаммами микробов, растущих в биопленках. В частности, в относящихся к этому исследованиях описан синергетический эффект фосфомицина с хинолоновыми антибиотиками, такими как улифлоксацин, левофлоксацин и офлоксацин, для борьбы с биопленками изолятов *P. aeruginosa*. Примечательно, что фосфомицин синергетичен с N-ацетилцистеином для борьбы с биопленками изолятов *E. coli*. Другой особенностью фосфомицина, которая может быть полезной при его использовании в комбинации с другими антибиотиками, является его способность изменять токсичность многих типов вводимых одновременно лекарственных средств. В частности, сообщали, что фосфомицин уменьшает *in vivo* токсичность аминогликозидов, гликопептидов, а также полимиксина В. Кроме того, сообщали, что синергетическая комбинация с амоксициллином или кларитромицином может создать полезную альтернативу лечения пациентов с инфекциями *Helicobacter pylori*.

В предпочтительных вариантах осуществления фосфомицин является единственным активным ингредиентом в композиции таблетки.

Набор, предлагаемый в настоящем изобретении

В дополнительном объекте настоящее изобретение также относится к набору на основе композиций, описанных в настоящем изобретении. Такой набор является особенно подходящим для применения в медицинских методиках, описанных выше.

Указанный набор включает одну или большее количество упаковочных единиц. Одна или большее количество упаковочных единиц включает, без наложения ограничений, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 упаковочных единиц.

В некоторых вариантах осуществления каждая упаковочная единица набора содержит подходящее количество дозированных единиц, например, 7, 14, 21 или 28 дозированных единиц, содержащих эффективное количество композиции, описанной в настоящем изобретении.

Упаковочная единица, описанная выше, может находиться в одной из обычных форм, обычно используемых для пероральной фармацевтической таблетки. Например, упаковочная единица может представлять собой обычную блистерную упаковку, содержащую подходящее количество дозированных единиц в герметизированной блистерной упаковке (например, алюминиевом блистере) с картонным, бумажным картонным, из фольги или пластика защитным слоем и закрытой подходящей оберткой. Каждый блистерный контейнер можно обычным образом пронумеровать или промаркировать для облегчения использования.

Набор, предлагаемый в настоящем изобретении, может содержать другие подходящие компоненты, такие как инструкции для применения.

Предпочтительные варианты осуществления и характеристики набора являются такими, как описано в настоящем изобретении выше для пероральной композиции и терапевтических методик и применений.

Предполагается, что любые характеристики, описанные в настоящем изобретении, необязательно можно объединять с любым из вариантов осуществления любого медицинского применения, фармацевтической композиции, набора, способа лечения, способа получения лекарственного средства, предлагаемого в настоящем изобретении; и любой вариант осуществления, рассмотренный в настоящем описании, можно использовать в соответствии с любым из них. Следует понимать, что конкретные варианты осуществления, описанные в настоящем изобретении, приведены для иллюстрации, а не для ограничения настоящего изобретения.

Все публикации и заявки на патенты включены в настоящее изобретение в качестве ссылки в такой степени, как если бы каждая отдельная публикация или заявка на патент была специально и отдельно указана, как включенная в настоящее изобретение в качестве ссылки.

Использование термина в единственном числе также означает "один или большее количество", "по меньшей мере один" и "один или больше, чем один" термин. Использование термина "другой" также может означать один или большее количество. Использование термина "или" в формуле изобретения означает "и/или", если явно не указаны только альтернативы или альтернативы не являются взаимно исключающими.

При использовании в настоящем описании и формуле изобретения термины "включающий" (и любая его форма, такая как "включает" и "включают"), "имеющий" (и любая его форма, такая как "имеет" и "имеют"), "включая" (и любая его форма, такая как "включает" и "включают") или "содержащий" (и любая его форма, такая как "содержит" и "содержат") являются включающими или допускающими изменения и не исключают дополнительные, неуказанные элементы или стадии способа. Термин "включает" также включает и явно раскрывает термины "состоит из" и "состоит в основном из". При использовании в настоящем изобретении выражение "состоящий в основном из" ограничивает объем утверждения заданными материалами или стадиями и теми, которые существенно не влияют на основную и новую характеристику (характеристики) заявленного изобретения. При использовании в настоящем изобретении выражение "состоящий из" исключает любой элемент, стадию или ингредиент, не указанный в утверждении, за исключением, например, примесей, обычно связанных с элементом или ограничением.

Термин "или их комбинации" при использовании в настоящем изобретении означает все перестановки и комбинации указанных объектов, находящихся перед термином. Например, "А, В, С или их комбинации" включает по меньшей мере одно из: А, В, С, АВ, АС, ВС или АВС и, если в конкретном контексте является существенным порядок, также

ВА, СА, СВ, СВА, ВСА, АСВ, ВАС или САВ. В продолжение этого примера следует отметить, что явно включены все комбинации, которые содержат повторения одного или большего количества объектов или терминов, такие как ВВ, ААА, АВ, ВВС, АААВСССС, СВВААА, САВАВВ и т. п. Специалист в данной области техники должен понимать, что обычно не налагаются ограничения на количество объектов или терминов в любой комбинации, если иное не очевидно из контекста.

При использовании в настоящем изобретении слова, описывающие приближенные значения, такие как, без наложения ограничений, "примерно", "около", "приблизительно" означает условие, которое при изменении таким образом следует понимать, как не являющееся абсолютным или точным, но следует считать достаточно близким к тому, которое специалисты с общей подготовкой в данной области техники считают гарантирующим для принятия условия, как имеющегося. Степень возможного изменения описания зависит от того, насколько большое изменение может быть введено для того, чтобы специалисты с общей подготовкой в данной области техники сочли, что измененный признак все же обладает необходимыми характеристиками и возможностями неизменного признака. Обычно, но с учетом предшествующего обсуждения численное значение в настоящем изобретении, которое изменено словом, описывающим приближенное значение, таким как "примерно", может отклоняться от указанного значения на ± 1 , 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10%. Соответственно, термин "примерно" может означать указанное значение $\pm 5\%$ от его величины, предпочтительно указанное значение $\pm 2\%$ от его величины, наиболее предпочтительно термин "примерно" означает точно указанное значение ($\pm 0\%$).

Приведенные ниже примеры служат для иллюстрации настоящего изобретения и их не следует рассматривать, как ограничивающие его объем.

ПРИМЕРЫ

ПРИМЕР 1.- Таблетки препарата фосфомицинтриметамола - Сравнительный пример

В этом примере авторы изобретения характеризуют порошкообразные смеси для препаратов фосфомицинтриметамола и таблетки, полученные прямым прессованием, с помощью группы фармакотехнических параметров. В частности, два препарата, раскрытые в IT 1348011 B1 (обозначенные в настоящем изобретении, как D1), состоящие из фосфомицинтриметамола и стеарата магния, сопоставляли с тремя препаратами, которые дополнительно содержали безводные разбавители для прямого прессования, такие как i) комбинация безводного гидрофосфата кальция и безводной микрокристаллической целлюлозы; ii) безводная лактоза и iii) безводная изомальтоза.

Безводные инертные наполнители, выбранные для смешивания с активным ингредиентом, предназначены для улучшения прямого прессования смеси и одновременно его характеристик сыпучести и прессуемости. Функциональность инертного наполнителя следует оценить по отношению к активному ингредиенту и способу получения и поэтому она не является предсказуемой. В особенности это верно в данном случае, когда содержание фосфомицинтриметамола в конечной смеси равно 80% или более, поэтому даже труднее

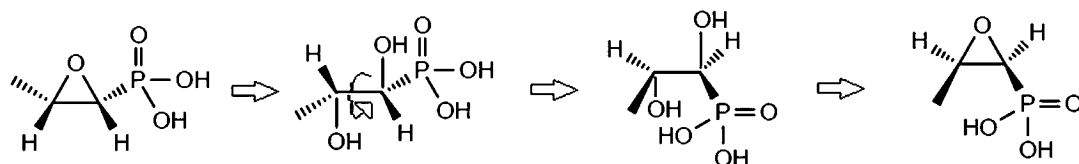
предсказать функциональность инертных наполнителей, используемых в таблетках, предлагаемых в настоящем изобретении, поскольку их используют в намного меньшей концентрации, что при обычном использовании.

Материал и методики

Активное вещество:

Фосфомицинтрометамол характеризуется следующими критическими свойствами:

- С точки зрения химических свойств молекула фосфомицина отличается сильным разложением в случае высокой влажности и температуры. Эпоксидная структура молекулы обладает низкой стабильностью вследствие такого превращения:



Раскрытие цикла структуры фосфомицина.

- С точки зрения фармакотехнических свойств исходная смесь обладает плохой сыпучестью. В настоящем изобретении исследовали, могут ли добавки инертных наполнителей улучшить этот критический параметр в промышленном процессе.

Способ получения

Таблетки получали прямым прессованием при регулируемой температуре, равной 19-22°C, и относительной влажности менее 20%. В частности, способ получения включал следующие стадии:

i. Разбавители (например, безводная микрокристаллическая целлюлоза и безводный гидрофосфат кальция) просеивали через сито с отверстиями диаметром 1 мм и перемешивали в течение 15 мин;

ii. Фосфомицинтрометамол просеивали через сито с отверстиями диаметром 1 мм и перемешивали со смесью, полученной в i), в течение 20 мин;

iii. смазывающее вещество (например, стеарат магния), предварительно просеянное через сито с отверстиями диаметром 1 мм, вводили в бункер смесителя и перемешивали в течение 5 мин;

iv. смесь, полученную в iii), прессовали в ротационной машине для прессования таблеток с подходящими штампами в соответствии с желательной формой таблеток.

См. фиг. 1, в целом иллюстрирующую способ получения. Для препаратов D1.1 и D1.2 способ начинали со стадии ii).

Описание исследованных препаратов:

	Компонент	Единый препарат. Фосфомицин в виде основания 1,0 г.
--	-----------	--

ПРЕПАРАТ D1.1			Фосфомицин в виде основания	1
Фосфомицинтрометамол	99,5	%	Фосфомицинтрометамол	1,88
Стеарат магния	0,5	%	Стеарат магния	0,01
	100	%	Полная масса таблетки (г)	1,89
			Компонент	Единый препарат. Фосфомицин в виде основания 1,0 г.
ПРЕПАРАТ D1.2			Фосфомицин в виде основания	1
Фосфомицинтрометамол	97,0	%	Фосфомицинтрометамол	1,88
Стеарат магния	3,0	%	Стеарат магния	0,06
	100	%	Полная масса таблетки (г)	1,94
			Компонент	Единый препарат. Фосфомицин в виде основания 1,0 г.
ПРЕПАРАТ L3			Фосфомицин в виде основания	1
Фосфомицинтрометамол	84,6	%	Фосфомицинтрометамол	1,88
Безводная микрокристаллическая целлюлоза (1,5% NMT vKFT)	6,8	%	Безводная микрокристаллическая целлюлоза	0,15
Безводный гидрофосфат кальция (1,5% NMT vKFT)	6,8	%	Безводный гидрофосфат кальция	0,15
Стеарат магния	1,8	%	Стеарат магния	0,04

	100	%	Полная масса таблетки (г)	2,22
			Компонент	Единый препарат. Фосфомицин в виде основания 1,0 г.
ПРЕПАРАТ L4			Фосфомицин в виде основания	1
Фосфомицинтриметамол	80,4	%	Фосфомицинтриметамол	1,88
Безводная лактоза (NMT 1% vKFT)	17,9	%	Безводная лактоза	0,42
Стеарат магния	1,7	%	Стеарат магния	0,04
	100	%	Полная масса таблетки (г)	2,34
			Компонент	Единый препарат. Фосфомицин в виде основания 1,0 г.
ПРЕПАРАТ L5			Фосфомицин в виде основания	1
Фосфомицинтриметамол	80,4	%	Фосфомицинтриметамол	1,88
Безводная изомальтоза (NMT 2,0% vKFT)	17,9	%	Безводная изомальтоза	0,42
Стеарат магния	1,7	%	Стеарат магния	0,04
	100	%	Полная масса таблетки (г)	2,34

Фармакотехнические параметры:

Определяли следующие фармакотехнические параметры порошкообразной смеси для прессования:

Кажущаяся плотность, D_a

Плотность в уплотненном состоянии, D_c

Индекс прессуемости, $IC\%$

Индекс Хауснера, $ИН$

Угол естественного откоса

Размерные параметры

Кажущийся объем после осаждения и кажущаяся плотность (D_a); а также объем после осаждения (объем осадившегося вещества) и плотность в уплотненном состоянии (D_c) являются важными параметрами вследствие их влияния на емкость укладки и того, что они являются основой последующей способности к уплотнению.

В соответствии с Eur. Ph. monograph 2.9.34. *Bulk density and tapped density of powders* объемная плотность порошка является отношением массы образца не подвергнутого набиванию порошка к его объему, включая вклад объема пустот между частицами. Следовательно, объемная плотность зависит от плотности частиц порошка и пространственного расположения частиц в слое порошка. Объемная плотность выражается в граммах на миллилитр, несмотря на то, что международной единицей является килограмм на кубический метр ($1 \text{ г/мл} = 1000 \text{ кг/м}^3$), поскольку измерения проводят с использованием цилиндров. Ее также можно выразить в граммах на кубический сантиметр. В настоящем изобретении объемную плотность смеси определяют путем измерения объема известной массы образца порошка в мерном цилиндре (методика 1).

В соответствии с Eur. Ph. monograph 2.9.34. *Bulk density and tapped density of powders* набивная плотность представляет собой увеличенную объемную плотность после механического постукивания емкости, содержащей образец порошка. Набивную плотность получают после механического постукивания мерного цилиндра или сосуда, содержащего образец порошка. После определения начального объема или массы порошка мерный цилиндр или сосуд механически постукивают и определяют объем или массу после небольшого дополнительного изменения объема или массы. В настоящем изобретении для определения набивной плотности использовали методику 1.

Сыпучесть порошка является многосторонней и поэтому для исследования разных аспектов сыпучести порошка необходимо использование множества стандартизированных методик определения. Для определения характеристик порошкообразной смеси использовали следующие установленные методики, приведенные в *European Pharmacopeia General Chapter 2.9.36 Powder Flow*:

Параметры прессуемости

Простейшим определением прессуемости является способность порошка уменьшать объем под давлением. Это является не прямой мерой его способности образовывать таблетки.

Разность между набивной плотностью и объемной плотностью, деленная на набивную плотность представляют собой коэффициент сжатия или индекс Карра:

$$\text{Индекс прессуемости} = 100 \times \frac{\rho_{\text{tapped}} - \rho_{\text{bulk}}}{\rho_{\text{tapped}}}$$

Параметры сыпучести:

Индекс Хауснера и угол естественного откоса (рассмотрен ниже) являются важными параметрами вследствие их влияния на сыпучесть и скольжение прессуемого порошка.

Отношение Хауснера можно рассчитать с использованием измеренных значений объемной плотности (ρ_{bulk}) и набивной плотности (ρ_{tapped}) следующим образом:

Отношение Хауснера=

ρ_{tapped}

ρ_{tapped}

Для индекса прессуемости и отношения Хауснера обычно используемая шкала сыпучести приведена в таблице 2.9.36.-2 в *European Pharmacopeia General Chapter 2.9.36*.

Таблица 2.9.36.-2. - Шкала сыпучести

Индекс прессуемости (%)	Характер сыпучести	Отношение Хауснера
1-10	Превосходная	1,00-1,11
11-15	Хорошая	1,12-1,18
16-20	Удовлетворительная	1,19-1,25
21-25	Приемлемая	1,26-1,34
26-31	Плохая	1,35-1,45
32-37	Очень плохая	1,46-1,59
>38	Очень, очень плохая	>1,60

Угол естественного откоса является постоянным телесным углом (по отношению к горизонтальному основанию), образованным конусообразной кучкой материала, образованной по одной из нескольких разных методик, описанных в *European Pharmacopeia General Chapter 2.9.36 Powder Flow and 2.9.16 Flowability*.

Угол естественного откоса является внутренним углом между поверхностью кучки порошка и горизонтальной поверхностью, когда порошки находятся в статическом равновесии. Когда порошки высыпают на горизонтальную поверхность, образуется коническая кучка и тем самым угол естественного откоса. Угол естественного откоса может характеризовать коэффициент трения между частицами порошка. Чем больше угол естественного откоса, тем больше коэффициент трения и хуже сыпучесть порошка.

Оптимальная сыпучесть порошков является критически важной для способа получения твердых разовых доз препаратов. Поэтому Европейская Фармакопея (Ph. Eur.) включает тест "Сыпучести", в котором исследуют способность порошка высыпаться из воронки в вертикальном направлении. Выражение сыпучести в виде времени на массу в некоторых случаях может не соответствовать макроскопическим характеристикам сыпучести. Угол естественного откоса предложен в качестве лучшего описания характеристик сыпучести. В настоящем изобретении угол естественного откоса определяют в соответствии с *European Pharmacopeia General Chapter 2.9.16 Flowability*.

Хотя имеются некоторые различия в качественном описании сыпучести порошка с использованием угла естественного откоса в соответствии с *American pharmacopeia <1174> POWDER FLOW*, значительная часть фармацевтической литературы, видимо, согласуется со следующей классификацией:

Характеристика сыпучести	Угол естественного откоса (градусы)
Превосходная	25-30

Хорошая	31-35
Удовлетворительная (воздух не требуется)	36-40
Приемлемая (может прилипнуть)	41-45
Плохая (необходимо перемешивание, вибрация)	46-55
Очень плохая	56-65
Очень, очень плохая	>66

Исследования принудительного разложения

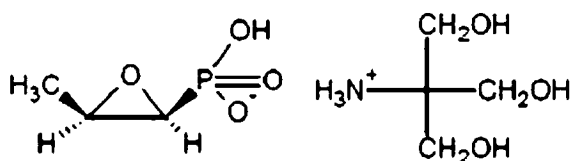
Исследования принудительного разложения полученных таблеток включает обработку лекарственного продукта при условиях, более жестких, чем условия ускоренного старения. Требуется понимание путем разложения и продуктов разложения лекарственного вещества и помощью в изучении структуры продуктов разложения. Химическая стабильность фармацевтических молекул влияет на безопасность и эффективность лекарственного продукта. Кроме того, информация о стабильности молекулы способствует выбору надлежащего препарата и упаковки, а также обеспечению надлежащих условий хранения.

Исследуемые условия стресса

Три разных препарата подвергали стрессу при следующих условиях для изучения профиля примесей. Проверяли разные условия, поскольку наилучшие условия показывали, как разные инертные наполнители могут повлиять на стабильность препарата. Окончательные условия, для которых результаты приведены в настоящем изобретении, являются следующими:

- Кислая среда: 100 мкл HCl 1 н. добавляли к образцу каждого препарата (600 мг) и инкубировали в течение 20 мин;
- Щелочная среда: 100 мкл NaOH 1 н. добавляли к образцу каждого препарата (600 мг) и инкубировали в течение 20 мин
- Окислительные условия: 100 мкл H₂O₂ 30% добавляли к образцу каждого препарата (600 мг) и инкубировали в течение 20 мин.
- Температуры: исследовали разные температуры (40°C, 60°C и 80°C) при разных временах воздействия.

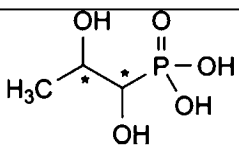
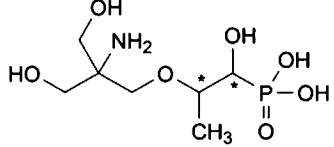
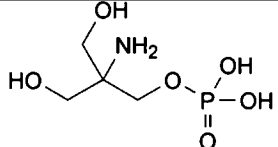
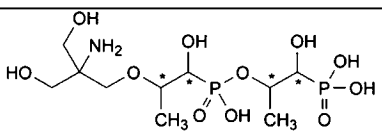
Известные примеси для фосфомицинтриметамола:



Закристаллизованный фосфомицинтриметамола

В соответствии с *Fosfomicin Trometamol 01/2017:1425 European Pharmacopoeia*

monograph имеются 4 известные примеси:

Примесь	Химическое название	Структура
А	(1,2-дигидроксипропил)фосфоновая кислота	
В	[2-[2-амино-3-гидрокси-2-(гидроксиметил)пропокси]-1-гидроксипропил]фосфоновая кислота	
С	2-амино-3-гидрокси-2-(гидроксиметил)пропилдигидрофосфат (моноэфир трометамолфосфорной кислоты)	
Д	[2-[[[2-[2-амино-3-гидрокси-2-(гидроксиметил)пропокси]-1-гидроксипропил]гидроксифосфорил]окси]-1-гидроксипропил]фосфоновая кислота (димер трометамилоксифосфомицина)	

Продукт раскрытия эпоксидного кольца называется примесью А. Изучение того, как происходит раскрытие кольца проводили для солей фосфомицина.

Остальные примеси В, С и D образуются по реакции этой примеси А с соединением трометамолом по разным механизмам разложения. Примесь В получалась по реакции между примесью А и молекулой трометамола при разных условиях. Примесь С и D идентифицирована, но образовывалась только при необычно жестких условиях разложения.

Fosfomycin Trometamol 01/2017:1425 European Pharmacopoeia monograph описывает экспериментальный препарат и получение примесей А, В, С и D.

Аналитическая методика для известных примесей:

Растворы готовили непосредственно перед использованием и анализировали с помощью жидкостной хроматографии в оборудовании для высокоэффективной жидкостной хроматографии с детектором по показателю преломления (RID).

- Исследуемый раствор. Отвешивают определенные количества каждого препарата, содержащие 0,600 г исследуемого вещества и разбавляют до 5,0 мл подвижной фазой.

- Раствор примесей (как описано в *Fosfomycin Trometamol 01/2017:1425 European Pharmacopoeia monograph*): Отвешивают 0,3 г исследуемого вещества с 60 мкл очищенной воды (вода R) и нагревают в печи при 60°C в течение 24 ч. Остаток растворяют в подвижной фазе и разбавляют до 20,0 мл подвижной фазой (раствор А). Растворяют 0,6 г исследуемого

вещества в растворе А и разбавляют до 5,0 мл этим же раствором (разложение in situ и получение примесей А, В, С и D).

Условия проведения анализа:

- Колонка: размер: $l=0,25$ м, $\varnothing=4,6$ мм и стационарная фаза: аминопропилсилилсиликагель для хроматографии R (5 мкм).

- Подвижная фаза: 10,89 г/л раствора дигидрофосфата калия R в воде для хроматографии R.

- Скорость потока: 1,0 мл/мин.

- Детектирование: дифференциальный рефрактометр при 35°C.

- Инжектирование: 10 мкл исследуемого раствора и эталонных растворов.

- Время эксперимента: удвоенное время удерживания фосфомицина.

- Относительное удерживание с фосфомицином в качестве эталона (время удерживания=примерно 9 мин): трометамол (2 пика)=примерно 0,3; примесь В=примерно 0,48; примесь С=примерно 0,54; примесь А=примерно 0,88; примесь D=примерно 1,27.

Результаты

1.1. Фармакотехнические параметры:

Таблица 1: Сводка исследованных фармакотехнических параметров смеси для прессования. Обозначения: Для CI (%) и HR характеристики от превосходной до удовлетворительной

	ПРЕПАРАТ D1.1	ПРЕПАРАТ D1.2	ПРЕПАРАТ L3	ПРЕПАРАТ L4	ПРЕПАРАТ L5
Кажущаяся плотность. Da (г/мл)	0,443	0,480	0,571	0,446	0,508
Плотность в уплотненном состоянии, Dc (г/мл)	В,71В	0,701	0709	0,676	0,686
Индекс прессуемости, CI (%)	<u>37,50</u>	<u>31,58</u>	19,57	<u>33,93</u>	<u>26,00</u>
Индекс Хауснера, ИН	<u>1,60</u>	<u>1,46</u>	1,24	<u>1,51</u>	<u>1,35</u>
Угол	34,24	35,08	29,77	36,60	32,37

естественного откоса (°)					
-----------------------------	--	--	--	--	--

Характеристики от превосходной до удовлетворительной указаны полужирным шрифтом и характеристики от плохой до очень плохой подчеркнуты. Для угла естественного откоса, превосходные характеристики указаны полужирным шрифтом. Они являются средними значениями результатов и экспериментов, проведенных дважды.

По данным CI (%) и HR характеристики сыпучести препарата L3 были удовлетворительными, а для препаратов D1 были от плохих до очень плохих при использовании других безводных разбавителей. При рассмотрении значений угла естественного откоса характеристики сыпучести препарата L3 были превосходными, а для остальных композиций от удовлетворительных до плохих.

В соответствии с полученными результатами индекс прессуемости, индекс Хауснера и угол естественного откоса были значительно лучшими для препарата L3. Таким образом, порошок препарата L3 обладал превосходными характеристиками прессуемости и сыпучести, по сравнению с препаратами, описанными D1, а также по сравнению с препаратами, в которых использованы другие безводные разбавители.

1.2. Результаты для стабильности: Исследования принудительного разложения

Как описано в выше в разделе Материал и методики, разные препараты выбраны для исследования принудительного разложения для изучения профиля примесей:

В таблицах ниже приведена сводка результатов о присутствии примесей А и В в кислой, щелочной и окислительной среде. Не получены соответствующие результаты для разложения при разных температурах. При более высоких температурах (80°C) молекула фосфомицина подвергается полному разложению и невозможно установить различия препаратов. При более низких температурах (40°C) разложение не протекает или разложение протекает в одинаковой степени для разных препаратов.

% Примеси А	ПРЕПАРАТ D1.1	ПРЕПАРАТ D1.2	ПРЕПАРАТ L3	ПРЕПАРАТ L4	ПРЕПАРАТ L5
Начальные условия	0,19	0,12	0,04	0,06	0,05
HCl 1 M в течение 24 ч	<u>0,86 (4,5-кратное увеличение)</u>	<u>0,82 (6,8-кратное увеличение)</u>	0,04	<u>0,80 (13,33-кратное увеличение)</u>	<u>0,61 (12,2-кратное увеличение)</u>
NaOH 1M в течение 24 ч	0,02	0,06	0,03	0,06	0,06
H ₂ O ₂ в течение 24 ч	0,08	0,08	0,09	0,12	0,14
% Примеси В	ПРЕПАРАТ	ПРЕПАРАТ	ПРЕПАРАТ	ПРЕПАРАТ	ПРЕПАРАТ

	D1.1	D1.2	L3	L4	L5
Начальные условия	0,04	0,06	0,05	0,06	0,06
HCl 1 М в течение 24 ч	0,05	0,06	0,05	0,06	0,09
NaOH 1 М в течение 24 ч	0,04	0,04	0,05	0,05	0,07
H ₂ O 1 М в течение 24 ч	0,04	0,05	0,06	0,11	0,07

Соответственно, обнаружены значительные различия содержания примеси А в кислой среде для разных препаратов. Неожиданно обнаружено, что во всех препаратах кроме L3, содержания примеси А было превосходным и равным 0,3%. Соответственно, содержания примеси А было значительно меньше предела, установленного в спецификации срока хранения.

Обнаружено, что компоненты препарата L3 улучшают химическую стабильность молекулы фосфомицина в кислой среде. Преимуществом, связанным с препаратом, стабильным в кислой среде, является то, что не требуется желудочно-резистентное покрытие для исключения разложения в желудке. Хроматограммы анализов разложения для 5 препаратов приведены на фиг. 2-6.

При исследовании в остальных условиях соответствующие различия не обнаружены.

ПРИМЕР 2.- Оптимизация композиции инертных наполнителей

Материал и методики

Следующие препараты, содержащие микрокристаллическую целлюлозу и гидрофосфат кальция, изучены для определения оптимальной концентрации инертных наполнителей на основании фармакотехнических характеристик порошка.

Исследования 1, 2 и 3 включали увеличивающееся количество вкусового агента, а именно, примерно 5%, 10% и 15% соответственно. Кроме того, в каждом исследовании 1.1, 1.2 и 1.3 использовали увеличивающиеся количества микрокристаллической целлюлозы.

Описание исследуемых препаратов:

ОПТИМИЗАЦИЯ ИНЕРТНЫХ НАПОЛНИТЕЛЕЙ - снижение концентрации инертных наполнителей

	Исследование 1.1		Исследование 1.2		Исследование 1.3	
Фосфомицинтриметамол	1S77	80,40%	1877	75,55%	1877	71,25%
Стеарат магния	40,5	1,73%	40,5	1,63%	40,5	1,54%
Безводная микрокристаллическая целлюлоза	150	6,43%	300	12,07%	450	17,08%

Безводный гидрофосфат кальция	150	6,43%	150	6,04%	150	5,69%
Beef flavour Aroma PC 0125	117	5,01%	117	4,71%	117	4,44%
Масса таблетки	2334,5	100,00%	2434,5	100,00	2634,5	100,00
				%		%

ЕДИНАЯ ФОРМУЛА

	Исследование 2.1		Исследование 2.2		Исследование 2.3	
Фосфомицинтриметамол	1877	76,16%	1877	71,79%	1877	64,40%
Стеарат магния	40,5	1,64%	40,5	1,55%	40,5	1,39%
Безводная микрокристаллическая целлюлоза	150	6,09%	300	11Д7%	450	15,44%
Безводный гидрофосфат кальция	150	6,09%	150	5,74%	300	10,29%
Beef flavor Aroma PC 0125	247	10,02%	247	9,45%	247	8,47%
Масса таблетки	2464,5	100,00%	2614,5	100,00	2914,5	100,00
				%		%

ЕДИНАЯ ФОРМУЛА

	Исследование 3.1		Исследование 3.2		Исследование 3.3	
Фосфомицинтриметамол	1В77	71,93%	1877	68,02%	1S77	61,35%
Стеарат магния	40,5	1,55%	40,5	1,47%	40,5	1,32%
Безводная микрокристаллическая целлюлоза	150	5,75%	300	10,87%	450	14,71%
Безводный гидрофосфат кальция	150	5,75%	150	5,44%	300	9,81%
Beef flavour Aroma PC 0125	392	15,02%	392	14,21%	392	12,81%
Масса таблетки	2609,5	100,00%	2759,5	100,00	3059,5	100,00
				%		%

Результаты

1. Фармакотехнические характеристики полученных смесей:

Исследование порошка проводят для оценки параметров смеси для прессования.

	Исследование 1.1	Исследование 1.2	Исследование 1.3
угол естественного откоса	28	24	25
время скольжения (с)	8	9	8

	Исследование 2.1	Исследование 2.2	Исследование 2.3
угол естественного откоса	20	21	21
время скольжения (с)	7	7	6
	Исследование 3.1	Исследование 3.2	Исследование 3.3
угол естественного откоса	19	17	15
время скольжения (с)	5	5	4

Влияние угла естественного откоса на характеристики сыпучести определено выше. Кроме того, чем меньше время скольжения, тем лучше характеристики сыпучести

В соответствии с углом естественного откоса и временем скольжения для всех проведенных исследований (1, 2, 3) уменьшение количества микрокристаллической целлюлозы не приводит к потере сыпучести.

Исследование смесей на основе параметров угла естественного откоса и времени скольжения свидетельствует в пользу того, что можно уменьшить концентрацию инертного наполнителя на 20-30% (в зависимости от концентрации вкусового агента) при сохранении фармакотехнических характеристик, подходящих для надлежащего прессования.

В целом, для исследованные композиции препаратов с 5% вкусового агента (исследование 1) были предпочтительными вследствие улучшенного потребления собаками по данным исследования вкусовой привлекательности (данные не приведены) и из них исследование 1.1 найдено предпочтительным вследствие меньшего содержания микрокристаллической целлюлозы, что дает таблетку с меньшей полной массой.

ПРИМЕР 3 - Дополнительное фармакотехническое исследование таблеток, предлагаемых в настоящем изобретении

Таблетки фосфомицинтриметамола, 1000 мг основания FOS получали прямым прессованием, как описано в примере 1. Указанная доза составляла от 250 до 1400 мг основания фосфомицина, найденная в предварительном фармакокинетическом исследовании идеальной для кошек и собак соответственно, поскольку она обладала промежуточными свойствами при обеих дозах и способствовала экстраполяции исследований обеих доз. Это предположение использовали для аналитической проверки и проверки фаз способа получения, проведенных ниже.

Следующие галеновые партии получали при разных концентрациях вкусового агента:

	Партия: 17.099 (5% агента со вкусом говядины)	Партия: 17.100 (10% агента со вкусом говядины)	Партия: 17.101 (15% агента со вкусом говядины)
Фосфомицинтриметамол	1877 (80,4%)	1877 (76,16%)	1877 (71,93%)
Стеарат магния	40,5 (1,73%)	40,5 (1,64%)	40,5 (1,55%)
Безводная микрокристаллическая	150 (6,43%)	150 (6,09%)	150 (5,75%)

целлюлоза			
Безводный гидрофосфат кальция	150 (6,43%)	150 (6,09%)	150 (5,75%)
Beef flavour Aroma PC 0125	117 (5,01%)	247 (10,02%)	392 (15,01%)
Масса таблетки	2334,5 мг.	2464,5 мг	2609,5 мг

Физические параметры таблетки

Средние значения следующих параметров приведены ниже:

	Твердость (Н)	Истираемость (%)	Масса (мг)
Ориентировочные значения	Следует определить	<1%	2817-3113 2979-3293 3148-3480
Партия: 17.099	52	0,3	2963
Партия: 17.100	48	0,4	3132
Партия: 17.101	57	0,2	3310

Твердость определяли дурометром, как определено в (Ph. Eur. 2.9.8 - resistance to crushing strength).

Исследование истираемости таблетки проводили, как описано в Ph. Eur. 2.9.7.

Внешний вид

Все таблетки обладали правильным внешним видом, как показано на фиг. 7.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Пероральная фармацевтическая композиция в форме таблетки, включающей или состоящей из следующих:

- a. фосфомицинтриметамол;
- b. безводный гидрофосфат кальция;
- c. безводная микрокристаллическая целлюлоза;
- d. необязательно смазывающее вещество; и
- e. необязательно другие фармацевтически приемлемые инертные наполнители.

2. Пероральная композиция по п. 1, где указанная композиция содержит или состоит из следующих:

- a. от 80% до 95% мас./мас. фосфомицинтриметамола;
- b. от 5% до 20% мас./мас. комбинации безводного гидрофосфата кальция и безводной микрокристаллической целлюлозы и их комбинации;
- c. необязательно от 0,1% до 3% мас./мас. смазывающего вещества; и
- d. необязательно другие фармацевтически приемлемые инертные наполнители в количестве, достаточном для дополнения полной массы композиции до 100%.

3. Пероральная композиция по любому из п.п. 1 или 2, где указанная композиция содержит от 5 до 10% мас./мас. безводного гидрофосфата кальция и от 5 до 10% мас./мас. безводной микрокристаллической целлюлозы.

4. Пероральная композиция по любому из п.п. 1-3, где безводный гидрофосфат кальция и безводная микрокристаллическая целлюлоза содержатся в отношении от 2:1 до 1:2, предпочтительно в отношении 1:1.

5. Пероральная композиция по любому из п.п. 1-4, где указанным смазывающим веществом является стеариновая кислота или соль стеариновой кислоты, предпочтительно стеарат магния.

6. Пероральная композиция по любому из п.п. 1-5, где указанная композиция содержит или состоит из следующих:

- a. от 80 до 85% мас./мас. фосфомицинтриметамола, предпочтительно примерно 85% мас./мас.;
- b. от 5 до 10% мас./мас. безводной микрокристаллической целлюлозы, предпочтительно примерно 7% мас./мас.;
- c. от 5 до 10% мас./мас. безводного гидрофосфата кальция, предпочтительно примерно 7% мас./мас.; и
- d. от 1,5% до 2,5% мас./мас. стеарата магния; предпочтительно примерно 2% мас./мас.; и
- e. от 0% до 15% мас./мас. вкусового вещества, предпочтительно примерно 5% мас./мас.

7. Пероральная композиция по любому из п.п. 1-6, где содержание основания фосфомицина равно не менее 250 мг, предпочтительно не менее 500 мг, более предпочтительно не менее 1000 мг, еще более предпочтительно не менее 1400 мг.

8. Пероральная композиция по любому из п.п. 1-7, где полная масса таблетки равна от 2000 мг до 3500 мг.

9. Пероральная композиция по любому из п.п. 1-8, где указанная таблетка является таблеткой с насечкой для разламывания.

10. Пероральная композиция по любому из п.п. 1-9, где указанную таблетку получают прямым прессованием.

11. Способ получения композиции таблетки по любому из п.п. 1-10, который включает стадии:

- i. смешивание безводного гидрофосфата кальция с безводной микрокристаллической целлюлозой и с фосфомицинтриметамолом; и
- ii. необязательно смешивание смазывающего вещества со смесью, полученной в i);
- iii. прессование смеси, полученной в ii), на таблеточной машине и тем самым получение таблеток.

12. Композиция таблетки по любому из п.п. 1-10, для применения в качестве лекарственного средства.

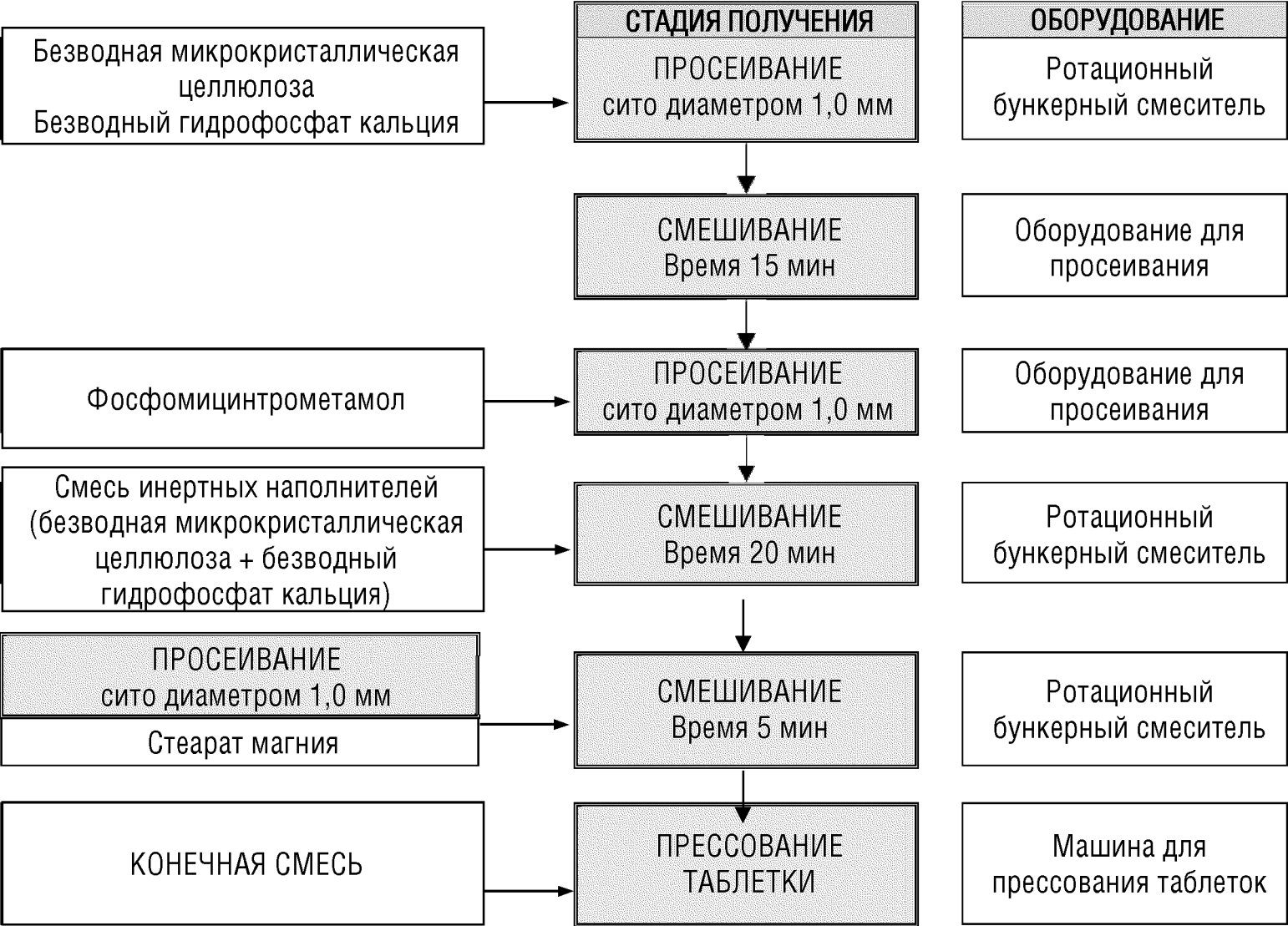
13. Композиция таблетки по любому из п.п. 1-10 для применения в способе профилактического и/или терапевтического лечения инфекций у субъекта.

14. Композиция таблетки по любому из п.п. 1-10 для применения в способе профилактического и/или терапевтического лечения инфекций мочевых путей у субъекта.

15. Композиция таблетки для применения по любому из п.п. 13 или 14, где указанным субъектом является домашнее животное, предпочтительно выбранное из группы, включающей кошек и собак.

По доверенности

ФИГ.1

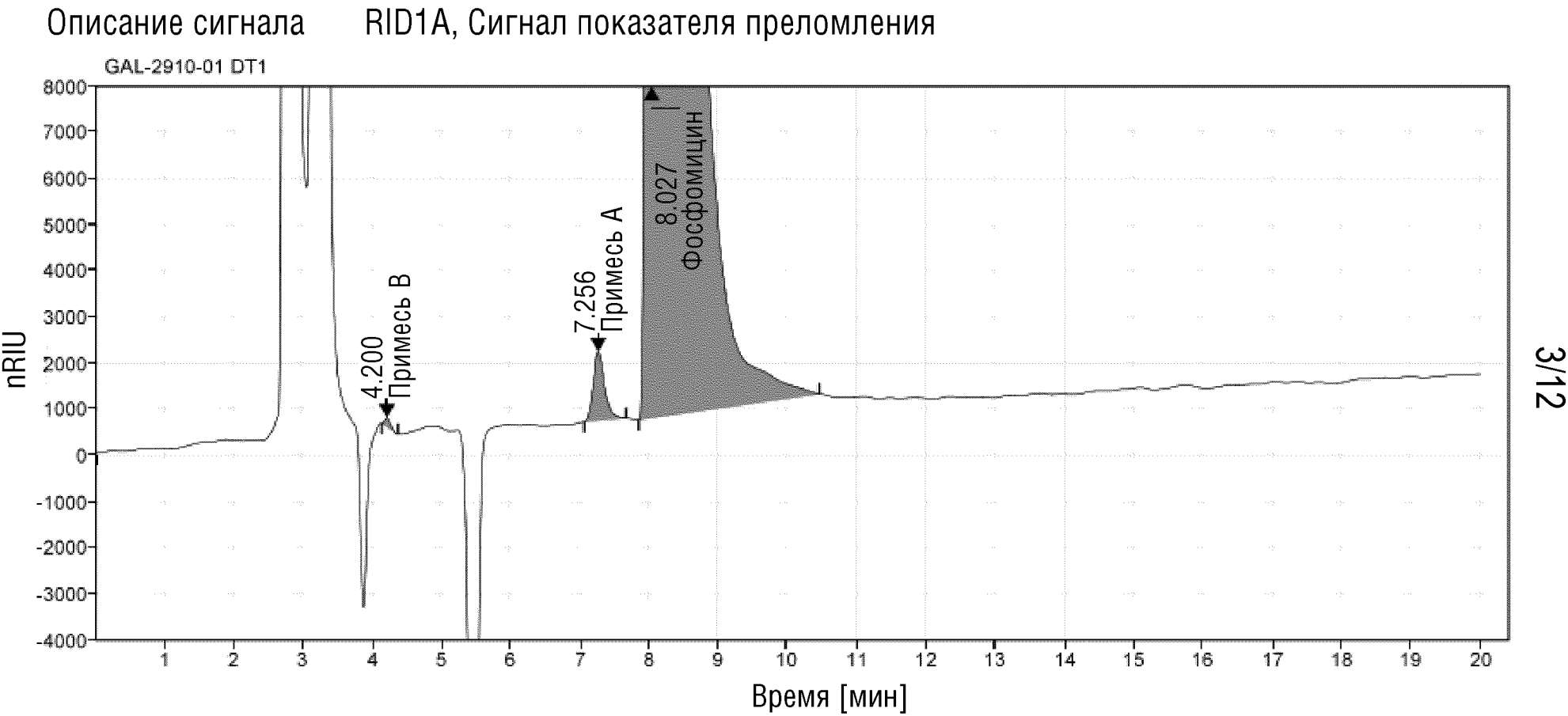


ФИГ.2а

Порядок введения № 1

Название образца	Тип	Порядок введения №	Название	RT [мин]	Площадь	Площадь, %
GAL-2910-01 DT1	MM m	1	Примесь В	4.200	1000.13	0.05
GAL-2910-01 DT1	MM m	1	Примесь А	7.256	16653.24	0.86
GAL-2910-01 DT1	MM m	1	Фосфомицин	8.027	1909200.60	99.08

ФИГ.2b

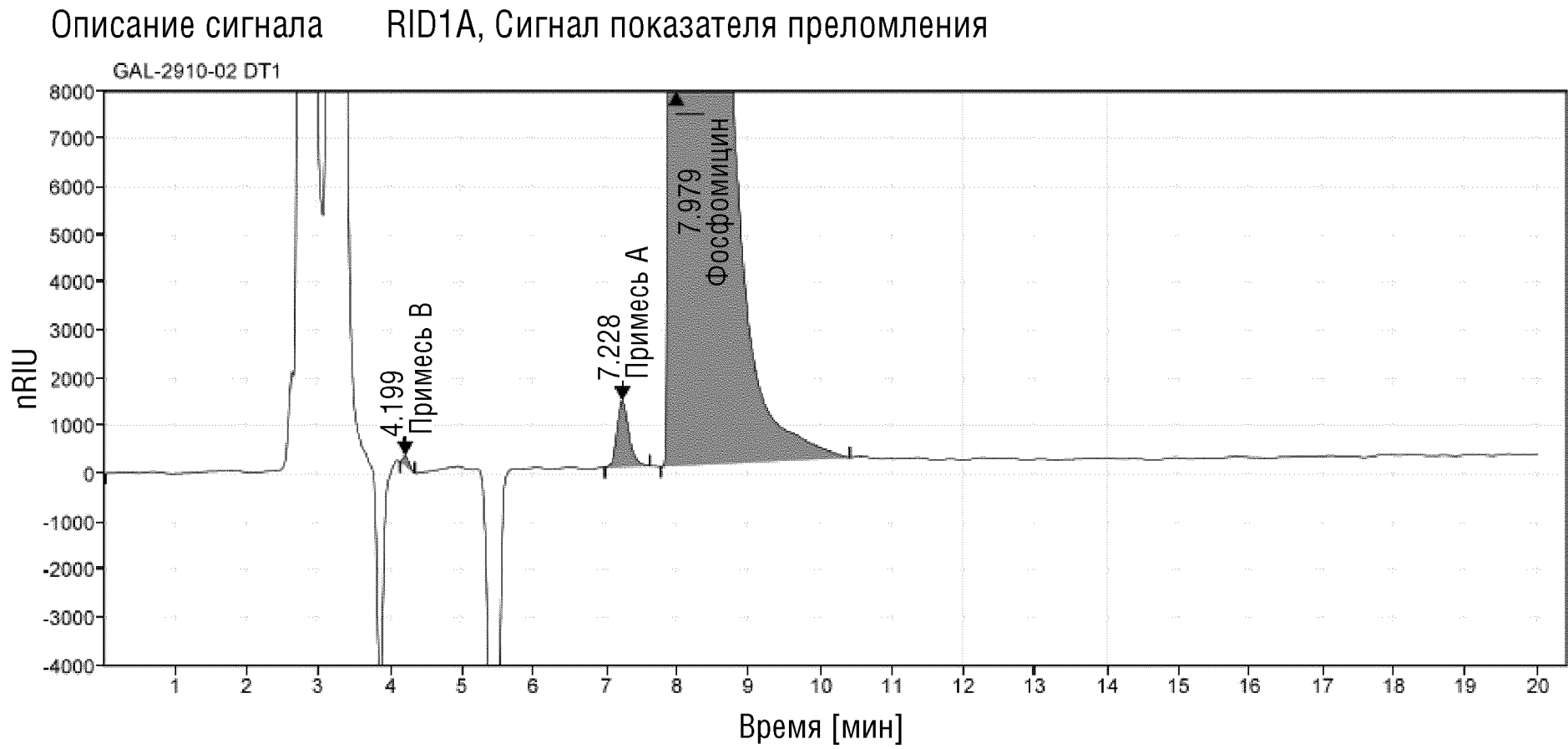


ФИГ.3а

Порядок введения № 1

Название образца	Тип	Порядок введения №	Название	RT [мин]	Площадь	Площадь, %
GAL-2910-02 DT1	MM m	1	Примесь В	4.199	1184.70	0.06
GAL-2910-02 DT1	MM m	1	Примесь А	7.228	15717.51	0.82
GAL-2910-02 DT1	MM m	1	Фосфомицин	7.979	1896092.79	99.12

ФИГ.3b

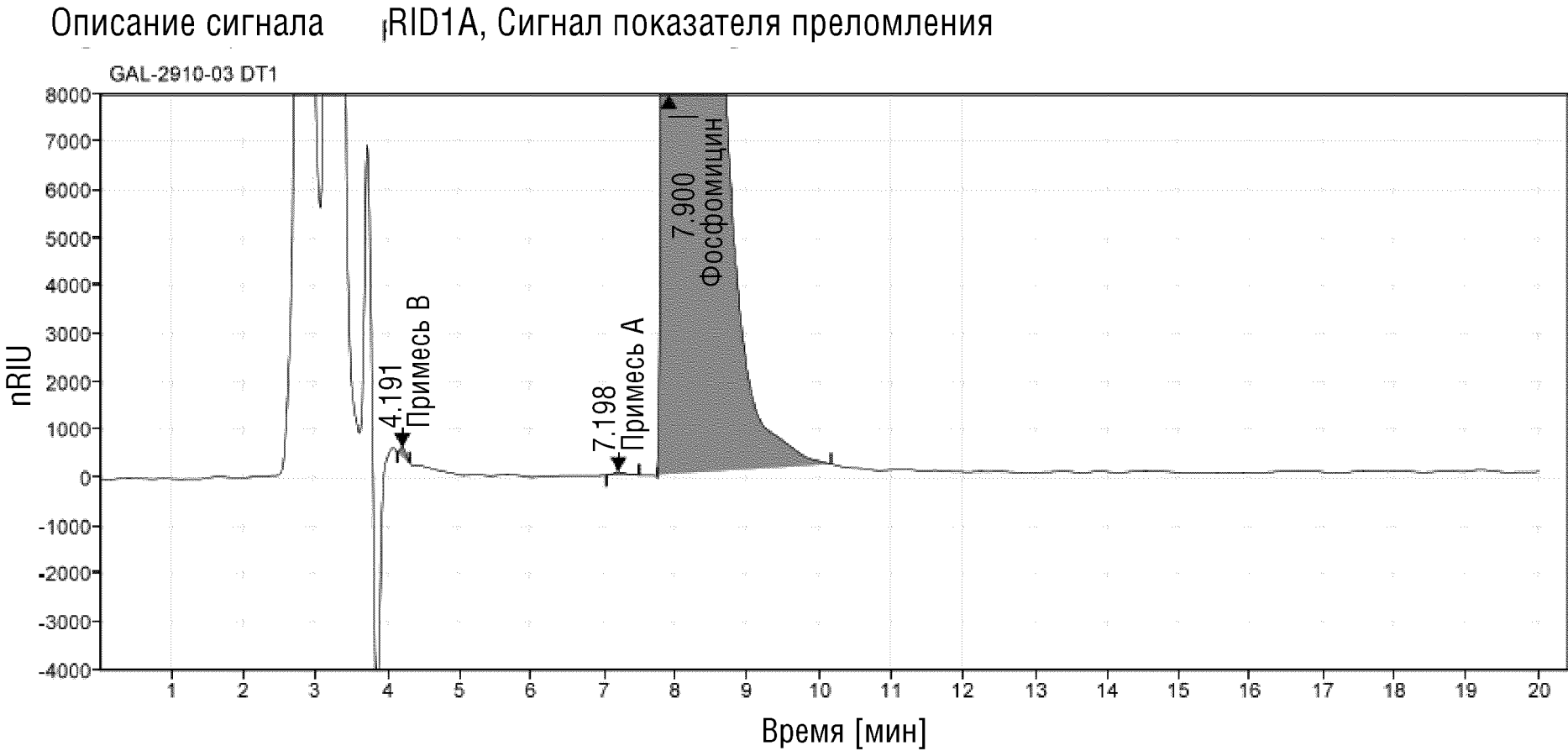


ФИГ.4а

Порядок введения № 1

Название образца	Тип	Порядок введения №	Название	RT [мин]	Площадь	Площадь, %
GAL-2910-03 DT1	MM m	1	Примесь В	4.191	994.74	0.05
GAL-2910-03 DT1	MM m	1	Примесь А	7.198	806.47	0.04
GAL-2910-03 DT1	MM m	1	Фосфомицин	7.900	1962885.78	99.91

ФИГ.4b



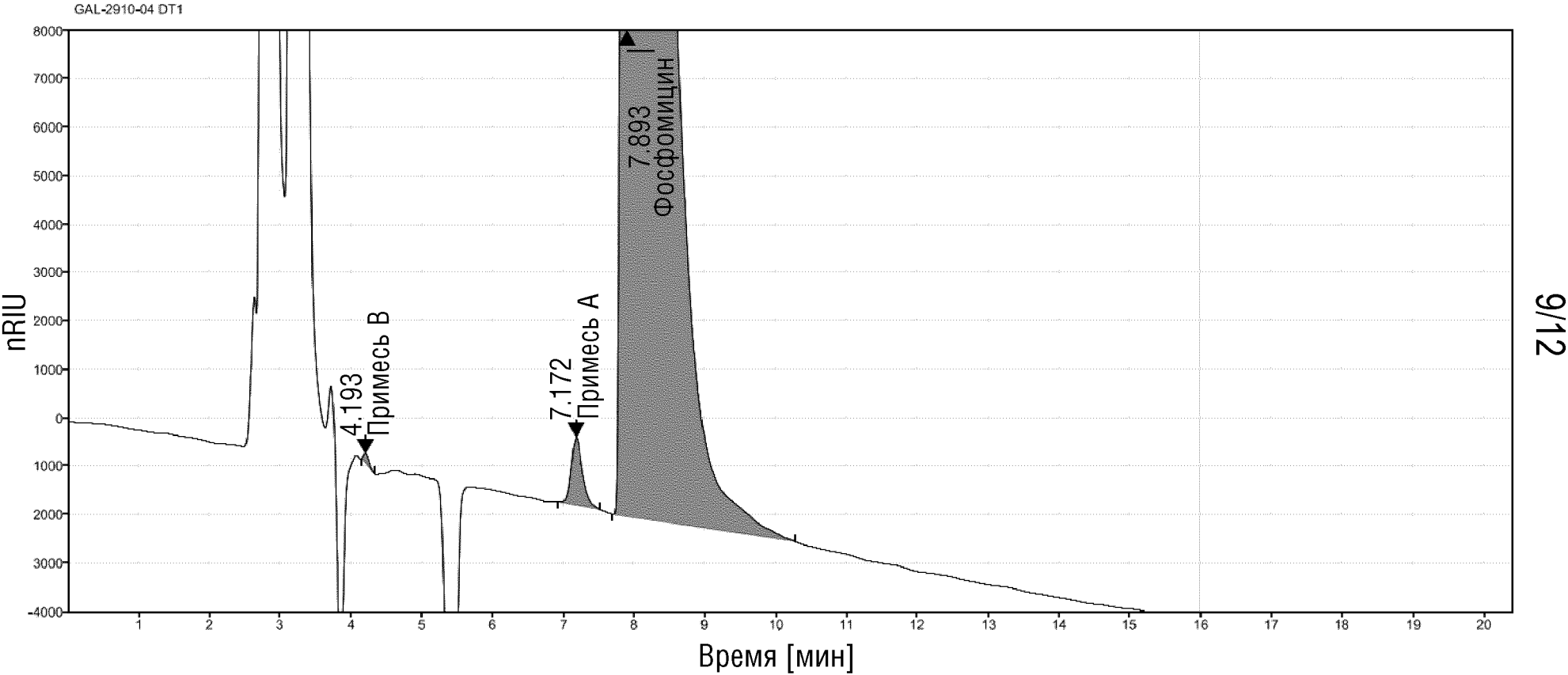
ФИГ.5а

Порядок введения № 1

Название образца	Тип	Порядок введения №	Название	RT [мин]	Площадь	Площадь, %
GAL-2910-04 DT1	MM m	1	Примесь В	4.193	1084.85	0.06
GAL-2910-04 DT1	MM m	1	Примесь А	7.172	15482.04	0.80
GAL-2910-04 DT1	MM m	1	Фосфомицин	7.893	1908919.63	99.14

ФИГ.5b

Описание сигнала RID1A, Сигнал показателя преломления



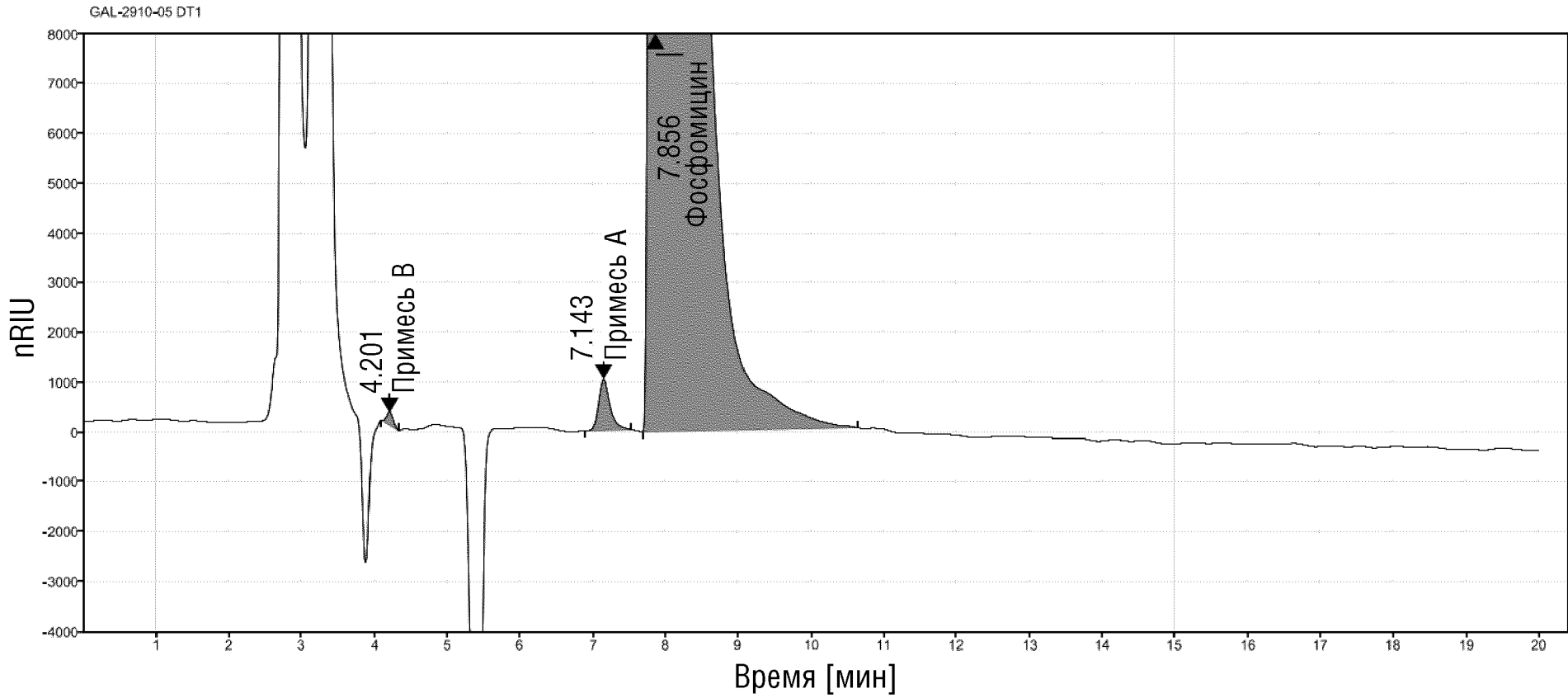
ФИГ.6а

Порядок введения № 1

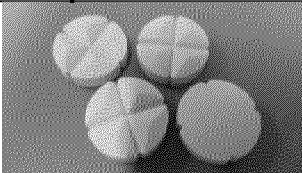
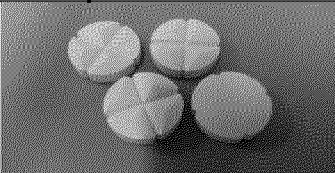
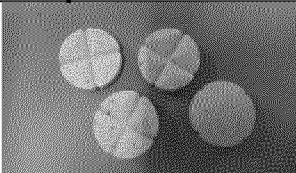
Название образца	Тип	Порядок введения №	Название	RT [мин]	Площадь	Площадь, %
GAL-2910-05 DT1	MM m	1	Примесь В	4.201	1672.58	0.09
GAL-2910-05 DT1	MM m	1	Примесь А	7.143	11713.50	0.61
GAL-2910-05 DT1	MM m	1	Фосфомицин	7.856	1918029.93	99.31

ФИГ.6b

Описание сигнала RID1A, Сигнал показателя преломления



ФИГ.7

Партия: 17.099		Партия: 17.100		Партия: 17.101	
					

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ
(статья 15(3) ЕАПК и правило 42 Патентной инструкции к ЕАПК)

Номер евразийской заявки:
202290268

А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:
см. дополнительный лист

Согласно Международной патентной классификации (МПК)

Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:

Просмотренная документация (система классификации и индексы МПК)
A61K 31/665, 47/38, 47/02, A61P 13/00, 31/04

Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, используемые поисковые термины)
EAPATIS, Espacenet, Patentscope, elibrary.ru, Embase, Reaxys, PubMed, Google, Яндекс

В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
Y	EP 2656846 B1 (ARAFARMA GROUP S A) 2016-03-30 формула пп. 1-12, пар. [0010]-[0027]	1-15
Y	EP 1747781 B1 (SIMBEC IBERICA SL) 2010-02-17 формула пп. 1-10, пар. [0047]-[0057]	1-15
Y	US 8604078 B2 (PICORNELL DARDER CARLOS) 2013-12-10 формула пп. 1-12, пар. [0027]-[0028]	1-15
Y	US 8632818 B2 (THOORENS GREGORY et al) 2014-01-21 формула пп. 1-14, пар. [0009]-[0019]	1-15
Y	LERK CF et al. Effect of microcrystalline cellulose on liquid penetration in and disintegration of directly compressed tablets. J Pharm Sci. 1979;68(2):205-211. doi:10.1002/jps.2600680222 p. 206-209	1-15
Y	HARADA K et al. Urinary Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profiles of Fosfomycin against Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Escherichia coli with Canine Ex Vivo Modeling: A Pilot Study. Antibiotics Antibiotics (Basel, Switzerland) vol. 9,5 230. 5 May. 2020 doi.org/10.3390/antibiotics9050230 p.1-7	1-15
Y	PÉREZ DS et al. Fosfomycin: Uses and potentialities in veterinary medicine. Open Veterinary Journal, (2014), Vol. 4(1): 26-43 p.26-37	1-15

☐ последующие документы указаны в продолжении

* Особые категории ссылочных документов:

«А» - документ, определяющий общий уровень техники

«D» - документ, приведенный в евразийской заявке

«Е» - более ранний документ, но опубликованный на дату подачи евразийской заявки или после нее

«О» - документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д.

"P" - документ, опубликованный до даты подачи евразийской заявки, но после даты испрашиваемого приоритета"

«Т» - более поздний документ, опубликованный после даты приоритета и приведенный для понимания изобретения

«Х» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну или изобретательский уровень, взятый в отдельности

«У» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий изобретательский уровень в сочетании с другими документами той же категории

«&» - документ, являющийся патентом-аналогом

«L» - документ, приведенный в других целях

Дата проведения патентного поиска: **28/06/2022**

Уполномоченное лицо:

Заместитель начальника Управления экспертизы

Начальник отдела химии и медицины


А.В. Чебан

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ
(дополнительный лист)

Номер евразийской заявки:

202290268

КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ (продолжение графы А)

A61K 31/665 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

A61K 47/02 (2006.01)

A61P 13/00 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)