

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **042247**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.01.26

(21) Номер заявки
201791701

(22) Дата подачи заявки
2016.01.26

(51) Int. Cl. **A61K 9/00** (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/00 (2006.01)

(54) ДИСПЕРГИРУЕМЫЕ КОМПОЗИЦИИ(31) **264/MUM/2015**(32) **2015.01.27**(33) **IN**(43) **2017.11.30**(86) **PCT/EP2016/051545**(87) **WO 2016/120258 2016.08.04**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА НВ (BE)

(72) Изобретатель:
**Гупта Маниш Кумар, Маратхе
Шрипад Васудео, Тамбвекар Каустубх
Рамеш, Наир Шридеви Велаюдхан
(IN)**

(74) Представитель:
**Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,
Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов
А.В., Кузнецова Е.В., Кузнецова Т.В.,
Соколов Р.А. (RU)**

(56) Anonymous: "A Study to Assess the Relative Bioavailability of TMC207 Following Single-Dose Administrations of Two Pediatric Formulations in Healthy Adult Participants", ClinicalTrials.gov March 2014 (2014-03), XP002754986, Retrieved from the Internet: URL:https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01803373?term=TMC207, the whole document

Erica Lessem ET AL.: "An Activist's Guide to BEDAQUILINE (Sirturo)", 1 February 2013 (2013-02-01), pages 1-8, XP55251839, Retrieved from the Internet: URL:http://www.treatmentactiongroup.org/sites/g/files/g450272/f/201303/Bedaquiline.pdf [retrieved on 2016-02-19] the whole document

WO-A1-2010026526

WO-A1-2008068231

Kalavathy D.J. ET AL.: "Preparation and Evaluation of Dispersible Tablets of A Model Antibiotic Drug", Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res. Jan - Feb International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research, 1 January 2013 (2013-01-01), pages 21-29, XP55252144, Retrieved from the Internet: URL:http://globalresearchonline.net/journalcontents/v18-1/05.pdf [retrieved on 2016-02-22] the whole document

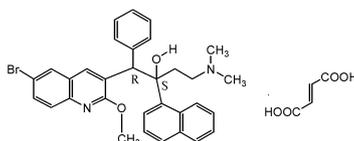
Kalavathy D.J. ET AL.: "Preparation and Evaluation of Dispersible Tablets of A Model Antibiotic Drug", Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res. Jan - Feb International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research, 1 January 2013 (2013-01-01), pages 21-29, XP055252144, Retrieved from the Internet: URL:http://globalresearchonline.net/journalcontents/v18-1/05.pdf [retrieved on 2016-02-22] the whole document

(57) Изобретение относится к диспергируемым композициям, содержащим бедаквилина фумарат в качестве активного ингредиента. Такие композиции являются применимыми в лечении туберкулеза, а присущие им свойства диспергируемости обеспечивают им применимость, в частности, среди популяции детского или пожилого возраста.

B1**042247****042247 B1**

Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей определенный антибактериальный продукт бедаквилина фумарат в качестве активного ингредиента. Более конкретно, данное изобретение относится к диспергируемой или распадающейся таблетке, способу ее получения, а также к ее применению в лечении бактериальных заболеваний, таких как туберкулез. Такие новые композиции являются особенно подходящими для популяции детского возраста. Они также могут подходить для популяции пожилого возраста.

Активный ингредиент в этом случае представляет собой бедаквилин в форме соли фумаровой кислоты: (альфа-S, бета-R)-6-бром-альфа-[2-(диметиламино)этил]-2-метокси-альфа-1-нафталенил-бета-фенил-3-хинолинэтанол, в частности (альфа-S, бета-R)-6-бром-альфа-[2-(диметиламино)этил]-2-метокси-альфа-1-нафталенил-бета-фенил-3-хинолинэтанол-(2E)-2-бутендиоата (1:1), и может быть представлен следующей формулой:



Данную соль фумаровой кислоты согласно настоящему изобретению можно получать посредством введения в реакцию соответствующего свободного основания с фумаровой кислотой в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, изопропанол.

На данный продукт от Sirturo™, содержащий активный ингредиент, уже было получено разрешение продажи на рынке некоторых территорий, в том числе США, России, ЕС, Южной Африки и Республики Корея.

Применимость данного изобретения обусловлена активным ингредиентом и его солью, известными как проявляющие активность по отношению к *Mycobacteria*, в том числе к штаммам, устойчивым к лекарственным средствам, в частности к *Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis*, *M. avium*, *M. leprae* и *M. marinum*, в особенности по отношению к *Mycobacterium tuberculosis*, в том числе к штаммам *M. tuberculosis*, устойчивым к лекарственным средствам. Данный активный ингредиент, в том числе его соль, проявляют активность по отношению к активным, чувствительным, восприимчивым штаммам *Mycobacteria* и латентным, "дремлющим", персистирующим штаммам *Mycobacteria*.

В международной заявке на патент WO 2004/011436 впервые раскрыта активность свободного основания бедаквилина по отношению к *Mycobacteria*. В более поздних документах, таких как международные заявки на патенты WO 2005/117875 и WO 2006/067048, раскрываются дополнительные области применения в лечении *inter alia* устойчивого к лекарственным средствам туберкулеза и латентного туберкулеза. В международной заявке на патент WO 2008/068231 впервые описана пригодность соли фумаровой кислоты в качестве продукта, представляющего собой лекарственное средство, с указанием его приемлемой биологической доступности. Данная соль фумаровой кислоты и бедаквилин описаны как негигроскопичная и стабильная. В данном документе также раскрывается получение определенных составов и таблеток, содержащих бедаквилин фумарат.

В частности, в WO 2008/068231 раскрывается получение состава лекарственного средства, содержащего соль, представляющую собой бедаквилин фумарат, где порошкообразную смесь получают и спрессовывают в таблетки. Такой состав не характеризуется надлежащими свойствами диспергируемости/распадаемости.

Mycobacterium tuberculosis приводит к более чем 2 млн смертельных случаев в год и является главной причиной смертности у людей, инфицированных ВИЧ. Несмотря на программы по борьбе с туберкулезом (ТВ), проводимые в течение нескольких десятилетий, около 2 млрд людей инфицированы *M. tuberculosis*, пусть даже и в бессимптомной форме. Около 10% из этих индивидуумов подвержены риску развития активной формы ТВ в течение их жизни. Таким образом, существует высокая потребность в лекарственных средствах для лечения активной формы ТВ.

Всемирной эпидемии ТВ способствует заражение ТВ пациентов с ВИЧ и появление ТВ штаммов с множественной устойчивостью к лекарственным средствам (MDR-ТВ). Реактивация латентного ТВ является фактором высокого риска развития заболевания и приводит к 32% смертей ВИЧ-инфицированных индивидуумов. Для борьбы с эпидемией ТВ необходима разработка новых лекарственных средств, которые также могут уничтожать "дремлющие" или латентные бактерии. "Дремлющий" ТВ может реактивироваться, вызывая заболевание, с помощью нескольких факторов, например подавления иммунитета хозяина при применении иммунодепрессивных средств, таких как антитела против фактора некроза опухоли α или интерферона- γ . В случае ВИЧ-положительных пациентов единственным способом профилактического лечения, подходящим для латентного ТВ, являются схемы приема рифампицина и пипразинамида в течение двух-трех месяцев. Эффективность схемы лечения еще не установлена и, кроме того, продолжительность лечения является важным ограничением в условиях с ограниченными ресурсами. Следовательно, существует срочная необходимость в обнаружении новых лекарственных средств, которые могут действовать в качестве химиопрофилактических средств для индивидуумов, являющихся носителями латентных бактерий, вызывающих ТВ.

Туберкулезные бактерии проникают в организм здоровых индивидуумов при вдыхании; они фагоцитируются альвеолярными макрофагами легких. Это приводит к сильному иммунному ответу и образованию гранул, которые состоят из макрофагов, инфицированных *M. tuberculosis*, окруженных Т-клетками. После 6-8-недельного периода иммунный ответ хозяина вызывает гибель инфицированных клеток путем некроза и накопление казеозного материала с отдельными внеклеточными бактериями, окруженными макрофагами, эпителиоидными клетками и слоями лимфоидной ткани на периферии. В случае здоровых индивидуумов большинство микобактерий уничтожается в таких условиях, но небольшая часть бактерий все же выживает, и, как полагают, они существуют в состоянии пониженного метаболизма без размножения и являются устойчивыми к уничтожению лекарственными средствами против ТБ, такими как изониазид. Эти бактерии могут сохраняться в измененных физиологических условиях даже в течение всей жизни индивидуума без проявления каких бы то ни было клинических симптомов заболевания. Однако в 10% из этих случаев эти латентные бактерии могут реактивироваться, вызывая заболевание. Одной из гипотез о развитии этих персистирующих бактерий является гипотеза о патофизиологических условиях в очагах поражения у человека, а именно пониженном парциальном давлении кислорода, ограничении питательных веществ и кислотности рН. Было выдвинуто предположение о том, что эти факторы приводят к тому, что эти бактерии становятся фенотипически выносливыми к основным антимикобактериальным лекарственным средствам.

Хотя были разработаны фармацевтические составы на основе бедаквилаина фумарата для взрослой популяции, к настоящему времени не был разработан и предоставлен состав для детей. Существует много подходов к разработке составов лекарственных средств, в том числе прямое прессование, сухое гранулирование и влажное гранулирование. К каждому подходу сохраняются индивидуальные требования, и это также зависит от лекарственного средства, которое тоже должно быть составлено. Кроме того, для популяции детского возраста, может быть необходимо получить диспергируемую таблетку, а это также может предусматривать дополнительные требования. Это особенно важно с точки зрения перспективы разработки таких таблеток, которые характеризуются соответственно коротким временем диспергирования.

Среди методик, используемых для получения таблеток, наиболее простой является прямое прессование, включающее только смешивание и прессование. Данная методика характеризуется преимуществом относительно скорости получения, поскольку необходимо меньшее количество операций, меньше оборудования и, как следствие, она является более эффективной.

За прямым прессованием следуют другие производственные процессы, такие как сухое или влажное гранулирование.

Предусматривается диспергируемая композиция (например, таблетка), содержащая бедаквилаин фумарат в качестве активного ингредиента. Это может называться в данном документе как "(диспергируемая) таблетка согласно данному изобретению".

Под "диспергируемой" авторы данного изобретения подразумевают композицию (например, таблетку), которая распадается в соответствующей среде, например в водной среде (воде) или в другой подходящей среде или носителях для введения (например, молоке, соке или даже полутвердом носителе, таком как йогурт, яблочное пюре). Более конкретно, авторы настоящего изобретения подразумевают, что таблетка распадается в малом объеме воды таким образом, что она диспергируется (например, равномерно и/или быстро) при слабом перемешивании раствора путем вращения сосуда. Например, 100 мг композиции в виде таблетки можно равномерно диспергировать в течение 90 с в приблизительно 50 мл воды. Следовательно, эквивалент 1 мг веса композиции в виде таблетки в 0,5 мл воды можно равномерно диспергировать в течение 90 с. Более предпочтительно эквивалент 1 мг веса композиции в виде таблетки в 0,5 мл воды можно равномерно диспергировать в течение 60 с, более предпочтительно в течение 45 с. В частности, ее можно диспергировать за приблизительно (например, в течение) 30 с. Такие значения времени диспергирования/показателей диспергирования пригодны, в частности, для значений веса композиции от 20 до 400 мг (в частности, от приблизительно 50 до приблизительно 200 мг), как показано с помощью примеров далее в данном документе. Следовательно, в частности, композицию в виде таблетки 100 мг можно равномерно диспергировать в 50 мл воды приблизительно за (или в течение) 30 с. Такая дисперсия может проходить через сетку сита с номинальным размером ячейки сита 710 мкм.

Однако даже хотя эквивалент 1 мг веса композиции (например, композиции в виде таблетки) в 0,5 мл воды упоминается в контексте дисперсии, это свойства, присущие составу в виде таблетки, которые являются ключевыми. Например, диспергирование может происходить в намного меньшем объеме жидкости, например 100 мг композиции также можно диспергировать в намного меньшем количестве воды, например всего лишь в 1-5 мл (т.е. эквивалент 1 мг композиции в виде таблетки на 0,01-0,005 мл воды). В этом случае полученную в результате смесь можно описать как дисперсию, а также как мягкую массу. В случае такой мягкой массы, она не может проходить через вышеуказанную сетку сита (учитывая малый объем воды, с которым она смешивается), но при этом она может быть пригодной для введения, т.е. эту мягкую массу соответственно можно вводить с помощью ложки. Равным образом композицию можно вводить посредством смешивания с другой подходящей средой или носителем для введения (как описано выше), что может представлять собой дисперсию, мягкую массу (в случае если, например,

композицию только смешивают с относительно малым объемом воды) или другую смесь (например, композицию с полутвердым веществом).

Для сравнения, состав, раскрытый в примерах в WO 2008/068231, не характеризуется сопоставимыми свойствами диспергируемости/распадаемости. В частности, такие составы из предшествующего уровня техники не могут характеризоваться сопоставимыми свойствами диспергируемости и более конкретно они (например, 100 мг композиции в 50 мл воды или эквивалент композиции по весу-объему) могут диспергироваться за время более 90 с, например более 120 с (и могут диспергироваться за более 180 с, например приблизительно 240 с или даже дольше). Такие относительно длительные значения времени диспергирования могут быть невыгодными и могут быть нежелательными.

Под "равномерно диспергируемой" авторы данного изобретения подразумевают, что композиция (например, композиция в виде таблетки) быстро распадается в воде на физически меньшие частицы, которые распределяются (или диспергируются) по всему объему воды. Это приводит в результате к тому, что любые равные части воды, содержат приблизительно равные количества частиц (по весу) композиции (например, композиции в виде таблетки), под которыми авторы данного изобретения подразумевают в пределах отклонения $\pm 25\%$, предпочтительно $\pm 15\%$ и в особенности $\pm 10\%$ (или меньше, например, в пределах $\pm 5\%$). Следовательно, в случае если 100 мг композиции в виде таблетки диспергируют в 50 мл воды, то каждая часть, составляющая 25 мл воды (если разделены), должна содержать приблизительно 50 мг веса композиции в виде таблетки, но при возможном отклонении $\pm 25\%$ (т.е. $\pm 12,5$ мг), предпочтительно $\pm 15\%$ (т.е. $\pm 7,5$ мг), и в особенности $\pm 10\%$ (т.е. ± 5 мг), наиболее предпочтительно отклонение будет составлять $\pm 5\%$ (т.е. $\pm 2,5$ мг). Следовательно, композиция в виде таблетки является физически равномерной или однородной по всему объему водной среды, в которую она помещена (после времени, необходимого для диспергирования; см. выше). Будет понятно, что чем больше объем воды на мг композиции в виде таблетки, тем меньше может быть отклонение в отношении диспергирования.

В случае, если указано, что диспергируемая в воде композиция (например, композиция в виде таблетки) может проходить через ячейку сита 710 мкм, речь идет о том, что диспергируемая композиция (например, таблетка) удовлетворяет определенным параметрам/требованиям относительно качества, например, таковым в текущих (или будущих) изданиях Британской фармакопеи и Европейской фармакопеи. Следовательно, является важным качество дисперсии (пропускаемой через сито), а также время диспергирования (наиболее предпочтительно диспергирование в течение 30 с). Хотя эти свойства являются важными для данной дисперсии в водной среде, будет понятно, что дисперсию (например, в воде) получать не нужно, а диспергируемую таблетку можно вводить альтернативными путями. Например, диспергируемую таблетку можно смешивать с определенными пищевыми продуктами (как таковую или посредством образования мягкой массы при смешивании композиции в виде таблетки с малым количеством/объемом воды, как описано выше). Это разъясняется ниже.

Диспергируемая композиция (например, таблетка) согласно данному изобретению будет описана более подробно. Очевидно, что она характеризуется присущими свойствами, которые предусматривают свойства диспергируемости (или распадаемости).

Следовательно, в аспекте данного изобретения предусматривается диспергируемая композиция (например, таблетка), содержащая бедаквилина фумарат в качестве активного ингредиента, и при этом таблетка содержит внутригранулярный слой и внегранулярный слой, где внутригранулярный слой содержит нерастворимый наполнитель/разбавитель и характеризуется тем, что во внутригранулярном слое отсутствует растворимый наполнитель/разбавитель, который представляет собой крахмал (и в наиболее предпочтительном варианте осуществления во внутригранулярном слое отсутствует какой-либо растворимый наполнитель/разбавитель). Например, внутригранулярный слой может содержать маннит в качестве наполнителя/разбавителя (который классифицируется как растворимый наполнитель/разбавитель), но может не содержать крахмал. В предпочтительном варианте осуществления во внутригранулярном слое отсутствует маннит и крахмал (а также отсутствует какой-либо другой растворимый наполнитель/разбавитель).

В альтернативном аспекте данного изобретения внутригранулярный слой содержит нерастворимый наполнитель/разбавитель, который представляет собой микрокристаллическую целлюлозу, но в таком слое не обязательно отсутствует растворимый наполнитель/разбавитель.

В одном варианте осуществления, в случае если используется растворимый наполнитель/разбавитель, то он предпочтительно не является крахмалом. Причина состоит в том, что крахмал может набухать в воде (например, на приблизительно 5-10%) при 37°C (он может становиться растворимым в горячей воде при значениях температуры выше температуры гелеобразования).

Предпочтительно, чтобы внутригранулярный слой содержал нерастворимый наполнитель/разбавитель, который представляет собой микрокристаллическую целлюлозу, и в этом слое также отсутствовал какой-либо растворимый наполнитель/разбавитель.

В случае если упоминается микрокристаллическая целлюлоза, то предполагается, что включена силикатизированная микрокристаллическая целлюлоза. Этот нерастворимый наполнитель/разбавитель во внутригранулярной части таблетки согласно данному изобретению является ключевым по отношению к

присущим ей свойствам диспергируемости/распадаемости.

Под "отсутствующим", в контексте растворимого наполнителя/разбавителя, авторы данного изобретения подразумевают, что композиция (например, композиция в виде таблетки) содержит незначительное количество такого ингредиента (например, в этом случае растворимого наполнителя/разбавителя), под которым авторы данного изобретения подразумевают менее 5 вес.% в пересчете на общий вес композиции, более предпочтительно менее 2,5 вес.%, например менее 1 вес.%. Наиболее предпочтительно это означает, что ингредиент полностью отсутствует, т.е. что присутствует 0 или приблизительно 0 вес.% этого ингредиента, что является пренебрежимо малым его количеством.

Зачастую диспергируемые таблетки изготавливают с использованием растворимых наполнителей/разбавителей, например наполнителей на основе сахара, таких как ксилит, фруктоза, лактоза и т.п. Однако в этом случае было обнаружено, что растворимые наполнители были невыгодными в отношении свойств диспергируемости/распадаемости (как указано в примере сравнения далее в данном документе), например, в связи с тем, что они могут поглощать воду и образовывать насыщенный слой, предотвращающий дальнейшую диффузию раствора из насыщенного неподвижного слоя (в соответствии с теорией диффузионного слоя Нойе-Уитни), это явление может являться причиной негативного воздействия на желаемое время дисперсии. Также может быть, что растворимые наполнители являются более склонными к поглощению влаги окружающей среды. Это также может происходить в случае если используются растворимые наполнители в комбинации с частично растворимым или нерастворимым наполнителем. Во всяком случае, было очевидно, что применение нерастворимого наполнителя, в частности микрокристаллической целлюлозы, в особенности в пределах внутригранулярной части состава в виде таблетки, являлось ключевым в получении диспергируемой таблетки с необходимыми свойствами.

Следовательно, в аспекте данного изобретения предусматривается диспергируемая композиция (например, композиция в виде таблетки), содержащая (например, состоящая из) по весу в пересчете на общий вес композиции:

- 5-50% (например, 10-30%) активного ингредиента;
 - 35%-90% (например, 50-70%) нерастворимого наполнителя/разбавителя;
 - 2%-10% (например, 4-8%) разрыхлителя;
 - 0,1-5% (например, 1,5-3,5%) вещества, способствующего скольжению;
 - 0,01-5% (например, 0,1-1%) смачивающего средства или поверхностно-активного вещества;
 - 0-10% (например, 2-5%) связующего вещества или полимера;
 - 0-5% (например, 1-3%) смазывающего вещества;
 - растворителя (qs), например воды,
- которая также может упоминаться как композиция согласно данному изобретению.

В случае указанной выше композиции, где нерастворимый наполнитель представляет собой микрокристаллическую целлюлозу (такую как силикатизированная микрокристаллическая целлюлоза), то количество по весу может составлять от 20 до 90%, с оставшимися количествами композиции, как определено в данном документе.

Композиции согласно данному изобретению, указанные в данном документе, могут отличаться тем, что в них отсутствует растворимый наполнитель/разбавитель.

Например, наиболее предпочтительно композиция (например, композиция в виде таблетки) состоит из по весу в пересчете на общий вес композиции:

- 24,18% (или приблизительно 25%) активного ингредиента;
- 62,12% (или приблизительно 60%) нерастворимого наполнителя/разбавителя (например, микрокристаллической целлюлозы, такой как силикатизированная микрокристаллическая целлюлоза);
- 6% (или приблизительно 6%) разрыхлителя (например, кросповидона, такого как Polyplasdone XL);
- 2,5% (или приблизительно 2,5%) вещества, способствующего скольжению (например, коллоидного диоксида кремния, Aerosil 200);
- 0,2% (или приблизительно 0,2%) смачивающего средства или поверхностно-активного вещества (например, полисорбата 20, т.е. Tween 20);
- 3% (или приблизительно 3%) связующего вещества или полимера (например, гипромеллозы, 5 сПз, т.е. Methocel E 5 LV);
- 2% (или приблизительно 2%) смазывающего вещества (например, стеарилфумарата натрия (Pruv));
- растворителя (qs), например воды, при необходимости (т.е. только необходимое количество, если вообще содержится).

В другом аспекте предусматривается композиция (например, композиция в виде таблетки), где различные части композиции, в частности внутригранулярная и внегранулярная фракция и часть связующего вещества, содержат (например, состоят из) следующие ингредиенты по весу в пересчете на общий вес композиции:

- внутригранулярная фракция:
 - 5-50% (например, 10-30%) активного ингредиента;
 - 10-50% (например, 20-40%) нерастворимого наполнителя/разбавителя (например, микрокристаллической целлюлозы, такой как силикатизированная микрокристаллическая целлюлоза);

1-5% (например, 2-4%) разрыхлителя (например, кросповидона, такого как Polyplasdone XL);
0,1-5% (например, 0,5-4%, как, например, 1-3%) вещества, способствующего скольжению (например, коллоидного диоксида кремния, Aerosil 200);

связующее вещество:

1-10% (например, 2-5%) 3% связующего вещества или полимера (например, гипромеллозы, 5 сПз, т.е. Methocel E 5 LV);

0,01-5% (например, 0,1-1%) смачивающего средства или поверхностно-активного вещества (например, полисорбата 20, т.е. Tween 20);

растворитель (qs), например воду, при необходимости (т.е. только необходимое количество, если вообще содержится).

внегранулярная фракция:

10-50% (например, 20-40%) наполнителя/разбавителя (предпочтительно нерастворимого наполнителя/разбавителя, например микрокристаллической целлюлозы, такой как силикатизированная микрокристаллическая целлюлоза);

1-5% (например, 2-4%) разрыхлителя (например, кросповидона, такого как Polyplasdone XL);

0-3% (например, 0,1-1%) вещества, способствующего скольжению (например, коллоидного диоксида кремния, Aerosil 200);

0-5% (например, 1-3%) смазывающего вещества (например, стеарилфумарата натрия (Pruv)).

Композиции (например, композиции в виде таблетки) согласно данному изобретению, указанные в данном документе, могут, в частности, отличаться тем, что во внутригранулярном слое отсутствует какой-либо растворимый наполнитель/разбавитель. Следовательно, во внегранулярной фракции не требуется отсутствие какого-либо растворимого наполнителя/разбавителя, хотя предпочтительно это представляет собой случай, когда во внегранулярной фракции также отсутствует какой-либо растворимый наполнитель/разбавитель.

Например, наиболее предпочтительно композиция состоит из следующих композиций внутригранулярной фракции, связующего вещества и внегранулярной фракции по весу в пересчете на общий вес композиции:

внутригранулярная фракция:

24,18% (или приблизительно 25%) активного ингредиента;

29,82% (или приблизительно 30%) нерастворимого наполнителя/разбавителя (например, микрокристаллической целлюлозы, такой как силикатизированная микрокристаллическая целлюлоза);

3% (или приблизительно 3%) разрыхлителя (например, кросповидона, такого как Polyplasdone XL);

2% (или приблизительно 2%) вещества, способствующего скольжению (например, коллоидного диоксида кремния, Aerosil 200);

связующее вещество:

3% (или приблизительно 3%) связующего вещества или полимера (например, гипромеллозы, 5 сПз, т.е. Methocel E 5 LV);

0,2% (или приблизительно 0,2%) смачивающего средства или поверхностно-активного вещества (например, полисорбата 20, т.е. Tween 20);

растворитель (qs), например воду, при необходимости (т.е. только необходимое количество, если вообще содержится).

внегранулярная фракция:

32,3% (или приблизительно 30%) наполнителя/разбавителя (предпочтительно нерастворимого наполнителя/разбавителя, например микрокристаллической целлюлозы, такой как силикатизированная микрокристаллическая целлюлоза);

3% (или приблизительно 3%) разрыхлителя (например, кросповидона, такого как Polyplasdone XL);

0,5% (или приблизительно 0,5%) вещества, способствующего скольжению (например, коллоидного диоксида кремния, Aerosil 200);

2% (или приблизительно 2%) смазывающего вещества (например, стеарилфумарата натрия (Pruv)).

Внутригранулярная фракция (или часть) может содержать до 75 вес.% от общего веса композиции (например, таблетки) и предпочтительно содержит от 40 до 70 вес.% (например, от 50 до 65 вес.%) композиции (или таблетки). Наиболее предпочтительно внутригранулярная фракция (или часть) композиции (например, композиции в виде таблетки) содержит приблизительно 60% от общего веса композиции. Фракция (или часть, или элемент) связующего вещества может содержать до 20 вес.% от общего веса композиции (например, композиции в виде таблетки), например от 0,5 до 10 вес.% и предпочтительно от 1 до 8 вес.% (например, приблизительно 3 вес.%). Внегранулярный слой может содержать до 60 вес.% от общего веса композиции (например, таблетки) и предпочтительно содержит от 20 до 50 вес.% (например, от 30 до 45%) композиции (или таблетки).

Наиболее предпочтительно внегранулярная фракция (или часть) композиции (например, композиции в виде таблетки) содержит приблизительно 37,5% от общего веса композиции.

В контексте композиций (например, композиций в виде таблетки), описанных в данном документе, аспекты композиции можно описать как содержащие внутригранулярную и внегранулярную фракцию и

часть связующего вещества (или фракцию). Такие фракции или части композиции в конечном итоге перемешиваются одна с другой. Однако будет понятно (например, со ссылкой на способ получения такой композиции), что особенность этих фракций (или частей) приводит в результате к особым свойствам полученных в результате композиций.

Композиции согласно данному изобретению, описанные в данном документе, могут представлять собой смесь или сухую смесь внутригранулярных и внегранулярных фракций (или частей) и часть связующего вещества, а могут также, после того как они подвергаются соответствующей методике прессования, приобретать вид (единичной) лекарственной формы, такой как таблетка.

В аспектах данного изобретения, описанных в данном документе, в частности диспергируемых композиций, описанных выше, общий вес таблетки может составлять приблизительно 100 мг (и следовательно, присутствующий активный ингредиент может составлять от 5 до 50 мг, как, например, от приблизительно 10 до 30 мг, например приблизительно 20 мг). Таким образом может обеспечиваться состав для детей (или людей пожилого возраста), в котором присутствует приблизительно 20 мг активного ингредиента. В других аспектах, в частности в таких, которые описаны ниже, общий вес таблетки может быть выше (но может все еще доставлять такое же количество активного ингредиента), например 200 мг диспергируемого состава может обеспечиваться также для доставки приблизительно 20 мг активного ингредиента, например, в аспектах и процентных соотношениях, которые могут быть описаны ниже.

В другом аспекте данного изобретения, также могут обеспечиваться диспергируемые композиции со следующими признаками, которые применяются, в частности, к композициям согласно данному изобретению, где общий вес таблетки относительно выше (например, более 100 мг, например, общий вес таблетки, составляющий 200 мг):

предусматривается диспергируемая композиция (например, композиция в виде таблетки), содержащая (например, состоящая из) по весу в пересчете на общий вес композиции:

5-50% (например, 5-20% или 10-15%) активного ингредиента;

35%-90% (например, 60-80% или 70-75%) нерастворимого наполнителя/разбавителя;

2%-10% (например, 4-8%) разрыхлителя;

0,1-5% (например, 1,5-3,5%) вещества, способствующего скольжению;

0,01-5% (например, 0,1-1%) смачивающего средства или поверхностно-активного вещества;

0-10% (например, 2-5%) связующего вещества или полимера;

0-5% (например, 1-3%) смазывающего вещества;

растворитель (qs), например воду,

предусматривается диспергируемая композиция (например, композиция в виде таблетки), содержащая (например, состоящая из) по весу в пересчете на общий вес композиции:

12,09% (или приблизительно 12%) активного ингредиента;

73,71% (или приблизительно 70%) нерастворимого наполнителя/разбавителя (например, микрокристаллической целлюлозы, такой как силикатизированная микрокристаллическая целлюлоза);

6% (или приблизительно 6%) разрыхлителя (например, кросповидона, такого как Polyplasdone XL);

2,5% (или приблизительно 2,5%) вещества, способствующего скольжению (например, коллоидного диоксида кремния, Aerosil 200);

0,2% (или приблизительно 0,2%) смачивающего средства или поверхностно-активного вещества (например, полисорбата 20, т.е. Tween 20);

3% (или приблизительно 3%) связующего вещества или полимера (например, гипромеллозы, 5 сПз, т.е. Methocel E 5 LV);

2% (или приблизительно 2%) смазывающего вещества (например, стеарилфумарата натрия (Pruv));

растворитель (qs), например воду, при необходимости (т.е. только необходимое количество, если вообще содержится).

В другом аспекте, в частности для таких композиций согласно данному изобретению, где общий вес таблетки является относительно высоким (например, 200 мг) предусматривается композиция (например, композиция в виде таблетки), где различные части композиции, в частности внутригранулярная и внегранулярная фракция и часть связующего вещества содержат (например, состоят из) следующие ингредиенты по весу в пересчете на общий вес композиции:

внутригранулярная фракция:

5-50% (например, 5-20% или 10-15%) активного ингредиента;

10-50% (например, 30-50% или 35-45%) нерастворимого наполнителя/разбавителя (например, микрокристаллической целлюлозы, такой как силикатизированная микрокристаллическая целлюлоза);

1-5% (например, 2-4%) разрыхлителя (например, кросповидона, такого как Polyplasdone XL);

0,1-5% (например, 0,5-4%, как например 1-3%) вещества, способствующего скольжению (например, коллоидного диоксида кремния, Aerosil 200);

связующее вещество:

1-10% (например, 2-5%) 3% связующего вещества или полимера (например, гипромеллозы, 5 сПз, т.е. Methocel E 5 LV);

0,01-5% (например, 0,1-1%) смачивающего средства или поверхностно-активного вещества (напри-

мер, полисорбата 20, т.е. Tween 20);

растворитель (qs), например воду, при необходимости (т.е. только необходимое количество, если вообще содержится).

внегранулярная фракция:

10-50% (например, 20-40%) наполнителя/разбавителя (предпочтительно нерастворимого наполнителя/разбавителя, например, микрокристаллической целлюлозы, такой как силикатизированная микрокристаллическая целлюлоза);

1-5% (например, 2-4%) разрыхлителя (например, кросповидона, такого как Polyplasdone XL);

0-3% (например, 0,1-1%) вещества, способствующего скольжению (например, коллоидного диоксида кремния, Aerosil 200);

0-5% (например, 1-3%) смазывающего вещества (например, стеарилфумарата натрия (Pruv));

предусматривается композиция (например, композиция в виде таблетки), где различные части композиции, в частности внутригранулярная и внегранулярная фракция и часть связующего вещества содержат (например, состоят из) следующие ингредиенты по весу в пересчете на общий вес композиции:

внутригранулярная фракция:

12,09% (или приблизительно 12%) активного ингредиента;

41,41% (или приблизительно 40%) нерастворимого наполнителя/разбавителя (например, микрокристаллической целлюлозы, такой как силикатизированная микрокристаллическая целлюлоза);

3% (или приблизительно 3%) разрыхлителя (например, кросповидона, такого как Polyplasdone XL);

2% (или приблизительно 2%) вещества, способствующего скольжению (например, коллоидного диоксида кремния, Aerosil 200);

связующее вещество:

3% (или приблизительно 3%) связующего вещества или полимера (например, гипромеллозы, 5 сПз, т.е. Methocel E 5 LV);

0,2% (или приблизительно 0,2%) смачивающего средства или поверхностно-активного вещества (например, полисорбата 20, т.е. Tween 20);

растворитель (qs), например воду, при необходимости (т.е. только необходимое количество, если вообще содержится).

внегранулярная фракция:

32,3% (или приблизительно 30%) наполнителя/разбавителя (предпочтительно нерастворимого наполнителя/разбавителя, например микрокристаллической целлюлозы, такой как силикатизированная микрокристаллическая целлюлоза);

3% (или приблизительно 3%) разрыхлителя (например, кросповидона, такого как Polyplasdone XL);

0,5% (или приблизительно 0,5%) вещества, способствующего скольжению (например, коллоидного диоксида кремния, Aerosil 200);

2% (или приблизительно 2%) смазывающего вещества (например, стеарилфумарата натрия (Pruv)).

Композиции согласно данному изобретению описаны как содержащие определенные компоненты или ингредиенты, которые разъясняются ниже.

Под "активным ингредиентом" авторы данного изобретения подразумевают бедаквила фумарат, т.е. форму соли фумаровой кислоты и бедаквила. Это форма, которая является частью композиции для взрослого человека, на которую на некоторых территориях было получено разрешение контрольно-надзорных органов.

В данном документе указывается, что композиции (например, композиции в виде таблетки) согласно данному изобретению содержат нерастворимый наполнитель/разбавитель. В случае если наполнитель уже указан, такой наполнитель/разбавитель может представлять собой крахмал, порошкообразную целлюлозу, микрокристаллическую целлюлозу (такую как силикатизированная микрокристаллическая целлюлоза), фосфаты кальция (например, двухосновный фосфат кальция, дигидрат двухосновного фосфата кальция, трехосновный фосфат кальция), карбонат кальция, сульфат кальция или т.п. (или их комбинации, т.е. совместно обработанные нерастворимые наполнители; другие, которые могут подразумеваться, включают воскообразные гидрогенизованные масла и т.п.). Понятно, что наиболее предпочтительным нерастворимым наполнителем/разбавителем является микрокристаллическая целлюлоза (например, силикатизированная микрокристаллическая целлюлоза), поскольку она приводит в результате к композиции с присущими ей свойствами, которые являются преимущественными. Если упоминается, что наполнитель/разбавитель не должен быть нерастворимым, то могут подразумеваться также виды сахара и полиолы, например, могут подразумеваться также следующие наполнители/разбавители: декстраты, декстрин, декстрозный наполнитель, фруктоза, каолин, лактитол, безводная лактоза, моногидрат лактозы, маннит, сорбит, хлорид натрия, сахароза, прессованный сахар, кондитерский сахар, высушенная распылением смесь моногидрата лактозы и микрокристаллической целлюлозы (75:25), коммерчески доступная как Microcelac®, совместно обработанная высушенная распылением смесь микрокристаллической целлюлозы и коллоидного диоксида кремния (98:2), коммерчески доступная как Prosolv® (варианты которой включают виды сахара и другие растворимые наполнители/разбавители).

В данном документе указывается, что композиции (например, композиции в виде таблетки) согласно данному изобретению содержат разрыхлитель. Возможные разрыхлители включают фармацевтически приемлемые разрыхлители, содержащие крахмал, ионообменные смолы, например Amberlite, сшитый поливинилпирролидон, модифицированную целлюлозную камедь, например кроскармеллозу натрия (например, Ac-di-Sol®), крахмалгликолят натрия, карбоксиметилцеллюлозу натрия, додецилсульфат натрия, модифицированный кукурузный крахмал, микрокристаллическую целлюлозу, алюмосиликат магния, альгиновую кислоту, альгинат, порошкообразную целлюлозу, кросповидон (такой как Polyplasdone XL). Другие разрыхлители, которые могут подразумеваться, включают L-НПС, ксантановую камедь, желлановую камедь, полисахариды сои и т.п. Наиболее предпочтительным разрыхлителем является кросповидон, предпочтительно кросповидон с крупным размером частиц (такой как Polyplasdone XL).

В данном документе указывается, что композиции (например, композиции в виде таблетки) согласно данному изобретению содержат вещество, способствующее скольжению. Возможные вещества, способствующие скольжению, включают фармацевтически приемлемые вещества, способствующие скольжению, содержащие тальк, коллоидный диоксид кремния, крахмал, стеарат магния.

Предпочтительным является коллоидный диоксид кремния (Aerosil 200).

В данном документе указывается, что композиции (например, композиции в виде таблетки) согласно данному изобретению содержат смачивающее средство или поверхностно-активное вещество. Таким смачивающим средством (или поверхностно-активным веществом) может быть любое из физиологически переносимых смачивающих средств, подходящих для применения в фармацевтической композиции.

Из уровня техники широко известно, что смачивающее средство представляет собой амфифильное соединение; оно содержит полярные, гидрофильные фрагменты, а также неполярные, гидрофобные фрагменты.

Термины "гидрофильный" или "гидрофобный" являются относительными понятиями.

Относительная гидрофильность или гидрофобность смачивающего средства может выражаться посредством показателя его гидрофильно-липофильного баланса ("показателя HLB"). Смачивающие средства с более низким показателем HLB относятся к категории "гидрофобных" смачивающих средств, при этом смачивающие средства с более высоким показателем HLB относятся к категории "гидрофильных" смачивающих средств. В качестве общего правила, смачивающие средства, характеризующиеся показателем HLB более приблизительно 10, как правило, считаются гидрофильными смачивающими средствами; смачивающие средства, характеризующиеся показателем HLB ниже приблизительно 10, как правило, считаются гидрофобными смачивающими средствами.

Композиции согласно настоящему изобретению предпочтительно содержат гидрофильное смачивающее средство.

Следует понимать, что показатель HLB смачивающего средства является только грубым критерием для указания гидрофильности/гидрофобности смачивающего средства. Показатель HLB конкретного смачивающего средства может изменяться в зависимости от способа, используемого для определения показателя HLB; может изменяться в зависимости от его коммерческого источника; при этом он характеризуется вариабельностью между партиями. Специалист в данной области может легко определить гидрофильные смачивающие средства, подходящие для применения в фармацевтических композициях согласно настоящему изобретению.

Смачивающее средство согласно настоящему изобретению может быть анионным, катионным, цвиттерионным или неионным смачивающим средством, при этом последнее является предпочтительным. Смачивающее средство согласно настоящему изобретению также может представлять собой смесь двух или более смачивающих средств.

Подходящие смачивающие средства для применения в композициях согласно настоящему изобретению перечислены ниже. Следует подчеркнуть, что указанный список смачивающих средств является только иллюстративным, показательным и не исчерпывающим. Таким образом, данное изобретение не ограничивается смачивающими средствами, перечисленными ниже. В композициях согласно настоящему изобретению можно использовать также смеси смачивающих средств.

Подходящие смачивающие средства, которые можно использовать в настоящем изобретении, включают:

а) сложные моноэфиры жирных кислот и полиэтиленгликоля, включающие сложные эфиры лауриновой кислоты, олеиновой кислоты, стеариновой кислоты, рицинолевой кислоты и т.п. с PEG 6, 7, 8, 9, 10, 12, 15, 20, 25, 30, 32, 40, 45, 50, 55, 100, 200, 300, 400, 600 и т.п., например лаурат или стеарат PEG-6, олеат или лаурат PEG-7, лаурат, или олеат, или стеарат PEG-8, олеат или стеарат PEG-9, лаурат, или олеат, или стеарат PEG-10, лаурат, или олеат, или стеарат, или рицинолеат PEG-12, стеарат или олеат PEG-15, лаурат, или олеат, или стеарат PEG-20, стеарат PEG-25, лаурат, или олеат, или стеарат PEG-32, стеарат PEG-30, лаурат, или олеат, или стеарат PEG-40, стеарат PEG-45, стеарат PEG-50, стеарат PEG-55, олеат или стеарат PEG-100, олеат PEG-200, олеат PEG-400, олеат PEG-600 (смачивающие средства, принадлежащие к этой группе, известны, например, как Cithrol, Algon, Kessco, Lauridac, Mapeg, Cremophor, Emulgante, Nikkol, Murtj, Crodet, Albnol, Lactomul);

б) сложные диэфиры жирных кислот и полиэтиленгликоля, содержащие сложные диэфиры лаури-

новой кислоты, стеариновой кислоты, пальмитиновой кислоты, олеиновой кислоты и т.п. с PEG-8, 10, 12, 20, 32, 400 и т.п., например дилаурат или дистеарат PEG-8, дипальмитат PEG-10, дилаурат, или дистеарат, или диолеат PEG-12, дилаурат, или дистеарат, или диолеат PEG-20, дилаурат, или дистеарат, или диолеат PEG-32, диолеат или дистеарат PEG-400 (смачивающие средства, принадлежащие к этой группе, известны, например, как Mapeg, Polyalso, Kessco, Cithrol);

с) смеси сложных моно- и диэфиров жирных кислот и полиэтиленгликоля, такие как, например, моно- и дилаурат PEG 4-150, моно- и диолеат PEG 4-150, моно- и дистеарат PEG 4-150 и т.п. (смачивающие средства, принадлежащие к этой группе, известны, например, как Kessco);

д) смешанные сложные эфиры полиэтиленгликоля с глицерином и жирными кислотами, такие как, например, глицериллаурат, или глицерилстеарат, или глицерилолеат PEG-20, глицериллаурат или глицерилолеат PEG-30, глицериллаурат PEG-15, глицериллаурат PEG-4 0 и т.п. (смачивающие средства, принадлежащие к этой группе, известны, например, как Tagat, Glycerox L, Capmul);

е) продукты переэтерификации спирт-масло, содержащие сложные эфиры спиртов или многоатомных спиртов, таких как глицерин, пропиленгликоль, этиленгликоль, полиэтиленгликоль, сорбит, пентаэритрит и т.п., с природными и/или гидрогенизованными маслами или маслорастворимыми витаминами, такими как касторовое масло, гидрогенизованное касторовое масло, витамин А, витамин D, витамин Е, витамин К, пищевое растительное масло, например кукурузное масло, оливковое масло, арахисовое масло, пальмоядровое масло, масло из косточек абрикоса, миндальное масло и т.п., такие как PEG-20 и касторовое масло, или гидрогенизованное касторовое масло, или глицериды кукурузы, или глицериды миндаля, PEG-23 и касторовое масло, PEG-25 и гидрогенизованное касторовое масло или триолеат PEG-25, PEG-35 и касторовое масло, PEG-30 и касторовое масло или гидрогенизованное касторовое масло, PEG-38 и касторовое масло, PEG-40 и касторовое масло, или гидрогенизованное касторовое масло, или пальмоядровое масло, PEG-45 и гидрогенизованное касторовое масло, PEG-50 и касторовое масло или гидрогенизованное касторовое масло, PEG-56 и касторовое масло, PEG-60 и касторовое масло, или гидрогенизованное касторовое масло, или глицериды кукурузы, или глицериды миндаля, PEG-80 и гидрогенизованное касторовое масло, PEG-100 и касторовое масло, или гидрогенизованное касторовое масло, PEG-200 и касторовое масло, PEG-8 и каприловые/каприновые глицериды, PEG-6 и каприловые/каприновые глицериды, лауроил-макрогол-32-глицерид, стеароилмакроголглицерид, токоферил-PEG-1000-сукцинат (TPGS) (смачивающие средства, принадлежащие к этой группе, известны, например, как Emalex, Cremophor, Emulgante, Eumulgin, Nikkol, Thornley, Simulsol, Cerex, Crovol, Labrasol, Softigen, Gelucire, витамин Е TPGS);

ф) полиглицеризированные жирные кислоты, содержащие сложные эфиры полиглицерина и жирных кислот, такие как, например, полиглицерил-10-лаурат, или олеат, или стеарат, полиглицерил-10-моно- и диолеат, полиглицерилполирицинолеат и т.п. (смачивающие средства, принадлежащие к этой группе, известны, например, как Nikkol Decaglyn, Caprol или Polymuls);

г) производные стерина, содержащие производные полиэтиленгликоля и стерина, такие как PEG-24-холестеринный эфир, PEG-30-холестанол, PEG-25-фитостерин, PEG-30-соевый стерин и т.п. (смачивающие средства, принадлежащие к этой группе, известны, например, как Solulan™ или Nikkol BPSH);

h) смешанные сложные эфиры полиэтиленгликоля и сорбита с жирными кислотами, такие как, например, PEG-10 сорбитанлаурат, PEG-20-сорбитанмонолаурат, или сорбитантристеарат, или сорбитанмоноолеат, или сорбитантриолеат, или сорбитанмоноистеарат, или сорбитанмонопальмитат, или сорбитанмоностеарат, PEG-4-сорбитанмонолаурат, PEG-5-сорбитанмоноолеат, PEG-6-сорбитанмоноолеат, или сорбитанмонолаурат, или сорбитанмоностеарат, PEG-8-сорбитанмоностеарат, PEG-30-сорбитантетраолеат, PEG-40-сорбитанолеат или сорбитантетраолеат, PEG-60-сорбитантетрастеарат, PEG-80-сорбитанмонолаурат, PEG-сорбитгексаолеат (Atlas G-1086) и т.п. (смачивающие средства, принадлежащие к этой группе, известны, например, как Liposorb, Tween, Dacol MSS, Nikkol, Emalex, Atlas);

и) алкиловые эфиры полиэтиленгликоля, такие как, например, PEG-10-олеиловый эфир, или цетиловый эфир, или стеариловый эфир, PEG-20-олеиловый эфир, или цетиловый эфир, или стеариловый эфир, PEG-9-лауриловый эфир, PEG-23-лауриловый эфир (лаурет-23), PEG-100-стеариловый эфир и т.п. (смачивающие средства, принадлежащие к этой группе, известны, например, как Volpo, Brij);

j) сложные эфиры сахара, такие как, например, дистеарат/моностеарат сахарозы, моностеарат, или монопальмитат, или монолаурат сахарозы и т.п. (смачивающие средства, принадлежащие к этой группе, известны, например, как Sucre ester, Crodesta, Saccharose monolaurate);

к) алкиловые фенолы полиэтиленгликоля, такие как, например, PEG-10-100-нонилфеноловый (серия Triton X), PEG-15-100-октилфеноловый эфир (серия Triton N) и т.п.;

l) блок-сополимеры полиоксиэтилена и полиоксипропилена (полоксамеры), такие как, например, полоксамер 108, полоксамер 188, полоксамер 237, полоксамер 288 и т.п. (смачивающие средства, принадлежащие к этой группе, известны, например, как Synperonic PE, Pluronic, Emkalyx, Lutrol™, Supronic, Monolan, Pluracare, Pluriodac);

m) ионные смачивающие средства, в том числе катионные, анионные и цвиттерсионные поверхностно-активные вещества, такие как соли жирных кислот, например олеат натрия, лаурилсульфат натрия, лаурилсаркозинат натрия, диоктилсульфосукцинат натрия, мирилат натрия, пальмитат натрия, свойство

натрия, рицинолеат натрия и т.п.; такие как соли желчных кислот, например холат натрия, таурохолат натрия, гликохолат натрия и т.п.; такие как фосфолипиды, например яичный/соевый лецитин, гидроксифосфорированный лецитин, лизофосфатидилхолин, фосфатидилхолин, фосфатидилэтаноламин, фосфатидилглицерин, фосфатидилсерин и т.п.; такие как сложные эфиры фосфорной кислоты, например диэтаноламинийполиоксиэтилен-10-олеиловый эфир фосфорной кислоты, продукты этерификации жирных спиртов или жирных этоксилов спиртов с фосфорной кислотой или фосфорным ангидридом; такие как карбоксилаты, например сукцинированные моноглицериды, стеарилфумарат натрия, гидросукцинат стеарилопропиленгликоля, моно/диацетилированные сложные эфиры винной кислоты, представляющие собой моно- и диглицериды, сложные эфиры лимонной кислоты, представляющие собой моно- и диглицериды, смешанные сложные эфиры глицерина, молочной кислоты и жирных кислот, смешанные сложные эфиры молочной кислоты и жирных кислот, стеароил-2-лактат кальция/натрия, стеариоиллактат кальция/натрия, альгинатные соли, альгинат пропиленгликоля, эфиркарбоксилаты и т.п.; такие как сульфаты и сульфонаты, например этоксилированные алкилсульфаты, алкилбензолсульфаты, альфа-олефинсульфонаты, ацилизетионаты, ацилтаураты, алкилглицерилэфирсульфонаты, октилсульфосукцинат динатрия, ундециленамидо-МЕА-сульфосукцинат динатрия и т.п.; такие как катионные смачивающие средства, например гексадецилтриаммонийбромид, децилтриметиламмонийбромид, цетилтриметиламмонийбромид, додециламмонийхлорид, соли алкилбензилдиметиламмония, соли диизобутилфеноксидоксидиметилбензиламмония, соли алкилпиридиния, бетаины (лаурилбетаин), этоксилированные амины (полиоксиэтилен-15-кокосовый амин) и т.п.

В случае если в вышеуказанном списке подходящих смачивающих средств перечислены различные варианты, такие как, например, PEG-20-олеиловый эфир, или цетиловый эфир, или стеариловый эфир, то это обозначает, что подразумеваются PEG-20-олеиловый эфир, и PEG-20-цетиловый эфир, и PEG-20-стеариловый эфир. Таким образом, например, PEG-20 и касторовое масло, или гидрогенизованное касторовое масло, или глицериды кукурузы, или глицериды миндаля следует читать как PEG-20 и касторовое масло, и PEG-20 и гидрогенизованное касторовое масло, и PEG-20 и глицериды кукурузы, и PEG-20 и глицериды миндаля.

Предпочтительные смачивающие средства в композициях согласно настоящему изобретению представляют собой такие средства, принадлежащие к группе смешанных сложных эфиров полиэтиленгликоля и сорбита с жирными кислотами, такие как смачивающие средства, известные как Tween, например Tween 20, 60, 80. Наиболее предпочтительно смачивающее средство представляет собой Tween 20 (полисорбат 20).

Предпочтительное количество смачивающего средства (или поверхностно-активного вещества) описано в данном документе, но, однако, понятно, что в случае использования в композициях согласно настоящему изобретению, оно может зависеть от количества активного ингредиента, присутствующего в композиции, или от размера частиц активного ингредиента. При более высоком количестве или меньшем размере частиц может потребоваться больше смачивающего средства.

В данном документе указывается, что композиции (например, композиции в виде таблетки) согласно данному изобретению содержат связующее вещество или полимер (например, для фракции связующего вещества композиций согласно данному изобретению). Такое связующее вещество или полимер может представлять собой органический полимер.

Органический полимер, используемый в композициях (например, таблетках) согласно данному изобретению, может представлять собой любой из физиологически переносимых водорастворимых синтетических, полусинтетических или несинтетических органических полимеров.

Таким образом, например, полимер может представлять собой природный полимер, такой как полисахарид, или полипептид, или их производное, или синтетический полимер, такой как полиалкиленоксид (например, PEG), полиакрилат, поливинилпирролидон и т.д. Смешанные полимеры, например блоксополимеры и гликопептиды, разумеется, также могут использоваться.

Полимер условно характеризуется молекулярным весом в диапазоне 500D-2 MD и условно характеризуется кажущейся вязкостью, составляющей 1-15000 мПа.с, находясь в 2% водном растворе при 20°C. Например, водорастворимый полимер может быть выбран из группы, содержащей

- алкилцеллюлозы, такие как метилцеллюлоза,
- гидроксиалкилцеллюлозы, такие как гидроксиметилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза и гидроксибутилцеллюлоза,
- гидроксиалкилалкилцеллюлозы, такие как гидроксиэтилметилцеллюлоза и гидроксипропилметилцеллюлоза,
- карбоксиалкилцеллюлозы, такие как карбоксиметилцеллюлоза,
- соли щелочных металлов и карбоксиалкилцеллюлоз, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, карбоксиалкилалкилцеллюлозы, такие как карбоксиметилэтилцеллюлоза,
- сложные эфиры карбоксиалкилцеллюлозы,
- виды крахмала,
- пектины, такие как карбоксиметиламплопектин натрия,
- производные хитина, такие как хитозан,

гепарин и гепариноиды,
полисахариды, такие как альгиновая кислота, ее соли со щелочными металлами и ее аммонийные соли, каррагинаны, галактоманнаны, трагакант, агар-агар, гуммиарабик, гуаровая камедь, ксантановая камедь,

полиакриловые кислоты и их соли,
полиметакриловые кислоты и их соли, метакрилатные сополимеры,
поливиниловый спирт,
поливинилпирролидон, сополимеры поливинилпирролидона с винилацетатом,
полиалкиленоксиды, такие как полиэтиленоксид и полипропиленоксид и сополимеры этиленоксида и пропиленоксида, например полоксамеры и полоксамины.

Не перечисленные полимеры, которые являются фармацевтически приемлемыми и характеризуются соответствующими физико-химическими свойствами, определенными выше в данном документе, в равной степени подходят для получения композиций согласно настоящему изобретению.

Предпочтительно органический полимер представляет собой крахмал, поливинилпирролидон или простой эфир целлюлозы, например PVP K29-32, PVP K90, метилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза или гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC).

Указанная HPMC содержит достаточное количество гидроксипропильных групп и метоксигрупп для обеспечения ее растворимости в воде. HPMC, характеризующаяся степенью замещения метоксигрупп от приблизительно 0,8 до приблизительно 2,5 и молярным гидроксипропильным замещением от приблизительно 0,05 до приблизительно 3,0, являются, как правило, водорастворимыми. Замещение метоксигрупп относится к среднему количеству групп метилового эфира, присутствующих на ангидроглюкозном фрагменте молекулы целлюлозы. Гидроксипропильное молярное замещение относится к среднему количеству молей пропиленоксида, которые вступили в реакцию с каждым ангидроглюкозным фрагментом молекулы целлюлозы. Предпочтительная HPMC представляет собой гипромеллозу 2910 15 мПа·с или гипромеллозу 2910 5 мПа·с, в частности гипромеллозу 2910 15 мПа·с. Гидроксипропилметилцеллюлоза представляет собой принятое в США название для гипромеллозы (см. Martindale, The Extra Pharmacopoeia, 29-е издание, страница 1435). В четырехзначном номере "2910", первые две цифры представляют собой приблизительное процентное содержание метоксигрупп, а третья и четвертая цифры - приблизительное процентное содержание гидроксипропильных групп; 15 или 5 мПа·с представляет собой величину, характерную для кажущейся вязкости 2% водного раствора при 20°C.

Наиболее предпочтительно, чтобы связующее вещество или полимер композиции согласно данному изобретению представляли собой гипромеллозу 5 сПз (т.е. Methocel E 5 LV).

В данном документе указывается, что композиции (например, композиции в виде таблетки) согласно данному изобретению содержат смазывающее вещество. Такое смазывающее вещество может представлять собой фармацевтически приемлемые смазывающие вещества, такие как стеарат магния, стеарат кальция, стеариновая кислота, тальк, полиэтиленгликоль, лаурилсульфат натрия, лаурилсульфат магния. Наиболее предпочтительно, чтобы смазывающее вещество представляло собой стеарилфумарат натрия (Pruv).

В композициях согласно данному изобретению может использоваться активный ингредиент, характеризующийся размером частиц, составляющим

d^{10} менее 50 мкм (предпочтительно менее 25 мкм, например менее 15 мкм, например приблизительно 9 мкм (или даже меньше);

d^{50} менее 100 мкм (предпочтительно менее 50 мкм, например менее 25 мкм, например приблизительно 22 мкм (или даже меньше);

d^{90} менее 200 мкм (предпочтительно менее 100 мкм, например менее 50 мкм, например приблизительно 48 мкм (или даже меньше).

Используемый в данном документе термин d^{50} характеризуется своим общепринятым значением, известным специалисту в данной области, и может быть измерен с помощью известных из уровня техники методик измерений размера частиц, таких как, например, седиментационное проточное фракционирование в силовом поле, фотон-корреляционная спектроскопия, лазерная дифракция или центрифугирование на дисковой центрифуге. d^{50} , указанный в данном документе, может быть связан с объемными распределениями частиц. В данном случае под " d^{50} , составляющим 22 мкм", подразумевается, что по меньшей мере 50% объема частиц характеризуется размером частиц, составляющим менее 22 мкм. То же самое относится к другим указанным размерам частиц, и d^{10} и d^{90} характеризуются аналогичными значениями. Обычно объемное и весовое распределение дают одинаковую или примерно одинаковую величину для среднего размера частиц.

Размер частиц может являться важным фактором, определяющим скорость изготовления таблеток, в частности текучесть и, таким образом, технологичность в крупном масштабе конкретной лекарственной формы или состава, и качества конечного продукта. Например, для капсул размер частиц может находиться в диапазоне предпочтительно от приблизительно 5 до приблизительно 300 мкм (d^{50}); для таблеток размер частиц составляет предпочтительно менее 250 мкм, более предпочтительно менее 100 мкм

(например, менее 50 мкм) (d^{50}). Также мелкие частицы могут вызывать прилипание к таблетке пуансонов и технологических примесей. Размер частиц оказывает влияние на свойства, присущие композициям согласно данному изобретению.

Композиции, описанные в данном документе, могут дополнительно содержать один или несколько фармацевтически приемлемых наполнителей, таких как, например, пластификаторы, ароматизаторы, подсластители, красители, консерванты и т.п. (при условии, что такие дополнительные наполнители не содержат растворимых наполнителей/разбавителей, в случае если уже указано, что композиция или фракция этой композиции, при необходимости, не содержат таких растворимых компонентов). В аспекте данного изобретения композиции согласно данному изобретению не содержат пластификатор или другой такой необязательный наполнитель, указанный в данном документе. В частности, в случае получения посредством горячей экструзии расплава, указанные наполнители не должны быть чувствительными к нагреванию, иными словами, в них не должна наблюдаться какая-либо существенная деградация или разложение при рабочей температуре экструдера расплава.

Преимущества настоящих комбинаций согласно данному изобретению, а именно свойства диспергируемости/распадаемости, могут быть обусловлены присутствием нерастворимого наполнителя (например, микрокристаллической целлюлозы, такой как силикатизированная микрокристаллическая целлюлоза), который может характеризоваться способностью к быстрому поглощению воды в дисперсионной среде, т.е. он может характеризоваться впитывающей активностью, что преимущественно приводит в результате к улучшенным свойствам диспергируемости/распадаемости. Ввиду этого, преимущественно композиции согласно данному изобретению достигают приемлемой диспергируемости или распадаемости, например, по сравнению с композициями, известными ранее, или по сравнению с другими композициями, которые могут быть описаны в данном документе. Как указано, впитывающая активность может приводить к более быстрому диспергированию и при этом можно избежать процесса солюбилизации (например, жидкость может вбираться или "впитываться" такими путями вследствие капиллярной активности и разрыва связей между частицами, что приводит к распаду таблетки/композиции), что может быть предпочтительным. Также нерастворимые наполнители/разбавители можно легко повторно суспендировать даже после длительного периода времени (например, 6 ч), это может иметь преимущество в том, что в композициях согласно данному изобретению не требуется суспендирующее средство для повторного диспергирования гранул/частиц.

Данное изобретение также относится к способу получения композиций согласно данному изобретению (например, композиций в виде таблетки) и поэтому предусматривается

способ (например, описанный ниже в данном документе) получения композиции (например, таблетки) согласно данному изобретению;

продукт (например, композиция согласно данному изобретению, например диспергируемая таблетка, описанная в данном документе), получаемый с помощью способа согласно данному изобретению (например, описанного ниже в данном документе).

Как указано выше, композиции согласно данному изобретению предпочтительно содержат различные фракции/части, внутригранулярную фракцию, часть связующего вещества и внегранулярную фракцию.

Следовательно, предусматривается способ получения способа согласно данному изобретению, который включает:

(a) получение внутригранулярной фракции с использованием компонентов внутригранулярной фракции, указанных в данном документе;

(b) получение фракции связующего вещества с использованием компонентов фракции связующего вещества, указанных в данном документе;

(c) получение внегранулярной фракции с использованием компонентов внегранулярной фракции, указанных в данном документе,

и применение этих фракций с получением композиции согласно данному изобретению.

Более конкретно, внутригранулярную фракцию (определенную в данном документе) можно получать посредством смешивания или сухого смешивания соответствующих компонентов.

Можно использовать прямое прессование, но это может иметь недостаток в том, что смесь характеризуется низкими свойствами текучести и/или может прилипнуть к поверхности пуансонов. Следовательно, за прямым прессованием следовало гранулирование. Сухое гранулирование может иметь недостатки в отношении свойств текучести (или свойств, связанных с прессованием) и при этом также может сохраняться вышеуказанное явление прилипания/агрегирования. Следовательно, для композиций согласно данному изобретению предпочтительно, чтобы использовался способ влажного гранулирования.

Более конкретно, таким образом, фракцию/часть связующего вещества можно получать посредством приведения в контакт или смешивания соответствующих ингредиентов (т.е. связующего вещества или полимера и смачивающего средства и, в случае необходимости, носителя, который может быть водным или неводным или комбинации; носитель предпочтительно представляет собой воду (qs), предпочтительно очищенную воду (qs)), и эта фракция/часть связующего вещества может подвергаться влажному гранулированию с использованием внутригранулярной фракции. Такой способ влажного гранулиро-

вания предпочтительно представляет собой способ гранулирования с малым усилием сдвига (или гранулирования в псевдооживленном слое с верхним распылением), а во фракции связующего вещества используется растворимый полимер с низкой вязкостью (предпочтительно с вязкостью 5 сПз или ниже). Получаемый гранулят можно затем высушивать и распределять по размеру (или просеивать), после чего его смешивают или смешивают в сухом состоянии с компонентами внегранулярной фракции (определенными в данном документе). Такое смешивание также, по сути, включает смазывание, в случае если внегранулярный слой также включает смазывающее вещество.

Если композиция согласно данному изобретению была получена, например, в предусмотренном выше порядке, включая смешивание внутригранулярных, внегранулярных фракций и фракций связующего вещества, такая композиция может быть необязательно и предпочтительно преобразована в форму таблеток. В предпочтительном аспекте способа согласно данному изобретению композиции, полученные таким образом, предпочтительно прессуют в форму таблетки, таким образом обеспечивая получение диспергируемой таблетки согласно данному изобретению. Такая таблетка может представлять собой любую подходящую дозу, но каждая единичная доза может содержать от 5 до 200 мг активного ингредиента (в этом случае значение активного вещества бедаквилина не подразумевает компонент в форме соли fumarовой кислоты). Единичная доза может содержать 100 мг бедаквилина (плюс соответствующий вес части соли fumarовой кислоты) или, если единичная форма предназначена для популяции детского возраста, то она составляет предпочтительно 20 мг бедаквилина (соответственно 24,18 мг бедаквилина fumarата).

Способ изготовления таблеток сам по себе является иначе стандартизированным и легко осуществимым с образованием таблетки из необходимой сухой смеси или смеси ингредиентов с получением соответствующей формы при помощи традиционного таблеточного пресса.

Таблетки согласно настоящему изобретению могут быть дополнительно покрыты оболочкой для улучшения вкуса, для обеспечения легкого проглатывания и лучшего внешнего вида. Из уровня техники известно большое количество подходящих полимерных материалов для создания оболочек. Предпочтительным материалом для создания оболочек является гидроксипропилметилцеллюлоза НРМС, в частности НРМС 2910 5 МПа·с. В данном документе также могут использоваться другие подходящие полимеры для создания оболочек, в том числе гидроксипропилцеллюлоза и сополимеры акриловой и метакриловой кислот. Кроме того, полимер для создания оболочки, пленочная оболочка могут дополнительно содержать пластификатор (например, пропиленгликоль) и необязательно пигмент (например, диоксид титана). Суспензия для создания оболочки также может содержать тальк в качестве противoadгезивного средства. В таблетках с немедленным освобождением согласно данному изобретению пленочная оболочка является небольшой и в отношении веса приходится на менее приблизительно 3% (вес./вес.) от общего веса таблетки. В одном варианте осуществления согласно данному изобретению (например, в предпочтительном варианте осуществления) таблетки согласно данному изобретению не покрыты оболочкой.

Как указано выше, применимость согласно данному изобретению обусловлена активным ингредиентом и его солью, известными как проявляющие активность по отношению к *Mycobacterium*, в том числе к штаммам, устойчивым к лекарственным средствам, в частности *Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis*, *M. avium*, *M. leprae* и *M. marinum*, в особенности по отношению к *Mycobacterium tuberculosis*, в том числе к штаммам *M. tuberculosis*, устойчивым к лекарственным средствам. Данный активный ингредиент, в том числе его соль, проявляют активность по отношению к активным, чувствительным, восприимчивым штаммам *Mycobacteria* и латентным, "дремлющим", персистирующим штаммам *Mycobacteria*.

Следовательно, в аспекте данного изобретения, предусматриваются композиции (например, таблетки) согласно данному изобретению, которые являются подходящими для лечения бактериальной инфекции, в том числе микобактериальной инфекции, в частности заболеваний, вызываемых патогенными микобактериями, такими как *Mycobacterium tuberculosis* (в том числе их латентными и устойчивыми к лекарственным средствам формами), *M. bovis*, *M. leprae*, *M. avium*, *M. leprae* и *M. marinum*.

Кроме того, настоящее изобретение также относится к применению композиции (например, таблетки) согласно данному изобретению, фармацевтически приемлемых солей ее составляющих, их сольватов или их N-оксидных форм, а также любой из содержащих их фармацевтических композиций, описанных далее в данном документе, для получения лекарственного препарата для лечения бактериальной инфекции, в том числе микобактериальной инфекции.

Соответственно, в другом аспекте, данное изобретение предусматривает способ лечения пациента, страдающего от бактериальной инфекции, в том числе от микобактериальной инфекции, или подверженного риску такового, который предусматривает введение пациенту терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции (например, таблетки) согласно данному изобретению.

Композиции согласно данному изобретению можно объединять с другими терапевтическими средствами, которые известны как пригодные в лечении бактериальной инфекции, определенной в данном документе (и, в частности, для лечения микобактериальной инфекции, туберкулеза, определенных в данном документе). Такие другие антибактериальные средства включают антибиотики β -лактамы группы, такие как природные пенициллины, полусинтетические пенициллины, природные цефалоспорины, полу-

синтетические цефалоспорины, цефамицины, 1-оксацефемы, клавулановые кислоты, пенемы, карбапенемы, нокардицины, монобактамы; тетрациклины, ангидротетрациклины, антрациклины; аминогликозиды; нуклеозиды, такие как N-нуклеозиды, C-нуклеозиды, карбоциклические нуклеозиды, бластицидин S; макролиды, такие как макролиды с 12-членным кольцом, макролиды с 14-членным кольцом, макролиды с 16-членным кольцом; ансамицины; пептиды, такие как блеомицины, грамицидины, полимиксины, бацитрацины, пептидные антибиотики с большим кольцом, содержащие лактонные связи, актиномицины, амфомицин капреомицин, дистамицин, эндурацины, микамицин, неокарциностагин, стендомицин, биомицин, виргиниамицин; циклогексимид; циклосерин; вариотин; саркомицин А; новобиоцин; гризеофульвин; хлорамфеникол; митомицины; фумагиллин; моненсины; пирролнитрин; фосфомицин; фузидовая кислота; D-(p-гидроксифенил)глицин; D-фенилглицин; энедины.

Конкретными антибиотиками, которые можно комбинировать с композициями согласно настоящему изобретению, являются, например, бензилпенициллин (калиевая соль, прокаин, бензатин), феноксиметилпенициллин (калиевая соль), калиевая соль фенетициллина, пропициллин, карбенициллин (динатриевая соль, фенилнатриевая соль, инданилнатриевая соль), сульбенициллин, динатриевая соль тикарциллина, натриевая соль метициллина, натриевая соль оксациллина, натриевая соль клоксациллина, диклоксациллин, флуклоксациллин, ампициллин, мезлоциллин, натриевая соль пиперациллина, амоксициллин, циклациллин, гектациллин, натриевая соль сульбактама, гидрохлорид талампициллина, гидрохлорид бакампициллина, пивмециллинам, цефалексин, цефаклор, цефалоглицин, цефадроксил, цефрадин, цефроксадин, натриевая соль цефапирина, натриевая соль цефалотина, натриевая соль цефацетрила, натриевая соль цефсулодина, цефалоридин, цефатризин, натриевая соль цефоперазона, цефамандол, гидрохлорид цефотиама, натриевая соль цефазолина, натриевая соль цефтизоксима, натриевая соль цефотаксима, гидрохлорид цефменоксима, цефуроксим, натриевая соль цефтриаксона, цефтазидим, цефокситин, цефметазол, цефотетан, латамоксеф, клавулановая кислота, имипенем, азтреонам, тетрациклин, гидрохлорид хлортетрациклина, деметилхлортетрациклин, окситетрациклин, метациклин, доксициклин, ролитетрациклин, миноциклин, гидрохлорид даунорубицина, доксорубицин, акларубицин, сульфат канамицина, беканамицин, тобрамицин, сульфат гентамицина, дибекацин, амикацин, микрономицин, рибостамицин, сульфат неомицина, сульфат паромомицина, сульфат стрептомицина, дигидрострептомицин, дестомидин А, гигромицин В, апрамицин, сизомицин, сульфат нетилмицина, гидрохлорид спектиномицина, сульфат астромицина, валидамицин, касугамицин, полиоксин, бластицидин S, эритромицин, эстолат эритромицина, фосфат олеандомицина, триацетилолеандомицин, китасамицин, джозамицин, спирамицин, тилозин, ивермектин, мидекамицин, сульфат блеомицина, сульфат пепломицина, грамицидин S, полимиксин В, бацитрацин, сульфат колистина, колестинметансульфонат натрия, энрамицин, микамицин, виргиниамицин, сульфат капреомицина, виомицин, энвиомицин, ванкомицин, актиномицин D, неокарциностагин, бестатин, пепстатин, монензин, лазалоцид, салиномицин, амфотерицин В, нистатин, натамицин, трихомицин, митрамицин, линкомицин, клиндамицин, гидрохлорид пальмитата клиндамицина, флавофосфолипид, циклосерин, пецилоцин, гризеофульвин, хлорамфеникол, пальмитат хлорамфеникола, митомицин С, пирролнитрин, фосфомицин, фузидовая кислота, бикозамицин, тиамулин, сикканин.

Другими антимикробактериальными средствами, которые можно комбинировать с композициями по настоящему изобретению, являются, например, рифампицин (=рифампин); изониазид; пипразинамид; амикацин; этионамид; этамбутол; стрептомицин; пара-аминосалициловая кислота; циклосерин; капреомицин; канамицин; тиаоацетазон; РА-824; хинолоны/фторхинолоны, такие как, например, моксифлоксацин, гатифлоксацин, офлоксацин, ципрофлоксацин, спарфлоксацин; макролиды, такие как, например, клэритромицин, клофазимин, амоксициллин с клавулановой кислотой; рифамицины; рифабутин; рифапентин.

Подразумевается, что термин "приблизительно" в связи с числовым значением имеет его обычное значение в контексте числового значения. При необходимости слово "приблизительно" можно заменять числовым значением $\pm 10\%$, или $\pm 5\%$, или $\pm 2\%$, или $\pm 1\%$.

Все документы, упомянутые в данном документе, включены посредством ссылки во всей своей полноте.

Следующие примеры предназначены для иллюстрации настоящего изобретения.

Экспериментальная часть

Данный активный ингредиент бедаквилина фумарат можно получать, например, в соответствии с процедурами, описанными в международной заявке на патент WO 2008/068231. Как видно из табл. 1 ниже, ТМС207 относится к бедаквилина фумарату.

Примеры

1) Эффект внутригранулярного заполнителя.

Ингредиент			
Внутригранулярная часть			
ТМС207	24,18	24,18	24,18
Силикатизированная микрокристаллическая целлюлоза	14,91	29,82
Маннит	29,82
Моногидрат глюкозы	14,91
Кросповидон	3,0	3,0	3,0
Коллоидный диоксид кремния	2,0	2,0	2,0
Гипромеллоза 5 сПз	3,0	3,0	3,0
Полисорбат 20	0,2	0,2	0,2
Внегранулярная часть			
Силикатизированная микрокристаллическая целлюлоза	32,3	32,3	32,3
Кросповидон	3,0	3,0	3,0
Коллоидный диоксид кремния	0,5	0,5	0,5
Стеарилфумарат натрия	2,0	2,0	2,0
Общее содержание (мг)	100	100	100
Время диспергирования* (с)	30-70	40-70	40-50
Прочность (Н)	20-31	24-31	25-40

Растворимый наполнитель во внутригранулярной части не проявлял какого-либо дополнительного улучшения по времени диспергирования. Наблюдалось, что на время, необходимое для диспергирования таблетки, отрицательно влияло добавление растворимых наполнителей внутригранулярно. Таким образом, было решено продолжать с использованием силикатизированной МСС.

2) Эффект внегранулярных заполнителей.

Ингредиенты		
Внутригранулярная часть		
ТМС207	24,18	24,18
Силикатизированная микрокристаллическая целлюлоза	29,82	29,82
Кросповидон	3,0	3,0
Коллоидный диоксид кремния	2,0	2,0
Гипромеллоза 5 сПз	3,0	3,0
Полисорбат 20	0,2	0,2
Внегранулярная часть		
Маннит	32,3
Силикатизированная микрокристаллическая целлюлоза	32,3
Кросповидон	3,0	3,0
Коллоидный диоксид кремния	0,5	0,5
Стеарилфумарат натрия	2,0	2,0
Общее содержание	100	100
Время диспергирования* (с)	60	45
Прочность (Н)	19-25	20-27

Растворимый наполнитель во внегранулярной части не проявлял какого-либо дополнительного улучшения. Наблюдалось, что на время, необходимое для диспергирования таблетки, отрицательно влияло добавление растворимых наполнителей. Таким образом, было решено продолжать с использованием силикатизированной МСС.

3) Эффект качества кросповидона.

Ингредиенты		
Внутригранулярная часть		
ТМС207	24,18	24,18
Силикатизированная микрокристаллическая целлюлоза	29,82	29,82
Кросповидон (Polyplasdone XL 10)	3,0	3,0
Коллоидный диоксид кремния	2,0	2,0
Гипромеллоза 5 сПз	3,0	3,0
Полисорбат 20	0,2	0,2
Внегранулярная часть		
Силикатизированная микрокристаллическая целлюлоза	32,3	32,3
Кросповидон (Polyplasdone XL)	3,0
Кросповидон (Polyplasdone XL 10)	3,0
Коллоидный диоксид кремния	0,5	0,5
Стеарилфумарат натрия	2,0	2,0
Общее содержание (мг)	100	100
Время диспергирования* (с)	90-100	55-75
Прочность (Н)	25-34	25-34

Кросповидон (Polyplasdone XL) с крупным размером частиц проявлял лучшую диаграмму рассеивания и режим работы по сравнению с кросповидоном (Polyplasdone XL 10) с мелкими частицами, таким образом, было решено далее продолжать с использованием марки Polyplasdone XL во внутригранулярном слое, а также в внегранулярном слое.

Дополнительные примеры.

Следующую композицию согласно данному изобретению получали в соответствии с методиками, описанными в данном документе.

Таблица 1

Текущий состав диспергируемой таблетки, содержащей ТМС 207

Ингредиент	Функция	Количество в таблетке (мг)	Количество в таблетке (%)
Бедаквила фумарат (ТМС 207)	API	24,18	24,18
Силикатизированная микрокристаллическая целлюлоза (Prosolv HD 90)	Заполнитель	29,82	29,82
Кросповидон (Polyplasdone XL)	Разрыхлитель	3,0	3,0
Коллоидный диоксид кремния (Aerosil 200)	Вещество, способствующее скольжению	2,0	2,0
Гипромеллоза 5 сПз (Methocel E 5 LV)	Связующее вещество	3,0	3,0
Очищенная вода ⁽¹⁾	Растворитель	qs	qs
Полисорбат 20 (Tween 20)	Поверхностно-активное вещество	0,2	0,2
Силикатизированная микрокристаллическая целлюлоза (Prosolv HD 90)		32,3	32,3
Кросповидон (Polyplasdone XL)	Разрыхлитель	3,0	3,0
Коллоидный диоксид кремния (Aerosil 200)	Вещество, способствующее скольжению	0,5	0,5
Стеарилфумарат натрия (Pruv)	Смазывающее вещество	2,0	2,0
Вес таблетки		100 мг	100%

(1) Данный материал представляет собой технологическую добавку и его удаляют в ходе обработки.

Данные о стабильности

Внешний вид, количественный анализ и хроматографическая чистота							
Параметр		Внешний вид	Содержание воды в % вес/вес	% содержания Бедаквилина fumarата	Разлагаемые соединения $\geq 0,05\%$ (%)		
Метод испытания		Визуальное исследование	KF-00131-V1	HPLC-00129-V1			
Условия хранения	Время хранения (месяцы)	Результат	% вес/вес	Бедаквилина fumarат (%)	Любой неопределенный разлагаемый продукт (%)		Общее содержание разлагаемых продуктов (%)
					U_RRT_0.74	U_RRT_1.04	
	Начало	Принимается	4,4	98,1	<0,05	<0,05	<0,05
25°C/60%RH	1	Принимается	5,2	98,7	<0,05	0,05	0,05
	3	Принимается	4,9	98,0	<0,05	<0,05	<0,05
	6	Принимается	4,6	99,1	<0,05	<0,05	<0,05
30°C/75%RH	1	Принимается	5,0	99,2	<0,05	<0,05	<0,05
	3	Принимается	5,1	97,8	<0,05	<0,05	<0,05
	6	Принимается	5,3	99,0	<0,05	<0,05	<0,05
40°C/75%RH	1	Принимается	4,8	99,1	<0,05	<0,05	<0,05
	3	Принимается	5,2	98,0	<0,05	0,05	0,05
	6	Принимается	5,4	99,1	<0,05	<0,05	<0,05
50°C.	1	Принимается	4,2	98,5	<0,05	<0,05	<0,05
	3	Принимается	4,1	98,2	0,08	0,06	0,14
ICH Light	8 часов	Принимается	5,3	98,4	<0,05	<0,05	<0,05
Примечание: Light ICH: CIE85-ID65 700 Вт/м ² (изучение воздействия света, проведенное на таблетках, упакованных в контейнер)							
В случае если указано "любой определенный разлагаемый продукт", он может представлять собой примесь в API (например, примесь, которая образуется в ходе процесса).							
Было обнаружено, что композиция согласно данному изобретению является стабильной при условиях ICH.							

Срок годности после вскрытия упаковки.

Стабильность дисперсии таблетки в воде оценивали с учетом разницы во времени между получением и дозированием дисперсии.

Способ.

Поскольку композиция согласно данному изобретению (т.е. диспергируемая таблетка, описанная выше) была стабильной в течение до 6 ч, ее можно было вводить до 6 ч. после ее получения.

5 таблеток с эквивалентной дозой 100 мг диспергировали в 50 мл воды и дополнительно анализировали на содержание основного компонента и связанных веществ через 0, 2, 4 и 6 ч. в прозрачной стеклянной колбе при условиях окружающей среды.

№ п/п	Время	Известная производственная примесь в %	Бедаквилина fumarат в %
1	0 ч.	0,50	98,30
2	2 ч.	0,50	97,99
3	4 ч.	0,51	98,44
4	6 ч.	0,50	98,09

Было обнаружено, что продукт является стабильным в форме водной дисперсии в течение 6 ч. Кроме того, он также был стабильным при содержании в прозрачном стакане, что указывало на то, что он не являлся светочувствительным.

Сравнительный профиль растворимости состава для взрослого человека в сравнении с составом для детей, полученный посредством двух различных способов.

Состав	Для	Для	Для детей	Для детей
	взрослого человека	взрослого человека		
№ партии	136695	136695	HG-121019	HG-121019
Дозировка	100 мг	100 мг	5×20 мг	5×20 мг
ID результирующего набора	81938	82584	83398	83598
Раств. среда	0,01 н. HCL	0,01 н. HCL	0,01 н. HCL	0,01 н. HCL
Число единиц	6	6	6	6
Условие	RT_6M	RT_6M	RT_1.5Yrs	RT_1.5Yrs
Объем	900 мл	900 мл	900 мл	900 мл
Аппарат	"Вращающаяся"	Мешалка с	"Вращающаяся"	Мешалка с

	я корзинка"	лопастью	корзинка"	лопастью
RFM	150	75	150	75
5	55,97	32,61	63,37	73,43
10	77,26	59,06	72,46	93,39
15	85,95	68,12	81,56	97,96
20	90,02	71,97	89,10	100,07
30	93,49	77,76	95,91	101,27
45	95,60	85,76	98,36	102,15
60	96,45	92,63	98,38	101,93
90	97,43	97,24	100,14	102,03
F2			66,6**	27,7*

* Относительно таблетки для взрослого человека; мешалка с лопастью 75 об/мин.;

** относительно таблетки для взрослого человека;

"вращающаяся корзинка" 150 об/мин.

КТ=комнатная температура;

6М=6 месяцев.

F2: FDA и EMEA определяют коэффициент подобия как "логарифмическое преобразование обратного квадратного корня от единицы плюс средние разности квадратов (средняя сумма квадратов) процентного содержания растворенного лекарственного средства между исследуемыми препаратами и препаратами сравнения". В случае если $F2 > 50$ продукты являются аналогичными, а если менее 50, то различными.

Профиль растворимости состава для детей характеризовался более высокой скоростью по сравнению с составом для взрослого человека при обоих способах растворения.

Влияние на биологическую доступность.

1) Влияние питания на биологическую доступность было снижено по сравнению с таблеткой для взрослого человека.

	Обычный завтрак	Йогурт
Таблетка для взрослого человека	91%	32%
Диспергируемая в воде таблетка	82%	17%

2) Как состав для взрослого человека, так и состав для детей, тестируемые для случаев обычного завтрака и йогурта, продемонстрировали, что оба состава являются биоэквивалентными, несмотря на то, что диспергируемые таблетки демонстрировали профиль растворимости *in vitro*, характеризующийся более высокой скоростью.

Панель 1 (стандартный завтрак).

Диспергируемая в воде таблетка	Соотношение (%)	90% CI
Смах	106,58	96,11-118,18
AUC _{72h}	98,43	91,85-105,47

Панель 2 (йогурт).

Диспергируемая в воде таблетка	Соотношение (%)	90% CI
Смах	111,93	104,26-120,16
AUC _{72h}	112,95	105,94-120,42

Следовательно, было установлено, что композиция согласно данному изобретению является биоэквивалентной традиционному составу в виде таблетки для взрослого человека при исследовании на взрослой популяции натощак, после еды и в случае йогурта. Продукт (изобретение) снижал влияние питания на 9% и на 15% в случае приема с йогуртом по сравнению с составом для взрослого человека в виде таблетки.

Дополнительные примеры.

Дальнейшая разработка состава была направлена на удовлетворение клинической потребности в увеличении дозы с шагом 10 мг. Это осуществляли посредством разработки состава на 20 мг с разделительной риской с обеспечением возможности дозирования с увеличением дозы на 10 мг при необходимости.

Для достижения этого осуществляли следующие изменения в отношении предшествующего состава, который тестировали в исследовании биоэквивалентности.

Параметр	Диспергируемая таблетка, содержащая 20 мг бедаквилина fumarата	Диспергируемая таблетка, содержащая 20 мг бедаквилина fumarата (дополнительный состав)
	<i>(состав описанный выше)</i>	
Вес	100 мг	200 мг
Форма таблетки	Круглая	Каплетта
Поверхность таблетки	Гладкая по обеим сторонам	Разделительная поперечная риска по обеим сторонам
Тиснение на таблетке	Нет	"2" и "0", разделенные разделительной поперечной риской с одной стороны, и гладкая с разделительной поперечной риской с другой стороны
Прочность	20-40 Н	70-120 Н
Доза (покрытая оболочкой)	20 мг	10 мг и 20 мг
Время диспергирова ния	Приблизительно 30 с (в 50 мл)	Приблизительно 60 с (в 50 мл) – можно диспергировать в 5 мл воды
Процентное содержание МСС (Avice1 PH 102) – нерастворимый наполнитель/р азбавитель	62,12%	73,71%
Процентное содержание API	24,18%	12,09%

Композиция дополнительного состава

Ингредиенты	Диспергируемая таблетка, содержащая 20 мг бедаквилина fumarата (состав относительно веса 100 мг, описанный выше)		Диспергируемая таблетка, содержащая 20 мг бедаквилина fumarата (дополнительный состав относительно веса 200 мг)	
	мг/единица	Процентное содержание вес/вес	мг/единиц а	Процентное содержание вес/вес
Внутригранулярная часть				
Бедаквилина fumarат	24,18	24,18	24,18	12,09
Силикатизированная микрокристаллическая целлюлоза	29,32	29,32	82,82	41,41
Кросповидон	3,00	3	6	3
Коллоидный диоксид кремния	2,0	2	4	2
Гипромеллоза 5 сПз	3,5	3,5	7	3,5
Полисорбат 20	0,2	0,2	0,4	0,2
Общее содержание (внутригранулярная часть)	62,2	62,2	124,4	62,2
Внегранулярная часть				
Стеарилфумарат натрия	2,0	2	4	2
Силикатизированная микрокристаллическая	32,3	32,3	64,6	32,3
Кросповидон	3,0	3	6	3
Коллоидный диоксид кремния	0,5	0,5	1	0,5
Общее содержание (внегранулярная часть)	37,8	37,8	75,6	37,8
Вес таблетки (мг)	100,0	100	200	100

Исследования состава с целью изучения различных факторов в отношении состава.

1) Эффект внутригранулярного заполнителя по сравнению с внегранулярным заполнителем.

<u>Ингредиенты</u>	Пример 1	Пример 2
Внутригранулярная часть		
Бедаквилина фумарат	24,18	24,18
Силикатизированная микрокристаллическая целлюлоза (Prosolv SMCC HD90)	82,82	115,12
Кросповидон (Polyplasdone XL)	6,00	6,00
Коллоидный диоксид кремния (Aerosil 200Pharma)	4,00	4,00
Гипромеллоза 5 cПз (Methocel E5 LV)	7,00	7,00
Полисорбат 20 (Tween 20 HP)	0,40	0,40
Очищенная вода*	-	-
Вес внутригранулярной части	124,4	156,7
Внегранулярная часть		
Стеарилфумарат натрия (Pruv)	4,00	4,00
Силикатизированная микрокристаллическая целлюлоза (Prosolv SMCC HD90)		
Кросповидон (Polyplasdone XL)	6,00	6,00
Коллоидный диоксид кремния (Aerosil 200 Pharma)	1,00	1,00
Время диспергирования	75 с (5 мл) 50-55 с (50 мл)	70-75 с (5 мл)
Прочность	93-100 Н (95 Н)	92-107 Н (96 Н)
Вес таблетки (мг)	200,00	200,00

Заключение.

Внутригранулярный наполнитель (силикатизированная МСС) при варьировании от 41 до 58% не оказывает какого-либо воздействия на критические характеристики качества (CQA) продукта. Данное изменение оказывает непосредственное воздействие на концентрацию внегранулярного наполнителя, которая при варьировании от 32 до 16% не оказывает воздействия на CQA.

Эффект количества кросповидона

<u>Ингредиенты</u>	Пример 1	Пример 2
Внутригранулярная часть		
Бедаквилина фумарат	24,18	24,18
Силикатизированная микрокристаллическая целлюлоза (Prosolv SMCC HD90)	82,82	85,82
Кросповидон (Polyplasdone XL)	6,00	3,00
Коллоидный диоксид кремния (Aerosil 200Pharma)	4,00	4,00
Гипромеллоза 5 cПз (Methocel E5 LV)	7,00	7,00
Полисорбат 20 (Tween 20 HP)	0,40	0,40
Очищенная вода*	-	-
Вес внутригранулярной части	124,4	124,4
Внегранулярная часть		
Стеарилфумарат натрия (Pruv)	4,00	4,00
Силикатизированная микрокристаллическая целлюлоза (Prosolv SMCC HD90)	64,60	67,60
Кросповидон (Polyplasdone XL)	6,00	3,00
Коллоидный диоксид кремния (Aerosil 200 Pharma)	1,00	1,00
Время диспергирования	75 с (5 мл) 50-55 с (50 мл)	85-90 с (5 мл)
Прочность	93-100 Н (95 Н)	87-105 Н (95 Н)
Вес таблетки (мг)	200,00	200,00

Заключение.

Исследовали значения концентрации разрыхлителя (кросповидона) в составе в диапазоне от 3 до 6%. Это не оказывает воздействия на CQA, но значение времени диспергирования при 6% кросповидона немного выше, чем при 3%.

2) Эффект количества повышенного количества связующего вещества.

Ингредиенты	Пример 1	Пример 2
Внутригранулярная часть		
Бедаквилина фумарат	24,18	24,18
Силикатизированная микрокристаллическая целлюлоза (Prosolv SMCC HD90)	82,82	79,32
Кросповидон (Polyplasdone XL)	6,00	6,00
Коллоидный диоксид кремния (Aerosil 200Pharma)	4,00	4,00
Гипромеллоза 5 СПэ (Methocel E5 LV)	7,00	10,50
Полисорбат 20 (Tween 20 HF)	0,40	0,40
Очищенная вода*	-	-
Вес внутригранулярной части	124,4	124,4
Внегранулярная часть		
Стеарилфумарат натрия (Pruv)	4,00	4,00
Силикатизированная микрокристаллическая целлюлоза (Prosolv SMCC HD90)	64,60	64,60
Кросповидон (Polyplasdone XL)	6,00	6,00
Коллоидный диоксид кремния (Aerosil 200 Pharma)	1,00	1,00
Время диспергирования	75 с (5 мл) 50-55 с (50 мл)	135-145 с (5 мл)
Прочность	93-100 Н (95 Н)	89-104 Н (95 Н)
Вес таблетки (мг)	200,00	200,00

Заключение.

Исследовали концентрацию связующего вещества (HPMC) от 3,5 до 5,25%. При более высокой концентрации связующего вещества наблюдалось более высокое значение времени диспергирования.

Исходные данные и данные о стабильности дополнительного состава в виде диспергируемой таблетки

Дополнительный состав (относительно веса таблетки 200 мг)	Количественные данные, полученные в результате анализа (%)	RS (%)	Содержание воды по KF (%)
Исходный образец	99,45	<RT	5,0
Флакон из HDPE 1М 40°C/75% RH	99,74	<RT	4,1
Флакон из HDPE 2М 40°C/75% RH	98,30	<RT	4,0
Флакон из HDPE 3М 40°C/75% RH	99,30	0,05	3,1
Флакон из HDPE 6М 40°C/75% RH	100,6	0,15	3,2

RT: порог регистрации примеси.

Состав демонстрировал удовлетворительную стабильность до 6 месяцев во флаконах из HDPE.

Профиль растворимости (0,01н. HCl) - сравнение состава в виде диспергируемой таблетки весом 100 мг с составом в виде диспергируемой таблетки весом 200 мг.

Время в минутах	100 мг состав в виде таблетки	200 мг состав в виде таблетки
	% высвобождения	
5	80	78
10	98	93
15	101	95
20	101	96
30	102	97
45	103	97

Профиль растворимости для 100 и 200 мг составов в виде таблетки является сопоставимым. Данные относительно разделенной таблетки.

1 - потеря веса разделенных таблеток.

Вес интактной таблетки (мг)	Фракция-1	Фракция-2	Потеря веса (%)
202,9	100,8	102,2	-0,05
203,6	100,4	103	0,10
203	105,3	97,8	-0,05
201,5	103,4	97,3	0,40
201,5	102,6	99	-0,05
202,1	103,4	98,7	0,00
201,6	102,2	99,3	0,05
202,8	103,3	99,4	0,05
202,1	102,7	99,3	0,05
203,1	101,8	101,1	0,10
202,1	101,6	100,5	0,00
203,8	105	98,9	-0,05
201	101,2	99,5	0,15
202	101,5	100,3	0,10
202,6	103,1	99,4	0,05
202,9	100,8	102,2	-0,05
SD (для веса разделенных таблеток, n=30): 2,04			
RSD (для веса разделенных таблеток n=30): 2,02%			

Истираемость разделенных таблеток (100 об.): 0,06%.

Истираемость разделенных таблеток (400 об.): 0,16%.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Таблетка, содержащая бедаквилина фумарат в качестве активного ингредиента, при этом таблетка содержит внутригранулярный и внегранулярный слой, где

внутригранулярный слой содержит нерастворимый наполнитель/разбавитель, отличается тем, что во внутригранулярном слое отсутствует растворимый наполнитель/разбавитель, который представляет собой крахмал; и

внегранулярный слой содержит нерастворимый наполнитель/разбавитель.

2. Таблетка по п.1, где во внутригранулярном слое отсутствует какой-либо растворимый наполнитель/разбавитель.

3. Таблетка по п.1 или 2, где нерастворимый наполнитель/разбавитель во внутригранулярном слое представляет собой микрокристаллическую целлюлозу.

4. Таблетка, содержащая бедаквилина фумарат в качестве активного ингредиента, при этом таблетка содержит внутригранулярный слой и внегранулярный слой, где внутригранулярный слой содержит нерастворимый наполнитель/разбавитель, который представляет собой микрокристаллическую целлюлозу и внегранулярный слой содержит нерастворимый наполнитель/разбавитель, который представляет собой микрокристаллическую целлюлозу.

5. Таблетка по п.4, где во внутригранулярном слое отсутствует растворимый наполнитель/разбавитель.

6. Композиция в виде таблетки, содержащая по весу в пересчете на общий вес композиции:

5-50% активного ингредиента бедаквилина фумарата;

35-90% нерастворимого наполнителя/разбавителя;

2-10% разрыхлителя;

0,1-5% вещества, способствующего скольжению;

0,01-5% смачивающего средства или поверхностно-активного вещества;

0-10% связующего вещества или полимера;

0-5% смазывающего вещества;

растворитель (qs).

7. Композиция в виде таблетки, содержащая по весу в пересчете на общий вес композиции:

5-50% активного ингредиента;

20-90% нерастворимого наполнителя/разбавителя, который представляет собой микрокристаллическую целлюлозу;

2-10% разрыхлителя;

0,1-5% вещества, способствующего скольжению;

0,01-5% смачивающего средства или поверхностно-активного вещества;

0-10% связующего вещества или полимера;

0-5% смазывающего вещества;

растворитель (qs).

8. Композиция в виде таблетки по п.6 или 7, при этом она дополнительно отличается тем, что в ней отсутствует растворимый наполнитель/разбавитель.

9. Композиция в виде таблетки по любому из предыдущих пунктов, при этом композиция состоит из по весу в пересчете на общий вес композиции:

24,18 или приблизительно 25% активного ингредиента;

62,12 или приблизительно 60% нерастворимого наполнителя/разбавителя;

6 или приблизительно 6% разрыхлителя;

2,5 или приблизительно 2,5% вещества, способствующего скольжению;

0,2 или приблизительно 0,2% смачивающего средства или поверхностно-активного вещества;

3 или приблизительно 3% связующего вещества или полимера;
 2 или приблизительно 2% смазывающего вещества;
 растворителя (qs), например воды, при необходимости, т.е. только необходимое количество, если вообще содержится.

10. Композиция в виде таблетки по любому из пп.1-8, при этом композиция состоит из по весу в пересчете на общий вес композиции:

12,09% активного ингредиента;

73,71% нерастворимого наполнителя/разбавителя, например микрокристаллической целлюлозы, такой как силикатизированная микрокристаллическая целлюлоза;

6% разрыхлителя, например кросповидона, такого как Polyplasdone XL;

2,5% вещества, способствующего скольжению, например коллоидного диоксида кремния, Aerosil 200;

0,2% смачивающего средства или поверхностно-активного вещества, например полисорбата 20, т.е. Tween 20;

3,5% связующего вещества или полимера, например гипромеллозы, 5 cПз, т.е. Methocel E 5 LV;

2% смазывающего вещества, например стеарилфумарата натрия (Pruv);

растворителя (qs), например воды, при необходимости, т.е. только необходимое количество, если вообще содержится.

11. Композиция в виде таблетки, где различные части композиции, в частности внутригранулярная и внегранулярная фракции и часть связующего вещества, содержат следующие ингредиенты по весу в пересчете на общий вес композиции:

внутригранулярная фракция:

5-50% активного ингредиента;

10-50% нерастворимого наполнителя/разбавителя;

1-5% разрыхлителя;

0,1-5% вещества, способствующего скольжению;

связующее вещество:

1-10% связующего вещества или полимера;

0,01-5% смачивающего средства или поверхностно-активного вещества;

растворитель (qs);

внегранулярная фракция:

10-50% нерастворимого наполнителя/разбавителя;

1-5% разрыхлителя;

0-3% вещества, способствующего скольжению;

0-5% смазывающего вещества.

12. Композиция в виде таблетки по п.10 или 11, где во внутригранулярном слое отсутствует какой-либо растворимый наполнитель/разбавитель; и во внегранулярной фракции также отсутствует какой-либо растворимый наполнитель/разбавитель.

13. Композиция в виде таблетки по пп.10, 11 или 12, которая состоит из следующих композиций внутригранулярной фракции, связующего вещества и внегранулярной фракции по весу в пересчете на общий вес композиции:

внутригранулярная фракция:

24,18 или приблизительно 25% активного ингредиента;

29,82 или приблизительно 30% нерастворимого наполнителя/разбавителя;

3 или приблизительно 3% разрыхлителя;

2 или приблизительно 2% вещества, способствующего скольжению;

связующее вещество:

3 или приблизительно 3% связующего вещества или полимера;

0,2 или приблизительно 0,2% смачивающего средства или поверхностно-активного вещества;

растворитель (qs), например вода, при необходимости, т.е. только необходимое количество, если вообще содержится;

внегранулярная фракция:

32,3 или приблизительно 30% наполнителя/разбавителя;

3 или приблизительно 3% разрыхлителя;

0,5 или приблизительно 0,5% вещества, способствующего скольжению;

2 или приблизительно 2% смазывающего вещества.

14. Композиция в виде таблетки по п.11 или 12, которая состоит из следующих композиций внутригранулярной фракции, связующего вещества и внегранулярной фракции по весу в пересчете на общий вес композиции:

внутригранулярная фракция:

12,09% активного ингредиента;

41,41% нерастворимого наполнителя/разбавителя, например микрокристаллической целлюлозы, та-

- кой как силикатизированная микрокристаллическая целлюлоза;
 3% разрыхлителя, например кросповидона, такого как Polyplasdone XL;
 2% вещества, способствующего скольжению, например коллоидного диоксида кремния, Aerosil 200;
 связующее вещество:
 3,5% связующего вещества или полимера, например гипромеллозы, 5 сПз, т.е. Methocel E 5 LV;
 0,2% смачивающего средства или поверхностно-активного вещества, например полисорбата 20, т.е. Tween 20;
 растворитель (qs), например вода, при необходимости, т.е. только необходимое количество, если вообще содержится;
 внегранулярная фракция:
 32,3% наполнителя/разбавителя, предпочтительно нерастворимого наполнителя/разбавителя, например микрокристаллической целлюлозы, такой как силикатизированная микрокристаллическая целлюлоза;
 3% разрыхлителя, например кросповидона, такого как Polyplasdone XL;
 0,5% вещества, способствующего скольжению, например коллоидного диоксида кремния, Aerosil 200;
 2% смазывающего вещества, например стеарилфумарата натрия (Pruv).
15. Композиция в виде таблетки по п.13, которая состоит из следующего:
 внутригранулярная фракция:
 24,18 мг бедаквилина фумарата;
 29,82 мг силикатизированной микрокристаллической целлюлозы;
 3 мг кросповидона;
 2 мг коллоидного диоксида кремния;
 3 мг гипромеллозы, 5 сПз;
 0,2 мг полисорбата 20;
 очищенная вода (qs);
 внегранулярная фракция:
 32,3 мг силикатизированной микрокристаллической целлюлозы;
 3 мг кросповидона;
 0,5 мг коллоидного диоксида кремния;
 2 мг стеарилфумарата натрия.
16. Композиция в виде таблетки по п.14, которая состоит из следующего:
 внутригранулярная фракция:
 24,18 мг бедаквилина фумарата;
 82,82 мг силикатизированной микрокристаллической целлюлозы;
 6 мг кросповидона;
 4 мг коллоидного диоксида кремния;
 7 мг гипромеллозы, 5 сПз;
 0,4 мг полисорбата 20;
 внегранулярная фракция:
 64,6 мг силикатизированной микрокристаллической целлюлозы;
 6 мг кросповидона;
 1 мг коллоидного диоксида кремния;
 4 мг стеарилфумарата натрия.
17. Композиция в виде таблетки, где различные части композиции, в частности внутригранулярная и внегранулярная фракции и часть связующего вещества, содержат следующие ингредиенты по весу в пересчете на общий вес композиции:
 внутригранулярная фракция:
 10-30% активного ингредиента бедаквилина фумарата;
 20-40% нерастворимого наполнителя/разбавителя микрокристаллической целлюлозы;
 2-4% разрыхлителя кросповидона;
 0,5-4% вещества, способствующего скольжению коллоидного диоксида кремния;
 связующее вещество:
 2-5% связующего вещества или полимера гипромеллозы, 5 сПз;
 0,1-1% смачивающего средства или поверхностно-активного вещества полисорбата 20;
 растворитель (qs);
 внегранулярная фракция:
 20-40% наполнителя/разбавителя микрокристаллической целлюлозы;
 2-4% разрыхлителя кросповидона;
 0,1-1% вещества, способствующего скольжению коллоидного диоксида кремния;
 1-3% смазывающего вещества стеарилфумарата натрия.

18. Применение таблетки по любому из пп.1-17 в лечении туберкулеза.
19. Применение по п.18 в популяции детского и/или пожилого возраста.
20. Применение таблетки по любому из пп.1-17 в комбинации с одним или несколькими другими терапевтическими средствами, применимыми в лечении туберкулеза.
21. Комбинация, содержащая таблетку по любому из пп.1-17 и одно или несколько других терапевтических средств, применимых в лечении туберкулеза.
22. Способ получения композиции в виде таблетки по любому из пп.1-17, который предусматривает:
- (a) получение внутригранулярной фракции с использованием компонентов внутригранулярной фракции, указанных в любом из пп.11-17;
 - (b) получение фракции связующего вещества с использованием компонентов фракции связующего вещества, указанных в любом из пп.11-17;
 - (c) получение внегранулярной фракции с использованием компонентов внегранулярной фракции, указанных в любом из пп.11-17,
- и применение этих фракций с получением композиции.

