

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **044993**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.10.20

(51) Int. Cl. *A61K 31/00* (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)

(21) Номер заявки
201991417

(22) Дата подачи заявки
2017.12.15

(54) ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА С НЕМЕДЛЕННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ ТЕБИПЕНЕМ ПИВОКСИЛ

(31) 62/434,643; 62/438,071

(32) 2016.12.15; 2016.12.22

(33) US

(43) 2019.12.30

(86) PCT/US2017/066729

(87) WO 2018/112372 2018.06.21

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
СПЕРО ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Джейн Акаш (US), Лу Энсянь, Люй Шаоцун (CN), Ли Шоуфэн, Кейтцер Тимоти, Атли Люк, Фрачкевиц Гражина, Маквэн Джойс (US)

(74) Представитель:
Гизатуллин Ш.Ф., Угрюмов В.М., Глухарёва А.О. (RU)

(56) CN-A-102860985
CN-A-104013583
CN-A-103371977
CN-A-102885811
CN-A-105997891
CN-A-103655483

DATABASE EMBASE [Online] ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL; 2009, NAKASHIMA MET AL: "Effect of probenecid or diet on tebipenem pivoxil tablets pharmacokinetics in healthy male volunteers", XP002779487, Database accession no. EMB-2009192685 the whole document & JAPANESE JOURNAL OF CHEMOTHERAPY 2009 JAPAN SOCIETY OF CHEMOTHERAPY JPN, vol. 57, no. SUPPL. 1, 2009, pages 103-108, ISSN: 1340-7007

(57) Предусмотрена твердая лекарственная форма для перорального применения, содержащая ядро лекарственной формы, где ядро лекарственной формы содержит: НВг тебипенема пивоксила и вспомогательные вещества, где отношение вес к весу тебипенема пивоксила в форме свободного основания тебипенема пивоксила и вспомогательных веществ в ядре составляет от 30:60 до 60:30, и вспомогательные вещества включают связующее вещество и смазывающее вещество.

B1

044993

044993 B1

Перекрестная ссылка на родственную заявку

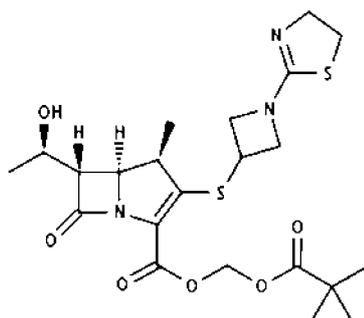
Настоящая заявка испрашивает приоритет в соответствии с предварительной заявкой на патент США № 62/434643, поданной 15 декабря 2016 г., и предварительной заявкой на патент США № 62/438071, поданной 22 декабря 2016 г., обе из которых настоящим включены посредством ссылки во всей своей полноте.

Область техники изобретения

В настоящем изобретении предусмотрены ядра лекарственных форм для перорального применения и лекарственные формы для перорального применения с немедленным высвобождением и модифицированным высвобождением, содержащие тебипенем пивоксил. Также включены способы лечения инфекции мочевых путей у пациента с помощью лекарственной формы с немедленным или модифицированным высвобождением для перорального применения по настоящему изобретению.

Предшествующий уровень техники

Тебипенем пивоксил представляет собой пивалоилоксиметильное пролекарство тебипенема, вводимое пероральным путем, которое является антибиотиком карбапенемовой подгруппы β -лактамовых антибиотиков:



тебипенем пивоксил.

Тебипенем пивоксил был разработан для лечения серьезных бактериальных инфекций, характеризующихся приобретенной устойчивостью к антибиотикам, обычно используемым в противомикробных лекарственных препаратах. После перорального введения сложноэфирные и ацетальные связи в пролекарстве расщепляются с высвобождением активного тебипенема.

Хотя пролекарство имеет высокую растворимость в жидкостях, имитирующих жидкости желудочно-кишечного тракта (GI), оно легко разлагается при значениях pH 1 и pH 9 и является чувствительным к окислительным условиям.

Таким образом, существует потребность в стабильных лекарственных формах, содержащих тебипенем пивоксил, с соответствующими и необходимыми физическими и химическими свойствами. Настоящее изобретение предусматривает лекарственные формы, которые удовлетворяют этой потребности и имеют дополнительные преимущества, которые описаны в настоящем изобретении.

Краткое описание

Настоящее изобретение предусматривает твердую лекарственную форму для перорального применения, содержащую ядро лекарственной формы, где ядро лекарственной формы содержит: НВг тебипенема пивоксила и вспомогательные вещества, где отношение вес к весу тебипенема пивоксила в форме свободного основания тебипенема пивоксила и вспомогательных веществ в ядре составляет от 30:60 до 60:30, и вспомогательные вещества включают связующее вещество и смазывающее вещество.

Настоящее изобретение также предусматривает твердую лекарственную форму, где вспомогательные вещества дополнительно включают разбавитель.

Настоящее изобретение также предусматривает лекарственную форму, где разбавитель представляет собой крахмал, сахарозу, моногидрат лактозы, маннит, сорбит или любую комбинацию любых двух или более из вышеуказанного. Настоящее изобретение также предусматривает лекарственную форму, где лекарственная форма представляет собой лекарственную форму с немедленным высвобождением и обеспечивает высвобождение более чем 85% НВг тебипенема пивоксила в течение 15 мин при измерении с помощью способа с применением лопастной мешалки согласно USP при 50 об/мин в 900 мл 50 мМ ацетатного буфера, pH 5,0 при 37°C.

Настоящее изобретение также предусматривает лекарственную форму, где вспомогательные вещества дополнительно включают разрыхлитель. Настоящее изобретение также предусматривает лекарственную форму, где разрыхлитель представляет собой кроскармеллозу натрия, кросповидон, крахмалгликолят натрия или любую комбинацию любых двух или более из вышеуказанного.

Настоящее изобретение также предусматривает лекарственную форму, где связующее вещество представляет собой микрокристаллическую целлюлозу, силикатированную микрокристаллическую целлюлозу, этилцеллозу, лактозу или любую комбинацию любых двух или более из вышеуказанного.

Настоящее изобретение также предусматривает лекарственную форму, где смазывающее вещество представляет собой сложный эфир жирной кислоты, стеариновую кислоту, стеарат магния, глицерилбе-

генат, стеарат кальция, стеарилфумарат натрия, лаурилсульфат натрия, лаурилсульфат магния, бензоат натрия, тальк, гидрогенизированное масло, карнаубский воск или любую комбинацию любых двух или более из вышеуказанного.

Настоящее изобретение также предусматривает лекарственную форму, где лекарственная форма дополнительно содержит покрытие.

Настоящее изобретение также предусматривает лекарственную форму, где ядро лекарственной формы содержит от 30% до 60% (вес./вес.) НВг тебипенема пивоксила, от 1% до 10% кросповидона, от 15% до 25% моногидрата лактозы или маннита, от 15% до 25% микрокристаллической целлюлозы и от 0,1% до 5% стеарата магния.

Настоящее изобретение также предусматривает лекарственную форму, где разрыхлитель представляет собой кросповидон, а отношение вес к весу тебипенема пивоксила и кросповидона составляет от 20:1 до 5:1.

Настоящее изобретение также предусматривает лекарственную форму, где ядро лекарственной формы содержит 100, 300, 500, 600, 900 или 1000 мг тебипенема пивоксила.

Настоящее изобретение также предусматривает ядро лекарственной формы, где ядро лекарственной формы представляет собой ядро таблетки.

Настоящее изобретение также предусматривает ядро таблетки, где на ядро таблетки нанесено покрытие с образованием таблетки с покрытием, и при этом таблетка с покрытием имеет толщину от 6,00 до 7,00 мм, или покрытие составляет от 2% до 5% (вес./вес.) от общего веса таблетки с покрытием.

Настоящее изобретение также предусматривает применение лекарственной формы для перорального применения для лечения бактериальной инфекции у пациента.

Настоящее изобретение также предусматривает применение, где бактериальная инфекция представляет собой инфекцию мочевых путей, инфекцию мочевых путей с осложнением, пиелонефрит или инфекцию желудочно-кишечного тракта.

Настоящее изобретение также предусматривает ядро таблетки содержащей НВг тебипенема пивоксила, содержащее НВг тебипенема пивоксила и вспомогательные вещества, где ядро таблетки содержит по меньшей мере 55% (вес./вес.) тебипенема пивоксила.

Настоящее изобретение также предусматривает ядро таблетки содержащей НВг тебипенема пивоксила, содержащее НВг тебипенема пивоксила и вспомогательные вещества, где ядро таблетки содержит по меньшей мере 60% (вес./вес.) тебипенема пивоксила.

Настоящее изобретение также предусматривает ядро таблетки содержащей НВг тебипенема пивоксила, содержащее НВг тебипенема пивоксила и вспомогательные вещества, где ядро таблетки содержит по меньшей мере 65% (вес./вес.) тебипенема пивоксила.

Настоящее изобретение также предусматривает ядро таблетки содержащей НВг тебипенема пивоксила, содержащее связующее вещество и разрыхлитель.

Настоящее изобретение также предусматривает ядро таблетки НВг тебипенема пивоксила, где разрыхлитель включает кросповидон.

Настоящее изобретение также предусматривает ядро таблетки НВг тебипенема пивоксила, где связующее вещество представляет собой

микрокристаллическую целлюлозу, силикатированную микрокристаллическую целлюлозу, этилцеллюлозу, лактозу или любую комбинацию любых двух или более из вышеуказанного;

разрыхлитель представляет собой кроскармелозу натрия, кросповидон, крахмалгликолят натрия или любую комбинацию любых двух или более из вышеуказанного.

Настоящее изобретение также предусматривает ядро таблетки НВг тебипенема пивоксила, где ядро таблетки дополнительно содержит смазывающее вещество.

Настоящее изобретение также предусматривает ядро таблетки НВг тебипенема пивоксила, где смазывающее вещество включает стеарат магния.

Настоящее изобретение также предусматривает ядро таблетки НВг тебипенема пивоксила для лечения бактериальной инфекции.

Настоящее изобретение также предусматривает ядро таблетки НВг тебипенема пивоксила, где бактериальная инфекция представляет собой инфекцию мочевых путей, инфекцию мочевых путей с осложнением, пиелонефрит или инфекцию желудочно-кишечного тракта.

Настоящее изобретение также предусматривает ядро таблетки НВг тебипенема пивоксила, где ядро таблетки содержит 300 мг тебипенема пивоксила.

Краткое описание графических материалов

Вышеуказанные и другие аспекты и признаки настоящего изобретения станут более очевидными путем подробного описания его иллюстративных вариантов осуществления со ссылкой на прилагаемые графические материалы, на которых изображено следующее.

На фиг. 1 показан профиль растворения ядра таблетки с немедленным высвобождением без покрытия, содержащего 500 мг тебипенема пивоксила, при pH 5. Состав ядра таблетки представлен в примере 1.

На фиг. 2 показан профиль растворения ядра таблетки с модифицированным высвобождением без покрытия, содержащего 500 мг тебипенема пивоксила, при pH 5. Состав лекарственной формы с моди-

фицированным высвобождением представлен в примере 3.

На фиг. 3 показаны профили растворения таблетки с немедленным высвобождением с кишечнорастворимым покрытием, содержащей дозу 500 мг, при pH 6,8. Композиция ядра таблетки представлена в примере 1, а композиция кишечнорастворимого покрытия представлена в примере 2, табл. 3.

На фиг. 4 представлен график зависимости концентрации (миллиграммы на литр, мкг/мл) и веса (миллиграммы, мг) от времени имитации (часы, ч.). График представляет собой имитированный фармакокинетический профиль вводимой пероральным путем (PO) дозы для человека, составляющей 500 мг тебипенема пивоксила, в составе таблетки.

На фиг. 5 представлено сравнение профилей растворения НВг-соли тебипенема пивоксила с модифицированным высвобождением (табл. 12А) и свободного основания тебипенема пивоксила с модифицированным высвобождением (табл. 7) при pH 5,0.

На фиг. 6 представлено сравнение профилей растворения НВг-соли тебипенема пивоксила с модифицированным высвобождением (табл. 12А) и свободного основания тебипенема пивоксила с модифицированным высвобождением (табл. 7) при pH 6,8.

На фиг. 7 показан профиль растворения ядра таблетки с немедленным высвобождением без покрытия, содержащего 300 мг тебипенема пивоксила, при pH 5. Состав лекарственной формы с модифицированным высвобождением представлен в табл. 11В.

На фиг. 8 показан профиль растворения ядра таблетки с модифицированным высвобождением без покрытия, содержащего 300 мг тебипенема пивоксила, при pH 5. Состав лекарственной формы с модифицированным высвобождением представлен в табл. 12В.

На фиг. 9 показан профиль растворения ядра таблетки с быстрым модифицированным высвобождением без покрытия, содержащего 300 мг тебипенема пивоксила, при pH 5. Состав лекарственной формы с модифицированным высвобождением представлен в табл. 13.

Подробное описание

Перечисление диапазонов значений служит только в качестве способа краткого обозначения, предполагаемого отдельное обращение к каждому отдельному значению, попадающему в диапазон, если иное не указано в данном документе, и каждое отдельное значение включено в настоящее описание так, как если бы оно отдельно указывалось в данном документе. Конечные точки всех диапазонов включены в диапазон, и их можно независимо комбинировать. Все способы, описанные в данном документе, можно осуществлять в подходящем порядке, если иное не указано в данном документе или иное явно не противоречит контексту. Использование любых возможных примеров или фразы, указывающей на пример (например, "такой как"), предназначено только для иллюстрации и не ограничивает объем настоящего изобретения, если не утверждается иное. Никакие из фраз в настоящем описании не должны толковаться в качестве указывающих любой незаъявленный элемент как существенный для осуществления настоящего изобретения на практике.

Термины в форме единственного числа не означают ограничения количества, а скорее означают наличие по меньшей мере одного рассматриваемого объекта.

Термин "приблизительно" используется синонимично с термином "примерно". Как будет понятно специалисту в данной области техники, точные границы для "приблизительно" будут зависеть от компонента композиции. В качестве иллюстрации, использование термина "приблизительно" указывает на то, что значения, несколько выходящие за пределы указанных значений, т.е. плюс или минус 0,1%-10%, при которых также имеет место эффективность и безопасность, включены в значение. Таким образом, композиции, несколько выходящие за пределы указанных диапазонов, также охватываются объемом формулы настоящего изобретения.

Термины "содержащий", "включающий" и "вмещающий" являются неограничивающими. В вариантах осуществления, заявленных с использованием этих переходных фраз, могут присутствовать другие неуказанные элементы. В тех случаях, когда "содержащий", "вмещающий" или "включающий" используются в качестве переходных фраз, другие элементы могут быть включены, и при этом образовывать вариант осуществления в пределах объема формулы изобретения. Открытая переходная фраза "содержащий" охватывает промежуточную переходную фазу "состоящий по сути из" и закрытую фразу "состоящий из".

Термин "с немедленным высвобождением" относится к твердой лекарственной форме, которая обеспечивает высвобождение активного ингредиента тебипенема пивоксила сразу же после перорального введения.

Термин "с модифицированным высвобождением" относится к твердой лекарственной форме для перорального применения, которая обеспечивает высвобождение активного ингредиента тебипенема пивоксила в течение длительного периода времени по сравнению со временем, необходимым для высвобождения активного средства составом с немедленным высвобождением, для поддержания терапевтически эффективных уровней в плазме крови. Состав с модифицированным высвобождением может представлять собой состав с контролируемым высвобождением, который характеризуется по сути кинетикой высвобождения нулевого порядка. Он также может представлять собой состав с замедленным высвобождением, который характеризуется кинетикой первого порядка.

"Фармацевтически приемлемые соли" включают производные тебипенема пивоксила, где тебипенем пивоксил модифицирован путем получения его солей присоединения кислоты или основания, и также обозначают фармацевтически приемлемые сольваты, в том числе гидраты, и сокристаллы таких соединений и таких солей. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают без ограничения соли присоединения минеральных или органических кислот с остатками оснований, таких как амины; щелочные или органические соли присоединения остатков кислот и т.п., а также комбинации, содержащие одну или несколько из вышеуказанных солей. Фармацевтически приемлемые соли включают нетоксичные соли и четвертичные аммониевые соли активного вещества тебипенема пивоксила. Например, нетоксичные кислые соли включают соли, полученные из неорганических кислот, таких как хлористоводородная, бромистоводородная, серная, сульфаминовая, фосфорная, азотная и т.п.; другие приемлемые неорганические соли включают соли металлов, такие как соль натрия, соль калия, соль цезия и т.п.; и соли щелочноземельных металлов, такие как соль кальция, соль магния и т.п., а также комбинации, содержащие одну или несколько из вышеуказанных солей. Фармацевтически приемлемые органические соли включают соли, полученные из органических кислот, таких как уксусная, пропионовая, янтарная, гликолевая, стеариновая, молочная, яблочная, виннокаменная, лимонная, аскорбиновая, памовая, малеиновая, гидроксималеиновая, фенилуксусная, глутаминовая, бензойная, салициловая, мезиловая, эсиловая, бесиловая, сульфаниловая, 2-ацетоксибензойная, фумаровая, толуолсульфовая, метансульфовая, этандисульфоновая, щавелевая, изэтиновая, $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$, где n равняется 0-4, и т.п.; соли органических аминов, такие как соль триэтиламина, соль пиридина, соль пиколина, соль этаноламина, соль триэтаноламина, соль дициклогексиламина, соль $\text{N,N}'$ -дибензилэтилендиамин и т.п.; и соли аминокислот, такие как аргинат, аспаргинат, глутамат и т.п.; а также комбинации, содержащие одну или несколько из вышеуказанных солей; соли органических аминов, такие как соль триэтиламина, соль пиридина, соль пиколина, соль этаноламина, соль триэтаноламина, соль дициклогексиламина, соль $\text{N,N}'$ -дибензилэтилендиамин и т.п.; и соли аминокислот, такие как аргинат, аспаргинат, глутамат и т.п.; а также комбинации, содержащие одну или несколько из вышеуказанных солей. Все формы тебипенема пивоксила включены в настоящее изобретение, в том числе все кристаллические, аморфные и полиморфные формы.

Когда приводится вес тебипенема пивоксила, который может быть в форме соли, значение относится к количеству тебипенема пивоксила, а не к весу соли тебипенема пивоксила. Например, 500 мг тебипенема пивоксила, где тебипенем пивоксил представлен в форме гидробромидной соли, указывает на присутствие 581,2 г гидробрида тебипенема пивоксила. Если из контекста непонятно, что предполагается свободное основание тебипенема пивоксила, или явно не определено свободное основание тебипенема пивоксила, то термин "тебипенем пивоксил" включает свободное основание тебипенема пивоксила и фармацевтически приемлемые соли тебипенема пивоксила, например, HCl тебипенема пивоксила.

Композиция лекарственной формы.

Были разработаны новые твердые лекарственные формы с немедленным и модифицированным высвобождением, содержащие тебипенем пивоксил. Лекарственные формы могут представлять собой капсулу, гранулу, ядро таблетки, порошок, но не ограничиваются ими. Лекарственные формы имеют ядро, содержащее тебипенем пивоксил в качестве активного ингредиента и одно или несколько вспомогательных веществ.

Настоящее изобретение предусматривает твердые лекарственные формы с немедленным или модифицированным высвобождением для перорального применения, содержащие ядро лекарственной формы, где ядро лекарственной формы содержит тебипенем пивоксил или его фармацевтически приемлемую соль и вспомогательные вещества, включающие связующее вещество, смазывающее вещество, необязательно разбавитель. Отношение вес к весу тебипенема пивоксила (в форме свободного основания) и вспомогательных веществ в ядре составляет от 30:60 до 60:30 или в некоторых вариантах осуществления от 30:45 до 45:30, или приблизительно 50:50, или приблизительно 30:40.

Настоящее изобретение включает лекарственные формы с немедленным и модифицированным высвобождением для перорального применения, содержащие тебипенем пивоксил, такие как лекарственные формы, представляющие собой таблетки.

Лекарственные формы, содержащие тебипенем пивоксил, по настоящему изобретению характеризуются рядом необходимых свойств. Например, некоторые из новых лекарственных форм с модифицированным высвобождением действуют в течение по меньшей мере 6 часов, что обеспечивает возможность менее частого введения, чем формы с немедленным высвобождением, и в некоторых вариантах осуществления обеспечивает возможность введения два раза в сутки. Лекарственная форма с модифицированным высвобождением, содержащая тебипенем пивоксил, характеризуется более низким значением C_{max} в плазме крови и более высоким значением C_{min} в плазме крови, чем таковые у предшествующих лекарственных форм, что приводит к увеличенной продолжительности поддержания эффективной концентрации, увеличенной эффективности, увеличенной продолжительности эффекта по сравнению с лекарственными формами с немедленным высвобождением. После высвобождения из лекарственной формы с модифицированным высвобождением обеспечивается высокое всасывание тебипенема пивоксила из желудочно-кишечного тракта. Лекарственные формы с модифицированным высвобождением, содер-

жащие тебипенем пивоксил, по настоящему изобретению обеспечивают достижение C_{\max} в плазме крови через 1-4 ч после перорального введения, в некоторых вариантах осуществления лекарственные формы с модифицированным высвобождением, содержащие тебипенем пивоксил, по настоящему изобретению обеспечивают достижение C_{\max} в плазме крови через 2-4 ч после перорального введения, и в других вариантах осуществления лекарственные формы с модифицированным высвобождением, содержащие тебипенем пивоксил, по настоящему изобретению обеспечивают достижение C_{\max} в плазме крови через 1-2,5 ч после перорального введения.

Новая лекарственная форма с немедленным высвобождением, содержащая тебипенем пивоксил, очень быстро растворяется в воде или водном растворе, а также обеспечивает высокое всасывание тебипенема пивоксила из желудочно-кишечного тракта. Таким образом, лекарственная форма с немедленным высвобождением обеспечивает быстрое начало действия лекарственного средства и быстрое достижение терапевтического эффекта. Лекарственная форма с немедленным высвобождением, содержащая тебипенем пивоксил, по настоящему изобретению обеспечивает достижение C_{\max} в плазме крови в течение 0,5-2 ч или 0,5-1,5 ч после перорального введения. Если в составе используется НВг-соль, лекарственная форма с немедленным высвобождением по настоящему изобретению обеспечивает достижение C_{\max} в плазме крови в течение менее чем 1,5 ч.

Лекарственная форма с немедленным и модифицированным высвобождением, содержащая тебипенем пивоксил, имеет срок хранения по меньшей мере 12 месяцев и предпочтительно по меньшей мере 24 месяца при комнатной температуре.

Лекарственные формы с немедленным и модифицированным высвобождением, содержащие тебипенем пивоксил, характеризуются профилями растворения, которые не зависят от величины дозы в пределах от 100 до 1000 мг тебипенема пивоксила.

В некоторых вариантах осуществления лекарственная форма с модифицированным высвобождением, содержащая тебипенем пивоксил, обеспечивает T_{\max} в плазме крови *in vivo* через 3-8, 3-6 или 3-4 ч после введения. В некоторых вариантах осуществления лекарственная форма с быстрым модифицированным высвобождением, содержащая тебипенем пивоксил, обеспечивает T_{\max} в плазме крови *in vivo* через 0,5-4, 1-3 или 1-2,5 ч после введения.

Настоящее изобретение включает составы на основе тебипенема пивоксила в форме таблеток, в которых по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 55%, по меньшей мере 60% или по меньшей мере 65% по весу таблетки составляет тебипенем пивоксил. Настоящее изобретение включает лекарственные формы, содержащие тебипенем пивоксил, в которых тебипенем пивоксил составляет 30%-70% или 40%-60% по весу ядра таблетки, а вспомогательные вещества составляют 70%-30% или 60%-40% по весу ядра таблетки. В некоторых вариантах осуществления тебипенем пивоксил составляет 45%-55% по весу ядра таблетки, а вспомогательные вещества составляют от 55%-45% по весу ядра таблетки. В некоторых других вариантах осуществления тебипенем пивоксил составляет 50% ядра таблетки, и вспомогательные вещества составляют 50% ядра таблетки. В некоторых вариантах осуществления тебипенем пивоксил составляет 40% ядра таблетки.

Вспомогательные вещества включают без ограничения одно или несколько из связующего вещества, средства, контролирующего высвобождения, разрыхлителя, разбавителя или смазывающего вещества. Вспомогательные вещества могут также включать вещество, способствующее скольжению, растворитель, вещество, регулирующее вязкость, эмульгатор, буфер, объемобразующее вещество, краситель, вещество, улучшающее вкус, средство, препятствующее слеживанию и комкованию, абсорбент, но не ограничиваются ими.

Настоящее изобретение включает ядра лекарственных форм и таблетки с покрытием, содержащие связующее вещество. Например, связующее вещество может представлять собой микрокристаллическую целлюлозу, силикатированную микрокристаллическую целлюлозу, этилцеллюлозу, лактозу, крахмал, желатин или любую комбинацию любых двух из вышеуказанного. Связующее вещество может присутствовать в ядре таблетки или таблетке с покрытием в количестве (% вес./вес.) от 1% до 50%, или от 5% до 40%, или от 10% до 20%, или 15%. В некоторых вариантах осуществления связующим веществом является Avicel PH102, представляющий собой тип микрокристаллической целлюлозы.

Настоящее изобретение включает лекарственные формы с модифицированным высвобождением для перорального применения, в том числе ядра лекарственных форм и таблетки с покрытием, содержащие средство, контролирующее высвобождение. Средство, контролирующее высвобождение, представляет собой средство, которое способствует доставке активного ингредиента в течение необходимого периода времени. Средство, контролирующее высвобождение, может присутствовать в ядре таблетки или таблетке с покрытием в количестве (% вес./вес.) от 1% до 50%, или от 5% до 40%, или от 10% до 20%, или 15%. В некоторых вариантах осуществления в качестве средства, контролирующего высвобождение, включена гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC). Продукты HPMC сорта К характеризуются степенью замещения метоксильных групп, составляющей 1,4, содержанием метоксильных групп, составляющим примерно 22%, и содержанием гидроксипропиловых групп, составляющим приблизительно 8,1%. Продукты HPMC сорта Е характеризуются степенью замещения метоксильных групп, составляющей 1,9, содержанием метоксильных групп, составляющим примерно 29%, и содержанием гидроксипропиловых

групп, составляющим примерно 8,5%. В некоторых лекарственных формах с модифицированным высвобождением, содержащих тебипенем пивоксил, по настоящему изобретению в качестве средства, контролирующего высвобождение, применяют НРМС К4М. В некоторых вариантах осуществления НРМС К4М представляет собой гидроксипропилметилцеллюлозу с размером частиц, варьирующим в диапазоне 170-250 мкм, и вязкостью, варьирующей в диапазоне 2700-5050 спз при 40°C или приблизительно 4000 мПа·с при 2% в воде при 20°C. В некоторых вариантах осуществления по настоящему изобретению в качестве средств, контролирующих высвобождение, также применяют НРМС Е50 LV и НРМС Е3. НРМС Е50 LV характеризуется вязкостью, составляющей 35-65 спз при 40°C или приблизительно 50 мПа·с при 2% в воде при 20°C, и НРМС Е3 характеризуется вязкостью, составляющей приблизительно 3 мПа·с при 2% в воде при 20°C. В некоторых вариантах осуществления, как, например, в лекарственной форме с модифицированным высвобождением в течение 2 ч, подходящее средство, контролирующее высвобождение, представляет собой поливинилпирролидон, такой как PVP K12, который характеризуется средней молекулярной массой, составляющей 3500-6000, и является малорастворимым (5%) в воде. Другие подходящие средства, контролирующие высвобождение, включают гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, ацетат-сукцинат гипромеллозы, поливинилпирролидон и коповидон.

Настоящее изобретение включает ядра лекарственных форм и таблетки с покрытием, содержащие разбавитель. Например, разбавитель может представлять собой крахмал, сахарозу, моногидрат лактозы, маннит, сорбит или любую комбинацию любых двух из вышеуказанного. Разбавитель может присутствовать в ядре таблетки или таблетке с покрытием в количестве (% вес./вес.) от 1% до 50%, или от 5% до 40%, или от 10% до 20%, или 15%. В некоторых вариантах осуществления разбавители представляют собой моногидрат лактозы и маннит.

Настоящее изобретение включает лекарственные формы, в том числе ядра лекарственных форм и таблетки с покрытием, содержащие разрыхлитель. Например, разрыхлитель может представлять собой кроскармелозу натрия, кросповидон (также называемый коповидоном), крахмалгликолят натрия или любую комбинацию любых двух или более из вышеуказанного. Разрыхлитель может присутствовать в ядре таблетки или таблетке с покрытием в количестве (% вес./вес.) от 1% до 50%, или от 5% до 40%, или от 10% до 20%, или 15%. В некоторых вариантах осуществления разрыхлителем является PVPP XL-10, представляющий собой тип кросповидона. PVPP XL-10 представляет собой сшитый поливинилпирролидон, характеризующийся средним размером частиц 30 мкм. Другие подходящие разрыхлители включают кроскармелозу натрия, прежелатинизированный крахмал, крахмалгликолят натрия, маннит, маисовый крахмал, картофельный крахмал, альгиновую кислоту и пшеничный крахмал.

Настоящее изобретение включает ядра лекарственных форм и таблетки с покрытием, содержащие смазывающее вещество. Вид и количество смазывающего вещества не ограничены, при условии нахождения в пределах диапазонов, приемлемых для фармацевтического применения. Например, смазывающее вещество может представлять собой сложный эфир жирной кислоты, стеариновую кислоту, стеарат магния, глицерилбегенат, стеарат кальция, стеарилфумарат натрия, лаурилсульфат натрия, лаурилсульфат магния, бензоат натрия, тальк, гидрогенизированное масло, карнаубский воск или комбинацию любых двух из вышеуказанного. Смазывающее вещество может присутствовать в ядре таблетки или таблетке с покрытием в количестве (% вес./вес.) от 0,1% до 5%, от 0,1% до 2,0%, или от 0,1% до 1,0%, или от 0,25% до 0,5%, или 0,375%. В некоторых вариантах осуществления смазывающее вещество представляет собой стеарат магния.

В варианте осуществления ядро таблетки может представлять собой ядро таблетки с модифицированным высвобождением, которое содержит тебипенем пивоксил в качестве активного ингредиента, гидроксипропилметилцеллюлозу в качестве средства, контролирующего высвобождение, маннит в качестве разбавителя, микрокристаллическую целлюлозу в качестве связующего вещества и стеарат магния в качестве смазывающего вещества. Например, ядро таблетки может содержать 40-60 весовых процентов тебипенема пивоксила, 10-30 весовых процентов гидроксипропилметилцеллюлозы, 10-20 весовых процентов маннита, 10-20 весовых процентов микрокристаллической целлюлозы и 0,1-5 весовых процентов стеарата магния.

В варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает твердую лекарственную форму для перорального применения, содержащую ядро лекарственной формы, где ядро лекарственной формы содержит НВг тебипенема пивоксила и вспомогательные вещества, где отношение вес к весу тебипенема пивоксила в форме свободного основания тебипенема пивоксила и вспомогательных веществ в ядре составляет от 30:60 до 60:30, и вспомогательные вещества включают связующее вещество и смазывающее вещество.

В варианте осуществления настоящее изобретение также предусматривает твердую лекарственную форму, где вспомогательные вещества дополнительно включают разбавитель.

В варианте осуществления настоящее изобретение также предусматривает лекарственную форму, где разбавитель представляет собой крахмал, сахарозу, моногидрат лактозы, маннит, сорбит или любую комбинацию любых двух или более из вышеуказанного.

В варианте осуществления настоящее изобретение также предусматривает лекарственную форму,

где лекарственная форма представляет собой лекарственную форму с немедленным высвобождением и обеспечивает высвобождение более чем 85% НВг тебипенема пивоксила в течение 15 мин при измерении с помощью способа с применением лопастной мешалки согласно USP при 50 об/мин в 900 мл 50 мМ ацетатного буфера, pH 5,0 при 37°C.

В варианте осуществления настоящее изобретение также предусматривает лекарственную форму, где вспомогательные вещества дополнительно включают разрыхлитель.

В варианте осуществления настоящее изобретение также предусматривает лекарственную форму, где разрыхлитель представляет собой кроскармелозу натрия, кросповидон, крахмалгликолят натрия или любую комбинацию любых двух или более из вышеуказанного.

В варианте осуществления настоящее изобретение также предусматривает лекарственную форму, где связующее вещество представляет собой микрокристаллическую целлюлозу, силикатированную микрокристаллическую целлюлозу, этилцеллюлозу, лактозу или любую комбинацию любых двух или более из вышеуказанного.

В варианте осуществления настоящее изобретение также предусматривает лекарственную форму, где смазывающее вещество представляет собой сложный эфир жирной кислоты, стеариновую кислоту, стеарат магния, глицерилбегенат, стеарат кальция, стеарилфумарат натрия, лаурилсульфат натрия, лаурилсульфат магния, бензоат натрия, тальк, гидрогенизированное масло, карнаубский воск или любую комбинацию любых двух или более из вышеуказанного.

В варианте осуществления настоящее изобретение также предусматривает лекарственную форму, где лекарственная форма дополнительно содержит покрытие.

В варианте осуществления настоящее изобретение также предусматривает лекарственную форму, где ядро лекарственной формы содержит от 30% до 60% (вес./вес.) НВг тебипенема пивоксила, от 1% до 10% кросповидона, от 15% до 25% моногидрата лактозы или маннита, от 15% до 25% микрокристаллической целлюлозы и от 0,1% до 5% стеарата магния.

В варианте осуществления настоящее изобретение также предусматривает лекарственную форму, где разрыхлитель представляет собой кросповидон, а отношение вес к весу тебипенема пивоксила и кросповидона составляет от 20:1 до 5:1.

В варианте осуществления настоящее изобретение также предусматривает лекарственную форму, где ядро лекарственной формы содержит 100, 300, 500, 600, 900 или 1000 мг тебипенема пивоксила.

В варианте осуществления настоящее изобретение также предусматривает ядро лекарственной формы, где ядро лекарственной формы представляет собой ядро таблетки.

В варианте осуществления настоящее изобретение также предусматривает ядро таблетки, где на ядро таблетки нанесено покрытие с образованием таблетки с покрытием, и при этом таблетка с покрытием имеет толщину от 6,00 до 7,00 мм, или покрытие составляет от 2% до 5% (вес./вес.) от общего веса таблетки с покрытием.

В варианте осуществления настоящее изобретение также предусматривает применение лекарственной формы для перорального применения для лечения бактериальной инфекции у пациента.

В варианте осуществления настоящее изобретение также предусматривает применение, где бактериальная инфекция представляет собой инфекцию мочевых путей, инфекцию мочевых путей с осложнением, пиелонефрит или инфекцию желудочно-кишечного тракта.

В варианте осуществления настоящее изобретение также предусматривает ядро таблетки содержащей НВг тебипенема пивоксила, содержащее НВг тебипенема пивоксила и вспомогательные вещества, где ядро таблетки содержит по меньшей мере 55% (вес./вес.) тебипенема пивоксила.

В варианте осуществления настоящее изобретение также предусматривает ядро таблетки содержащей НВг тебипенема пивоксила, содержащее НВг тебипенема пивоксила и вспомогательные вещества, где ядро таблетки содержит по меньшей мере 60% (вес./вес.) тебипенема пивоксила.

В варианте осуществления настоящее изобретение также предусматривает ядро таблетки содержащей НВг тебипенема пивоксила, содержащее НВг тебипенема пивоксила и вспомогательные вещества, где ядро таблетки содержит по меньшей мере 65% (вес./вес.) тебипенема пивоксила.

В варианте осуществления настоящее изобретение также предусматривает ядро таблетки содержащей НВг тебипенема пивоксила, содержащее связующее вещество и разрыхлитель.

В варианте осуществления настоящее изобретение также предусматривает ядро таблетки НВг тебипенема пивоксила, где разрыхлитель включает кросповидон.

В варианте осуществления настоящее изобретение также предусматривает ядро таблетки НВг тебипенема пивоксила, где связующее вещество представляет собой микрокристаллическую целлюлозу, силикатированную микрокристаллическую целлюлозу, этилцеллюлозу, лактозу или любую комбинацию любых двух или более из вышеуказанного; разрыхлитель представляет собой кроскармелозу натрия, кросповидон, крахмалгликолят натрия или любую комбинацию любых двух или более из вышеуказанного.

В варианте осуществления настоящее изобретение также предусматривает ядро таблетки НВг тебипенема пивоксила, где ядро таблетки дополнительно содержит смазывающее вещество.

В варианте осуществления настоящее изобретение также предусматривает ядро таблетки НВг тебипенема пивоксила, где смазывающее вещество включает стеарат магния.

В варианте осуществления настоящее изобретение также предусматривает ядро таблетки НВг теби-пенема пивоксила для лечения бактериальной инфекции. В варианте осуществления настоящее изобретение также предусматривает ядро таблетки НВг теби-пенема пивоксила, где бактериальная инфекция представляет собой инфекцию мочевых путей, инфекцию мочевых путей с осложнением, пиелонефрит или инфекцию желудочно-кишечного тракта. В варианте осуществления настоящее изобретение также предусматривает ядро таблетки НВг теби-пенема пивоксила, где ядро таблетки содержит 300 мг теби-пенема пивоксила.

Из ядра таблетки с немедленным высвобождением, содержащего теби-пенем пивоксил, может высвобождаться по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% от общего количества теби-пенема пивоксила в буфере, рН 5,0 при 37°C со скоростью вращения лопастной мешалки 50 об/мин в течение 30 мин, в течение 15 мин или в течение 10 мин. В некоторых вариантах осуществления из ядра таблетки с немедленным высвобождением, содержащего теби-пенем пивоксил, может высвобождаться по меньшей мере 95% от общего количества теби-пенема пивоксила в буфере, рН 5,0 при 37°C со скоростью вращения лопастной мешалки 50 оборотов в минуту (об/мин) в течение 15 мин. Из ядра таблетки с немедленным высвобождением, содержащего теби-пенем пивоксил, теби-пенем пивоксил может высвобождаться по сути так, как показано в профиле растворения на фиг. 1-7, в случае, если теби-пенем пивоксил находится в форме НВг теби-пенема пивоксила.

Из ядра таблетки с модифицированным высвобождением, содержащего теби-пенем пивоксил, может высвобождаться NLT 85% или NLT 90% от общего количества теби-пенема пивоксила через 4 ч в буфере, рН 5,0 при 37°C со скоростью вращения лопастной мешалки 50 об/мин. Из ядра таблетки с модифицированным высвобождением теби-пенем пивоксил может высвобождаться по сути так, как показано в профиле растворения на фиг. 2 - фиг. 8 (для состава на основе НВг-соли, раскрытого в табл. 12В).

Покрытия.

Лекарственная форма может дополнительно содержать покрытие.

В некоторых вариантах осуществления покрытие представляет собой кишечнорастворимое покрытие. Такие покрытия нерастворимы при кислотном значении рН желудочного сока, например, при значении менее чем рН 3, но легко растворимы при нейтральном или приблизительно нейтральном значении рН желудочно-кишечного тракта, например, при значениях от рН 6,8 до рН 7,4.

На ядро лекарственной формы, содержащее теби-пенем пивоксил, может быть нанесено кишечнорастворимое покрытие, такое как кишечнорастворимое покрытие, обеспечивающее немедленное высвобождение или модифицированное высвобождение, с образованием лекарственной формы с кишечнорастворимым покрытием. Кишечно-растворимое покрытие выполнено с возможностью быть стабильным в желудочной кислоте и не растворяться, пока таблетка не достигнет тонкой кишки. Зависимое от рН покрытие может обеспечивать защиту чувствительного к кислоте теби-пенема пивоксила от низкого значения рН желудочного сока. Когда лекарственная форма, содержащая теби-пенем пивоксил, с кишечнорастворимым покрытием достигает нейтральной среды кишечника, содержащиеся в ней активные ингредиенты затем растворяются и становятся доступными для всасывания в кровотоке. В варианте осуществления кишечнорастворимое покрытие может представлять собой полимер, нанесенный на ядро, содержащее теби-пенем пивоксил. Полимер может быть выбран из поли(акрилата), поли(метакрилата), сополимера метилакрилата-метакриловой кислоты, сополимера метилметакрилата-метакриловой кислоты, шеллака, ацетатфталата целлюлозы (САР), ацетат-сукцинат целлюлозы, фталата гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы (ацетат-сукцинат гипромеллозы), фталата поливинилацетата (PVAP), ацетат-тримеллитат целлюлозы, альгината натрия, зеина и их комбинации. Кишечно-растворимое покрытие может также содержать основание, такое как без ограничения гидроксид щелочного металла, карбонат щелочного металла, гидрокарбонат щелочного металла, их комбинацию.

В некоторых вариантах осуществления кишечнорастворимое покрытие с немедленным высвобождением содержит поли(метакрилат) и основание. В варианте осуществления основание может представлять собой гидроксид металла, например гидроксид натрия или гидроксид калия. В другом варианте осуществления основание может представлять собой карбонат металла, например карбонат натрия или карбонат калия, или гидрокарбонат металла, например гидрокарбонат натрия или гидрокарбонат калия. Другие подходящие покрытия включают поливиниловый спирт, некоторые сорта гидроксипропилметилцеллюлозы и смеси НРМС и полиэтиленгликоля (РЕG). Покрытие может дополнительно содержать пластификатор. Однако покрытие с немедленным высвобождением не является ограничивающим, и при этом также можно применять любое традиционное покрытие, которое не является растворимым при низком значении рН (значении рН менее чем приблизительно 3), но которое будет обеспечивать немедленное высвобождение активного ингредиента при нейтральном или основном значении рН. Кишечно-растворимое покрытие, обеспечивающее немедленное высвобождение, может иметь толщину от приблизительно 20 мкм до приблизительно 100 мкм. Увеличение веса в результате покрытия может представлять собой увеличение веса от приблизительно 0,1 до 100% в пересчете на вес ядра таблетки, или от приблизительно 2 до приблизительно 75%, от приблизительно 2 до приблизительно 50%, от приблизительно 2% до приблизительно 15%, от приблизительно 2% до приблизительно 10%, или от приблизительно 4% до приблизительно 8%.

Покрытие может представлять собой покрытие, обеспечивающее немедленное высвобождение, или в некоторых вариантах осуществления покрытие представляет собой покрытие, обеспечивающее модифицированное высвобождение. Подходящие покрытия включают гипромеллозу или гипромеллозу USP, также известную как гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC). HPMC представляет собой растворимое в воде вспомогательное вещество, которое можно применять в качестве вещества для пленочного покрытия, хотя некоторые сорта HPMC чаще применяют в качестве связующих веществ. PHARMACOAT (ShinEtsu Chemical-Co., Ltd.). PHARMACOAT 603 представляет собой сорт гипромеллозы, характеризующийся типом замещения 2910 и заявленной вязкостью 3 мПа·с, который подходит для применения в качестве пленочного покрытия. Продукцию торговой марки OPADRY используют для различных фармацевтических покрытий, и она включает покрытия, обеспечивающие немедленное высвобождение, которые содержат главным образом HPMC (гидроксипропилметилцеллюлозу или гипромеллозу) или PVA (поливиниловый спирт) и PEG (полиэтиленгликоль). PEG может применяться в качестве пластификатора в покрытиях OPADRY. EUDRAGIT, такие как EUDRAGIT L 100-55, являются другим подходящим классом покрытий. EUDRAGIT представляют собой сополимеры, полученные из сложных эфиров акриловой и метакриловой кислоты с дополнительными функциональными группами в некоторых случаях.

Покрытие может содержать дополнительные вспомогательные вещества, такие как пленкообразующие вещества, печатные краски, буферные вещества, вещества, регулирующие pH, консерванты, красители и ароматизаторы. В некоторых случаях один материал будет содержать любые два или более из любых из вышеуказанных вспомогательных веществ.

Количество тебипенема пивоксила в таблетке без покрытия может составлять 100 мг, и вес таблетки без покрытия может составлять 200 мг. В другом примере количество тебипенема пивоксила в таблетке без покрытия может составлять 500 мг, и вес таблетки без покрытия может составлять 1000 мг. В другом примере вес HBr тебипенема пивоксила в таблетке без покрытия может составлять 348,9 мг, вес тебипенема пивоксила в таблетке без покрытия может составлять 300 мг, и общий вес таблетки без покрытия может составлять 750 мг. Толщина таблетки с дозой 500 мг может составлять от 5,00 до 8,00 мм, или от 6,00 до 7,00 мм, или от 6,50 до 7,00 мм, или от 6,75 до 7,00 мм. Количество покрытия таблетки составляет от 1 до 5 весовых процентов от общего веса таблетки, например, от 2 до 3 весовых процентов от общего веса таблетки.

Варианты осуществления можно комбинировать только при условии, что в результате получают стабильный твердый состав или его ядро. "Комбинация любых из вышеуказанного" включает только комбинации, в результате которых получают стабильную таблетку или ядро таблетки.

Способы лечения.

Настоящее изобретение включает способ лечения бактериальной инфекции у субъекта путем введения лекарственной формы по настоящему изобретению субъекту, имеющему риск развития бактериальной инфекции или страдающему бактериальной инфекцией.

В частности, предусматривается лечение пациентов-людей. Однако лечение субъектов, отличных от людей, таких как сельскохозяйственные животные или домашние животные, находится в пределах объема настоящего изобретения.

В некоторых вариантах осуществления бактериальная инфекция или малочувствительная к антибиотикам или устойчивая к антибиотикам инфекция вызвана грамотрицательной бактерией.

Лекарственную форму с замедленным высвобождением для перорального применения, содержащую тебипенем пивоксил, по настоящему изобретению можно вводить в отдельности, так что тебипенем пивоксил является единственным активным средством, вводимым субъекту, или лекарственную форму можно вводить в комбинации с одним или несколькими дополнительными активными средствами. Комбинированное введение включает одновременное или последовательное введение активных средств.

В варианте осуществления любого из способов по настоящему изобретению микробная инфекция является результатом инфекции, вызываемой патогенной бактерией. Примеры патогенных бактерий включают без ограничения бактерии рода

Aerobacter, Aeromonas, Acinetobacter, Agrobacterium, Bacillus, Bacteroides, Bartonella, Bordetella, Brucella, Burkholderia, Calymmatobacterium, Campylobacter, Citrobacter, Clostridium, Corynebacterium, Enterobacter, Enterococcus, Escherichia, Francisella, Fusobacterium, Haemophilus, Hafnia, Helicobacter, Klebsiella, Legionella, Listeria, Morganella, Moraxella, Porphyromonas, Proteus, Providencia, Pseudomonas, Salmonella, Serratia, Shigella, Staphylococcus, Streptococcus, Treponema, Xanthomonas, Vibrio u Yersinia.

Конкретные примеры таких бактерий включают

Vibrio harveyi, *Vibrio cholerae*, *Vibrio parahemolyticus*, *Vibrio alginolyticus*, *Pseudomonas phosphoreum*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Yersinia enterocolitica*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*, *Haemophilus influenzae*, *Helicobacter pylori*, *Bacillus subtilis*, *Borrelia burgdorferi*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Yersinia pestis*, *Campylobacter jejuni*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Burkholderia cepacia*, *Acinetobacter baumannii*, *Staphylococcus epidermidis* и *Staphylococcus aureus*.

В некоторых вариантах осуществления грамотрицательная бактерия представляет собой *Pseudomonas*, например, *P. aeruginosa*, *Burkholderia* или *Acinetobacter*, например, *A. baumannii*.

В некоторых вариантах осуществления грамотрицательная бактерия представляет собой *Enterobacteriaceae*, например, *Klebsiella pneumoniae*, например, *Escherichia coli*, например, *Enterobacter cloacae*, например, *Serratia marcescens*, например, *Salmonella typhimurium*, например, *Shigella dysenteriae*, например, *Proteus mirabilis*, например, *dtrobacter freundii*, например, *Yersinia pestis*.

В некоторых вариантах осуществления инфекция представляет собой полимикробную инфекцию, например, инфекцию, вызываемую более чем одним организмом. В некоторых вариантах осуществления инфекция вызвана по меньшей мере одним из организмов, перечисленных выше, например, одним или несколькими из *Pseudomonas*, например, *P. aeruginosa*, *Klebsiella*, например, *Klebsiella pneumoniae*, и/или *Acinetobacter*, например, *A. baumannii*.

В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают введение дополнительного активного средства в комбинации с твердой лекарственной формой с модифицированным высвобождением по настоящему изобретению, такого как антибиотик, выбранный из группы, состоящей без ограничения из бета-лактамов, таких как пенициллины, цефалоспорины, карбацефемы, цефамицины, карбапенемы, монобактамы, хинолоны, в том числе фторхинолоны, и аналогичных ингибиторов синтеза ДНК, тетрациклинов, аминогликозидов, макролидов, гликопептидов, хлорамфениколов, глицилциклинов, линкозамидов, липопептидов, липодепептидов, таких как даптомицин, и оксазолидинонов.

В некоторых вариантах осуществления бактериальная инфекция представляет собой инфекцию верхних и нижних дыхательных путей, пневмонию, бактериемию, системную инфекцию, сепсис и септический шок, инфекцию мочевых путей, инфекцию желудочно-кишечного тракта, эндокардит, инфекцию с поражением костей, инфекции с поражением центральной нервной системы, такие как менингит, или инфекцию с поражением кожи или мягкой ткани. Настоящее изобретение включает способ лечения *S. difficile* путем введения лекарственной формы по настоящему изобретению пациенту, нуждающемуся в таком лечении. Настоящее изобретение, в частности, включает способ лечения инфекции мочевых путей с осложнением у пациента. "Инфекция мочевых путей с осложнением" представляет собой клинический синдром, характеризующийся пиурией и подтвержденным наличием микробного патогена в культуре с мочой кровью, который сопровождается местными и системными признаками и симптомами, в том числе жаром (т.е. температурой в ротовой полости или ушной раковине, превышающей 38 градусов Цельсия), ознобом, недомоганием, болью в боку, болью в спине, и/или болью в крестцовом углу или симптомом поколачивания, которые возникают на фоне функционального или анатомического нарушения мочевых путей или на фоне катетеризации. Пациенты с пиелонефритом, несмотря на лежащие в основе нарушения мочевых путей, рассматриваются как подгруппа пациентов с cUTI.

В некоторых вариантах осуществления субъектом является млекопитающее, например, человек или млекопитающее, отличное от человека. В некоторых вариантах осуществления способы включают обработку одной или нескольких клеток, например, клеток в чашке для культивирования.

В одном аспекте настоящее изобретение предусматривает способ лечения инфекции, вызванной грамотрицательной бактерией, у субъекта, при этом способ предусматривает введение указанному субъекту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления инфекция, вызванная грамотрицательной бактерией, вызвана *Pseudomonas aeruginosa*.

В других вариантах осуществления настоящее изобретение включает лечение инфекции, вызванной грамположительными бактериями, такими как *Staphylococcus epidermidis* и *Staphylococcus aureus*.

В некоторых вариантах осуществления субъектом является пациент с травмой или пациент с ожогом, страдающие от ожога или раны на коже.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение предусматривает способ снижения устойчивости бактерий у субъекта, при этом способ предусматривает введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают идентификацию у указан-

ного субъекта, страдающего инфекцией, устойчивости бактерий к противомикробной терапии.

Примеры изготовления таблеток.

Для таблеток, содержащих тебипенем пивоксил, применяли стандартную смесь, изготовленную посредством сухого гранулирования, такого как вальцевание с последующим размолом. Применяли традиционное оборудование и способы смешивания/размола и таблетирования. Традиционное оборудование и способы нанесения пленочного покрытия можно использовать для покрытия ядер таблеток.

Смеси с тебипенем пивоксилом можно получать с помощью различных способов грануляции, в том числе сухой распылением, влажной грануляцией с растворителем, влажной грануляцией с водой и сухой грануляцией с помощью вальцевания; однако сухая грануляция с помощью вальцевания обеспечивает эффективное получение смесей для таблеток, содержащих тебипенем пивоксил, с необходимой насыпной плотностью и свойствами текучести.

Способ изготовления таблеток, содержащих тебипенем пивоксил, оптимизировали посредством оценки физических свойств смеси и таблеток, в том числе посредством измерения насыпной плотности и плотности утряски, анализа текучести, анализа гранулометрического состава и однородности смеси; тестов ядер таблеток и таблеток в отношении веса, толщины, твердости, хрупкости, действенности, распада, растворения и однородности содержимого.

Пример 1. Ядра таблеток с немедленным высвобождением, содержащие тебипенем пивоксил.

Тебипенем пивоксил, кросповидон (PVPP XL-10), моногидрат лактозы и микрокристаллическую целлюлозу (Avicel PH102) взвешивали и помещали в контейнер. Эти ингредиенты затем просеивали на сите с размером отверстий 30 меш.

Просеянные ингредиенты смешивали в течение 10 мин при 20 об/мин с помощью смесительной установки с фиксированным бункером одноплечевого типа.

К полученной в смесителе смеси перемешанных ингредиентов добавляли стеарат магния, смесь дополнительно перемешивали в течение 5 мин при 20 об/мин.

Смесь прессовали в таблетки с помощью круглых пуансонов диаметром 9 мм с применением однопуансонного таблеточного пресса.

Композиции ядер таблеток с немедленным высвобождением с дозой 500 мг и 100 мг перечислены в табл. 1 и 2 соответственно. Профиль растворения таблетки с немедленным высвобождением, содержащей 500 мг тебипенема пивоксила, при pH 5,0 показан на фиг. 1.

Таблица 1

| Компоненты | Функция | Количество (%) | Количество на таблетку с дозой 500 мг (мг) |
|---|----------------------|----------------|--|
| Тебипенем пивоксил (свободное основание) | Активное вещество | 50,0 | 500,0 |
| Кросповидон (PVPP XL-10) | Разрыхлитель | 5,0 | 50,0 |
| Моногидрат лактозы | Разбавитель | 21,5 | 215,0 |
| Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH102) | Связующее вещество | 21,5 | 215,0 |
| Стеарат магния | Смазывающее вещество | 2,0 | 20,0 |
| Всего | | 100,00 | 1000 |

Таблица 2

| Компоненты | Функция | Количество (%) | Количество на таблетку с дозой 100 мг (мг) |
|---|----------------------|----------------|--|
| Тебипенем пивоксил (свободное основание) | Активное вещество | 50,0 | 100,0 |
| Кросповидон (PVPP XL-10) | Разрыхлитель | 5,0 | 10,0 |
| Моногидрат лактозы | Разбавитель | 21,0 | 42,0 |
| Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH102) | Связующее вещество | 21,0 | 42,0 |
| Стеарат магния | Смазывающее вещество | 2,0 | 4,0 |
| SiO ₂ | Наполнитель | 1,0 | 2,0 |
| Всего в ядре согласно таблице | | 100,00 | 200 |
| Пленочное покрытие | (см. ниже) | 7,0 | 14,0 |
| Вес таблетки | | 107,0 | 214,0 |

Пример 2. Состав покрытия, обеспечивающего немедленное высвобождение, и способ его нанесения.

На ядра таблеток с немедленным высвобождением, содержащие тебипенем пивоксил, такие как описанные в табл. 1 и 2, можно наносить покрытие с использованием составов для покрытия, показанных в табл. 3 и 4. Профиль растворения таблетки с немедленным высвобождением с кишечнорастворимым покрытием, содержащей 500 мг тебипенема пивоксила, представлен на фиг. 3. Состав ядра таблетки представлен в примере 1, а состав кишечнорастворимого покрытия представлен в табл. 3. Из полученной лекарственной формы с кишечнорастворимым покрытием может высвобождаться 100% тебипенема пивоксила при pH 6,8 в течение 45 мин, однако при pH 1,2 в течение 45 мин высвобождается менее 5% тебипенема пивоксила. Используются следующие сокращения: GMS (моностеарат глицерина) и ТЕС (триэтилцитрат).

Таблица 3

| Дисперсия Eudragit (a) | Ингредиенты композиции (г) | |
|------------------------|-------------------------------|-----|
| | Eudragit L 100-55 | 225 |
| | Гидроксид натрия (водн.) (4%) | 75 |
| | Вода | 450 |
| | Всего | 750 |

Таблица 4

| Дисперсия Eudragit (b) | Ингредиенты композиции (г) | |
|------------------------|----------------------------|---------|
| | Дисперсия Eudragit (a) | 750 |
| | GMS | 11,25 |
| | ТЕС | 22,5 |
| | Tween 80 | 4,5 |
| | Вода | 245 |
| | Всего | 1033,25 |
| | Содержание сухих веществ | 22,9% |

Дисперсию Eudragit (a) получали следующим образом. Eudragit L100-55 взвешивали и медленно добавляли в воду при перемешивании, обеспечивающем образование вихря. Смесь перемешивали в течение 10 мин для обеспечения полного смачивания полимера. К полученной дисперсии по каплям добавля-

ли водный 4% раствор гидроксида натрия в течение периода, составляющего 5 мин, и полученную смесь дополнительно перемешивали в течение 30 мин.

Дисперсию Eudragit (b) получали следующим образом. Смесь Tween 80, ТЕС и GMS добавляли в воду, нагретую до 80°C, и полученную смесь гомогенизировали в течение 10 мин при скорости 5000 об/мин. К дисперсии при перемешивании добавляли дополнительное количество воды (25% исходного количества). Полученную смесь охлаждали до температуры окружающей среды. Затем полученную дисперсию при перемешивании добавляли к дисперсии Eudragit (a), полученной как описано выше. Через 10 мин перемешивания полученную смесь пропускали через сито с размером отверстий 80 меш.

Полученную дисперсию можно применять для покрытия ядер таблеток с немедленным высвобождением, содержащих тебипенем пивоксил, (увеличение веса 7%) в соответствии с параметрами, перечисленным в табл. 5. Профили растворения ядра таблетки с немедленным высвобождением, содержащего тебипенем пивоксил, без покрытия (состав в примере 1) и таблетки, содержащей тебипенем пивоксил, с кишечнорастворимым покрытием.

Таблица 5

| | |
|---------------------------------|---------------|
| Температура (на входе) | 45-55°C |
| Температура (материал) | 33-35°C |
| Частота вентилятора (на входе) | 900 Гц |
| Частота вентилятора (на выходе) | 1500 Гц |
| Расход | 2-5 г/мин |
| Давление распыления | 2,5 бар |
| Скорость вращения емкости | 7-15 об./мин. |

Пример 3. Композиция ядра таблетки с модифицированным высвобождением, содержащего тебипенем пивоксил.

Ядра таблеток с модифицированным высвобождением, содержащие тебипенем пивоксил, из табл. 6 и 7 изготавливали следующим образом. Сначала половину порции гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC E50 LV) загружали в смеситель, такой как V-образный смеситель или бункерный смеситель, с последующим добавлением тебипенема пивоксила, а затем оставшуюся половину порции гидроксипропилметилцеллюлозы, а затем смешивали материалы.

Стеарат магния можно просеивать для разрушения каких-либо агломератов, как, например, через сито с размером отверстий 20 меш. Просеянный стеарат магния добавляли в смеситель, содержащий смесь тебипенема пивоксила/средства, контролирующего высвобождение, и смешивали в течение нескольких минут. Смесь тебипенема пивоксила/средства, контролирующего высвобождение/стеарата магния выгружали из смесителя.

Материал, выгруженный из смесителя, подвергали вальцеванию с получением вальцованных лент или брикетов. Вальцованный материал затем пропускали через мельницу, такую как вибромельница, ударная мельница или ситовая мельница. Например, можно использовать QUADRO COMIL (Quadro Engineering, Онтарио, Канада), оборудованную ситом с размером отверстий 20 меш. Размолотый материал собирали и затем загружали в смеситель. Добавляли микрокристаллическую целлюлозу (Avicel PH102) и маннит (маннит 200 SD) и смешивали материалы.

Стеарат магния можно просеивать для разрушения каких-либо агломератов, как, например, через сито с размером отверстий 20 меш в смеситель и смешивать несколько минут.

Содержимое смесителя затем выгружали в соответствующим образом маркированный контейнер, вложенный в двойные полиэтиленовые мешки с осушителем между двумя слоями мешков.

Ядра таблеток затем формовали на роторном таблеточном прессе. Ядра таблеток можно покрывать с помощью устройства для нанесения пленочного покрытия.

Композиции ядер таблеток с модифицированным высвобождением с дозой 500 мг (общий вес 1000 мг) и 100 мг (общий вес 200 мг) перечислены соответственно в табл. 6 и 7.

Таблица 6

| Компоненты | Функция | Количество (%) | Количество на таблетку весом 1000 мг (мг) |
|---|--|----------------|---|
| Тебипенем пивоксил | Активное вещество | 50,0 | 500,0 |
| HPMC E50 LV | Средство, Контролирующее высвобождение | 20,0 | 200,0 |
| Маннит 200 SD | Разбавитель | 14,0 | 140,0 |
| Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH102) | Связующее вещество | 14,0 | 140,0 |
| Стеарат магния | Смазывающее вещество | 2,0 | 20,0 |
| Всего | | 100,00 | 1000 |

Таблица 7

| Компоненты | Функция | Количество (%) | Количество на таблетку весом 200 мг (мг) |
|---|--|----------------|--|
| Тебипенем пивоксил (свободное основание) | Активное вещество | 50,0 | 100,0 |
| HPMC E50 LV | Средство, контролирующее высвобождение | 20,0 | 40,0 |
| Маннит 200 SD | Разбавитель | 14,0 | 28,0 |
| Компоненты | Функция | Количество (%) | Количество на таблетку весом 200 мг (мг) |
| Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH102) | Связующее вещество | 14,0 | 28,0 |
| Стеарат магния | Смазывающее вещество | 1,0 | 2,0 |
| SiO ₂ | Наполнитель | 1,0 | 2,0 |
| Всего | | 100,00 | 200 |

Таблетку получали прямым прессованием. Размер инструмента составлял 18,9 на 11,0 мм. Толщина таблетки составляла от 6,83 до 6,90 мм.

Пример 4. Растворение.

Параметры способа растворения перечислены в табл. 8.

Таблица 8

| | |
|--|--|
| Лекарственный препарат/состав | тебипенем пивоксил |
| | Таблетка: общий вес ядра 1000 мг API: 500 мг |
| Среда для растворения | Ацетатный буфер, pH 5,0 |
| Количество среды | 900 мл |
| Замещаемый объем | 5 мл |
| Скорость вращения лопастной мешалки | 50 об./мин. (3-4 ч, 200 об./мин.) |
| Моменты времени отбора образцов | 0,5, 1, 2, 3 и 4 ч. |
| Разбавитель для стандарта | Буферный раствор, pH 5,0 |
| Концентрация стандарта | 100 мкг/мл |
| Диапазон концентраций образца | 11,11 – 111,11 мкг/мл (10% - 100% высвобождения лекарственного средства) |
| Колонка | Welch Ultisil, XB-C18, 250 мм x 4,6 мм, 5 мкм; № партии 2101.102; № изделия 00210-31043; серийный № 211603926 |
| Подвижная фаза | 50 мМ ацетата аммония/ацетонитрил/триэтиламин (58:40:2, об./об./об.), pH 3,5 (регулируется фосфорной кислотой) |
| Расход, мл/мин. | 0,8 |
| Длина волны УФ-излучения, нм | 330 |
| Объем впрыска, мкл | 10 |
| Температура колонки, °С | 25 |
| Температура автоматического пробоотборника, °С | к. т. |
| Время прогона, мин. | 7 |

Пример 5. Фармакокинетические параметры тебипенема пивоксила, имитированные по отношению к человеку, для лекарственной формы с немедленным высвобождением.

Фармакокинетические параметры, показанные в табл. 9 и 10, получали из имитационного исследования вводимой пероральным путем (РО) дозы для человека, составляющей 500 мг, в составе таблетки с немедленным высвобождением. Состав ядра этой таблетки представлен в примере 1. Имитацией предполагалось, что растворение таблетки, содержащей тебипенем пивоксил, *in vivo* аналогично измеренному растворению *in vitro*.

Имитированный фармакокинетический профиль вводимой пероральным путем (РО) дозы для человека, составляющей 500 мг тебипенема пивоксила, в составе таблетки показан на фиг. 4. Имитация показывает концентрацию тебипенема (в свободной форме) в плазме крови для венозного оттока, т.е. концентрацию тебипенема в плазме крови для венозного компартмента или системного кровотока.

Таблица 9

| Время (часы) | Количество растворенного (%) |
|--------------|------------------------------|
| 0,08 | 86,4 |
| 0,17 | 98,7 |
| 0,25 | 98,5 |
| 0,33 | 98,9 |
| 0,50 | 98,6 |
| 0,75 | 97,7 |

Таблица 10

| C _{max} (мкг/мл) | AUC ₀₋₁₂ (мкг·ч./мл) | AUC _{0-inf} (мкг·ч./мл) | C ₆ (мкг/мл) | C ₁₂ (мкг/мл) |
|------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| 12,54 | 22,20 | 22,58 | 0,087 | 0,031 |

Пример 6. Таблетки с немедленным высвобождением, содержащие НВг тебипенема пивоксила.

Таблетки с немедленным высвобождением, содержащие НВг тебипенема пивоксила, изготавливали с помощью способа, изложенного в примере 1. Свободное основание тебипенема пивоксила заменяли на НВг-соль. Учитывая большой вес соли тебипенема пивоксила, использовали меньшее количество лактозы и Avicel PH102. Композиция таблеток с немедленным высвобождением, содержащих НВг тебипенема пивоксила, без покрытия приведена в табл. 11А и 11В. Было обнаружено, что ядро таблетки весом 750 мг (общий вес), раскрытое в табл. 11В, обеспечивает высвобождение 95,0% тебипенема пивоксила в течение 5 мин и примерно 95,2% тебипенема пивоксила в течение 15 мин при измерении с помощью способа с применением лопастной мешалки согласно USP при 50 об/мин в 900 мл 50 мМ ацетатного буфера, рН 5,0 при 37°C. Профиль растворения представлен на фиг. 7. Ядро таблетки, указанное в табл. 11В, содержит 300 мг тебипенема пивоксила.

Таблица 11А

| Компоненты | Функция | Количество (%) | Количество на таблетку с дозой 100 мг (мг) |
|---|----------------------|----------------|--|
| НВг тебипенема пивоксила | Активное вещество | 58,2 | 116,3 |
| Кросповидон (PVPP XL-10) | Разрыхлитель | 5,0 | 10,0 |
| Моногидрат лактозы | Разбавитель | 16,9 | 33,8 |
| Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH102) | Связующее вещество | 17,0 | 42,0 |
| Стеарат магния | Смазывающее вещество | 2,0 | 4,0 |
| SiO ₂ | Наполнитель | 1,0 | 2,0 |
| Компоненты | Функция | Количество (%) | Количество на таблетку с дозой 100 мг (мг) |
| Всего в ядре согласно таблице | | 100,00 | 200 |

Таблица 11В

| Компоненты | Функция | Количество (%) | Количество на таблетку с дозой 300 мг (общий вес 750) |
|---|----------------------|---------------------------------|---|
| НВг тебипенема пивоксила | Активное вещество | 46,5 (40%, свободное основание) | 348,9 |
| PVPP XL-10 (кросповидон) | Разрыхлитель | 5,0 | 37,5 |
| Маннит 200 SD | Разбавитель | 23,2 | 174,3 |
| Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH102) | Связующее вещество | 23,2 | 174,3 |
| Стеарат магния | Смазывающее вещество | 1,0 | 7,5 |
| SiO ₂ | Наполнитель | 1,0 | 7,5 |
| Всего | | 100,0 | 750,0 |

Пример 7. Таблетки с модифицированным высвобождением, содержащие НВг тебипенема пивоксила.

Таблетки с модифицированным высвобождением, содержащие НВг тебипенема пивоксила, изготавливали с помощью способа, изложенного в примере 2. Свободное основание тебипенема пивоксила заменяли на НВг-соль. Учитывая большой вес соли тебипенема пивоксила, использовали меньшее количество лактозы и Avicel PH102. Композиция примеров таблеток с модифицированным высвобождением, содержащих НВг тебипенема пивоксила, без покрытия приведена в табл. 12А и 12В. Профиль растворения таблетки с модифицированным высвобождением, содержащей тебипенем пивоксил, без покрытия, указанной в табл. 12А, при pH 5,0 и pH 6,8 сравнивается с профилем растворения в случае со свободным основанием на фиг. 5 и фиг. 6. НВг-соль характеризовалась несколько более медленным высвобождением, чем свободное основание при pH 5,0, и несколько более быстрым высвобождением, чем свободное основание при pH 6,8.

Таблица 12А

| Компоненты | Функция | Количество (%) | Количество на таблетку весом 200 мг (мг) |
|---|--|----------------|--|
| НВг тебипенема пивоксила | Активное вещество | 58,2 | 116,3 |
| НРМС К4М | Средство, контролирующее высвобождение | 20,0 | 40,0 |
| Маннит 200 SD | Разбавитель | 14,0 | 19,9 |
| Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH102) | Связующее вещество | 14,0 | 19,8 |
| Стеарат магния | Смазывающее вещество | 1,0 | 2,0 |
| SiO ₂ | Наполнитель | 1,0 | 2,0 |
| Всего | | 100,00 | 200,00 |

Таблица 12В

| Компоненты | Функция | Количество (%) | Количество на таблетку с дозой 300 мг (общий вес 750) |
|---|--|---------------------------------|---|
| НВг тебипенема пивоксила | Активное вещество | 46,5 (40%, свободное основание) | 348,9 |
| НРМС ЕЗ | Средство, контролирующее высвобождение | 35,0 | 262,5 |
| Маннит 200 SD | Разбавитель | 8,2 | 61,8 |
| Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH102) | Связующее вещество | 8,2 | 61,8 |
| Стеарат магния | Смазывающее вещество | 1,0 | 7,5 |
| SiO ₂ | Наполнитель | 1,0 | 7,5 |
| Всего | | 100,00 | 750,0 |

Было обнаружено, что ядро таблетки весом 750 мг, раскрытое в табл. 12В, обеспечивает высвобождение 21,9% тебипенема пивоксила в течение 30 мин, 40,9% тебипенема пивоксила в течение 1 ч, 70,7% тебипенема пивоксила в течение 2 ч, 88,7% тебипенема пивоксила в течение 3 ч и 100% тебипенема пивоксила в течение 4 ч при измерении с помощью способа с применением лопастной мешалки согласно USP при 50 об/мин в 900 мл 50 мМ ацетатного буфера, рН 5,0 при 37°C. Профиль растворения представлен на фиг. 8.

Пример 8. Состав с быстрым модифицированным высвобождением, содержащий НВг тебипенема пивоксила.

Таблетки с быстрым модифицированным высвобождением, содержащие НВг тебипенема пивоксила, изготавливали с помощью способа, изложенного в примере 2. Этот состав обеспечивал высвобождение NLT 85% тебипенема пивоксила из ядра лекарственной формы в течение 2 ч при измерении с помощью способа с применением лопастной мешалки согласно USP при 50 об/мин в 900 мл 50 мМ ацетатного буфера, рН 5,0 при 37°C. Свободное основание тебипенема пивоксила заменяли на НВг-соль. Композиция примеров таблеток с модифицированным высвобождением, содержащих НВг тебипенема пивоксила, без покрытия приведена в табл. 13. Было обнаружено, что ядро таблетки весом 750 мг, раскрытое в табл. 13, обеспечивает высвобождение 37,5% тебипенема пивоксила в течение 30 мин, 69,8% тебипенема пивоксила в течение 1 ч, 99,9% тебипенема пивоксила в течение 2 ч и 100,0% тебипенема пивоксила в течение 3 ч при измерении с помощью способа с применением лопастной мешалки согласно USP при 50 об/мин в 900 мл 50 мМ ацетатного буфера, рН 5,0 при 37°C. Профиль растворения таблеток с быстрым модифицированным высвобождением, содержащих НВг тебипенема пивоксила, представлен на фиг. 9.

Таблица 13

| Компоненты | Функция | Количество (%) | Количество на таблетку с дозой 300 мг (общий вес 750) |
|---|--|---------------------------------|---|
| НВг тебипенема пивоксила | Активное вещество | 46,5 (40%, свободное основание) | 348,9 |
| Компоненты | Функция | Количество (%) | Количество на таблетку с дозой 300 мг (общий вес 750) |
| PVP K12 | Средство, контролирующее высвобождение | 30,0 | 225,0 |
| Маннит 200 SD | Разбавитель | 10,7 | 80,5 |
| Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH102) | Связующее вещество | 10,7 | 80,6 |
| Стеарат магния | Смазывающее вещество | 1,0 | 7,5 |
| SiO ₂ | Наполнитель | 1,0 | 7,5 |
| Всего | | 100,00 | 750,0 |

Пример 9. PK-параметры для перорального введения обезьянам.

Таблетки с немедленным высвобождением, содержащие 100 мг свободного основания тебипенема пивоксила (IR, свободное основание) и НВг тебипенема пивоксила (IR, НВг), из примеров 1 и 6 и таблетку с модифицированным высвобождением, содержащую 100 мг НВг тебипенема пивоксила, из примера 7 (MR, НВг) вводили пероральным путем макакам-крабоедам (N=4 животных/тестируемая лекарственная форма). Каждому животному обеспечивали однонедельный период вымывания перед введением следующей дозы, и каждое выполняло функцию собственного контроля. Образцы крови собирали в пробирки с K2EDTA перед обработкой в плазму крови. Образцы получали через 15 мин, 30 мин, 1 ч, 2 ч, 4 ч, 6 ч, 8 ч, 10 ч, 12 ч, 16 ч и 24 ч после введения. Образцы плазмы крови анализировали в отношении наличия пролекарства, тебипенема пивоксила, и тебипенема посредством способа тандемной LC-MS. Некомпарментный анализ, используемый для получения фармакокинетических параметров на основании сводных профилей зависимости концентрации от времени, проводили для каждого уровня дозы с применением Phoenix Winnolin v. 6.4. Концентрацию тебипенема в плазме крови в каждый момент времени определяли с помощью HPLC. PK-параметры для лекарственных форм с немедленным высвобождением и замедленным высвобождением перечислены в табл. 14.

Максимальные значения концентрации тебипенема наблюдали через примерно 1,5-2 ч в группах с немедленным высвобождением свободного основания и НВг. C_{max} была понижена в случае с составом с модифицированным высвобождением по сравнению с составом с немедленным высвобождением (свободное основание и НВг), но AUC_{all} была относительно постоянной среди составов. AUCW нельзя было рассчитать из-за изменчивости профиля конечного выведения. Используя полученные ранее данные по IV (13,06 мкг·ч/мл для дозы 10 мг/кг) было определено, что биодоступность тебипенема варьирует в диапазоне 39-50%. Среднее время удержания было увеличенным в случае состава с замедленным высвобождением.

Таблица 14

| Лекарственная форма | MRT _{last} (ч.) | | T _{max} (ч.) | | C _{max} (мкг/мл) | | C _{12 ч.} (мкг/мл) | | AUC (ч*мкг/мл) | |
|-------------------------|--------------------------|------|-----------------------|-----|---------------------------|-----|-----------------------------|-----|----------------|-----|
| | Среднее | SD | Среднее | SD | Среднее | SD | Среднее | SD | Среднее | SD |
| IR, свободное основание | 1,89 | 1,0 | 1,63 | 1,6 | 12,2 | 9,2 | 0,0393 | н/о | 17,5 | 5,4 |
| IR, НВг | 1,55 | 0,82 | 1,0 | 0,0 | 13,6 | 9,2 | 0,0178 | н/о | 19,1 | 6,2 |
| MR, НВг (4 ч.) | 2,86 | 1,3 | 2,25 | 1,3 | 6,04 | 4 | | | 14,4 | 5,5 |

Идея настоящего изобретения была описана на основании иллюстративных принципов и вариантов осуществления, но специалисты в данной области техники признают, что в отношении описанного могут быть выполнены изменения и замена на эквиваленты без отклонения от объема и сущности настоящего изобретения, определенного следующей формулой изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Твердая лекарственная форма для перорального применения, содержащая ядро лекарственной формы, где ядро лекарственной формы содержит:

НВг тебипенема пивоксила и вспомогательные вещества,

где отношение вес к весу тебипенема пивоксила в форме свободного основания тебипенема пивоксила и вспомогательных веществ в ядре составляет от 30:60 до 60:30,

и вспомогательные вещества включают связующее вещество и смазывающее вещество.

2. Твердая лекарственная форма по п.1, где вспомогательные вещества дополнительно включают разбавитель.

3. Лекарственная форма по п.2, где разбавитель представляет собой крахмал, сахарозу, моногидрат лактозы, маннит, сорбит или любую комбинацию любых двух или более из вышеуказанного.

4. Лекарственная форма по п.1, где лекарственная форма представляет собой лекарственную форму с немедленным высвобождением и обеспечивает высвобождение более чем 85% НВг тебипенема пивоксила в течение 15 мин при измерении с помощью способа с применением лопастной мешалки согласно USP при 50 об/мин в 900 мл 50 мМ ацетатного буфера, pH 5,0 при 37°C.

5. Лекарственная форма по п.4, где вспомогательные вещества дополнительно включают разрыхлитель.

6. Лекарственная форма по п.5, где разрыхлитель представляет собой кроскармелозу натрия, кросповидон, крахмалгликолят натрия или любую комбинацию любых двух или более из вышеуказанного.

7. Лекарственная форма по любому из пп.1-6, где связующее вещество представляет собой микрокристаллическую целлюлозу, силикатированную микрокристаллическую целлюлозу, этилцеллюлозу, лактозу или любую комбинацию любых двух или более из вышеуказанного.

8. Лекарственная форма по любому из пп.1-6, где смазывающее вещество представляет собой сложный эфир жирной кислоты, стеариновую кислоту, стеарат магния, глицерилбегенат, стеарат кальция, стеарилфумарат натрия, лаурилсульфат натрия, лаурилсульфат магния, бензоат натрия, тальк, гидрогенизированное масло, карнаубский воск или любую комбинацию любых двух или более из вышеуказанного.

9. Лекарственная форма по любому из пп.2-7, где лекарственная форма дополнительно содержит покрытие.

10. Лекарственная форма по п.5, где ядро лекарственной формы содержит от 30% до 60% (% вес./вес.) НВг тебипенема пивоксила, от 1% до 10% кросповидона, от 15% до 25% моногидрата лактозы или маннита, от 15% до 25% микрокристаллической целлюлозы и от 0,1% до 5% стеарата магния.

11. Лекарственная форма по п.7 или 10, где разрыхлитель представляет собой кросповидон, а отношение вес к весу тебипенема пивоксила и кросповидона составляет от 20:1 до 5:1.

12. Лекарственная форма по любому из пп.1-11, где ядро лекарственной формы содержит 100, 300, 500, 600, 900 или 1000 мг тебипенема пивоксила.

13. Ядро лекарственной формы, по любому из пп.1-11, где ядро лекарственной формы представляет собой ядро таблетки.

14. Ядро таблетки по п.13, где на ядро таблетки нанесено покрытие с образованием таблетки с покрытием, и при этом таблетка с покрытием имеет толщину от 6,00 до 7,00 мм или покрытие составляет от 2% до 5% (вес./вес.) от общего веса таблетки с покрытием.

15. Применение лекарственной формы для перорального применения по любому из пп.1-13 для лечения бактериальной инфекции у пациента.

16. Применение по п.15, где бактериальная инфекция представляет собой инфекцию мочевых путей, инфекцию мочевых путей с осложнением, пиелонефрит или инфекцию желудочно-кишечного тракта.

17. Ядро таблетки, содержащей НВг тебипенема пивоксила, содержащее НВг тебипенема пивоксила и вспомогательные вещества, где ядро таблетки содержит по меньшей мере 55% (вес./вес.) тебипенема пивоксила.

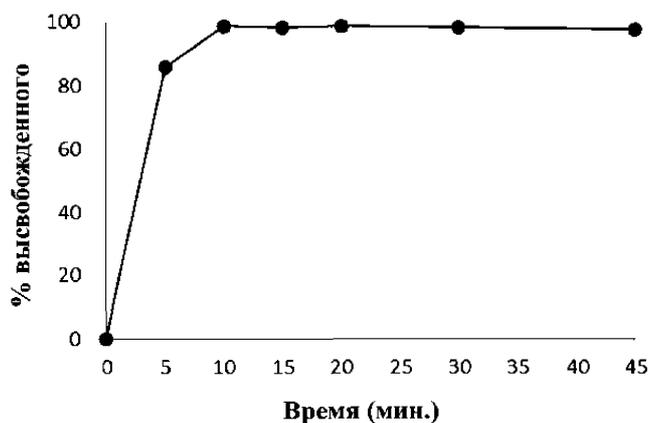
18. Ядро таблетки, содержащей НВг тебипенема пивоксила, содержащее НВг тебипенема пивоксила и вспомогательные вещества, где ядро таблетки содержит по меньшей мере 60% (вес./вес.) тебипенема пивоксила.

19. Ядро таблетки, содержащей НВг тебипенема пивоксила, содержащее НВг тебипенема пивоксила и вспомогательные вещества, где ядро таблетки содержит по меньшей мере 65% (вес./вес.) тебипенема пивоксила.

20. Ядро таблетки, содержащей НВг тебипенема пивоксила по любому из пп.17-19, содержащее связующее вещество и разрыхлитель.

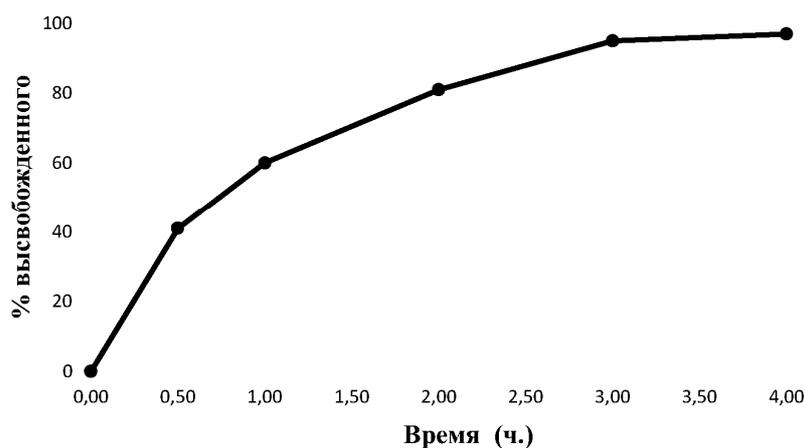
21. Ядро таблетки НВг тебипенема пивоксила по п.20, где разрыхлитель включает кросповидон.
22. Ядро таблетки НВг тебипенема пивоксила по любому из пп.17-20, где связующее вещество представляет собой микрокристаллическую целлюлозу, силикатированную микрокристаллическую целлюлозу, этилцеллюлозу, лактозу или любую комбинацию любых двух или более из вышеуказанного;
- разрыхлитель представляет собой кроскармеллозу натрия, кросповидон, крахмалгликолят натрия или любую комбинацию любых двух или более из вышеуказанного.
23. Ядро таблетки НВг тебипенема пивоксила по п.22, где ядро таблетки дополнительно содержит смазывающее вещество.
24. Ядро таблетки НВг тебипенема пивоксила по п.23, где смазывающее вещество включает стеарат магния.
25. Ядро таблетки НВг тебипенема пивоксила по любому из пп.17-24 для лечения бактериальной инфекции.
26. Ядро таблетки НВг тебипенема пивоксила по п.25, где бактериальная инфекция представляет собой инфекцию мочевых путей, инфекцию мочевых путей с осложнением, пиелонефрит или инфекцию желудочно-кишечного тракта.
27. Ядро таблетки НВг тебипенема пивоксила по п.22, где ядро таблетки содержит 300 мг тебипенема пивоксила.

Растворение при pH 5,0

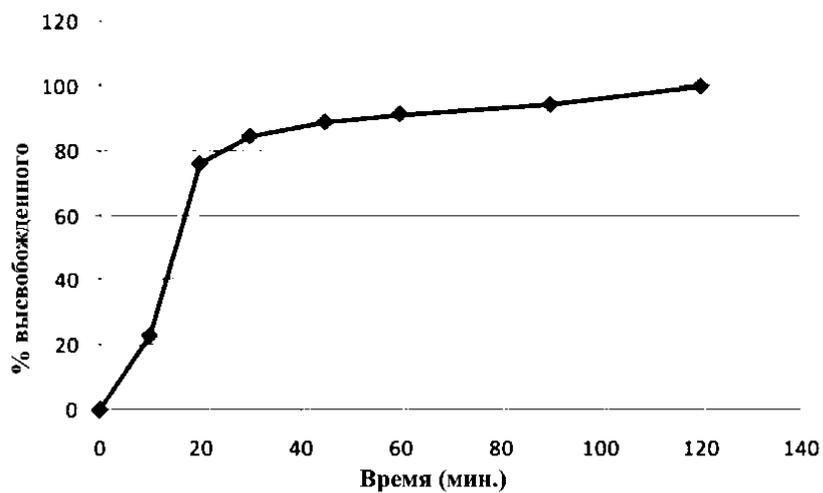


Фиг. 1

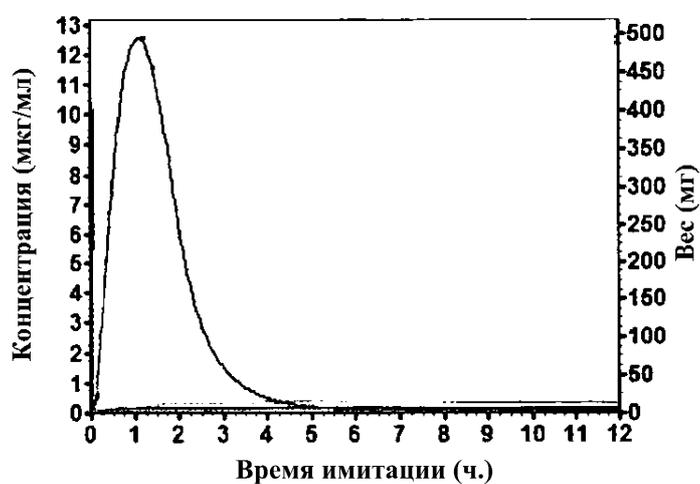
Растворение при pH 5,0



Фиг. 2

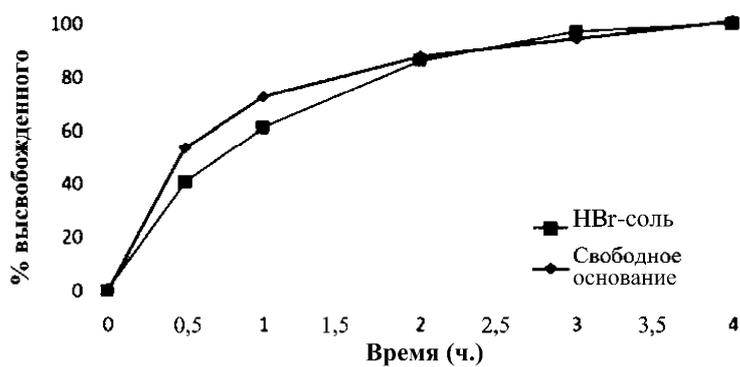


Фиг. 3



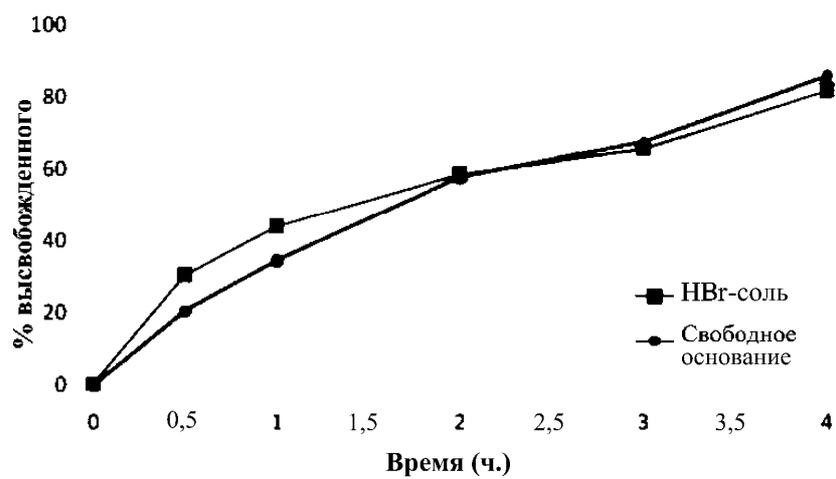
Фиг. 4

Растворение при pH 5,0

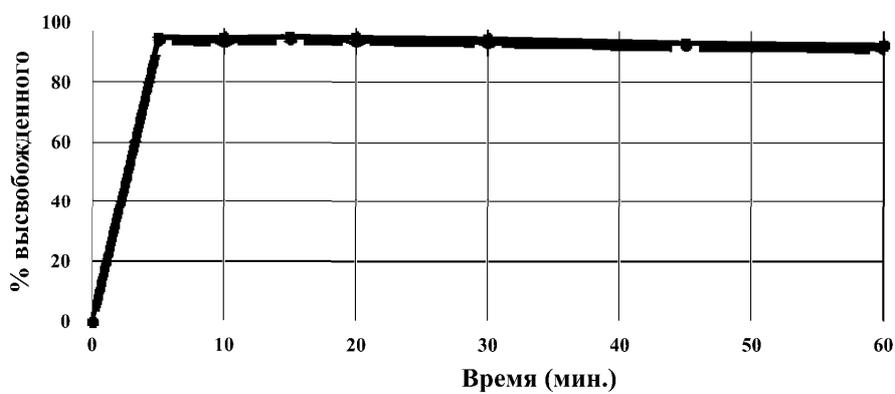


Фиг. 5

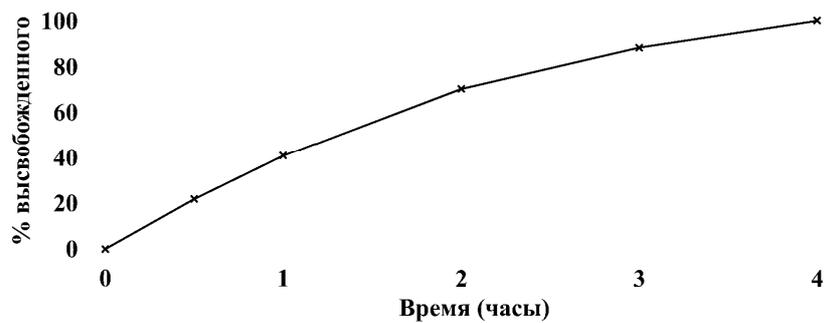
Растворение при pH 6,8



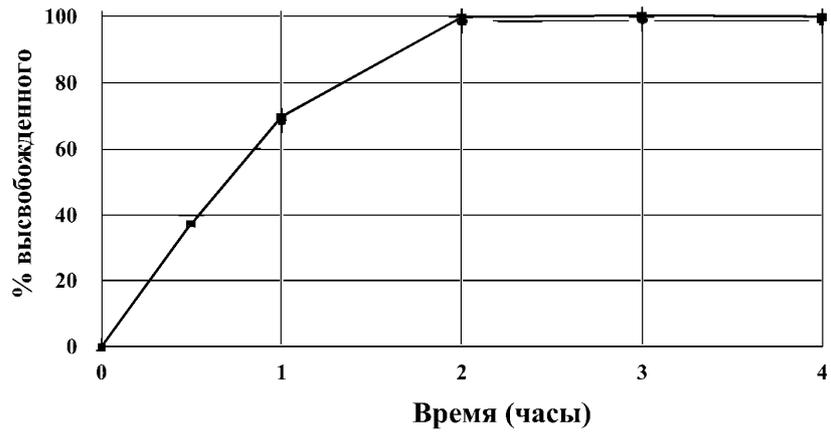
Фиг. 6



Фиг. 7



Фиг. 8



Фиг. 9

