

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **045511**

(13) **B1**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

**(45)** Дата публикации и выдачи патента  
**2023.11.29**

**(21)** Номер заявки  
**202192246**

**(22)** Дата подачи заявки  
**2020.02.14**

**(51)** Int. Cl. *A61K 9/20* (2006.01)  
*A61K 31/675* (2006.01)  
*A61K 47/18* (2017.01)  
*A61K 9/48* (2006.01)  
*A61P 31/04* (2006.01)

---

**(54) СОСТАВ С АФАБИЦИНОМ, СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ**

---

**(31)** 19157255.1

**(32)** 2019.02.14

**(33)** EP

**(43)** 2021.11.18

**(86)** PCT/EP2020/053882

**(87)** WO 2020/165407 2020.08.20

**(71)(73)** Заявитель и патентовладелец:  
**ДЕБИОФАРМ ИНТЕРНЭШНЛ С.А.  
(CH)**

**(72)** Изобретатель:  
**Декретт Мари, Колэн Од Анн-Лор  
(FR), Шабо Себастьян (CH)**

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

**(56)** WO-A1-2013190384

RAUTIO JARKKO ET AL: "Prodrugs - Recent approvals and a glimpse of the pipeline", EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 109, 4 August 2017 (2017-08-04), pages 146-161, XP085229065, ISSN: 0928-0987, DOI: 10.1016/J.EJPS.2017.08.002 Item 3.1.; page 155

MARKUS LAKEMEYER ET AL: "Thinking Outside the Box-Novel Antibacterials To Tackle the Resistance Crisis", ANGEWANDTE CHEMIE, INTERNATIONAL EDITION, 11 October 2018 (2018-10-11), XP055516777, DE ISSN: 1433-7851, DOI: 10.1002/anie.201804971 Item 5.9.1; page 26

MENETREY A ET AL: "Mass Balance, Pharmacokinetics and Metabolism of the Antimicrobial Afabicin Following Intravenous and Oral Administration in Humans", CLINICAL THERAPEUTICS, vol. 39, no. 8, 1 August 2017 (2017-08-01), XP085081791, ISSN: 0149-2918, DOI: 10.1016/J.CLINTHERA.2017.05.200 the whole document

**(57)** Настоящее изобретение предоставляет твердые фармацевтические композиции, содержащие афабицин, проявляющие превосходные характеристики растворения. Этот положительный эффект достигается за счет присутствия соединения гистидина при изготовлении композиций. Настоящее изобретение также относится к способам изготовления таких композиций и их применению.

**B1**

**045511**

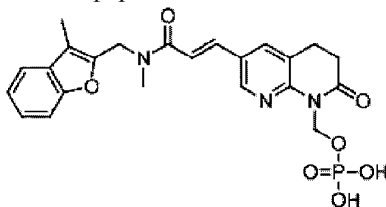
**045511 B1**

### Область техники

Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим афабицин, и особенно к составам афабицина, содержащим гистидиновое соединение. Настоящее изобретение также относится к способам получения таких составов, а также к их применению, в частности, для лечения бактериальных инфекций.

### Уровень техники

Афабицин описан в форме свободной кислоты или в различных солевых формах в WO 2013/190384 А в качестве пролекарства активного агента, известного из примера 99 в WO 03/088897 А. Афабицин имеет следующую структуру (изображен в форме свободной кислоты):



Чтобы афабицин был пригоден для перорального введения, он должен находиться в составе, который способен распадаться при pH желудочного сока и который способен высвобождать лекарство. В WO 2013/190384 А описаны способы получения афабицина, а также составы, содержащие его. В настоящем документе описаны различные вещества в качестве эксципиентов, подходящих для получения лекарственной формы афабицина.

Однако при попытке разработать состав с афабицином на основе обычно используемых эксципиентов наблюдались неполная распадаемость фармацевтической формы и плохое растворение афабицина.

Цель изобретения.

Целью настоящего изобретения является предоставление распадающихся фармацевтических композиций, содержащих афабицин, предпочтительно афабицин оламин (т.е. бис-2-этаноламмониевая соль афабицина, которую иногда также называют бис-этаноламиновой солью афабицина), которые проявляют превосходные характеристики растворения. Другой целью настоящего изобретения является предоставление таких композиций, которые дополнительно демонстрируют удовлетворительную стабильность растворения. Другой целью настоящего изобретения является предоставление таких композиций, которые дополнительно демонстрируют удовлетворительную химическую стабильность. Еще одной целью настоящего изобретения является предоставление таких композиций, которые демонстрируют удовлетворительную биодоступность при пероральном введении и терапевтическую эффективность. Еще одной целью настоящего изобретения является предоставление таких композиций, которые легко получать при невысокой стоимости.

### Краткое описание изобретения

Вышеуказанные цели достигаются с помощью фармацевтических композиций, содержащих афабицин, как они раскрыты в настоящем описании и как они указаны в прилагаемой формуле изобретения. В частности, предоставлены следующие фармацевтические композиции:

1. Твердая фармацевтическая композиция в форме стандартной дозы, содержащая афабицин или его фармацевтически приемлемую соль и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов, отличающаяся тем, что композиция содержит соединение гистидина.

2. Твердая фармацевтическая композиция по п.1, которая содержит афабицин или его фармацевтически приемлемую соль в количестве от 20 до 480 мг.

3. Твердая фармацевтическая композиция по п.1 или 2, содержащая гистидин.

4. Твердая фармацевтическая композиция по любому из пп.1-3, которая находится в форме таблетки, причем таблетка предпочтительно содержит внутреннюю фазу и внешнюю фазу, причем афабицин или его фармацевтически приемлемая соль предпочтительно содержится только во внутренней фазе.

5. Твердая фармацевтическая композиция по п.4, содержащая соединение гистидина только во внутренней фазе.

6. Твердая фармацевтическая композиция по любому из пп.1-5, которая содержит связующее вещество, выбранное из группы, состоящей из повидона, коповидона, поллоксамера, полиэтиленгликоля, алюмосиликата магния, желатина, гуммиарабика, декстрина, декстратов, декстрозы, полидекстрозы, гуаровой камеди, гидрогенизированного растительного масла, жидкой глюкозы, воска, мальтозы, сахарозы, лактозы, воска и их смесей.

7. Твердая фармацевтическая композиция по любому из пп.1-6, которая содержит разбавитель, выбранный из группы, состоящей из маннита, изомальта, лактозы, фосфата кальция, карбоната кальция, сульфата кальция, сахарозы, фруктозы, мальтозы, ксилита, мальтита, лактита, трегалозы, силиката алюминия, циклодекстрина, декстрозы, полидекстрозы, глюкозы, декстрина, декстратов, карбоната магния и их смесей.

8. Твердая фармацевтическая композиция по любому из пп.1-7, которая содержит поверхностно-активное вещество, выбранное из группы, состоящей из лаурилсульфата натрия, поллоксамеров, докузата

натрия, дезоксихолата натрия, сложных эфиров сорбитана, сложных эфиров сахарозы и жирной кислоты, тилоксапола, лецитина и полисорбата, и их смесей.

9. Твердая фармацевтическая композиция по любому из пп.1-8, которая содержит разрыхлитель, выбранный из группы, состоящей из кросповидона, алюмосиликата магния, коллоидного диоксида кремния, гуаровой камеди и их смесей.

10. Твердая фармацевтическая композиция по любому из пп.1-3 и 6-9, которая находится в форме капсулы, содержащей афабицин или его фармацевтически приемлемую соль и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов в форме порошка или гранулята.

В дополнение к вышесказанному, настоящее изобретение также предоставляет способы получения фармацевтических композиций по настоящему изобретению. Такие способы по настоящему изобретению раскрыты ниже. Эти способы включают, в частности, следующие способы:

11. Способ изготовления твердой композиции по любому из пп.1-9, который включает следующие стадии в указанном порядке:

- (i) сухое смешивание некоторых или всех компонентов композиции;
- (ii) гранулирование полученной смеси с получением гранулята;
- (iii) добавление любых оставшихся компонентов композиции к грануляту;
- (iv) прессование полученной смеси с получением прессованной таблетки; и
- (v) необязательно нанесение покрытия на полученную прессованную таблетку.

12. Способ по п.11, в котором стадию гранулирования проводят посредством влажного гранулирования или сухого гранулирования.

13. Способ по п.11 или 12, в котором часть разбавителя, если он присутствует, и/или часть разрыхлителя, если он присутствует, и часть или все вещество, способствующее скольжению, и смазывающее вещество, если они присутствуют, примешивают к грануляту со стадии (ii).

Наконец, настоящее изобретение предоставляет применение фармацевтических композиций согласно настоящему изобретению. Эти применения также описаны ниже. Они включают, в частности, следующие применения:

14. Твердая фармацевтическая композиция по любому из пп.1-10 для применения в способе лечения бактериальных инфекций у млекопитающего.

15. Твердая фармацевтическая композиция для применения по п.14, где млекопитающее представляет собой человека.

16. Твердая фармацевтическая композиция для применения по п.14 или 15, где бактериальная инфекция вызвана, в частности, бактериями вида *S. aureus*, такими инфекциями являются, например, острая бактериальная инфекция кожи и кожных структур (ABSSSI) или бактериальные инфекции, связанные с синдромом диабетической стопы.

Настоящее изобретение также имеет отношение к способам лечения бактериальных инфекций у млекопитающих, нуждающихся в этом, с применением твердых фармацевтических композиций по настоящему изобретению, например, как указано в любом из пп.1-10 выше. Оно особенно имеет отношение к таким способам, в которых млекопитающее представляет собой человека. В предпочтительных вариантах осуществления этих способов лечения по настоящему изобретению бактериальная инфекция вызвана видами бактерий, выбранными из *S. aureus*, включая устойчивые к метициллину *S. aureus*.

#### Описание фигур

Фиг. 1: профиль растворения *in vitro* примеров с 1 по 8 после получения (T0).

Фиг. 2: профиль растворения *in vitro* сравнительных примеров с 1 по 11 после получения (T0).

Фиг. 3: профиль растворения *in vitro* примеров с 1 по 8 после ускоренных условий хранения (15 дней при 40°C/ОВ 75% в открытой бутылке).

Фиг. 4: профиль растворения *in vitro* сравнительных примеров 1, 2, 4, 5, 7, 8, 9 и 10 после ускоренных условий хранения (15 дней при 40°C/ОВ 75% в открытой бутылке).

#### Подробное описание изобретения

Определения.

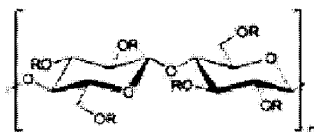
Глаголы "содержать" и "включать" представляют открытый список, который допускает дополнительное присутствие дополнительных компонентов, не включенных в указанный список. Напротив, глагол "состоит из" представляет закрытый список, который не допускает дополнительного присутствия других неупомянутых компонентов. Везде, где в настоящей заявке используются глаголы "содержать" и "включать", это означает включение опции "состоит из" в качестве предпочтительного варианта осуществления.

Если контекст не диктует иное, термин "а" или "an" характеризует вещество или компонент, но без ограничения его числа/количества. Например, ссылку на "связующее вещество" следует понимать как ссылку на одно связующее вещество или, альтернативно, на комбинацию двух или более связующих веществ.

Термин "соединение гистидина" используется для характеристики самого гистидина, а также его фармацевтически приемлемых солей. Гистидин или его фармацевтически приемлемая соль могут использоваться в качестве гистидинового соединения в рацемической форме, как L-энантиомер, D-

энантиомер или любая их смесь. Предпочтительно использовать L-энантиомер. Любую ссылку на соединение гистидина также следует понимать как ссылку на сам гистидин (один), который является наиболее предпочтительным вариантом соединения гистидина.

Термин "целлюлозное вещество" характеризует вещество, которое представляет собой вещество, содержащее не менее 10 последовательных повторяющихся звеньев следующей общей структуры:



где  $n$  равно 10 или более, и каждый  $R$  независимо представляет собой водород или заместитель. В частности, каждый  $R$  в повторяющемся звене независимо выбран из группы, состоящей из  $H$ ,  $C_{1-6}$ алкил, гидрокси- $C_{1-6}$ алкил, карбокси- $C_{1-6}$ алкил,  $-(C=O)-C_{1-6}$ алкил.

Термин "крахмальное вещество" используется для характеристики любого вещества, имеющего по меньшей мере 10 последовательных повторяющихся звеньев амилозной или амилопектиновой структуры. Крахмальные вещества включают также вещества, имеющие по меньшей мере 10 последовательных повторяющихся звеньев амилозной или амилопектиновой структуры, в которых один или несколько заместителей присоединены к структурным элементам амилозы и/или амилопектина через атомы кислорода, полученные из гидроксильной группы, таким же образом, как показано выше для целлюлозных веществ. Такие крахмальные вещества необязательно могут быть предварительно желатинизированы.

В контексте настоящего описания термин "полисахарид" относится к любому веществу, имеющему по меньшей мере 10 моносакхаридных единиц, связанных гликозидными связями. Объем моносакхаридов особо не ограничен. Более того, в полисахариде могут одновременно присутствовать два или более различных типа моносакхаридов. Полисахариды могут быть линейными или разветвленными.

Термин "агент с модифицированным высвобождением" используется для характеристики группы веществ, которые используются в фармацевтической промышленности для контроля, задержки или пролонгации высвобождения активного фармацевтического ингредиента. Агенты с модифицированным высвобождением включают полиметакрилат (в том числе сополимеры метилакрилата и метакриловой кислоты и/или сополимеры метилметакрилата и метакриловой кислоты), фталат поливинилацетата, фталат ацетата целлюлозы, сукцинат ацетата гипромеллозы, фталат гипромеллозы, гипромеллозу (высокомолекулярную), метилцеллюлозу (высокомолекулярную), микрокристаллический воск, карбомеры, гуаровую камедь, шеллак, каррагинан, хитозан, моностеарат глицерина, глицерилбегенат, глицерилмоноолеат, глицерилмоностеарат, глицерилпальмитостеарат, полакрилин калия, поликарбофил, полиэтиленоксид (высокомолекулярный), альгиновую кислоту, альгинат натрия и зеин.

Термин "стабильность растворения" характеризует состав, который демонстрирует средний профиль растворения после кратковременного хранения в ускоренных условиях, предпочтительно после хранения в течение 15 дней при  $40^{\circ}C/OB$  75% в открытом флаконе, который отклоняется, предпочтительно замедляется, не более чем на 30%, предпочтительно не более чем на 25% и более предпочтительно не более чем на 20% и даже более предпочтительно не более чем на 15% от среднего профиля растворения того же состава до хранения. Отклонения должны быть определены в моменты времени 45 мин и 60 мин. Состав является "устойчивым в плане растворения" в ключе настоящего изобретения только в том случае, если имеется отклонение менее чем на 30%, предпочтительно менее чем на 25% и более предпочтительно менее чем на 20% и даже более предпочтительно менее чем на 15%, предпочтительно замедление, во все эти два момента времени. Относительное отклонение должно быть рассчитано, принимая значения растворения до хранения в качестве стандарта. То есть относительное отклонение можно рассчитать с помощью следующего уравнения:

$$\text{Отклонение, } T_x(\%)$$

$$= 100\% \times [\text{Раств.}_{T_x} (\text{после хранения}) - \text{Раств.}_{T_x} (\text{до хранения})] / \text{Раств.}_{T_x} (\text{до хранения}),$$

где  $\text{Раств.}_{T_x}$  характеризует процент растворенного афабицина в момент времени  $x$ .

Термин "алкил" относится к одновалентным насыщенным углеводородным радикалам общей формулы  $C_nH_{2n+1}$ . Алкильные остатки могут быть линейными или разветвленными. Предпочтительные алкильные группы содержат от 1 до 6 атомов углерода.

Термин "алкокси" относится к одновалентному радикалу общей формулы  $-O$ -алкил, где алкильная группа имеет указанные выше значения.

В настоящей заявке "компонентами" фармацевтических композиций по настоящему изобретению называются любые вещества, которые присутствуют в конечном продукте, включая эксципенты, а также включая фармацевтически активный ингредиент. Термин "компоненты" также включает покрытие таблетки (при наличии) или оболочку капсулы (при наличии). "Эксципенты" представляют собой все компоненты фармацевтической композиции, которые сами по себе не оказывают фармацевтического эффекта, то есть все компоненты, кроме фармацевтически активного ингредиента.

Если не указано иное, все указания абсолютного количества в настоящей заявке даны в мг. Если не указано иное, все обозначения относительного количества представлены в % по массе (мас.%) от общей

массы фармацевтической композиции. Если фармацевтическая композиция находится в форме таблетки с покрытием, масса покрытия не включается в указанную общую массу. Если фармацевтическая композиция находится в форме капсулы, масса оболочки капсулы также исключается из указанной общей массы. Масса любой жидкости, которая может временно присутствовать во время влажного гранулирования, но которая удаляется последующими процедурами сушки, не включается в указанную общую массу.

Если не указано иное, все указания абсолютного количества, например, суточные дозы, активного вещества афабидина, основаны на молекулярной массе формы свободной кислоты. Следовательно, если используется солевая форма афабидина, указанные абсолютные количества необходимо преобразовать с учетом относительных молекулярных масс. Это можно сделать с помощью следующего уравнения (1):

$$m(\text{соли}) = m(\text{свободной кислоты}) \cdot M(\text{соли}) / M(\text{свободной кислоты}) \quad (1)$$

где  $m$  означает абсолютное количество, а  $M$  означает молекулярную массу соответствующей формы.

Если не указано иное, все указания относительного количества, например, структурные изменения, афабидина основаны на молекулярной массе бис-этаноламиновой соли афабидина (афабидина оламина). Следовательно, если используется другая форма соли или форма свободной кислоты афабидина, указанные абсолютные количества необходимо преобразовать с учетом относительных молекулярных масс. Это можно сделать с помощью следующего уравнения (2):

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

где  $w(s2)$  представляет собой относительное количество второй формы соли или формы свободной кислоты (в мас.% от общей массы композиции, содержащей эту форму соли);  $w(s1)$  представляет собой относительное количество формы соли бис-этанолamina (в мас.% от общей массы композиции, содержащей форму соли бис-этанолamina);  $M(s2)$  представляет собой молекулярную массу указанной второй формы соли или формы свободной кислоты, и  $M(s1)$  представляет собой молекулярную массу формы соли бис-этанолamina.

Указания в настоящей заявке на то, что фармацевтические композиции по настоящему изобретению "не содержат" определенного вещества, указания на отсутствие вещества этого типа, а также утверждения о том, что указанное вещество отсутствует, не используется и т.п., следует понимать, что относительное количество указанного вещества в фармацевтической композиции составляет менее 0,1 мас.% и предпочтительно менее 0,01 мас.%. Согласно особенно предпочтительному варианту осуществления указанное вещество полностью отсутствует или присутствует только в таком малом количестве, что оно не может быть обнаружено аналитическими методами, доступными на дату подачи заявки. Согласно другому варианту осуществления фармацевтическая композиция содержит соответствующее вещество в таком малом количестве, что оно не оказывает заметного влияния на характеристики растворения активного ингредиента афабидина.

Указания относительных количеств компонентов посредством диапазонов следует понимать так, что в случае фразы "содержащий" может присутствовать любое количество в пределах указанного диапазона при условии, что общее количество упомянутых компонентов должно составлять 100 мас.% или менее, чтобы учесть необязательное присутствие дополнительных неупомянутых компонентов. В случае фразы "состоящий из" может присутствовать любое количество в указанном диапазоне при условии, что общее количество упомянутых компонентов должно составлять 100 мас.%. В этой связи термин "упомянутый компонент" относится к любым компонентам, относительное количество которых указано в том же техническом контексте.

Некоторые из упомянутых ниже эксципиентов могут иметь две или более функций. Например, поллоксамер можно использовать в качестве поверхностно-активного вещества, но он также может действовать как связывающее вещество. С настоящим изобретением полностью согласуется использование таких компонентов, чтобы получить выгоду от двух или более функций соответствующего компонента. Если используется такой компонент, имеющий две или более функций, конечно, можно уменьшить количество или полностью исключить любой другой компонент, имеющий одну из этих функций. Что касается указаний количества, необходимо учитывать следующее:

гистидиновое соединение следует рассматривать только по его функции в качестве агента для улучшения характеристик растворения, независимо от того, может ли оно также выполнять какую-либо другую функцию. Например, если композиция содержит разбавитель маннит и/или изомальт в дополнение к гистидиновому соединению, количество разбавителя является таким же, как количество маннита и/или изомальта, что означает, что количество соединения гистидина не предназначено для расчета в качестве разбавителя независимо от того, выполняет ли гистидиновое соединение функцию разбавителя или нет.

Приведенные ниже указания по количеству следует понимать так, чтобы такой многофункциональный компонент принимался во внимание для каждой из его функций, которые он может выполнять в фармацевтической композиции. Если, например, поллоксамер присутствует в количестве 5 мас.%, этот компонент следует учитывать как 5 мас.% поверхностно-активного вещества и, дополнительно, как 5 мас.% связующего вещества.

Возможно и в соответствии с настоящим изобретением, что многофункциональный компонент ис-

пользуется в количестве, которое согласуется с указанием количества, приведенным для одного типа компонента, но которое выше, чем указание количества, указанное для одного или нескольких других типов компонентов. В этом случае считается, что только часть компонента в соответствии с верхним пределом(ами) этого/этих показателя(ей) меньшего количества присутствует для оценки соответствия показателя меньшего количества в настоящем изобретении, тогда как полное количество рассматривается для оценки соответствия указанию большего количества. Например, если используется 50 мас.% крахмала, который может действовать как разбавитель, а также как связующее вещество, возникает вопрос, соответствует ли это количество указанным ниже количественным показателям. Согласно одному варианту осуществления, описанному ниже, разбавитель может присутствовать в количестве 50-75 мас.%, а связующее вещество может присутствовать в количестве 4-7 мас.%. Использование 50 мас.% крахмала согласуется с этим вариантом осуществления: для функции связующего считается, что 7 мас.% крахмала действует как связующее вещество, в то время как все количество в 50 мас.% следует рассматривать для функции разбавителя.

Также возможно и в соответствии с настоящим изобретением, что многофункциональный компонент используется в количестве, которое согласуется с указанием количества, данным для одного типа компонента, но меньшим, чем указание(я) количества, данное(ые) для одного или нескольких других типов компонентов. В этом случае дополнительные компоненты, выполняющие ту же функцию, должны использоваться в достаточных количествах, чтобы соответствовать указанным количествам, данным для этих других типов компонентов. Например, если по аналогии с вышеприведенным примером присутствует крахмал в количестве 7 мас.%, это будет соответствовать количеству связующего вещества, указанному для вышеупомянутого варианта осуществления. Чтобы соответствовать количеству, указанному в спецификации для компонента-разбавителя, в дополнение к компоненту крахмала необходимо использовать по меньшей мере 43 мас.% другого разбавителя.

Если есть какие-либо сомнения относительно функций, выполняемых конкретным компонентом, информация, представленная ниже, будет считаться решающей. При отсутствии информации ниже, эта информация может быть дополнена информацией, содержащейся в "Справочнике по фармацевтическим эксципиентам" ("Handbook of Pharmaceutical Excipients") авторства P.J. Sheskey, Pharmaceutical Press, 8-е издание, 2017 г.

Краткий обзор.

Настоящее изобретение основано на неожиданном открытии того, что характеристики высвобождения афабицин-содержащих составов могут быть значительно улучшены путем включения гистидиновых соединений в составы.

Гистидин является хорошо известным фармацевтическим ингредиентом, обычно используемым в белковых лиофилизированных составах для парентерального введения и действует как буфер (см. Excipient Development for Pharmaceutical, Biotechnology, and Drug Delivery Systems, изд. Ashok Katdare, Mahesh Chaubal, CRC Press, 2006, стр. 299 по 300). Было показано, что гистидин защищает моноклональные антитела как в жидком, так и в лиофилизированном состоянии от теплового стресса (см. Arakawa с соавт., Biotechnology Applications of Amino Acids in Protein Purification and Formulations. Amino Acids. 33, 587-605).

Не желая быть привязанным к этой теории, предполагается, что соединение гистидина является полезным, потому что оно стабилизирует афабицин посредством молекулярных взаимодействий. В частности, таким образом можно получить составы, которые легко высвобождают афабицин без проблем с распадемостью. Эта общая концепция изобретения может быть реализована с любым видом твердой дозированной формы, включая, в частности, таблетки и капсулы. Преимущества настоящего изобретения наиболее заметны в таблетках и особенно в таблетках, имеющих внутреннюю фазу и внешнюю фазу. Особенно выгодно использовать указанные эксципиенты для изготовления такой таблетки, имеющей внутреннюю фазу, содержащую афабицин, а также внешнюю фазу, не содержащую афабицин. В этом случае предпочтительно предоставлять гистидиновое соединение по меньшей мере во внутренней фазе.

Еще лучших результатов можно добиться, если включить в состав сам гистидин. Поэтому предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения является включение гистидина. Настоящее изобретение также относится к твердым фармацевтическим композициям, содержащим один или несколько из ряда эксципиентов, которые хорошо подходят для изготовления твердых дозированных форм, содержащих афабицин, которые демонстрируют превосходные характеристики растворения и стабильности. В предпочтительных вариантах осуществления настоящее изобретение также предоставляет твердые фармацевтические композиции, характеризующиеся отсутствием других эксципиентов, как указано в следующем разделе в качестве альтернативного подхода для улучшения характеристик растворения и стабильности.

Вещества, которых следует избегать.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению предпочтительно не содержат целлюлозных веществ. Это, в частности, означает, что не присутствует ни одно из следующих веществ: микрокристаллическая целлюлоза, силикатированная микрокристаллическая целлюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, ме-

тилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза и их соли, а также любое другое полимерное вещество на основе целлюлозных повторяющихся единиц, как определено выше.

В качестве более предпочтительного варианта осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению дополнительно не содержат крахмальных веществ. В частности, фармацевтические композиции по изобретению не содержат прежелатинизированный крахмал. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения фармацевтические композиции по изобретению вообще не содержат какого-либо полисахаридного вещества.

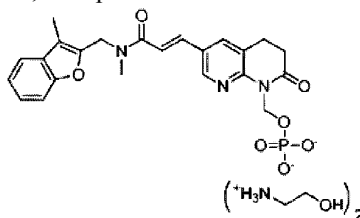
Вышеупомянутые общие правила для предпочтительных вариантов осуществления без целлюлозных веществ и/или крахмальных веществ или даже без полисахаридов в целом применяются независимо от предполагаемой функции компонента и локализации компонента в твердой дозированной форме. Например, в таблетке, содержащей внутреннюю фазу, внешнюю фазу, а также покрытие, нет целлюлозного вещества во внутренней фазе, нет целлюлозного вещества во внешней фазе и нет целлюлозного вещества в покрытии.

Также предпочтительно не включать в фармацевтическую композицию агенты с модифицированным высвобождением. Это в равной степени относится и к ее покрытию, если оно есть.

Активное вещество.

Если контекст не диктует иное, термин "афабицин" используется в настоящем описании для характеристики химического соединения, показанного выше, а также любой его фармацевтически приемлемой солевой формы.

Афабицин можно использовать в форме свободной кислоты и/или его можно использовать в форме фармацевтически приемлемой соли. Форме свободной кислотной афабицина присвоен следующий идентификатор CAS RN 1518800-35-5. Наиболее предпочтительной известной в настоящее время солевой формой является соль бис-этанолamina, которая показана ниже.



Афабицин в этой форме соли бис-этанолamina также называется афабицин оламин, а его идентификатор CAS RN 1518800-36-6.

Также преимущественно используется смесь формы свободной кислоты и бис-этанолaminовой соли афабицина. В соответствии с особенно предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения все ссылки на афабицин следует понимать как ссылки на бис-этанолaminовую соль афабицина, необязательно в комбинации с афабицином в форме свободной кислоты. В наиболее предпочтительном варианте используется комбинация бис-этанолaminовой соли афабицина с афабицином в форме свободной кислоты, где молярное отношение свободной кислоты к бис-этанолaminовой соли находится в диапазоне от 0,7 до 0,9 и даже более предпочтительно от 0,75 до 0,85.

Помимо вышеупомянутого особенно предпочтительного варианта осуществления также возможно, но менее предпочтительно, использовать альтернативные солевые формы афабицина, такие как бис-калиевая соль или кислая диалкиламмониевая соль, в которой алкильная группа выбрана из метильной и этильной групп. В принципе, тип солевой формы конкретно не ограничивается, и поэтому можно использовать любую фармацевтически приемлемую солевую форму афабицина, включая, но не ограничиваясь ими, соли, раскрытые в WO 2013/190384.

Вышеупомянутые формы, включая форму свободной кислоты и менее предпочтительные солевые формы, конечно, можно использовать в комбинации. Указанные количества афабицина относятся к количеству в форме свободной кислоты. Если используется соль афабицина, количество должно быть соответствующим образом скорректировано с учетом более высокой молекулярной массы соли афабицина. Это проще всего сделать для указания абсолютного количества в мг. При необходимости скорректированное значение затем может быть преобразовано в относительную величину.

Афабицин может присутствовать в фармацевтической композиции по настоящему изобретению в количестве от 20 мг до 480 мг, предпочтительно от 40 мг до 240 мг и наиболее предпочтительно 120 мг или 240 мг по массе.

Соответствующее количество соли афабицина в композициях по настоящему изобретению может находиться в диапазоне от 10 мас.% до 90 мас.%, предпочтительно от 30 мас.% до 85 мас.% и наиболее предпочтительно от 40 мас.% до 60 мас.%. Как указано выше, такие показатели относительного количества применимы к афабицину оламину. Если используется другая соль афабицина или свободнокислая форма афабицина, относительное количество необходимо пересчитать с учетом молекулярной массы афабицина оламина и интересующей формы афабицина. Подходящая формула для этого расчета приведена в разделе определений выше.

В соответствии с настоящим изобретением также возможно комбинировать активное вещество афабицин с другим активным лекарственным веществом. Лекарственные вещества, подходящие для таких комбинаций, описаны в параграфах с [0132] по [0140] WO 2013/190384 А, которая включена в настоящее изобретение посредством ссылки.

Соединение гистидина.

Соединение гистидина используется в качестве агента, обеспечивающего распад композиции и высвобождение афабицина. В предпочтительном варианте осуществления соединение гистидина представляет собой сам гистидин. Вместо соединения гистидина в свободной форме также можно использовать его фармацевтически приемлемую соль, такую как цитратная соль. Гистидин или его фармацевтически приемлемая соль могут использоваться в рацемической форме в виде L-энантиомера, D-энантиомера или любой их смеси. Использование L-энантиомера является предпочтительным. Другая возможность в соответствии с настоящим изобретением заключается в использовании комбинации двух или более соединений гистидина, например, комбинации гистидина и соли гистидина. Также возможно использовать соединения гистидина вместе с одним или несколькими дополнительными соединениями, проявляющими молекулярное взаимодействие с афабицином или солью афабицина.

Если соединение гистидина используется в качестве единственного агента этого типа, оно может присутствовать в молярном соотношении относительно афабицина или соли афабицина (соединение гистидина)/(афабицин (соль)) = от 0,5 до 5, предпочтительно от 0,6 до 4,5, от 0,7 до 4, от 0,75 до 4 или от 0,8 до 3,5, или от 1 до 3, или более предпочтительно от 1 до 2. Если соединение гистидина используется вместе с другим стабилизирующим агентом, проявляющим молекулярное взаимодействие с афабицином или солью афабицина, оно может присутствовать вместе с другим стабилизирующим агентом в молярном соотношении относительно афабицина или соли афабицина (соединение гистидина + другой стабилизирующий агент)/(афабицин (соль)) = от 0,5 до 10, предпочтительно от 0,6 до 9, от 0,7 до 8, от 0,75 до 8 или от 0,8 до 7, или от 1 до 6, более предпочтительно от 1 до 3.

Если относительное количество афабицина или соли афабицина и соединения гистидина известно, молярное соотношение может быть рассчитано на основе следующей формулы, которая показана в качестве примера для соли афабицина. Аналогичная формула применяется, если используется свободная форма афабицина:

Молярное соотношение (соединения гистидина/соли афабицина) = (мас.% (соединения гистидина)/М (соединения гистидина))/(мас.% (соли афабицина)/М (соли афабицина)),

где М (соединения гистидина) представляет собой молекулярную массу соединения гистидина; М (соли афабицина) представляет собой молекулярную массу соли афабицина (или самого афабицина, если вместо соли используется свободная форма).

Связующее вещество.

Связующее вещество преимущественно используется для увеличения размера частиц активного ингредиента чистого или с эксципиентами, а также для улучшения характеристик обработки. Нет особых ограничений на связующее вещество, которое можно использовать в настоящем изобретении. Согласно предпочтительному варианту осуществления целлюлозное вещество не используется. Согласно другому предпочтительному варианту осуществления крахмальное вещество не используется.

Подходящие связующие вещества включают повидон (поливинилпирролидон), коповидон (сополимер поли(1-винилпирролидон-винилацетат)), гидроксипропилцеллюлозу, гидроксилпропилметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, метилцеллюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, поллоксамер (блок-сополимер с первым блоком поли(этиленоксид), вторым и центральным блоком поли(пропиленоксид) и третьим блоком поли(этиленоксид)), полиэтиленгликоль, алюмосиликат магния, желатин, гуммиарабик, альгиновую кислоту, карбомер (например, карбопол), каррагинан, декстрин, декстраты (очищенную смесь сахаридов, полученную в результате контролируемого ферментативного гидролиза крахмала), декстрозу, полидекстрозу, гуаровую камедь, гидрогенизированное растительное масло, жидкую глюкозу, мальтозу, сахарозу, лактозу, воск, мальтодекстрин, крахмал (прежелатинизированный и простой), гидроксипропил крахмал, глицерилбегенат, глицерилпальмитостеарат, полиэтиленоксид, альгинат натрия, этилцеллюлозу, фталат ацетата целлюлозы, полиметакрилат, натрий-карбоксиметилцеллюлозу, поликарбофил, хитозан и их смеси.

Использование повидона и коповидона является предпочтительным.

Связующее вещество может присутствовать в относительном количестве от 0,5 мас.% до 15 мас.%, предпочтительно от 2 мас.% до 10 мас.%, например, от 2 мас.% до 8 мас.% и более предпочтительно от 3 мас.% до 8 мас.%, например, от 3 мас.% до 6 мас.%.

Разбавитель.

Разбавители необязательно, но преимущественно используются для увеличения объема фармацевтической композиции и для облегчения работы с композицией. Нет особых ограничений на вещество-разбавитель, которое можно использовать в настоящем изобретении. Подобно ситуации, описанной для связующего вещества выше, предпочтительно не использовать целлюлозное вещество и/или не использовать крахмальное вещество, и/или не использовать агент с модифицированным высвобождением.

Подходящие вещества-разбавители включают маннит, изомальт, лактозу (включая безводные или



моногидратные формы), фосфат кальция (включая двухосновный и трехосновный фосфат кальция), карбонат кальция, карбонат магния, оксид магния, сульфат кальция, сахарозу, фруктозу, мальтозу, ксилит, сорбит, мальтит, лактит, трегалозу, силикат алюминия, декстрозу, циклодекстрин (нативный или модифицированный), крахмал (прежелатинизированный или простой), мальтодекстрин, целлюлозу (микрорекристаллическую, силикатизированную микрорекристаллическую), глюкозу, декстрин, декстраты (очищенную смесь сахаридов, полученную из контролируемого ферментативного гидролиза крахмала), декстрозу, полидекстрозу, альгинат аммония, глицерилбегенат, глицерилпальмитостеарат, альгинат натрия, этилцеллюлозу, ацетат целлюлозы, фталат ацетата целлюлозы, полиметакрилат, хитозан и их смеси.

Использование маннита, ксилита, сорбита и/или изомальта является предпочтительным, а наиболее предпочтительным является использование маннита и/или изомальта.

Разбавитель, если он присутствует, может присутствовать в относительном количестве, которое особо не ограничивается. Подходящие количества могут находиться в диапазоне от 2 мас.% до 85 мас.%, предпочтительно от 8 мас.% до 80 мас.% и более предпочтительно от 10 мас.% до 30 мас.%.

Поверхностно-активное вещество.

В одном из вариантов осуществления композиция содержит поверхностно-активное вещество. Поверхностно-активное вещество может преимущественно использоваться для улучшения смачиваемости таблетки и активного ингредиента. Поверхностно-активное вещество является необязательным, но предпочтительным компонентом. Нет особых ограничений на поверхностно-активное вещество, которое можно использовать в настоящем изобретении. Подобно ситуации, описанной для связующего вещества выше, предпочтительно не использовать целлюлозное вещество и/или не использовать крахмальное вещество, и/или не использовать агент с модифицированным высвобождением.

Подходящие поверхностно-активные вещества включают лаурилсульфат натрия, полоксамер, докунат натрия, дезоксихолат натрия, сложные эфиры сорбитана, полиэтиленоксид, полисорбат 20, полисорбат 40, полисорбат 60, полисорбат 80 (этоксилированный сорбитан, этерифицированный жирными кислотами, где число указывает количество повторяющихся единиц полиэтиленгликоля), сложные эфиры сахарозы и жирной кислоты, тилоксапол, лецитин и их смеси.

Использование лаурилсульфата натрия является предпочтительным.

Поверхностно-активное вещество может присутствовать в относительном количестве, которое особо не ограничивается. Подходящие количества могут находиться в диапазоне от 0 мас.% или более до 7 мас.%, предпочтительно от 0,1 мас.% до 6,5 мас.% и более предпочтительно от 1 мас.% до 6 мас.%. В одном конкретном варианте осуществления поверхностно-активное вещество присутствует предпочтительно в количественном диапазоне, как указано выше, и молярное соотношение афабицина или соли афабицина относительно соединения гистидина (и другому стабилизирующему агенту, если он присутствует) устанавливается в пределах одного из диапазонов, описанных выше в настоящем документе. Например, поверхностно-активное вещество может присутствовать в количестве от 0,1 мас.% до 6,5 мас.%, в то время как указанное выше молярное соотношение может быть больше 0,5 и может, например, составлять от 0,6 до 4,5, если не присутствует другой стабилизирующий агент, или от 0,6 до 9, если присутствует другой стабилизирующий агент.

Разрыхлитель.

Разрыхлитель преимущественно используется для ускорения распада фармацевтической композиции, чтобы тем самым способствовать растворению активного ингредиента. Нет особых ограничений на вещество-разрыхлитель, которое можно использовать в настоящем изобретении. Подобно ситуации, описанной для связующего вещества выше, предпочтительно не использовать целлюлозное вещество и/или не использовать крахмальное вещество, и/или не использовать агент с модифицированным высвобождением.

Подходящие вещества-разрыхлители включают кросповидон, натрия гликолят крахмала, кроскармеллозу натрия, алюмосиликат магния, коллоидный диоксид кремния, альгинат натрия, альгинат кальция, прежелатинизированный крахмал, микрорекристаллическую целлюлозу, метилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу кальция, карбоксиметилцеллюлозу натрия, альгиновую кислоту, гуаровую камедь, гомо- и сополимеры (мет)акриловой кислоты и ее солей, таких как полакриллин калия, и их смеси.

Использование кросповидона является предпочтительным.

Разрыхлитель может присутствовать в относительном количестве, которое особо не ограничивается. Подходящие количества могут находиться в диапазоне от 0 мас.% или более до 20 мас.%, предпочтительно от 1 мас.% до 15 мас.% и более предпочтительно от 2 мас.% до 10 мас.%.

Глидант.

Глидант преимущественно используется для улучшения текучести фармацевтической композиции, чтобы, таким образом, улучшить ее рабочие характеристики. Глидант является необязательным, но предпочтительным компонентом. Нет особых ограничений на вещество-глидант, которое можно использовать в настоящем изобретении. Подобно ситуации, описанной для связующего вещества выше, предпочтительно не использовать целлюлозное вещество и/или не использовать крахмальное вещество, и/или не использовать агент с модифицированным высвобождением.

Подходящие вещества-глиданты включают коллоидный диоксид кремния, оксид магния, силикат магния, силикат кальция, трехосновный фосфат кальция, тальк и их смеси.

Использование коллоидного диоксида кремния является предпочтительным.

Глидант может присутствовать в относительном количестве, которое особо не ограничивается. Подходящие количества могут находиться в диапазоне от 0 мас.% или более до 5 мас.%, предпочтительно от 0,1 мас.% до 4 мас.% и более предпочтительно от 0,2 мас.% до 1 мас.%.

Смазывающее вещество.

Смазывающие вещества преимущественно используются для облегчения таблетирования, в частности, для предотвращения прилипания таблеток к пуансону для изготовления таблеток. Смазывающее вещество является необязательным, но предпочтительным компонентом. Нет особых ограничений на смазывающее вещество, которое можно использовать в настоящем изобретении. Подобно ситуации, описанной для связующего вещества выше, предпочтительно не использовать целлюлозное вещество и/или не использовать крахмальное вещество, и/или не использовать агент с модифицированным высвобождением.

Подходящие смазывающие вещества включают стеарат магния, стеарилфумарат натрия, тальк, стеариновую кислоту, лейцин, полоксамер, полиэтиленгликоль, глицерилбегенат, моностеарат глицерина, лаурилсульфат магния, сложные эфиры сахарозы и жирных кислот, стеарат кальция, стеарат алюминия, гидрогенизированное касторовое масло, гидрогенизированное растительное масло, минеральное масло, бензоат натрия, стеарат цинка, пальмитиновую кислоту, карнаубский воск, лаурилсульфат магния, лаурилсульфат натрия, моностеараты полиоксиэтилена, силикат кальция и их смеси.

Использование смазывающего вещества, выбранного из стеарата магния и стеарилфумарата натрия, а также их комбинаций, является предпочтительным.

Смазывающее вещество может присутствовать в относительном количестве, которое особо не ограничивается. Подходящие количества могут находиться в диапазоне от 0 мас.% или более до 7 мас.%, предпочтительно от 0,1 мас.% до 5 мас.%, например, от 0,1 мас.% до 4 мас.%, и более предпочтительно от 0,25 мас.% до 4 мас.%, например, от 0,5 мас.% до 3,5 мас.%.

Другие виды эксципиентов.

Композиция по настоящему изобретению может содержать дополнительные эксципиенты, которые обычно используются в данной области техники. Такие дополнительные эксципиенты могут включать пластификатор, пленкообразующий агент, краситель, агент, препятствующий слипанию, и/или пигмент для покрытия композиций по настоящему изобретению. Дополнительные типы эксципиентов, которые могут присутствовать, включают буферные агенты, ароматизаторы, подсластители, антиоксиданты и/или ускорители абсорбции. Подобно ситуации, описанной для связующего вещества выше, предпочтительно не использовать целлюлозное вещество и/или не использовать крахмальное вещество, и/или не использовать агент с модифицированным высвобождением.

Относительные количества таких наполнителей особо не ограничиваются. Они могут быть определены специалистом в данной области техники на основе общих знаний и рутинных процедур.

Пленкообразующие агенты преимущественно используют для получения таблеток по изобретению с когерентным покрытием. Подходящие пленкообразующие агенты включают изомальт, поливиниловый спирт, полиэтиленгликоль, мальтодекстрин, сахарозу, ксилит, мальтит. Можно использовать энтеросолюбильные покрывающие вещества, такие как вещества, выбранные из группы, состоящей из сополимеров метилакрилата и метакриловой кислоты, поливинилацетатфталата (PVAP), сополимеров метилметакрилата и метакриловой кислоты, шеллака, альгината натрия и зеина, но это не является предпочтительным. Подобно ситуации, описанной для связующего вещества выше, предпочтительно не использовать целлюлозное вещество и/или не использовать крахмальное вещество. Предпочтительно использовать комбинацию пленкообразующих агентов, содержащую поливиниловый спирт, и один или несколько вторых агентов, выбранных из изомальта, сахарозы, ксилита и мальтита.

Подходящие пластификаторы включают сорбит, триацетин, полоксамер, полиэтиленгликоль, глицерин, пропиленгликоль, монометиловый эфир полиэтиленгликоля, ацетилтрибутилцитрат, ацетилтриэтилцитрат, касторовое масло, глицерилмоностеарат, диацетилированные моноглицериды, дибутилсебкат, диэтилфталат, триэтилцитрат и трибутилцитрат.

Таблетка.

Фармацевтические композиции по изобретению предпочтительно имеют форму таблеток. Таблетки могут быть однослойными монолитными таблетками, они могут иметь слоистую структуру, имеющую два или более слоев, или они могут иметь структуру с внутренней фазой (полученной на стадии гранулирования) и внешней фазой. Особенно предпочтителен вариант с внутренней и внешней фазами. В этом варианте также особенно предпочтительно, чтобы активное лекарственное вещество афабицин присутствовало только во внутренней фазе. В этом варианте, кроме того, особенно предпочтительно, чтобы по меньшей мере некоторое количество, например, более 50% и предпочтительно более 80%, соединения гистидина также присутствовало во внутренней фазе. Также предпочтительно, чтобы по меньшей мере некоторое количество, например, более 50% и предпочтительно более 55%, разрыхлителя также присутствовало во внутренней фазе. Если таблетка имеет внутреннюю фазу и внешнюю фазу, предпочтительно,

чтобы массовое отношение внутренней фазы к внешней фазе составляло 50:50 или выше и более предпочтительно в диапазоне от 80:20 до 95:5.

Если таблетка является однослойной, количественные указания выше применяются без ограничений. В случае двухслойной таблетки некоторые компоненты могут быть отделены друг от друга путем включения их в отдельные слои. В случае таблеток, имеющих два или более слоев, предпочтительно, чтобы по меньшей мере некоторое количество, например более 50% и предпочтительно более 80%, соединения гистидина присутствовало в том же слое, что и афабицин. В случае таблеток, имеющих два или более слоев, также предпочтительно, чтобы по меньшей мере некоторое количество, например, более 50% и предпочтительно более 55%, разрыхлителя также присутствовало в том же слое, что и афабицин. Кроме того, нет особых ограничений относительно распределения эксципиентов по разным слоям. В случае многослойной таблетки с тремя или более слоями предпочтительно включать активное вещество афабицин, а в идеале также соединение гистидина, исключительно во внешний слой. Для этого предпочтительного варианта осуществления указанные выше ограничения применяются вместе с ограничениями, приведенными ниже для таблетки с внутренней и внешней фазой (так что указания для внутренней фазы относятся по меньшей мере к одному из внутренних слоев, тогда как указания для внешней фазы относятся к внешним слоям и любому внутреннему слою, который может присутствовать в дополнение к слою, содержащему афабицин).

Внутренняя фаза.

Внутренняя фаза, если она присутствует, предпочтительно содержит следующие компоненты:

афабицин или соль афабицина (50-100 мас.%, предпочтительно 100 мас.% от общего количества афабицина или соли афабицина);

соединение гистидина (50-100 мас.%, предпочтительно 100 мас.% от общего количества соединения гистидина);

связующее вещество (50-100 мас.%, предпочтительно 100 мас.% от общего количества связующего вещества);

необязательно разбавитель (0-100 мас.%, предпочтительно 0-20 мас.% от общего количества разбавителя); эти количества не включают количество соединения гистидина, описанное выше;

необязательно поверхностно-активное вещество (50-100 мас.%, предпочтительно 100 мас.% от общего количества поверхностно-активного вещества);

необязательно разрыхлитель (40-100 мас.%, предпочтительно 60-100 мас.% от общего количества разрыхлителя);

необязательно глидант (0-100 мас.%, предпочтительно 0-50 мас.% от общего количества глиданта); и

необязательно смазывающее вещество (0-100 мас.%, предпочтительно 0-50 мас.% от общего количества смазывающего вещества).

Дополнительные компоненты, такие как модификаторы скорости высвобождения, красители, буферные агенты, ароматизаторы и/или подсластители, также могут присутствовать во внутренней фазе.

Внешняя фаза.

Внешняя фаза, если она присутствует, предпочтительно содержит следующие компоненты:

афабицин или соль афабицина (0-50 мас.%, предпочтительно 0 мас.% от общего количества афабицина или соли афабицина);

соединение гистидина (0-50 мас.%, предпочтительно 0 мас.% от общего количества соединения гистидина);

связующее вещество (0-50 мас.%, предпочтительно 0 мас.% от общего количества связующего);

необязательно разбавитель (0-100 мас.%, предпочтительно 80-100 мас.% от общего количества разбавителя); эти количества не включают количество соединения гистидина, описанное выше;

необязательно поверхностно-активное вещество (0-50 мас.%, предпочтительно 0 мас.% от общего количества поверхностно-активного вещества);

необязательно разрыхлитель (0-60 мас.%, предпочтительно 0-40 мас.% от общего количества разрыхлителя);

необязательно глидант (0-100 мас.%, предпочтительно 50-100 мас.% от общего количества глиданта); и

необязательно смазывающее вещество (0-100 мас.%, предпочтительно 50-100 мас.% от общего количества смазывающего вещества).

Указанные выше значения мас.% рассчитаны по отношению к общей массе соответствующего соединения в таблетке, составляющей 100 мас.%. Например, в соответствии с приведенным выше указанием получить таблетку с 240 мг афабицина, содержащую 200 мг афабицина во внутренней фазе и 40 мг афабицина во внешней фазе.

Это распределение соответствует 83 мас.% афабицина во внутренней фазе и 17 мас.% во внешней фазе. Следовательно, это соответствует указанным выше диапазонам.

Дополнительные компоненты, такие как модификаторы скорости высвобождения, буферные агенты, красители, пигменты, ароматизаторы и/или подсластители, также могут присутствовать во внешней фазе.

Покрытие.

Таблетка по изобретению может быть необязательно обеспечена покрытием, независимо от того, является ли она однослойной таблеткой, многослойной таблеткой или таблеткой с внутренней фазой и внешней фазой. Такое покрытие может служить эстетическим целям, а также может облегчить маркировку, обращение и проглатывание таблетки и/или иметь защитный эффект.

Подходящие вещества для покрытия особо не ограничиваются. Обычно покрытия включают пленкообразующий агент, как описано выше, при этом предпочтительно использовать комбинации пленкообразующих агентов, описанные выше как предпочтительные или более предпочтительные. В покрытии также могут присутствовать дополнительные компоненты, такие как пластификаторы, красители и/или пигменты, агент, предотвращающий слеживание.

Капсула.

В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция может быть в форме капсулы. В этом варианте осуществления компоненты согласно настоящему изобретению предпочтительно включают в себя вещества, упомянутые выше:

афабицин;

соединение гистидина;

необязательно связующее вещество;

необязательно разбавитель;

необязательно, но предпочтительно, поверхностно-активное вещество;

необязательно, но предпочтительно, разрыхлитель;

необязательно смазывающее вещество; и

необязательно глидант,

при этом относительные количества этих компонентов предпочтительно такие же, как указано выше. Компоненты капсульной композиции могут быть предоставлены и введены в оболочку капсулы в форме порошка или в гранулированной форме.

Оболочка капсулы может быть изготовлена из желатина или любого другого вещества, такого как поливиниловый спирт и полимеры на основе поливинилового спирта, альгинат или пуллулан. Подобно ситуации, описанной для связующего вещества выше, предпочтительно не использовать капсулу, содержащую крахмальное вещество и/или агент с модифицированным высвобождением. Однако, в отличие от вышеизложенной ситуации, следует полностью избегать использования целлюлозного вещества в качестве вещества капсул. Использование желатина является предпочтительным. Нет особых ограничений в отношении размера капсулы и/или количества композиции, заполняемой в оболочку капсулы.

Способ изготовления.

Таблетка по настоящему изобретению может быть изготовлена с использованием обычного оборудования и технологий. Такие способы производства могут включать, в частности, первую стадию сухого смешивания и гранулирования некоторых или всех компонентов композиции, за которой следует стадия смешивания любых оставшихся компонентов композиции с последующим прессованием полученной смеси и, наконец, с последующим необязательным этапом нанесения покрытия.

В этом способе тип гранулирования может быть выбран из влажного гранулирования, сухого гранулирования и гранулирования из расплава. В другом способе по настоящему изобретению стадия гранулирования может быть полностью исключена (т.е. прямое прессование). После гранулирования, но перед прессованием в таблетку, полученный гранулят предпочтительно просеивают и/или измельчают для получения частиц желаемого размера. В случае влажного гранулирования гранулят, кроме того, сушат до или после просеивания и/или измельчения. Предпочтительной жидкостью для гранулирования, используемой для влажного гранулирования, является вода, которая необязательно может содержать связующее вещество.

Среди компонентов композиции по настоящему изобретению предпочтительно смешивать часть или весь глидант, смазывающее вещество, разрыхлитель и разбавитель после стадии гранулирования при гранулировании остальных компонентов (за исключением, конечно, компонентов, используемых для необязательного покрытия).

Таблетка с внутренней фазой и внешней фазой в принципе может быть изготовлена таким же образом, как описано выше, но со следующими модификациями: композиции для внутренней фазы и внешней фазы готовятся отдельно, а композиция для внутренней фазы гранулируется. Затем гранулированную композицию для внутренней фазы смешивают с композицией для внешней фазы, и полученную смесь прессуют в таблеточной машине для получения конечной таблетки с внутренней и внешней фазами.

Капсулы по настоящему изобретению могут быть изготовлены путем сухого смешивания некоторых или всех компонентов композиции, необязательно гранулирования смеси, смешивания любых оставшихся компонентов и, наконец, введения полученной композиции в оболочку капсулы.

Применения.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению подходят для применения в лечении бактериальных инфекций у пациента, нуждающегося в этом. В частности, они подходят для лечения инфекций, вызванных, в частности, *S. aureus*, включая устойчивых к метициллину *S. aureus*, таких как ост-

рая бактериальная инфекция кожи и кожных структур (ABSSSI) или бактериальные инфекции, связанные с синдромом диабетической стопы.

Лечение пациента фармацевтическими композициями по настоящему изобретению осуществляется путем перорального введения. Обычно единичную стандартную дозу фармацевтической композиции по настоящему изобретению вводят по меньшей мере один раз в день, и введение два раза в день является предпочтительным. Суточная дозировка определяется врачом с учетом тяжести инфекции, пола, массы тела, возраста и общего состояния пациента. Типичный диапазон суточных доз для человека составляет от 120 до 480 мг. Типичная суточная доза составляет 120 или 240 мг два раза в день, всего от 240 до 480 мг в день. Следовательно, фармацевтическая композиция по настоящему изобретению предпочтительно имеет стандартную дозу 120 или 240 мг активного фармацевтического ингредиента (в пересчете на афабицин; например, если используется афабицин оламин, предпочтительная стандартная доза в пересчете на общую массу афабицина аламина составляет 150 мг или 300 мг соответственно).

Пациент, подлежащий лечению, представляет собой млекопитающее, обычно выбранное из человека, домашнего животного и мясомолочного скота, и предпочтительно человека.

Предпочтительные варианты осуществления.

Особенно предпочтительно реализовать настоящее изобретение, комбинируя два или более вариантов осуществления, которые охарактеризованы в приведенном выше описании или прилагаемой формуле изобретения как предпочтительные. В равной степени предпочтительно комбинировать варианты осуществления с разной степенью предпочтения, например, комбинировать предпочтительное связующее вещество с особенно предпочтительным типом таблеток.

Следующие предпочтительные варианты осуществления важны и поэтому особо упомянуты:

(А) согласно одной группе предпочтительных вариантов осуществления, два или более компонентов фармацевтической композиции, содержащей афабицин и соединение гистидина, выбираются из списков предпочтительных веществ-компонентов. То есть предпочтительно, чтобы для двух или более из следующих типов компонентов (A1)-(A6) соответствующий компонент был выбран из следующих списков предпочтительных компонентов:

(A1) связующего вещества, выбранного из повидона и коповидона и их комбинаций;

(A2) разбавителя, выбранного из маннита, ксилита, сорбита, изомальта и их комбинаций, и наиболее предпочтительно из маннита, изомальта и их комбинаций;

(A3) лаурилсульфата натрия в качестве поверхностно-активного вещества;

(A4) кросповидона в качестве разрыхлителя;

(A5) коллоидного диоксида кремния в качестве глиданта; и

(A6) смазывающего вещества, выбранного из стеарата магния и стеарилфумарата натрия и их комбинаций.

Еще более предпочтительно, если все присутствующие вышеупомянутые типы компонентов выбираются из приведенных выше списков предпочтительных компонентов.

(В) Особенно предпочтительные варианты осуществления настоящего изобретения относятся к твердым фармацевтическим композициям, которые находятся в форме необязательно покрытой таблетки, имеющей внутреннюю фазу и внешнюю фазу, (B1) где внутренняя фаза содержит

от 40 до 60 мас.% афабицина или соли афабицина (в пересчете на афабицин оламин),

молярное соотношение 1:2 соединения гистидина к афабицину или соли афабицина,

от 0 до 10 мас.% разбавителя (эти количества не включают соединение гистидина, описанное выше),

от 3 до 6 мас.% связующего вещества,

от 1 до 6 мас.% поверхностно-активного вещества, и

от 1,2 до 10 мас.% разрыхлителя,

от 0 до 0,5 мас.% глиданта,

от 0 до 1,75 мас.% смазывающего вещества,

и/или (B2) где внешняя фаза содержит

от 8 до 50 мас.% разбавителя (эти количества не включают соединение гистидина, описанное выше),

от 0 до 4 мас.% разрыхлителя,

от 0,1 до 1 мас.% глиданта, и

от 0,25 до 3,5 мас.% смазывающего вещества,

и/или (B3) где таблетка покрыта покрытием, содержащим

от 0,5 до 6 мас.% пленкообразующих агентов, и

от 0,1 до 1,5 мас.% пластификатора.

Все указанные выше значения относительного количества основаны на общей массе таблетки.

Особенно предпочтительным составом является таблетка без покрытия, компоненты и относительные количества которой указаны ниже.

Внутренняя фаза:

от 55 до 59 мас.% афабицина оламина,

от 19 до 23 мас.% гистидина,

от 5,75 до 7,75 мас.% связующего вещества,

от 5,0 до 7,0 мас.% поверхностно-активного вещества, и  
от 2,0 до 4,0 мас.% разрыхлителя,  
и внешняя фаза:  
от 1,0 до 3,0 мас.% разрыхлителя,  
от 0,1 до 0,9 мас.% глиданта, и  
от 2,0 до 5,0 мас.% смазывающего вещества.

Эту таблетку предпочтительно изготавливают путем смешивания и влажного гранулирования компонентов внутренней фазы с последующим смешиванием компонентов внешней фазы с последующим прессованием.

Более конкретный предпочтительный вариант осуществления характеризуется следующим составом и количествами (указания в мг/таблетка):

Внутренняя фаза:

афабицин оламин: 300,41 (соответствует 240,00 мг афабицина);

повидон: 34,65;

L-гистидин: 112,65;

лаурилсульфат натрия: 30,00;

кросповидон: 15,75.

Внешняя фаза:

кросповидон: 10,51;

коллоидный диоксид кремния: 2,40;

стеарат магния: 18,00.

Еще более предпочтительной, конечно, является таблетка, в которой выполняются признаки группы (B1) и группы (B2). Особенно предпочтительной является таблетка, в которой одновременно выполняются признаки групп (B1), (B2) и (B3).

(C) Согласно другому особенно предпочтительному варианту осуществления фармацевтическая композиция находится в форме таблетки без покрытия, или она находится в форме таблетки с покрытием, в которой покрытие содержит поливиниловый спирт и второй пленкообразующий агент, или она находится в форме желатиновой капсулы.

(D) Согласно еще более предпочтительному варианту осуществления вышеупомянутая таблетка, особенно таблетка согласно любому из вышеупомянутых вариантов осуществления (A), (B) или (C), содержит афабицин в форме бис-этаноламиновой соли.

Наиболее предпочтительной является таблетка, в которой одновременно выполняются предпочтительные признаки групп (A), (B), (C) и (D). В идеале это включает комбинацию всех предпочтительных подгрупп, включая (A1)-(A6) и (B1)-(B3).

Еще один особенно предпочтительный состав представляет собой таблетку без покрытия, содержащую компоненты и относительные количества, указанные ниже.

Внутренняя фаза:

от 48 до 52 мас.% афабицина оламина,

от 17 до 21 мас.% гистидина,

от 4,75 до 6,75 мас.% связующего вещества,

от 4,0 до 6,0 мас.% поверхностно-активного вещества, и

от 1,6 до 3,6 мас.% разрыхлителя,

и внешняя фаза:

от 10,5 до 14,5 мас.% разбавителя (это количество не включает соединение гистидина, описанное выше),

от 0,75 до 2,75 мас.% разрыхлителя,

от 0,1 до 0,7 мас.% глиданта, и

от 2,0 до 4,0 мас.% смазывающего вещества.

Эту таблетку предпочтительно изготавливают путем смешивания и влажного гранулирования компонентов внутренней фазы с последующим смешиванием компонентов внешней фазы с последующим прессованием.

Особенно предпочтительный состав согласно предпочтительным вариантам осуществления, описанным выше, характеризуется наличием следующих конкретных компонентов:

повидон в качестве связующего вещества,

лаурилсульфат натрия в качестве поверхностно-активного вещества,

кросповидон в качестве разрыхлителя,

изомальт или маннит в качестве разбавителя, отличного от гистидина,

коллоидный диоксид кремния в качестве глиданта, и

стеарат магния в качестве смазывающего вещества.

Применение этих особенно предпочтительных конкретных компонентов с особенно предпочтительными их относительными количествами дает следующий особенно предпочтительный состав:

Внутренняя фаза:

от 48 до 52 мас.% афабидина оламина,  
от 17 до 21 мас.% гистидина,  
от 4,75 до 6,75 мас.% повидона,  
от 4,0 до 6,0 мас.% лаурилсульфата натрия, и  
от 1,6 до 3,6 мас.% кросповидона,  
и внешняя фаза:  
от 10,5 до 14,5 мас.% изомальта и/или маннита,  
от 0,75 до 2,75 мас.% кросповидона,  
от 0,1 до 0,7 мас.% коллоидного диоксида кремния, и  
от 2,0 до 4,0 мас.% стеарата магния.

Эту таблетку предпочтительно изготавливают путем смешивания и влажного гранулирования компонентов внутренней фазы с последующим смешиванием компонентов внешней фазы с последующим прессованием.

Особенно предпочтительный вариант осуществления характеризуется следующим составом и количествами (указания в мг/таблетка):

Внутренняя фаза:  
афабидин оламин: 300,41 (соответствует 240,00 мг афабидина);  
повидон: 34,65;  
L-гистидин: 112,65;  
лаурилсульфат натрия: 30,00;  
кросповидон: 15,75.  
Внешняя фаза:  
изомальт: 75,63;  
кросповидон: 10,51;  
коллоидный диоксид кремния: 2,40;  
стеарат магния: 18,00.

Другой особенно предпочтительный вариант осуществления характеризуется следующим составом и количествами (указания в мг/таблетка):

Внутренняя фаза:  
афабидин оламин: 300,41 (соответствует 240,00 мг афабидина);  
повидон: 34,65;  
L-гистидин: 112,65;  
лаурилсульфат натрия: 30,00;  
кросповидон: 15,75.  
Внешняя фаза:  
маннит: 75,63;  
кросповидон: 10,51;  
коллоидный диоксид кремния: 2,40;  
стеарат магния: 18,00.

Вышеупомянутые конкретные предпочтительные варианты осуществления характеризуют фармацевтические композиции в форме таблеток. Эти таблетки можно использовать в форме без покрытия, как описано выше, или они могут быть дополнительно покрыты, например, для улучшения их химической стабильности или их эстетического вида. Например, таблетки могут быть покрыты 2-9 частями по массе относительно таблетки без покрытия, составляющей 100 частей по массе композиции с покрытием, содержащей поливиниловый спирт в сочетании со вторым пленкообразующим агентом, краситель и/или пигмент, а также агент, препятствующий слипанию, и пластификатор.

Конечно, такие особенно предпочтительные варианты осуществления могут дополнительно выполнять дополнительные признаки, описанные как предпочтительные в другом месте настоящего описания или описанные в прилагаемой формуле изобретения.

#### **Примеры**

Примеры с 1 по 8 и сравнительные примеры с 1 по 11.

Таблетки с внутренней фазой и внешней фазой изготавливают путем влажного гранулирования с использованием веществ и способов, указанных в табл. 1, 2, 3 и 4 ниже.

Таблица 1

Компоненты	Пример 1 (мг/таблетка)	Пример 2 (мг/таблетка)	Пример 3 (мг/таблетка)	Пример 4 (мг/таблетка)	Сравнительный Пример 1 (мг/таблетка)	Функция
<b>Внутренняя фаза</b>						
Афабицин	40,00	20,00	40,00	40,00	40,00	Активный ингредиент
БЭС <sup>(1)</sup>	(50,07) <sup>(1)</sup>	(25,03) <sup>(1)</sup>	(50,07) <sup>(1)</sup>	(50,07) <sup>(1)</sup>	(50,07) <sup>(1)</sup>	
Повидон	5,78	2,89	5,78	5,78	5,78	Связующее вещество
L-Гистидин	18,78	9,39	18,78	18,78	/	Соединение гистидина
Лаурилсульфат натрия	5,00	/	5,00	5,00	5,00	Поверхностно-активное вещество
Кросповидон	2,62	1,31	2,62	2,62	2,62	Разрыхлитель
<b>Внешняя фаза</b>						
Изомальт	12,60	5,82	/	/	31,38	Разбавитель
Маннит	/	/	/	12,60	/	
Кросповидон	1,75	0,88	1,75	1,75	1,75	Разрыхлитель
Коллоидный диоксид кремния	0,40	0,20	0,40	0,40	0,4	Глидant
Стеарат магния	3,00	1,5	3,00	3,00	3,00	Смазывающее вещество
Общая масса (мг)	100,00	47,50	87,40	100,00	100,00	

<sup>(1)</sup>Соотношение свободная кислота/БЭС соль=0,7989; общая масса соединения свободной кислоты/БЭС соли=50,07 (25,03 в примере 2).

Таблица 2

Компоненты	Сравнительный Пример 2 (мг/таблетка)	Сравнительный Пример 3 (мг/таблетка)	Сравнительный Пример 4 (мг/таблетка)	Функция
<b>Внутренняя фаза</b>				
Афабицин	40,00	40,00	40,00	Активный ингредиент
БЭС <sup>(1)</sup>	(50,07) <sup>(1)</sup>	(50,07) <sup>(1)</sup>	(50,07) <sup>(1)</sup>	
Повидон	5,78	5,78	5,78	Связующее вещество
Одноосновный фосфат натрия	0,07	/	/	Буфер
Двухосновный фосфат натрия	0,03	/A	/	Буфер
L-Гистидин	/	/	/	Соединение гистидина
Трехосновный фосфат кальция	/	18,78	/	Буфер/Разбавитель
Бикарбонат натрия	/	/	18,78	Буфер/Разбавитель
Маннит	18,73	/	/	Разбавитель
Лаурилсульфат натрия	4,99	5,00	5,00	Поверхностно-активное вещество
Кросповидон	2,62	2,62	2,62	Разрыхлитель



Внешняя фаза				
Изомальт	12,58	12,60	12,60	Разбавитель
Кросповидон	1,75	1,75	1,75	Разрыхлитель
Коллоидный диоксид кремния	0,40	0,40	0,40	Глиданти
Стеарат магния	2,99	3,00	3,00	Смазывающее вещество
Общая масса (мг)	100,00	100,00	100,00	

<sup>(1)</sup>Соотношение свободная кислота/БЭС соль=0,7989; общая масса соединения свободной кислоты/БЭС соли=50,07.

Таблица 3

Компоненты	Сравнительный Пример 5 (мг/таблетка)	Сравнительный Пример 6 (мг/таблетка)	Сравнительный Пример 7 (мг/таблетка)	Сравнительный Пример 8 (мг/таблетка)	Сравнительный Пример 9 (мг/таблетка)	Сравнительный Пример 10 (мг/таблетка)	Сравнительный Пример 11 (мг/таблетка)	Функция
<b>Внутренняя фаза</b>								
Афабицин БЭС <sup>(1)</sup>	40,00 (50,07) <sup>(1)</sup>	40,00 (50,07) <sup>(1)</sup>	40,00 (50,07) <sup>(1)</sup>	40,00 (50,07) <sup>(1)</sup>	40,00 (50,07) <sup>(1)</sup>	40,00 (50,07) <sup>(1)</sup>	40,00 (50,07) <sup>(1)</sup>	Активный ингредиент
Повидон	5,78	5,78	5,78	5,78	5,78	5,78	5,78	
L-гистидин	/	/	/	/	/	/	/	Соединение гистидина
Глицин	18,78	/	/	/	/	/	/	Альтернатива гистидину
L-аргинин	/	18,78	/	/	/	/	/	Альтернатива соединению гистидина
Имидазол	/	/	18,78	/	/	/	/	Альтернатива соединению гистидина
L-аланин	/	/	/	8,13	/	/	/	Альтернатива соединению гистидина
L-триптофан	/	/	/	10,65	/	/	/	Альтернатива соединению гистидина
L-тирозин	/	/	/	/	18,78	/	/	Альтернатива соединению гистидина
L-пролин	/	/	/	/	/	18,78	/	Альтернатива соединению гистидина
Бензойная кислота	/	/	/	/	/	/	18,78	Альтернатива соединению гистидина
Лаурилсульфат натрия	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	Поверхностно-активное вещество
Кросповидон	2,62	2,62	2,62	2,62	2,62	2,62	2,62	Разрыхлитель
<b>Внешняя фаза</b>								
Изомальт	12,60	12,60	12,60	12,60	12,60	12,60	12,60	Разбавитель
Кросповидон	1,75	1,75	1,75	1,75	1,75	1,75	1,75	Разрыхлитель

Коллоидный диоксид кремния	0,40	0,40	0,40	0,40	0,40	0,40	0,40	Глидант
Стеарат магния	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	Смазывающее вещество
Общая масса	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	

<sup>(1)</sup>Соотношение свободная кислота/БЭС соль=0,7989; общая масса соединения свободной кислоты/БЭС соли=50,07.

Таблица 4

Компоненты	Пример 5 (мг/таблетка)	Пример 6 (мг/таблетка)	Пример 7 (мг/таблетка)	Пример 8 (мг/таблетка)	Функция
<b>Внутренняя фаза</b>					
Афабицин	40,00	40,00	40,00	40,00	Активный ингредиент
БЭС <sup>(1)</sup>	(50,07) <sup>(1)</sup>	(50,07) <sup>(1)</sup>	(50,07) <sup>(1)</sup>	(50,07) <sup>(1)</sup>	
Повидон	5,78	5,78	5,78	5,78	Связующее вещество
L-Гистидин	9,59	12,78	15,98	63,93	Соединение гистидина
Лаурилсульфат натрия	5,00	5,00	5,00	5,00	Поверхностно-активное вещество
Кросповидон	2,62	2,62	2,62	2,62	Разрыхлитель
<b>Внешняя фаза</b>					
Изомальт	12,60	12,60	12,60	12,60	Разбавитель
Кросповидон	1,75	1,75	1,75	1,75	Разрыхлитель
Коллоидный диоксид кремния	0,40	0,40	0,40	0,40	Глидант
Стеарат магния	3,00	3,00	3,00	3,00	Смазывающее вещество
Общая масса (мг)	90,81	94,00	97,20	145,15	

<sup>(1)</sup>Соотношение свободная кислота/БЭС соль=0,7989; общая масса соединения свободной кислоты/БЭС соли=50,07 (25,03 в примере 2).

Характеристики растворения вышеуказанных фармацевтических композиций определяют в эксперименте *in vitro* с использованием имитации желудочного сока натощак (FaSSGF) в течение 60 мин. Этот селективный метод лучше всего подходит для тестирования композиций, содержащих до 40 мг афабицина, из-за ограниченной растворимости активного фармацевтического ингредиента. Следовательно, даже если есть намерение разработать фармацевтическую композицию, содержащую большее количество афабицина, рекомендуется пропорционально уменьшить количество всех компонентов (так, чтобы относительные количества оставались неизменными, и чтобы содержание афабицина не превышало 40 мг), испытать эту фармацевтическую композицию и затем экстраполировать полученные результаты испытаний на интересующую фармацевтическую композицию.

Тест на растворение проводили в приборе типа "вращающаяся корзинка" 1 при следующих условиях:

Температура: 37,0°C±0,5°C.

Скорость вращения: 100 об/мин в течение 45 мин, затем 15 мин при 250 об/мин.

Среда для растворения и объем: 1000 мл FaSSGF.

Количество испытуемых единиц: 3 или 6.

Результаты этого эксперимента показаны на фиг. 1, 2, 3 и 4. На фиг. 1 и 2 показаны характеристики растворения до хранения образцов в стрессовых условиях. На фиг. 2 и 3 показаны характеристики растворения после хранения в стрессовых условиях для тех образцов, которые показали удовлетворительное растворение до хранения. Эти результаты подтверждают небольшое различие профиля растворения *in vitro* между восемью композициями по настоящему изобретению: примеры с 1 по 8 показали быстрое растворение с течением времени (первоначально и после стрессовых условий в течение 15 дней при 40°C/ОВ 75%). Эти результаты оцениваются как удовлетворительные. Напротив, на фиг. 2 показано медленное начальное растворение для сравнительных примеров 3, 6 и 11, но относительно быстрое начальное растворение для остальных сравнительных примеров 1, 2, 4, 5, 7, 8, 9 и 10. Однако все сравнительные примеры 1, 2, 4, 5, 7, 8, 9 и 10 показали медленное растворение после хранения в стрессовых условиях, как показано на фиг. 4. Эти характеристики медленного растворения оценивали как неудовлетворительные.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Твердая фармацевтическая композиция в единичной дозированной форме, содержащая афабицин или его фармацевтически приемлемую соль и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов, отличающаяся тем, что композиция содержит гистидин или его фармацевтически приемлемую соль.

2. Твердая фармацевтическая композиция по п.1, которая содержит афабицин или его фармацевтически приемлемую соль в количестве от 20 мг до 480 мг.

3. Твердая фармацевтическая композиция по п.1 или 2, содержащая гистидин.

4. Твердая фармацевтическая композиция по любому из пп.1-3, которая находится в форме таблетки, причем таблетка предпочтительно содержит внутреннюю фазу и внешнюю фазу, причем афабицин или его фармацевтически приемлемая соль предпочтительно содержится только во внутренней фазе.

5. Твердая фармацевтическая композиция по п.4, которая содержит гистидин только во внутренней фазе.

6. Твердая фармацевтическая композиция по любому из пп.1-5, которая содержит связующее вещество, выбранное из группы, состоящей из повидона, коповидона, поллоксамера, полиэтиленгликоля, алюмосиликата магния, желатина, гуммиарабика, декстрина, декстратов, декстрозы, полидекстрозы, гуаровой камеди, гидрогенизированного растительного масла, жидкой глюкозы, воска, мальтозы, сахарозы, лактозы, воска и их смесей.

7. Твердая фармацевтическая композиция по любому из пп.1-6, которая содержит разбавитель, выбранный из группы, состоящей из маннита, изомальта, лактозы, фосфата кальция, карбоната кальция, сульфата кальция, сахарозы, фруктозы, мальтозы, ксилита, мальтита, лактита, трегалозы, силиката алюминия, циклодекстрина, декстрозы, полидекстрозы, глюкозы, декстрина, декстратов, карбоната магния и их смесей.

8. Твердая фармацевтическая композиция по любому из пп.1-7, которая содержит поверхностно-активное вещество, выбранное из группы, состоящей из лаурилсульфата натрия, поллоксамеров, докузата натрия, дезоксихолат натрия, сложных эфиров сорбитана, сложных эфиров сахарозы и жирной кислоты, тилоксапола, лецитина и полисорбата, и их смесей.

9. Твердая фармацевтическая композиция по любому из пп.1-8, которая содержит разрыхлитель, выбранный из группы, состоящей из кросповидона, алюмосиликата магния, коллоидного диоксида кремния, гуаровой смолы и их смесей.

10. Твердая фармацевтическая композиция по любому из пп.1-3 и 6-9, которая находится в форме капсулы, содержащей афабицин или его фармацевтически приемлемую соль и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов в форме порошка или гранулята.

11. Способ изготовления твердой композиции по любому из пп.1-9, который включает следующие стадии в указанном порядке:

(i) сухое смешивание некоторых или всех компонентов композиции;

(ii) гранулирование полученной смеси с получением гранулята;

(iii) добавление любых оставшихся компонентов композиции к грануляту;

(iv) прессование полученной смеси с получением прессованной таблетки; и

(v) нанесение покрытия на полученную прессованную таблетку.

12. Способ по п.11, в котором стадию гранулирования проводят путем влажного гранулирования или сухого гранулирования.

13. Способ по п.11 или 12, в котором выполняется по меньшей мере одно из следующих условий:

(a) присутствует разбавитель, и часть разбавителя примешивается к грануляту, полученному со стадии (ii);

(b) присутствует разрыхлитель, и часть разрыхлителя примешивается к грануляту со стадии (ii);

(c) глидант присутствует и часть или весь глидант примешивается к грануляту со стадии (ii); и/или

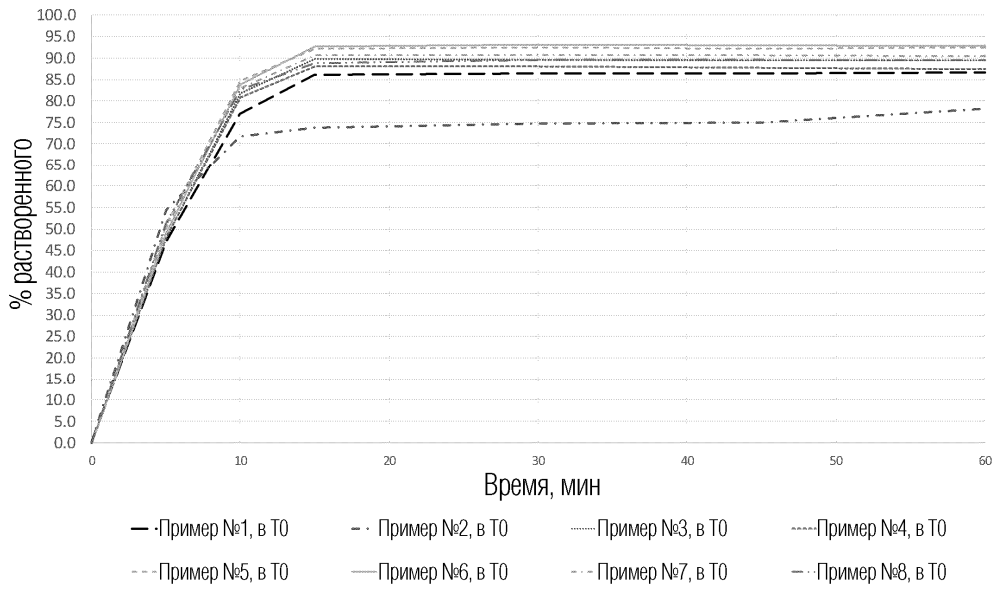
(d) смазывающее вещество присутствует, и часть или все смазывающее вещество примешивается к грануляту со стадии (ii).

14. Применение твердой фармацевтической композиции по любому из пп.1-10 в способе лечения бактериальных инфекций у млекопитающего.

15. Применение по п.14, где млекопитающее представляет собой человека.

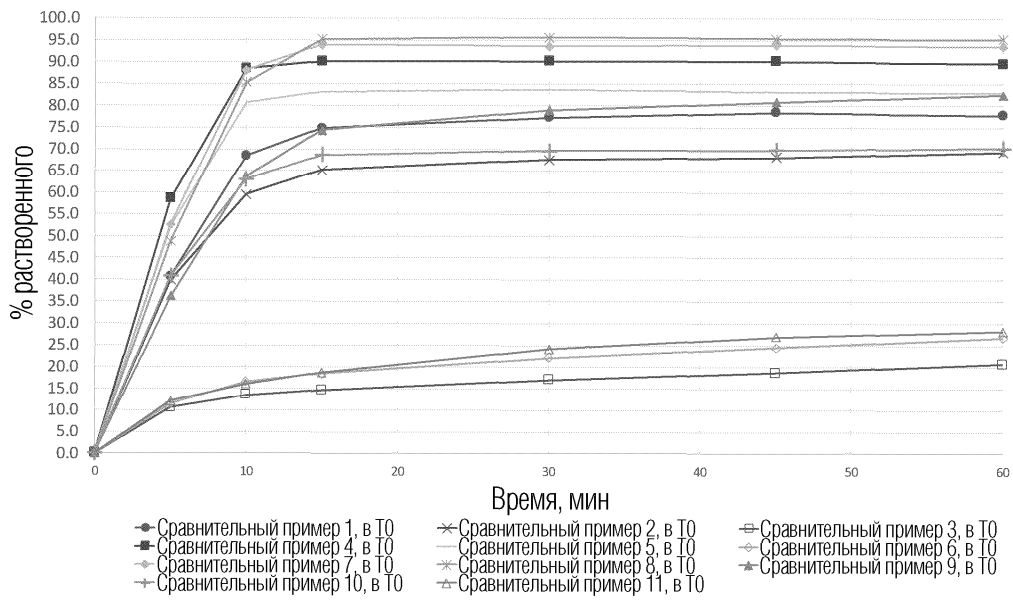
16. Применение по п.14 или 15, где бактериальная инфекция вызвана бактериями вида *S. aureus*, такими инфекциями являются, например, острая бактериальная инфекция кожи и кожных структур (ABSSI) или бактериальные инфекции, связанные с синдромом диабетической стопы.

Сравнительные средние профили растворения в FaSSGF в момент времени T0



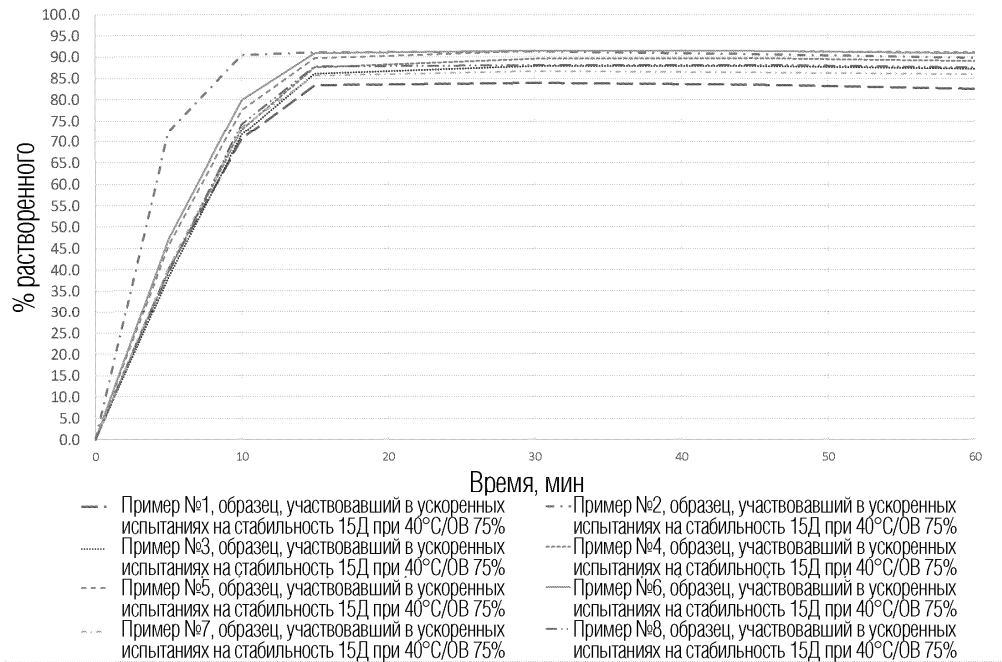
Фиг. 1

Сравнительные средние профили растворения в FaSSGF в момент времени T0



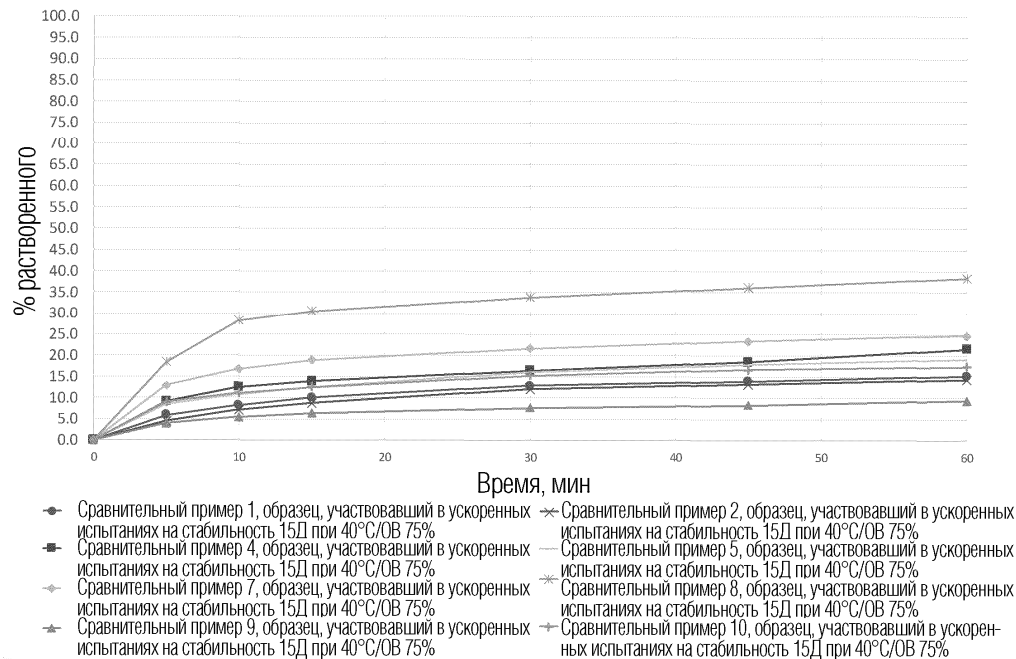
Фиг. 2

Сравнительные профили растворения в FaSSGF через 15 дней при 40°C/OB 75% в открытой бутылке



Фиг. 3

Сравнительные профили растворения в FaSSGF через 15 дней при 40°C/OB 75% в открытой бутылке



Фиг. 4



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2