



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **113722** (13) **C2**
(51) МПК

A61K 31/4192 (2006.01)

A61K 31/421 (2006.01)

A61K 31/422 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

A61K 31/04 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: а 2013 07892	(72) Винахідник(и): Лі Данпін (US)
(22) Дата подання заявки: 21.11.2011	(73) Власник(и): МЕЛІНТА ТЕРАП'ЮТИКС, ІНК., 300 George Street, Suite 301, New Haven, CT 06511, United States of America (US)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 10.03.2017	(74) Представник: Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 61/416,807	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: US 2001046992 A1 29.11.2001 US 2010227903 A1, 09.09.2010 LEMAIRE S ET AL: "031 Radezolid (RX- 1741), a novel oxazolidinone, accumulates extensively within human macrophages and PMNs and shows activity towards intracellular linezolid-sensitive and linezolid-resistant Staphylococcus aureus", INTERNATIONAL JOURNAL OF ANTIMICROBIAL AGENTS, ELSEVIER SCIENCE, AMSTERDAM, NL, vol. 34, 1.07.2009, page S12
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 24.11.2010	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US	
(41) Публікація відомостей про заявку: 10.10.2013, Бюл.№ 19	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.03.2017, Бюл.№ 5	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ PCT/US2011/061643, 21.11.2011	

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ

(57) Реферат:

Винахід належить до фармацевтичної композиції, що містить радезолід або його фармацевтично прийнятну сіль, гідроксипропілметилцелюлозний полімер, кроскармелозу натрію, мастильний засіб, вибраний з групи, яка складається з колоїдного діоксиду кремнію, стеарату магнію і їх суміші, наповнювач, вибраний з групи, яка складається з моногідрату лактози, дикальцію фосфату та їх суміші.

UA 113722 C2

Посилання на пов'язані заявки

Дана заявка заявляє пріоритет U.S.S.N. 61/416807, поданої 24 листопада 2010, яка є включеною в даний опис у вигляді посилання повністю.

Галузь винаходу

5 Даний винахід стосується фармацевтичних композицій, що використовуються для введення при лікуванні, профілактики або зниження ризику мікробних інфекцій.

Попередній рівень техніки

Відповідна система фармацевтичних носіїв зазвичай є вимогою для безпечної та ефективною доставки фармацевтичної діючої речовини. Вся фармацевтична композиція, тобто 10 фармацевтична лікарська діюча речовина, рецептована в фармацевтичному носії, може впливати на біодоступність і також фармакокінетику та фармакодинаміку діючої речовини. Отже, важливо, щоб фармацевтична композиція була ретельно розроблена та вироблена для доставки бажаної фармацевтичної діючої речовини безпечним та ефективним способом.

15 Доставка антимікробних засобів для лікування мікробних інфекцій може викликати певні складнощі. Для забезпечення терапевтичної ефективності зазвичай бажано, щоб антимікробний засіб вводили пацієнту для досягнення системних концентрацій в кровообігу або цільових органах вище мінімальної інгібуючої концентрації (тобто MIC) і протягом достатнього періоду часу проти певного цільового мікробного організму або організмів. Отже, антимікробний засіб, який виявляє іншим чином ефективний антимікробний профіль *in vitro*, при неправильному 20 рецептуванні для введення *in vivo* може бути неефективним або навіть шкідливим.

Отже, розробка та виробництво відповідних фармацевтичних композицій для безпечної і ефективною доставки фармацевтичних лікарських засобів, зокрема, антимікробних засобів, є важливими і постійними запитами. Даний винахід відповідає вказаним та іншим вимогам.

Суть винаходу

25 Даний винахід стосується фармацевтичних композицій, що застосовують для введення при лікуванні, профілактиці або зменшення ризику мікробних інфекцій у пацієнта. Даний винахід також стосується засобів отримання таких фармацевтичних композицій і застосування фармацевтичної композиції в отриманні лікарського препарату для лікування, профілактики або зниження ризику мікробних інфекцій у пацієнта.

30 Даний винахід стосується фармацевтичної композиції, що містить перед змішуванням:

- (a) оксазолідиноновий антимікробний засіб або його фармацевтично прийнятну сіль, складний ефір або проліки,
- (b) полімер гідроксипропілметилцелюлози,
- (c) дезінтегруючий засіб,
- 35 (d) мастильний засіб,
- (e) в'язучий засіб, і
- (f) наповнювач.

В інших варіантах здійснення даний винахід стосується фармацевтичної композиції, що 40 містить:

- а) оксазолідиноновий антимікробний засіб або його фармацевтично прийнятну сіль, складний ефір або проліки,
- (b) полімер гідроксипропілметилцелюлози,
- (c) дезінтегруючий засіб,
- (d) мастильний засіб, і
- 45 (e) наповнювач.

В інших варіантах здійснення даний винахід стосується фармацевтичної композиції, де вказаний оксазолідиноновий антимікробний засіб містить фармацевтично припустиму кількість.

В інших варіантах здійснення даний винахід стосується фармацевтичної композиції, де вказаний оксазолідиноновий антимікробний засіб містить профілактично ефективну кількість.

50 В інших варіантах здійснення даний винахід стосується фармацевтичної композиції, де вказаний оксазолідиноновий антимікробний засіб являє собою радезолід, лінезолід, торезолід, або їх фармацевтично прийнятну сіль або проліки.

В інших варіантах здійснення даний винахід стосується фармацевтичної композиції, де вказаний оксазолідиноновий антимікробний засіб являє собою радезолід, або його 55 фармацевтично прийнятну сіль.

В інших варіантах здійснення даний винахід стосується фармацевтичної композиції, де вказаної фармацевтично прийнятною сіллю є сіль гідрохлориду.

В інших варіантах здійснення даний винахід стосується фармацевтичної композиції, де вказаний оксазолідиноновий антимікробний засіб являє собою моногідрохлорид радезоліду.

В інших варіантах здійснення даний винахід стосується фармацевтичної композиції, де вказаним полімером гідроксипропілметилцелюлози є сукцинат ацетату гідроксипропілметилцелюлози, який також відомий під скороченням HPMCAS.

В інших варіантах здійснення даний винахід стосується фармацевтичної композиції, де вказаний HPMCAS вибирають з HPMCAS-M, HPMCAS-H та їх сумішей.

В інших варіантах здійснення даний винахід стосується фармацевтичної композиції, де вказаний дезінтегруючий засіб являє собою кроскармелозу натрію.

В інших варіантах здійснення даний винахід стосується фармацевтичної композиції, де вказаний мастильний засіб вибирають з колоїдного діоксиду кремнію, стеарату магнію і їх суміші.

В інших варіантах здійснення даний винахід стосується фармацевтичної композиції, де вказаною терпкою речовиною є мікрокристалічна целюлоза.

В інших варіантах здійснення даний винахід стосується фармацевтичної композиції, де вказану в'язку речовину вибирають з моногідрату лактози, дикальцій фосфату та їх суміші.

В інших варіантах здійснення даний винахід стосується фармацевтичної композиції, де вказана композиція містить фізичну суміш.

В інших варіантах здійснення даний винахід стосується фармацевтичної композиції, де вказана композиція містить аморфну дисперсію вказаного оксазолідинового антимікробного засобу.

В інших варіантах здійснення даний винахід стосується фармацевтичної композиції, що містить:

Інгредієнти	Відсоток по масі
Інтрагранулярні	
Гідрохлорид радезоліду (кількість у вигляді солі гідрохлориду)	20,31%
Ліофілізований HPMCAS-M	13,28%
Ліофілізований HPMCAS-H	13,28%
Кроскармелоза натрію	4,00%
Мікрокристалічна целюлоза	11,60%
Моногідрат лактози	11,60%
Колоїдний діоксид кремнію	0,75%
Стеарат магнію, наприклад	0,19%
Екстрагранулярні	
Кроскармелоза натрію	1,50%
Фосфат Di-Cal (DC Grade)	23,38%
Колоїдний діоксид кремнію	0,06%
Стеарат магнію, наприклад	0,06%

В інших варіантах здійснення даний винахід стосується способу лікування мікробної інфекції у пацієнта, який включає введення фармацевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції за даним винаходом.

В інших варіантах здійснення даний винахід стосується способу профілактики мікробної інфекції у пацієнта, який включає введення профілактично ефективної кількості фармацевтичної композиції за даним винаходом.

В інших варіантах здійснення даний винахід стосується способу зниження ризику мікробної інфекції у пацієнта, який включає введення профілактично ефективної кількості фармацевтичної композиції за даним винаходом.

В інших варіантах здійснення даний винахід стосується фармацевтичної композиції для лікування мікробної інфекції у пацієнта.

В інших варіантах здійснення даний винахід стосується фармацевтичної композиції для профілактики мікробної інфекції у пацієнта.

В інших варіантах здійснення даний винахід стосується фармацевтичної композиції для зниження ризику мікробної інфекції у пацієнта.

В інших варіантах здійснення даний винахід стосується застосування антибіотичної сполуки у виробництві фармацевтичної композиції за даним винаходом для лікування мікробної інфекції

у пацієнта, що включає введення фармацевтично ефективної кількості вказаної фармацевтичної композиції вказаному пацієнту.

В інших варіантах здійснення даний винахід стосується застосування антибіотичної сполуки в отриманні фармацевтичної композиції за даним винаходом для профілактики мікробної інфекції у пацієнта, що включає введення профілактично ефективної кількості вказаної фармацевтичної композиції вказаному пацієнту.

В інших варіантах здійснення даний винахід стосується застосування антибіотичної сполуки в отриманні фармацевтичної композиції за даним винаходом для зниження ризику мікробної інфекції у пацієнта, що включає введення профілактично ефективної кількості вказаної фармацевтичної композиції вказаному пацієнту.

В інших варіантах здійснення даний винахід стосується способу, композиції або застосуванню за даним винаходом, де вказаним пацієнтом є людина або тварина.

В інших варіантах здійснення даний винахід стосується способу, композиції або застосуванню, де вказаним пацієнтом є людина.

Вищевказані та інші аспекти і варіанти здійснення даного винаходу будуть більш зрозумілі з посиланнями на наступний докладний опис і формулу винаходу.

Докладний опис винаходу

Даний винахід стосується фармацевтичних композицій, які застосовують для введення пацієнту для лікування, профілактики або зниження ризику мікробних інфекцій. Такі композиції містять оксазолідиноновий антимікробний засіб, буфер, регулятор рН та розчинник.

1. Визначення

Терміни "носій" або "система носіїв" означає одну або більше сумісних речовин, які підходять для доставки, утримання або "перенесення" фармацевтично активного інгредієнта для введення пацієнту або суб'єкту.

Терміни "пацієнт" або "суб'єкт", як використовується в даному описі, означають людину або тварину. Приклади тварин включають домашніх тварин, необмежувальні приклади яких включають домашніх тварин супутників, таких як кішки та собаки, харчові тварини, такі як велика рогата худоба, вівці, кози, свині, птиця, риба та креветки, зоологічних та інших виставкових тварин, і робочих, та інших тварин, таких як коні, ламы, кролики та інші.

Як використовується в даному описі термін "ефективна кількість" стосується кількості фармацевтично активної сполуки або комбінації сполук, наприклад, антимікробного засобу або засобів, при введенні окремо або в комбінації, для лікування, профілактики або зниження ризику патологічного стану або захворювання, наприклад, мікробної інфекції. Термін також стосується кількості фармацевтичної композиції, що містить активну сполуку або комбінацію сполук. Наприклад, ефективна кількість стосується кількості сполуки, присутньої в композиції, що вводиться пацієнту, реципієнту або суб'єкту, достатньої для розвитку біологічної активності, наприклад, антиінфекційної активності, такої як, наприклад, антимікробна активність або антибактеріальна активність.

Як використовується в даному описі фраза "фармацевтично прийнятний" стосується таких активних сполук, матеріалів, композицій, носіїв і/або лікарських форм, які є, в рамках озвучених медичних уявлень, відповідними для застосування у контакт з тканинами людини і тварин, без надмірної токсичності, подразнення, алергічної відповіді або інших проблем або ускладнень, з відповідним допустимими співвідношенням користі/ризиків.

Як використовується в даному описі термін "фармацевтично ефективна кількість" стосується кількості фармацевтично активної сполуки або комбінації сполук, наприклад, антимікробного засобу або засобів, при введенні окремо або в комбінації для лікування, профілактики або зменшення ризику патологічного захворювання або стану, наприклад, мікробної інфекції. Термін також стосується кількості фармацевтичної композиції, що містить активну сполуку або комбінацію сполук. Наприклад, фармацевтично ефективна кількість стосується кількості фармацевтичної діючої речовини, присутньої в фармацевтичній композиції або рецептурі за даним винаходом або на медичному пристрої, що містить композицію або рецептуру за даним винаходом, що вводиться пацієнту або суб'єкту реципієнту, достатньої для розвитку біологічної активності, наприклад, активності проти мікробної інфекції.

Термін "профілактично ефективна кількість" означає ефективну кількість фармацевтичної діючої речовини або комбінації сполук, наприклад, антимікробного засобу або засобів, при введенні окремо або в комбінації, для запобігання або зменшення ризику патологічного захворювання або стану, наприклад, мікробної інфекції - іншими словами, кількість для отримання превентивного або профілактичного ефекту. Термін також стосується кількості фармацевтичної композиції, що містить активну сполуку або комбінацію сполук.

Термін "лікування", що використовується в даному описі, означає лікування вже присутнього патологічного захворювання або стану, наприклад, мікробної інфекції, у пацієнта або суб'єкта. Лікування також включає інгібування, тобто зупинку розвитку патологічного захворювання або стану, наприклад, мікробної інфекції, та полегшення або зменшення, тобто розвиток регресу патологічного захворювання або стану, наприклад, мікробної інфекції.

Термін "профілактика", що використовується в даному описі, означає повну або майже повну зупинку розвитку патологічного захворювання або стану, наприклад, мікробної інфекції, у пацієнта або суб'єкта, особливо коли пацієнт або суб'єкт схильні до такого, або мають ризик розвитку патологічного захворювання або стану, наприклад, мікробної інфекції. Профілактика також включає інгібування, тобто зупинку розвитку, патологічного захворювання або стану, наприклад, мікробної інфекції.

Термін "зниження ризику", що використовується в даному описі, означає зниження ймовірності або можливості розвитку патологічного захворювання або стану, наприклад, мікробної інфекції, у пацієнта або суб'єкта, особливо коли пацієнт або суб'єкт схильні до такого, або має ризик розвитку патологічного захворювання або стану, наприклад, мікробної інфекції.

Звичайний фахівець в галузі техніки розуміє, що можуть бути деякі пересічення у визначеннях "лікування", "профілактика", і "зниження ризику".

Як використовується в даному описі "фармацевтично прийнятні солі" стосуються похідних фармацевтично активних сполук, де вихідну сполуку модифікують шляхом отримання її кислих або лужних солей. Приклади фармацевтично прийнятних солей включають, але не обмежуються, солі мінеральних або органічних кислот лужних залишків, таких як, аміни, лужні або органічні солі кислих залишків, таких як карбонові кислоти, і подібні. Фармацевтично прийнятні солі включають звичайні нетоксичні солі або солі четвертинного амонію вихідної сполуки, отримані, наприклад, з нетоксичних неорганічних або органічних кислот. Наприклад, такі звичайні нетоксичні солі включають, але не обмежуються, отримані з неорганічних і органічних кислот, вибраних з 2-ацетоксibenзойної, 2-гідроксіетансульфонової, оцтової, аскорбінової, бензолсульфонової, бензойної, бікарбонної, карбонної, лимонної, етилендіамінтетраоцтової, етандисульфонової, етансульфонової, фумарової, глюкогептонової, глюконової, глютамової, гліколевої, глікольарсанілової, гексилрезорцинової, гідрабамової, бромистоводневої, соляної, йодистоводневої, гідроксималеїнової, гідроксинафтоєвої, ізетіонової, молочної, лактобіонової, лаурилсульфонової, малеїнової, яблучної, мигдалевої, метансульфонової, напислової, азотної, щавлевої, памоїнової, пантотенової, фенілоцтової, фосфорної, полігалактуринової, пропіонової, саліцилової, стеаринової, основної оцтової, янтарної, сульфамової, сульфанілової, сірчаної, дубильної, винокам'яної, толуолсульфонової, і звичайних амінокислот, наприклад, гліцину, аланіну, фенілаланіну, аргініну і інш.

Фармацевтично прийнятні солі за даним винаходом можуть бути синтезовані з вихідної сполуки, яка містить лужний або кислий компонент, звичайними хімічними способами. Звичайно такі солі можуть бути отримані шляхом реакції вільної кислоти або лужної форми вказаних сполук зі стехіометричною кількістю відповідної основи або кислоти у воді або в органічному розчиннику, або в суміші двох; звичайно неводних середовищ таких, як ефір, етилацетат, етанол, ізопропанол або ацетонітрil є переважними. Перелік відповідних солей можна знайти в Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed. (Mack Publishing Company, 1990) і Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins, 2000, які включені у вигляді посилання повністю. Наприклад, солі можуть включати, але не обмежуються, солі гідрохлориду і ацетату аліфатичних аміновмісних, гідроксиламіновмісних та іміновмісних сполук за даним винаходом.

Крім того, сполуки за даним винаходом, наприклад, солі сполук, можуть існувати в або гідратованій або негідратованій (безводній) формі або у вигляді сольватів з молекулами інших розчинників. Необмежені приклади гідратів включають моногідрати, дигідрати та інш. Необмежені приклади сольватів включають етанолсольвати, ацетонсольвати та інш.

Сполуки за даним винаходом також можуть бути отримані у вигляді складних ефірів, наприклад, фармацевтично прийнятних складних ефірів. Наприклад, функціональна група карбонної кислоти в сполуці може бути перетворена в її відповідний складний ефір, наприклад, метиловий, етиловий або інший ефір. Також спиртова група в сполуці може бути перетворена в її відповідний ефір, наприклад, ацетатний, пропіонатний або інший ефір.

Сполуки за даним винаходом також можуть бути отримані як проліки, наприклад, фармацевтично прийнятні проліки. Оскільки відомо, що проліки посилюють безліч бажаних якостей фармацевтичних препаратів (наприклад, розчинність, біодоступність, виробництво і інш.), сполуки за даним винаходом можуть вводитися в формі проліків. Отже, даний винахід призначений охоплювати проліки даних заявлених сполук, методи доставки таких і композиції,

що містять такі. "Проліки" призначені включати будь-які ковалентно пов'язані носії, які вивільняють активний вихідний лікарський засіб за даним винаходом *in vivo*, коли такі проліки вводять пацієнту ссавцеві. Проліки за даним винаходом отримують шляхом модифікації функціональних груп, присутніх в сполуці, таким чином, що або при звичайній обробці або *in vivo* модифікації відщеплюються від вихідної сполуки. Проліки включають сполуки за даним винаходом, де гідрокси, аміно або сульфогідрильна група пов'язані з будь-якою групою, так, що коли проліки за даним винаходом вводять пацієнту ссавцеві, відщеплюються з утворенням вільних гідроксильних, вільних аміно або вільних сульфогідрильних груп, відповідно. Приклади проліків включають, але не обмежуються, ацетатні, форматні та бензоатні похідні спиртової та амінової функціональних груп в сполуках за даним винаходом.

У специфікації форми однини також включають множину, якщо контекст чітко не вказує іншого. Якщо не вказано інакше, всі технічні і наукові терміни, що використовуються в даному описі, мають те ж значення, як розуміє звичайний фахівець в галузі техніки, до якої належить даний винахід. У разі конфлікту, дана специфікація домінує.

Всі відсотки та співвідношення, що використовуються в даному описі, якщо не вказано інакше, представлені по масі.

Протягом всього опису, коли композиції описані як ті, що мають, включають або утримують специфічні компоненти, передбачається, що композиції також складаються в основному з або складаються з перерахованих компонентів. Подібним чином, коли методи або процеси описані як ті, що мають, включають або утримують специфічні стадії процесу, процеси також складаються по суті з або складаються з перерахованих стадій процесу. Крім того, необхідно розуміти, що порядок стадій або порядок проведення певних дій є неістотним, поки винахід залишається придатним. Більше того, дві або більше стадії або дії можуть проводитися одночасно.

2. Композиції за даним винаходом

Винахід стосується способу лікування мікробної інфекції у пацієнта, що включає введення фармацевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції. Винахід стосується способу профілактики мікробної інфекції у пацієнта, що включає введення профілактично ефективної кількості фармацевтичної композиції. Винахід стосується способу зниження ризику мікробної інфекції у пацієнта, що включає введення профілактично ефективної кількості фармацевтичної композиції.

Винахід стосується фармацевтичної композиції для лікування мікробної інфекції у пацієнта. Винахід стосується фармацевтичної композиції для профілактики мікробної інфекції у пацієнта. Винахід стосується фармацевтичної композиції для зниження ризику мікробної інфекції у пацієнта.

Винахід стосується застосування антибіотичної сполуки у виробництві фармацевтичної композиції для лікування мікробної інфекції у пацієнта, що включає введення фармацевтично ефективної кількості вказаної фармацевтичної композиції вказаному пацієнту. Винахід стосується застосування антибіотичної сполуки у виробництві фармацевтичної композиції для профілактики мікробної інфекції у пацієнта, що включає введення профілактично ефективної кількості вказаної фармацевтичної композиції вказаному пацієнту. Винахід стосується застосування антибіотичної сполуки у виробництві фармацевтичної композиції для зниження ризику мікробної інфекції у пацієнта, що включає введення профілактично ефективної сполуки вказаної фармацевтичної композиції вказаному пацієнту.

Винахід стосується способу, композиції або застосування, де вказаним пацієнтом є людина або тварина. В одному варіанті здійснення винахід стосується способу, композиції або застосування, де вказаним пацієнтом є людина.

Композиції за даним винаходом включають наступні обов'язкові та необов'язкові компоненти.

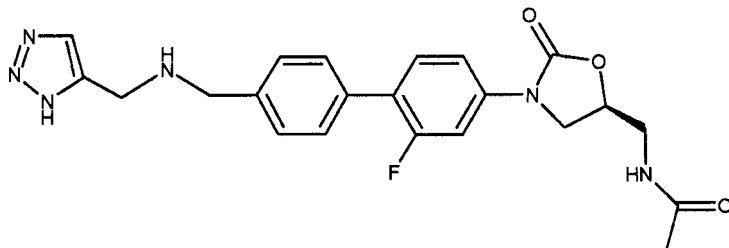
а. Оксазолідиноновий антимікробний засіб

Оксазолідинонові антимікробні засоби та їх фармацевтично прийнятні солі, ефіри і проліки можуть бути використані в способах, композиціях і застосуваннях за даним винаходом.

Оксазолідинонові антимікробні засоби описані в патенті США No. 7456206 B2, виданому Lou et al., опублікованому 25 листопада, 2008; патенті США No. 7148219 B2, виданому Lou et al., опублікованому 12 грудня 2006, і його сертифікаті корекції 4 березня 2008; патенті США No. 7129259 B2, виданому Chen et al., опублікованому 31 жовтня 2006, і його сертифікаті корекції 6 березня 2007; патенті США No. 6969726 B2, виданому Lou et al., опублікованому 29 листопада 2005, і його сертифікаті корекції 27 лютого 2007 і 27 листопада 2007; патенті США No. 5688792, виданому Barbachyn et al., опублікованому 16 листопада 1997; публікації PCT WO 2001/94342,

виданої Dong A Pharm. Co. Ltd, опублікованої 13 грудня 2001; і публікації PCT WO 2005/058886, виданої Dong A Pharm. Co. Ltd, опублікованої 30 червня 2005.

Необмежені приклади оксазолідинонових антимікробних засобів, застосовних в даному описі, включають наступну сполуку:



5

або її фармацевтично прийнятні солі або проліки. Приклади солей включають сіль гідрохлориду. Додатковим прикладом солі є сіль моногідрохлориду. Вищевказана сполука відповідає хімічному найменуванню N-[3-(2-фтор-4'-{[(3H-[1,2,3]триазол-4-ілметил)[аміно]метил}біфеніл-4-іл)-2-оксо-оксазолідин-5-(S)-ілметил]ацетамід. Така сполука також відома як USAN, радезолід, і відповідає CAS реєстраційному номеру 869884-78-6. Сіль моногідрохлориду відома як USAN, гідрохлорид радезоліду, і під CAS реєстраційним номером 869884-77-5.

Інші оксазолідинонові антимікробні засоби, застосовні в даному описі, включають лінезолід і торезолід.

Доза оксазолідинонового антимікробного засобу і тип введення фармацевтичної композиції залежить від певного пацієнта або суб'єкта і цільового мікроорганізму, наприклад, цільового бактерійного організму.

Оксазолідиноновий антимікробний засіб використовують в масовому відсотковому співвідношенні в композиції для забезпечення бажаних фармакологічних властивостей, таких як, наприклад, біодоступність лікарського засобу з кінцевої композиції. Масові відсоткові відносини оксазолідинонового антимікробного засобу варіюються від приблизно 0,01% до приблизно 5%. У додаткових варіантах здійснення винаходу масові співвідношення варіюються від приблизно 0,1% до приблизно 0,5%. У додаткових варіантах здійснення винаходу масові співвідношення варіюються від приблизно 0,25% до приблизно 0,40%.

b. Полімер гідроксипропілметилцелюлози

Композиції за даним винаходом включають полімер гідроксипропілметилцелюлози. Приклади полімерів гідроксипропілметилцелюлози включають полімер сукцинату ацетату гідроксипропілметилцелюлози, що скорочується як HPMCAS.

Приклади HPMCAS, що використовуються в даному описі, включають комерційно доступні HPMCAS-M і HPMCAS-H, обидва доступні від Shin-Etsu, Japan.

c. Дезінтегруючий засіб

Композиції за даним винаходом включають дезінтегруючу речовину. Прикладом дезінтегруючої речовини є кроскармелоза натрію.

d. Масильна речовина

Композиції за даним винаходом включають масильну речовину. Приклади масильних речовин включають стеарат магнію, колоїдний діоксид кремнію та їх суміші.

e. В'язка речовина

Композиції за даним винаходом включають в'язку речовину. Прикладом в'язкої речовини є мікрокристалічна целюлоза.

f. Наповнювач

Композиції за даним винаходом включають наповнювач. Приклади наповнювачів включають моногідрат лактози, фосфат дикальцію та їх суміші.

g. Інші додаткові компоненти

Композиції за даним винаходом можуть додатково включати один або більше додаткових компонентів, вибраних з широкої множини допоміжних речовин, відомих в галузі техніки фармацевтичних композицій. Відповідно до бажаних властивостей таблетки або капсули, може бути вибрана будь-яка кількість інгредієнтів, окремо або в комбінації, на основі їх відомого застосування в отриманні композицій за даним винаходом. Такі інгредієнти включають, але не обмежуються, воду; неводні розчинники (наприклад, етанол); оболонки; оболонки капсул; барвники; віск, желатин; ароматизатори; консерванти (наприклад, метилпарабен, бензоат натрію та бензоат калію); антиоксиданти [наприклад, бутилований гідроксіанізол ("BHA"), бутилований гідрокситолуол ("BHT"), і вітамін E і ефір вітаміну E, такий як токоферол ацетат];

підсилювачі аромату; підсолоджувачі (наприклад, аспартам та сахарин); добавки для пресування; поверхнево-активні речовини і інш.

3. Способи отримання фармацевтичних носіїв і фармацевтичних композицій

Носії і композиції, що використовуються, можуть бути отримані будь-якими методами, добре відомими в фармацевтичній галузі техніки, описаними, наприклад, в Eds. R. C. Rowe, et al., Handbook of Pharmaceutical Excipients, Fifth Edition, Pharmaceutical Press (2006), Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed. (Mack Publishing Company, 1990), Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins, 2000, і L. Lachman, H.A. Lieberman, J.L. Kanig (1986). The Theory and Practice of Industrial Pharmacy (3rd Ed.). Lea & Febiger, Philadelphia, які включені у вигляді посилання повністю.

4. Способи лікування, профілактики або зниження ризику мікробних інфекцій

Даний винахід також забезпечує спосіб лікування, профілактики або зниження ризику мікробної інфекції у пацієнта або суб'єкта. Такі способи включають введення фармацевтично або профілактично ефективної кількості фармацевтичних діючих речовин за даним винаходом у вигляді фармацевтичної композиції або рецептури з носіїв за даним винаходом пацієнту або суб'єкту у відповідному дозуванні.

Звичайний фахівець в галузі техніки може вибрати відповідне дозування фармацевтичної діючої речовини. У здійсненні способів за даним винаходом бажано, щоб рівень сполуки в крові або тканині пацієнта або суб'єкта був на відповідному рівні протягом достатнього періоду часу. Як згадано вище, для забезпечення терапевтичної ефективності, звичайно бажано, щоб антимікробний засіб вводили пацієнту для досягнення системних концентрацій в кровообігу або цільових органах вище мінімальної інгібуючої концентрації (тобто MIC) і протягом достатнього часу проти певного цільового мікробного організму або організмів.

Фармацевтичні композиції за даним винаходом є застосовними для лікування, профілактики або зниження ризику захворювання, такого як мікробна інфекція, у пацієнта або суб'єкта, наприклад, людини, або нелюдиноподібної тварини або іншої тварини. Це включає стадію або стадії введення фармацевтично ефективної або профілактично ефективної кількості композиції за даним винаходом. Мікробні інфекції або лікування включає такі, вибрані з групи, що складається з інфекцій шкіри, пневмоній (і нозокоміальної і позалікарняної), пост-вірусної пневмонії, абдомінальної інфекції, інфекції сечових шляхів, бактеріємії, септицемії, ендокардиту, інфекції атріовентрикулярного шунта, інфекції судинного доступу, менінгіту, хірургічної профілактики, перитонеальної інфекції, інфекції кісток, інфекції суглобів, інфекції метицилін-резистентним *Staphylococcus aureus*, інфекції ванкомицин-резистентними *Enterococci*, інфекції лінезолід-резистентними організмами та туберкульозу.

У поєднанні з методами за даним винаходом, може розглядатися фармакогеноміка (тобто дослідження взаємовідносин між генотипом індивіда і відповіддю цього індивіда на чужорідну сполуку або лікарський засіб). Відмінності в метаболізмі терапевтичних препаратів можуть призводити до важкої токсичності або терапевтичних невдач внаслідок зміни взаємовідносин між дозою і концентрацією в крові фармацевтично активного лікарського засобу. Отже, лікар або клініцист можуть розглядати застосування знань, отриманих у важливих фармакогеномних дослідженнях у визначенні, чи вводити лікарський препарат, а також з приводу адаптації дозування і/або схеми лікування лікарським засобом.

Звичайно ефективне дозування фармацевтичної діючої речовини знаходиться в діапазоні від приблизно 0,1 до приблизно 100 мг/кг маси тіла/доба, більш переважно від приблизно 1,0 до приблизно 50 мг/кг маси тіла/доба. Кількість, що вводиться, також ймовірно буде залежати від таких змінних, як захворювання або стан, який мають намір лікувати, профілакувати або знижувати ризик розвитку, загального стану здоров'я пацієнта, відносної біологічної ефективності вихідної сполуки, що доставляється з кислотої сульфатної солі, композиції, наявності і типів допоміжних речовин в композиції і шляху введення. Також розуміють, що вихідне дозування, що вводиться, може бути збільшене до вище верхньої межі з метою швидкого досягнення бажаного рівня в крові або тканині, або вихідне дозування може бути меншим ніж оптимум.

5. Приклади

Приклад 1. Фармацевтична композиція для перорального введення

Інгредієнти	Відсоток по масі	Мг в таблетці
Інтрагранулярні		
Гідрохлорид радезоліду (кількість у вигляді солі гідрохлориду)	20,31%	162,51
Ліофілізована HPMCAS-M	13,28%	106,24
Ліофілізована HPMCAS-H	13,28%	106,24
Кроскармелоза натрію	4,00%	31,98
Мікрокристалічна целюлоза	11,60%	92,76
Моногідрат лактози	11,60%	92,76
Колоїдний діоксид кремнію	0,75%	6,00
Стеарат магнію	0,19%	1,50
Екстрагранулярні		
Кроскармелоза натрію	1,50%	12,00
Фосфат Di-Cal (DC Grade)	23,38%	187,00
Колоїдний діоксид кремнію	0,06%	0,50
Стеарат магнію, наприклад	0,06%	0,50
Всього	100,00%	800,00

Стадії методики

1. Пропускають гідрохлорид радезоліду та колоїдний діоксид кремнію через сито з осередками #20. Їх просівають спільно, не послідовно.
2. Порцію змішують 5 хвилин. Забирають приблизно 0,25 г в скляний флакон.
3. Пропускають інтрагранулярні інгредієнти, що залишилися, за винятком стеарату магнію, через спів-млин U5 при 1000 об/хв. з ситом 0,032 R. Збирають все в один контейнер.
4. Додають у V-змішувач та змішують протягом 1 хвилини при 24 об/хв.
5. Видаляють приблизно 100 г суміші.
6. Додають гідрохлорид радезоліду та колоїдний діоксид кремнію зі стадії 2 у V-змішувач.
7. Додають 100 г суміші в контейнер, що містить гідрохлорид радезоліду, струшують вручну і додають в блендер, з тієї ж сторони, як додали API.
8. Перемішують протягом 15 хв. при 24 об/хв.
9. Пропускають стеарат магнію через сито з осередками #20 з приблизно 100 г суміші зі стадії 8.
10. Перемішують у V (двооболонковому) змішувачі протягом 4 хв. при 24 об/хв. Збирають 50 г зразка для bsv, tsv та інш.
11. Сушать гранулят на TF мініролерному ущільнювачі до твердої фракції 0,6-0,7.
12. Починають з полірованих гладких роликів, переходять на борознисті при необхідності.
13. Подрібнюють сухі гранульовані смужки на спів-млині U5 з ситом 0,032" Conidur при 100 об/хв. Зупиняють після приблизно 100-300 г та вимірюють розмір частинок.
14. Якщо необхідно, міняють на інше сито. Сито, що використовується: 0,032C і повна грануляція.
15. Додають гранули зі стадії 13 та екстрагранулярну кроскармелозу натрію, колоїдний діоксид кремнію, і фосфат дикальцію в 4кв. V-змішувач і перемішують протягом 15 хв. при 24 об/хв.
16. Пропускають екстрагранулярний стеарат магнію через сито з осередками #20 з приблизно 100 г суміші стадії 14 вище.
17. Перемішують в V (двооболонковому) змішувачі протягом 4 хв. при 24 об/хв. Зберігають 100 г кінцевої суміші для характеристики.
18. Пресують на ротаційному таблетувальному пресі Kilian T100 з 0,3586 × 0,7174 з "модифікованим овалом до жорсткості приблизно 16-20 кПа. Зразок з використанням BRPPD плану типового відбору.
19. Вищезазначена композиція є застосовною для лікування, профілактики або зниження ризику мікробної інфекції у пацієнта, потребуючого цього, наприклад, пацієнта людини.
20. Включення у вигляді посилання
21. Повний опис кожного з патентних документів, включаючи сертифікати корекції, документи патентних заявок, наукові статті, урядові звіти, Інтернет сайти та інші посилання, перераховані в даному описі, включені повністю для будь-яких цілей.
22. Еквіваленти
23. Винахід може бути здійснений в інших специфічних формах, не відхиляючись від його рамок і основних характеристик. Вищезазначені варіанти здійснення винаходу, отже, необхідно

розцінювати у всіх відношеннях швидше ілюстративними, ніж тими, що обмежують винахід, описаний в даному описі. Отже, рамки винаходу обмежені прикладеною формулою винаходу швидше, ніж вищезазначеним описом, і всі зміни, які попадають в значення та діапазон еквівалентності формули винаходу є охопленими.

5

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Фармацевтична композиція, що містить перед перемішуванням:

- 10 (a) радезолід або його фармацевтично прийнятну сіль, де фармацевтично прийнятна сіль походить з неорганічної або органічної кислоти, вибраної з 2-ацетоксибензойної, 2-гідроксіетансульфонової, оцтової, аскорбінової, бензолсульфонової, бензойної, бікарбонної, карбонної, лимонної, етилендіамінтетраоцтової, етандисульфонової, етансульфонової, фумарової, глюкогептонової, глюконової, глютамової, гліколевої, глікольарсанілової, гексилрезорцинової, гідрабамової, бромистоводневої, соляної, йодистоводневої, 15 гідроксималеїнової, гідроксинафтоєвої, ізетіонової, молочної, лактобіонової, лаурилсульфонової, малеїнової, яблучної, мигдалевої, метансульфонової, напислової, азотної, щавлевої, памоїнової, пантотенової, фенілоцтової, фосфорної, полігалактуринової, пропіонової, саліцилової, стеаринової, основної оцтової, янтарної, сульфамової, сульфанілової, сірчаної, дубильної, виннокам'яної, толуолсульфонової, гліцину, аланіну, фенілаланіну і аргініну, 20 (b) гідроксипропілметилцелюлозний полімер, (c) кроскармелозу натрію, (d) мастильний засіб, вибраний з групи, яка складається з колоїдного діоксиду кремнію, стеарату магнію і їх суміші, (e) наповнювач, вибраний з групи, яка складається з моногідрату лактози, дикальцію фосфату 25 та їх суміші і, необов'язково, (f) мікрокристалічну целюлозу.
2. Фармацевтична композиція за п. 1, де вказаний радезолід або його фармацевтично прийнятна сіль включає фармацевтично прийнятну кількість.
3. Фармацевтична композиція за п. 1, де вказаний радезолід або його фармацевтично 30 прийнятна сіль включає профілактично прийнятну кількість.
4. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-3, де вказаною фармацевтично прийнятною сіллю є сіль гідрохлориду.
5. Фармацевтична композиція за п. 4, де вказаним радезолідом є моногідрохлорид радезоліду.
6. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-5, де вказаним полімером 35 гідроксипропілметилцелюлози є HPMCAS (сукцинат ацетату гідроксипропілметилцелюлози).
7. Фармацевтична композиція за п. 6, де вказаний HPMCAS вибирають з HPMCAS-M, HPMCAS-H та їх сумішей.
8. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-7, де вказана композиція включає фізичну суміш.
- 40 9. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-7, де вказана композиція включає аморфну дисперсію вказаного радезоліду або його фармацевтично прийнятної солі.
10. Фармацевтична композиція за п. 1, що включає інтрагранулярний склад і екстрагранулярний склад, де інтрагранулярний склад містить у відсотках за масою: гідрохлорид радезоліду (кількість в вигляді солі гідрохлориду) - 20,31 %, ліофілізований HPMCAS-M - 13,28 %, 45 ліофілізований HPMCAS-H - 13,28 %, кроскармелозу натрію - 4,00 %, мікрокристалічну целюлозу - 11,60 %, моногідрат лактози - 11,60 %, колоїдний діоксид кремнію - 0,75 %, і стеарат магнію - 0,19 %, і екстрагранулярний склад містить у відсотках за масою: кроскармелози натрію - 1,50 %, фосфат Di-Cal (DC Grade) - 23,38 %, колоїдний діоксид кремнію - 0,06 %, і стеарат магнію - 0,06 %.
- 50 11. Спосіб лікування або профілактики мікробної інфекції у пацієнта, за яким вводять фармацевтично ефективну кількість фармацевтичної композиції за будь-яким з пп. 1-10.
12. Спосіб за п. 11, де вказаним пацієнтом є людина або тварина.
13. Спосіб за п. 11, де вказаним пацієнтом є людина.
14. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-10 для лікування або профілактики 55 мікробної інфекції у пацієнта.
15. Композиція за п. 14, де вказаним пацієнтом є людина або тварина.
16. Композиція за п. 14, де вказаним пацієнтом є людина.

Комп'ютерна верстка А. Крулевський

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601