



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **97813** (13) **C2**  
(51) МПК**C07D 215/22** (2006.01)**A61K 31/47** (2006.01)**A61P 31/06** (2006.01)ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

<b>(21)</b> Номер заявки:	<b>а 2009 04218</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и):	<b>Егі Жан Франсуа Александр Лукас (BE), Елтерман Вім Альберт Алекс (BE), Ланг Йоланда Лідія (FR/BE), Стокбрукс Сіґрід Карл Марія (BE), Лейс Каріна (BE), ван Ремоортере Петер Йозеф Марія (BE), Фор Анна (FR/BE)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки:	<b>03.12.2007</b>	<b>(73)</b> Власник(и):	<b>ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА Н.В., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium (BE)</b>
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід:	<b>26.03.2012</b>	<b>(74)</b> Представник:	<b>Пригоф Сергій Олександрович, реєстр. №213</b>
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>06125443.9</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	<b>WO2004011436 A 05.02.2004 WO2005117875 A 15.12.2005</b>
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>05.12.2006</b>		
<b>(33)</b> Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	<b>EP</b>		
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку:	<b>10.08.2009, Бюл.№ 15</b>		
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту:	<b>26.03.2012, Бюл.№ 6</b>		
<b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	<b>РСТ/EP2007/063186, 03.12.2007</b>		

**(54) ФУМАРАТНА СІЛЬ (АЛЬФА S, БЕТА R)-6-БРОМ-АЛЬФА-[2-(ДИМЕТИЛАМІНО)ЕТИЛ]-2-МЕТОКСІ-АЛЬФА-1-НАФТАЛЕНІЛ-БЕТА-ФЕНІЛ-3-ХІНОЛІНЕТАНОЛУ****(57) Реферат:**

Даний винахід стосується фумаратної солі (альфа S, бета R)-6-бром-альфа-[2-(диметиламіно)етил]-2-метоксі-альфа-1-нафталеніл-бета-феніл-3-хінолінетанолу, фармацевтичних композицій, що містять як активний інгредієнт вказану сіль, і способів їх отримання.

UA 97813 C2



Даний винахід відноситься до фумаратної солі (альфа S, бета R)-6-бром-альфа-[2-(диметиламіно)етил]-2-метокси-альфа-1-нафталеніл-бета-феніл-3-хінолінетанолу, зокрема (альфа S, бета R)-6-бром-альфа-[2-(диметиламіно)етил]-2-метокси-альфа-1-нафталеніл-бета-феніл-3-хінолінетанолу (2E)-2-бутендіоату (1:1); до фармацевтичних композицій, що містять

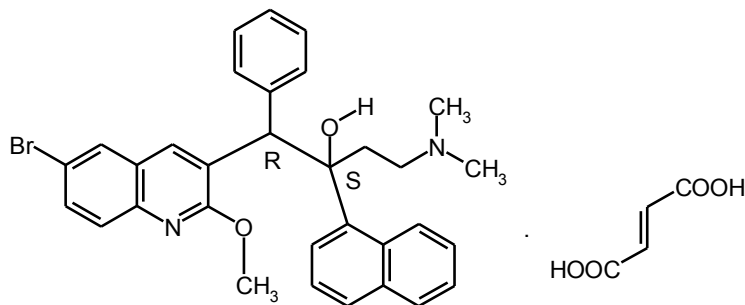
вказану фумаратну сіль, до отримання цієї солі і даних фармацевтичних композицій.

6-бром-α-[2-(диметиламіно)етил]-2-метокси-α-1-нафталеніл-β-феніл-3-хінолінетанол і його стереоізомерні форми описані в WO2004/011436 як антимікобактеріальні засоби, застосовні для лікування мікобактеріальних захворювань, зокрема, тих захворювань, які викликані патогенними мікобактеріями, такими як *Mycobacterium (M.) tuberculosis*, *M. bovis*, *M. avium* і *M. marinum*.

Енантіомер (альфа S, бета R)-6-бром-α-[2-(диметиламіно)етил]-2-метокси-α-1-нафталеніл-β-феніл-3-хінолінетанол відповідає сполуці 12 (або енантіомеру A1) з WO2004/011436 і є переважною сполукою для лікування мікобактеріальних захворювань, зокрема туберкульозу.

Виявлено, що фумаратна сіль (альфа S, бета R)-6-бром-альфа-[2-(диметиламіно)етил]-2-метокси-альфа-1-нафталеніл-бета-феніл-3-хінолінетанолу є негігроскопічною і стабільною. Завдяки її розчинності у воді і ступеню її розчинності може бути отримана фармацевтична композиція, яка містить вказану сіль, з прийнятною біодоступністю.

Таким чином, даний винахід відноситься до фумаратної солі (альфа S, бета R)-6-бром-альфа-[2-(диметиламіно)етил]-2-метокси-альфа-1-нафталеніл-бета-феніл-3-хінолінетанолу, зокрема до (альфа S, бета R)-6-бром-альфа-[2-(диметиламіно)етил]-2-метокси-альфа-1-нафталеніл-бета-феніл-3-хінолінетанолу (2E)-2-бутендіоату (1:1), що представляється наступною формулою:



Фумаратна сіль даного винаходу може бути отримана шляхом взаємодії відповідної вільної основи з фумаровою кислотою у присутності відповідного розчинника, такою як, наприклад, ізопропанол.

Сіль даного винаходу проявляє активність відносно *Mycobacteria*, включаючи резистентні до ліків штами, зокрема, *Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis*, *M. avium*, *M. leprae* і *M. marinum*, особливо проти *Mycobacterium tuberculosis*, включаючи резистентні до ліків штами *M. tuberculosis*. Дана сіль проявляє активність проти активних, швидко реагуючих, чутливих штамів *Mycobacteria* і латентних, спочиваючих, персистентних штамів *Mycobacteria*.

Термін «лікарськорезистентний, стійкий до ліків» відповідно до опису є терміном, цілком зрозумілим фахівцеві з мікробіології. Лікарськорезистентна *Mycobacterium* є *Mycobacterium*, яка більше не чутлива до, щонайменше, одного раніше ефективного лікарського засобу, у якій розвинулася здатність протистояти антибіотичній дії, щонайменше, одного раніше ефективного лікарського засобу. Лікарськорезистентний штам може передавати цю здатність протистояння своєму потомству. Вказана резистентність може відбуватися в результаті випадкових генетичних мутацій в бактеріальній клітині, які змінюють чутливість до єдиного лікарського засобу або до різних лікарських засобів.

MDR туберкульоз є специфічною формою лікарськорезистентного туберкульозу, пов'язаного з бактерією, резистентною, щонайменше, до ізоніазиду і рифампіцину (із стійкістю до інших лікарських засобів або за відсутності такої стійкості), які в даний час є двома найбільш сильними лікарськими засобами проти ТВ. Таким чином, кожний раз, коли тут вище і далі використовується термін «лікарськорезистентний», він включає значення «полірезистентний».

*Mycobacterium tuberculosis* призводить до більш ніж 2 мільйонів смертей на рік і є провідною причиною смертності у людей, інфікованих ВІЛ. Не дивлячись на десятиліття здійснення програм боротьби з туберкульозом (ТВ) приблизно 2 мільярди чоловік інфіковано *M. tuberculosis*, хоча і асимптоматично. Приблизно 10% них індивідумів мають ризик розвитку активної форми ТВ протягом їх життя. Таким чином, існує висока потреба в лікарських засобах для лікування активного ТВ.

Глобальна епідемія ТВ викликана інфікуванням пацієнтів з ВІЛ ТВ і виникненням полірезистентних штамів ТВ (ПР-ТВ; MDR-TV), Повторна активація латентного ТВ має високий показник ризику розвитку захворювання і відповідає за 32% смертей у осіб, інфікованих ВІЛ. Для боротьби з епідемією ТВ існує необхідність знайти нові лікарські засоби, які можуть вбивати також і спочиваючі або латентні бацили. Спочиваюча ТВ може знову активуватися, викликаючи захворювання, за допомогою декількох факторів, подібних до придушення імунітету організму-хазяїна із застосуванням імунопригнічуючих засобів, подібних до антитіл до фактора некрозу пухлин  $\alpha$  або інтерферону- $\gamma$ . У разі ВІЛ-позитивних пацієнтів єдиним доступним профілактичним лікуванням для латентного ТВ є дво-тримісячні курси рифампіцину, піразинаміду. Ефективність даного курсу лікування ще не ясна, і, крім того, тривалість лікування є важливим обмежуючим моментом в умовах обмежених засобів. Тому існує сильна потреба у відкритті нових лікарських засобів, які можуть діяти як хіміопротифілактичні засоби для осіб-носіїв латентних бацил ТВ. Бацили туберкульозу проникають в організм здорових осіб шляхом вдихання; вони фагоцитуються альвеолярними макрофагами легенів. Це приводить до сильної імунної відповіді і утворення гранульом, які складаються з макрофагів, інфікованих *M. tuberculosis*, оточених Т-клітинами. Після періоду в 6-8 тижнів імунна відповідь організму-хазяїна викликає загибель інфікованих клітин шляхом некрозу і зі зкупченням казеозного матеріалу з деякою кількістю екстраклітинних бацил, оточених макрофагами, епітеліоїдних клітин і шарів лімфоїдної тканини по периферії. У разі здорових індивідуумів більшість мікобактерій буває убита в цьому середовищі, але невелика частина бацил все ще жива і, як вважають, існує в гіпометаболічному стані нереплікації, і вони толерантні до бактерицидної дії протитуберкульозних лікарських засобів, подібних до ізоніазиду. Ці бацили можуть зберігатися в зміненому фізіологічному оточенні у спокої протягом життя індивідуума без прояву яких-небудь клінічних симптомів. Проте в 10% випадків ці латентні бацили можуть знову активуватися з виникненням захворювання. Одній з гіпотез про розвиток цих персистуючих бактерій є патофізіологічне оточення в ураженнях у людини, а саме понижений кисневий потенціал, обмеження живлення і кислий рН. Ці чинники, як було постульовано, роблять ні бактерії фенотипово толерантними до головних протимікобактеріальних лікарських засобів.

Антимікобактеріальна активність вільної основи описана в WO2004/011436, який включений сюди у вигляді посилання.

Завдяки антимікобактеріальній активності дана сполука придатна для лікування мікобактеріальної інфекції. В основному, сполуку даного винаходу можна застосовувати при лікуванні теплокровних тварин, інфікованих мікобактеріями. Тому дану сполуку можна використовувати в медицині. Зокрема, сполуку даного винаходу можна використовувати як лікарський засіб для лікування або профілактики мікобактеріальної інфекції. Вказане застосування як лікарського засобу або способу лікування включає введення пацієнтам, інфікованим *Mycobacteria*, зокрема *Mycobacterium tuberculosis*, кількості, ефективної для боротьби з мікобактеріальною інфекцією. Зокрема дану сполуку можна використовувати для виробництва лікарського засобу для лікування або профілактики мікобактеріальної інфекції, переважно, для лікування інфекції, викликаной *Mycobacterium tuberculosis*.

Зважаючи на практичне застосування даної сполуки, представлений також спосіб лікування ссавців, включаючи людей, що страждають мікобактеріальною інфекцією, або спосіб профілактики у теплокровних тварин, включаючи людей, які страждають мікобактеріальною інфекцією, особливо інфекцією, викликаную *Mycobacterium tuberculosis*. Вказаний спосіб включає введення, переважно пероральний прийом, ефективної кількості солі даного винаходу ссавцям, включаючи людей.

Тому даний винахід відноситься також до фармацевтичної композиції, що містить фармацевтично прийнятний носій і активний інгредієнт, терапевтично ефективну кількість фумаратної солі ( $\alpha$ S, $\beta$ R)-6-бром- $\alpha$ -[2-(диметиламіно)етил]-2-метокси- $\alpha$ -1-нафталеніл- $\beta$ -феніл-3-хінолінетанолу, зокрема (альфа S, бета R)-6-бром-альфа-[2-(диметиламіно)етил]-2-метокси-альфа-1-нафталеніл-бета-феніл-3-хінолінетанолу (2E)-2-бутендіоату (1:1).

Дана сполука може бути представлена у складі різних фармацевтичних композицій для різних цілей застосування. Як прийнятні композиції можуть бути приведені всі композиції, зазвичай вживані для лікарських засобів, що системно вводяться. Щоб виготовити фармацевтичні композиції даного винаходу, ефективну кількість представленої солі як активного інгредієнта сполучають в однорідній суміші з фармацевтично прийнятним носієм, який може бути представлений широким рядом форм, залежно від форми препарату, бажаною для застосування. Бажано, щоб ці фармацевтичні композиції були представлені в дозованій формі для одноразового прийому, застосовній, зокрема, для перорального введення. Наприклад, при виготовленні композицій в дозованій формі для перорального прийому можна

використовувати будь-яке звичайне фармацевтичне середовище, таке як, наприклад, вода, гліколі, масла, спирти і тому подібне, у разі пероральних рідких препаратів, таких як суспензії, сиропи, еліксири, емульсії і розчини, або тверді носії, такі як крохмалі, цукри, каолін, розчинники, поліпшуючі ковзання речовини, зв'язувальні речовини, дезінтегратори і тому подібне, у разі порошків, пілюль, капсул і таблеток. Через легкість їх прийому таблетки і капсули є найбільш сприятливими дозованими формами з елементами для разового перорального прийому, у випадку яких зазвичай використовують тверді фармацевтичні носії. Для парентеральних композицій носій зазвичай буде включати стерильну воду, щонайменше, переважно, хоча можуть бути включені і інші інгредієнти, наприклад, для поліпшення розчинності. Наприклад, можуть бути виготовлені ін'єкційні розчини, в яких носій складається з фізіологічного розчину, розчину глюкози або суміші фізіологічного розчину і розчину глюкози. Можуть бути також виготовлені ін'єкційні суспензії, у випадку яких можна використовувати відповідні рідкі носії, суспендуючі речовини і тому подібне. Включені також препарати в твердій формі, які призначені для перетворення безпосередньо перед використанням в препарати рідкої форми. У композиціях, придатних для підшкірного введення, носій по вибору включає засіб, що підвищує проникнення і/або прийнятну речовину, що поліпшує змочування, необов'язково у поєднанні з відповідними добавками будь-якої природи в незначних пропорціях, які не надають значної шкідливої дії на шкіру. Вказані добавки можуть полегшувати застосування на шкіру і/або можуть допомагати у виготовленні бажаних композицій. Ці композиції можуть застосовуватися різним чином, наприклад, у вигляді трансдермальних пластирів, у вигляді препарату для точкового нанесення на шкіру (spot-on), у вигляді мазі.

Сіль даного винаходу можна також застосовувати шляхом інгаляції або інсуфляції за допомогою засобів і препаратів, використовуваних в даній галузі фармації для застосування таким чином. Так, в основному, сіль даного винаходу можна вводити в легені у формі розчину, суспензії або сухого порошку. Будь-яка система, розроблена для доставки розчинів, суспензій або сухих порошків шляхом оральної або назальної інгаляції або інсуфляції, застосовна для введення даної сполуки.

Особливо зручно виготовляти вищезазначені фармацевтичні композиції в дозованій лікарській формі з елементами на один прийом для легкості застосування і постійності дозування. «Дозована лікарська форма» відповідно до опису відноситься до фізично дискретних елементів, що є зручними як одноразові дози, причому кожен елемент містить заздалегідь задану кількість активного інгредієнта, призначену для отримання бажаного терапевтичного ефекту, з необхідним фармацевтичним носієм. Прикладами таких дозованих лікарських форм є таблетки (включаючи таблетки з рисками і таблетки з покриттям), капсули, пілюлі, порошок в пакетиках, коржі, супозиторії, ін'єкційні розчини або суспензії і тому подібне, і їх форми, що складаються з безлічі окремих елементів.

Точне дозування і частота введення залежить від конкретного патологічного стану, який потрібно лікувати, тяжкості патологічного стану, що вимагає лікування, віку, ваги, статі, ступеня порушення і загального фізичного стану конкретного пацієнта, а також іншою лікарського лікування, яке може приймати пацієнт, що добре відоме фахівцям в даній галузі. Крім того, очевидно, що вказана ефективна добова кількість може бути понижена або підвищена залежно від реакції пацієнта, що одержує лікування, і або за визначенням лікаря, що прописує сполуки даного винаходу.

Переважно, фармацевтичні композиції даного винаходу містять цю кількість представленої фумаратної солі еквівалентну від приблизно 1 мг до приблизно 1000 мг відповідної вільної основи, більш переважно, від приблизно 10 мі до приблизно 750 мг відповідної вільної основи, ще більш переважно, від приблизно 50 мг до приблизно 500 мг відповідної вільної основи, найбільш переважно, дані фармацевтичні композиції містять приблизно 100 мг відповідної вільної основи (еквівалента основи).

Залежно від способу введення фармацевтична композиція буде, переважно, містити від приблизно 0,05 до 99% за вагою, більш переважно, від 0,1 до 70% за вагою, ще переважніше, від 0,1 до 50% за вагою активного інгредієнта і від 1 до 99,95% за вагою, більш переважно, від 30 до 99,9% за вагою, ще переважніше, від 50 до 99,9% за вагою фармацевтично прийнятної носія; всі відсотки - від ваги композиції в цілому.

Цікаве втілення даного винаходу стосується пероральної фармацевтичної композиції, тобто фармацевтичної композиції, придатної для перорального введення, що містить, фармацевтично прийнятний носій і як активний інгредієнт терапевтично ефективну кількість даної солі. Зокрема, пероральна фармацевтична композиція є твердою пероральною фармацевтичною композицією, більш конкретно, таблеткою або капсулою, ще конкретніше, таблеткою. Виявлено, що пероральний прийом даної солі в твердій дозованій формі пацієнтами після їжі дає в

результаті більш високу біодоступність в порівнянні з введенням пацієнтам натщесерце. Біодоступність при пероральному введенні з твердої дозованої форми в умовах після прийому їжі була порівнянна з біодоступністю перорального розчину. Тому дану пероральну тверду дозовану форму переважно призначати пацієнтам для прийому після їжі.

5 Відповідно до опису, вище і далі, термін «приблизно» відносно числового значення  $x$  означає, наприклад,  $x \pm 10\%$ .

Розмір частинок представленої фумаратної солі складає переважно менше 200 мкм.

Фармацевтичні композиції даного винаходу переважно містять речовину, що поліпшує змочування.

10 Як речовину, що підвищує змочування (що зволожує), в композиціях даного винаходу можна використовувати будь-яку з фізіологічно прийнятних зволожувальних речовин, придатних для використання у фармацевтичній композиції.

Фахівцям в даній галузі добре відомо, що зволожувальний засіб є амфіфільною сполукою; він містить полярні, гідрофільні групи, а також неполярні гідрофобні групи.

15 Терміни «гідрофільний» або «гідрофобний» є відносними термінами.

Відносна гідрофільність або гідрофобність зволожувальною засобу може бути виражена значенням його гідрофільно-ліпофільного балансу («значення ГЛБ»). Зволожувальні речовини з низьким значенням ГЛБ відносять до «гідрофобних» зволожувальних речовин, тоді як зволожувальні речовини з високим значенням ГЛБ відносять до «гідрофільних» зволожувальних речовин. За емпіричним правилом зволожувальні речовини, що мають значення ГЛБ більше 10, зазвичай вважають гідрофільними зволожувальними речовинами: зволожувальні речовини, що мають значення ГЛБ нижче приблизно 10, зазвичай вважають гідрофобними зволожувальними речовинами.

20 Дані композиції переважно містять гідрофільну зволожувальну речовину. Повинно бути зрозуміло, що значення ГЛБ зволожувальною засобу є тільки грубим орієнтиром, який показує гідрофільність/гідрофобність зволожувальної речовини. Значення ГЛБ конкретної зволожувальної речовини може мінятися залежно від способу, використовуваного для визначення значення ГЛБ; може мінятися залежно від її комерційного джерела; залежить від варіабельності від партії до партії. Фахівець в даній галузі може легко визначити гідрофільні зволожувальні речовини, придатні для використання у фармацевтичних композиціях даного винаходу.

Зволожувальна речовина за даним винаходом може бути аніонною, катіонною, цвітеріонною або не іонною зволожувальною речовиною, причому останнє є переважним. Зволожувальна речовина за даним винаходом може також бути сумішшю двох або більше із зволожувальних речовин.

35 Зволожувальні речовини, придатні для використання в композиціях за даним винаходом, перераховані нижче. Потрібно особливо відзначити, що вказаний перелік зволожувальних речовин є тільки ілюстративним, репрезентативним, але не вичерпним. Таким чином, даний винахід не обмежується зволожувальними засобами, перерахованими нижче. У даних композиціях можна також використовувати суміші зволожувальних речовин.

Відповідні зволожувальні речовини, які можна використовувати за даним винаходом, включають:

45 а) моноєфіри поліетиленгліколя і жирних кислот, що містять складні ефіри лауринової кислоти, олеїнової кислоти, стеаринової кислоти, рицинової кислоти і тому подібного з ПЕГ 6, 7, 8, 9, 10, 12, 15, 20, 25, 30, 32, 40, 45, 50, 55, 100, 200, 300, 400, 600 і тому подібне, наприклад, лаурат або стеарат ПЕГ-6, олеат або лаурат ПЕГ-7, лаурат або олеат або стеарат ПЕГ-8, олеат або стеарат ПЕГ-9, лаурат або олеат або стеарат ПЕГ-10, лаурат або олеат або стеарат або рицинолеат ПЕГ-12, стеарат або олеат ПЕГ-15, лаурат або олеат або стеарат ПЕГ-20, стеарат ПЕГ-25, лаурат або олеат або стеарат ПЕГ-32, стеарат ПЕГ-30, лаурат або олеат або стеарат

50 ПЕГ-40, стеарат ПЕГ-45, стеарат ПЕГ-50, стеарат ПЕГ-55, олеат або стеарат ПЕГ-100, олеат ПЕГ-200, олеат ПЕГ-400, олеат ПЕГ-600; (зволожувальні речовини, що належать до цієї групи відомі, наприклад, як Cithrol, Algon, Kessco, Eauridac, Marep, Cremophor, Emulgante, Nikkol, Myrj, Crodet, Albulon, Lactomul),

55 б) дієфіри поліетиленгліколя і жирних кислот, що складаються з дієфірів лауринової кислоти, стеаринової кислоти, пальмітинової кислоти, олеїнової кислоти і тому подібного з ПЕГ-8, 10, 12, 20, 32, 400 і тому подібним, наприклад, дилаурат або дистеарат ПЕГ-8, дипальмітат ПЕГ-10, дилаурат або дистеарат, або діолеат ПЕГ-12, дилаурат або дистеарат або діолеат ПЕГ-20, дилаурат або дистеарат або діолеат ПЕГ-32, діолеат або дистеарат ПЕГ-400; (зволожувальними речовинами, що належать до цієї групи, є, наприклад, відомі як Marep, Polyalso, Kessco, Cithrol),

60

с) суміші моно- і діефірів поліетиленгліколя і жирних кислот, такі як, наприклад, моно- і дилаурат ПЕГ-4-150, моно- і діолеат ПЕГ-4-150, моно- і дистеарат ПЕГ-4-150 і тому подібне; (зволожувальними речовинами, що належать до цієї групи, є, наприклад, відомі як Kessco),

д) ефіри поліетиленгліколя і гліцерилжирних кислот, такі як, наприклад, гліцериллаурат або гліцерилстеарат, або гліцерилолеат ПЕГ-20, гліцериллаурат або гліцерилолеат ПЕГ-30, гліцериллаурат ПЕГ-15, гліцериллаурат ПЕГ-40 і тому подібне: (зволожувальними речовинами, що належать до цієї групи, є, наприклад, відомі як Tagat, Glycerol L, Capmul),

е) продукти трансестерифікації спиртів-масел, що складаються з ефірів спиртів або поліспиртів, таких як гліцерин, пропіленгліколь, етилгліколь, поліетиленгліколь, сорбіт, пентаеритритол і тому подібне з природними і/або гідрованими оліями або розчинними в олії вітамінами, такими як касторова олія, гідрована касторова олія, вітамін А, вітамін D, вітамін Е, вітамін К, харчова рослинна олія, наприклад, кукурудзяна олія, оливкова олія, арахісова олія, кісточкова пальмова олія, абрикосова кісточкова олія, мигдалева олія і тому подібне, така як ПЕГ-20 касторова олія або гідрована касторова олія або гліцерида кукурудзяної олії або гліцерида мигдалевої олії, ПЕГ-23 касторова олія, ПЕГ-25 гідрована касторова олія або тріолеат, ПЕГ-35 касторова олія, ПЕГ-30 касторова олія або гідрована касторова олія, ПЕГ-38 касторова олія, ПЕГ-40 касторова олія або гідрована касторова олія або пальмова кісточкова олія, ПЕГ-45 гідрована касторова олія, ПЕГ-50 касторова олія або гідрована касторова олія, ПЕГ-56 касторова олія, ПЕГ-60 касторова олія або гідрована касторова олія, або гліцерида кукурудзяної олії або гліцерида мигдалевої олії, ПЕГ-80 гідрована касторова олія, ПЕГ-100 касторова олія або гідрована касторова олія, ПЕГ-200 касторова олія, ПЕГ-8 каприлові/капринові гліцерида, ПЕГ-6 каприлові/капринові гліцерида, гліцерид лауроїлмакрогол-32, гліцеридстеароїлмакроголу, токоферил-ПЕГ-1000 сукцинат (ТПГС); (зволожувальними речовинами, що належать до цієї групи, є, наприклад, відомі як Emalex, Cremophor, Emulgante, Eumulgin, Nikkol, Thornley, Simulsol, Cerex, Crovol, Labrasol, Softigen, Gelucire, вітамін Е ТПГС),

ф) полігліцеризовані жирні кислоти, що складаються з полігліцерольних ефірів жирних кислот, таких як, наприклад, полігліцерил-10-лаурат або олеат, або стеарат, полігліцерил-10-моно- і діолеат, полігліцерилполірицинолеат і тому подібне: (зволожувальними речовинами, що належать до цієї групи, є, наприклад, відомі як Nikkol Decaglyn, Caprol або Polymuls),

г) стерольні похідні, що складаються з поліетиленглікольних похідних стеролу, таких як холестерольний ефір ПЕГ-24, холестеранол ПЕГ-30, фітостерол ПЕГ-30, соєвий стерол ПЕГ-30 і тому подібне; (зволожувальні речовини, що належать до цієї групи, відомі, наприклад, як Solulan™ або Nikkol BPSH),

h) ефіри поліетиленглікольсорбіту і жирних кислот, такі як, наприклад, ПЕГ-10 сорбітанлаурат, ПЕГ-20 сорбітанмонолаурат або сорбітантристеарат, або сорбітанмоноолеат, або сорбітантріолеат, або сорбітан моноізоостеарат, або сорбітанмонопальмітат, або сорбітанмоностеарат, ПЕГ-4 сорбітанмонолаурат, ПЕГ-5 сорбітанмоноолеат, ПЕГ-6 сорбітанмоноолеат або сорбітанмонолаурат, або сорбітанмоностеарат, ПЕГ-8 сорбітанмоностеарат, ПЕГ-30 сорбітантетраолеат, ПЕГ-40 сорбітанолеат або сорбітантетраолеат, ПЕГ-60 сорбітантетрастеарат, ПЕГ-80 сорбітанмонолаурат, ПЕГ сорбітгексаолеат (Atlas G-1086) і тому подібне; зволожувальними речовинами, що належать до цієї групи, є, наприклад, відомі як Liposorb, Tween, Dacol MSS, Nikkol, Enalex, Atlas),

і) алкілові ефіри поліетиленгліколя, такі як, наприклад, ПЕГ-10 олеїловий ефір або цетиловий ефір, або стеариловий ефір, ПЕГ-20 олеїловий ефір або цетиловий ефір, або стеариловий ефір, ПЕГ-9 лауриловий ефір, ПЕГ-23 лауриловий ефір (лаурет-23), ПЕГ-100 стеариловий ефір і тому подібне; (зволожувальними речовинами, що належать до цієї групи, є, наприклад, відомі як Volpro, Brij),

ж) складні ефіри цукрів, такі як, наприклад, дистеарат/моностеарат сахарози, моностеарат або монопальмітат, або монолаурат сахарози і тому подібне: (зволожувальними речовинами, що належать до цієї групи, є, наприклад, відомі як Sucro ester, Crodesta. монолаурат сахарози).

к) алкілфеноли поліетиленгліколя, такі як, наприклад, ПЕГ-10-100 нонілфенол (серії тритон Х), ПЕГ-15-100 оцилфеноловий ефір (серії Тритон N) і тому подібне;

л) поліоксietiлен-поліоксипропіленові блокспівполімери (полоксамери), такі як, наприклад, полоксамер 108, полоксамер 188, полоксамер 237, полоксамер 288 і тому подібне; (зволожувальними речовинами, що належать до цієї групи, є, наприклад, відомі як Synperonic PE, Pluronic, Emkalyx, Lutrol™, Supronic, Monolan, Pluracare, Plurodac),

м) іонні зволожувальні речовини, включаючи катіонні, аніонні і цвітеріонні поверхнево-активні речовини, такі як солі жирних кислот, наприклад, олеат натрію, лаурилсульфат натрію, лаурилсаркозинат натрію, діоктилсульфосукцинат натрію, міристат натрію, пальмітат натрію, state натрію, рицинолеат натрію і тому подібне; такі як солі жовчних кислот, наприклад, холат

натрію, таурохолат натрію, глікохолат натрію і тому подібне; такі як фосфоліпіди, наприклад, яєчний/соевий лецитин, гідроксильований лецитин, лізофосфатидилхолін, фосфатидилхолін, фосфатидилетаноламін, фосфатидилгліцерол, фосфатидилсерин і тому подібне; такі як складні ефіри фосфорної кислоти, наприклад, діетаноламонійполіоксидетилен-10-олеїлового ефіру фосфат, продукти естерифікації жирних спиртів або етоксилати жирних спиртів фосфорною кислотою або ангідридом; такі як карбоксилати, наприклад, сукцинільовані моногліцериди, стеарилфумарат натрію, гідросукцинат стеароїлпропіленгліколя, складні ефіри моно/діацетильованої виннокам'яної кислоти моно- і лігліцсридин. складні ефіри лимонної кислоти і моно- і дигліцеридів, гліцериллактоефіри жирних кислот, лактилові складні ефіри жирних кислот, стеароїл-2-лактат кальцію/натрію, стеароїллактат кальцію/натрію, альгінатні солі, пропіленглікольальгінат, ефіркарбоксилати і тому подібне; такі як сульфати і сульфонати, наприклад, етоксильовані алкілсульфати, алкілбензолсульфати, альфаолефісульфонати, ацилізотіонати, ацилтаурати, алкілгліцерилефірсульфонати, динатрійоктилсульфосукцинат, динатрійундециленамідо-МЕА-сульфосукцинат і тому подібне; такі як катіонні зволожувальні засоби, наприклад, гексадецилтриамонію бромід, децилтриметиламонію бромід, цетилтриметиламонію бромід, додециламонію хлорид, алкілбензилдиметиламонієві солі, діізобутилфеноксидетоксидиметилбензиламонієві солі, алкілпіридинієві солі, алкілпіридинієві солі, бетаїн (лаурилбетаїн), етоксильовані аміни (ноліоксидетилен-15 кокосовий амін) і тому подібне.

Коли в наведеному вище переліку зволожувальних речовин перераховуються різні можливості, такі як, наприклад, ПЕГ-20 олеїловий ефір або цетиловий ефір, або стеариловий ефір, це означає, що мається на увазі ПЕГ-20 олеїловий ефір і ПЕГ-20 цетиловий ефір, і ПЕГ-20 стеариловий ефір. Так, наприклад, ПЕГ-20 касторова олія або гідрована касторова олія або кукурудзяні гліцериди, або мигдалеві гліцериди потрібно читати як ПЕГ-20 касторова олія і ПЕГ-20 касторова олія і ПЕГ-20 гідрована касторова олія, і ПЕГ-20 кукурудзяні гліцериди і ПЕГ-20 мигдалеві гліцериди.

Переважними зволожувальними речовинами в даних композиціях є ті речовини, які належать до групи складних ефірів жирних кислот і поліетиленглікольсорбітану, такі як зволожувальні речовини, відомі як твін, наприклад, твін 20, 60, 80. Найпереважніше, коли зволожувальною речовиною є твін 20.

У композиціях даного винаходу зволожувальна речовина переважно присутня в концентрації від приблизно 0,01 до приблизно 5% за вагою від ваги композиції в цілому, переважно, від приблизно 0,1 до приблизно 3% за вагою, переважніше, від приблизно 0,1 до приблизно 1% за вагою. Кількість зволожувальної речовини, використовуваної в даних композиціях, може залежати від кількості сполуки, присутньої в даній композиції або від розміру частинок сполуки. При вищій кількості або меншому розмірі частинок може бути потрібно більше поліпшуючої зволоження речовини.

У разі твердої пероральної фармацевтичної композиції за даним винаходом, такої як таблетка або капсула, композиція може також додатково містити органічний полімер.

Органічний полімер може використовуватися як зв'язувальна речовина при виробництві даної композиції.

Органічний полімер, використовуваний за даним винаходом, може бути будь-яким з фізіологічно прийнятних водорозчинних синтетичних, напівсинтетичних або несинтетичних органічних полімерів.

Так, наприклад, даний полімер може бути природним полімером, таким як полісахарид або поліпептид, або їх похідні, або синтетичним полімером, таким як поліалкіленоксид (наприклад, ПЕГ), поліакрилат, полівінілпіролідон і т.д. Зрозуміло, можна використовувати змішані полімери, наприклад, блокспівполімери і глікопептиди.

Цей полімер зазвичай має молекулярну вагу в інтервалі від 500Д до 2 МД, і зазвичай має уявну в'язкість, від 1 до 15000 мПа·с, при визначенні у 2% водного розчину при 20°C. Наприклад, водорозчинний полімер може бути вибраний з групи, що включає

- алкілцелюлози, такі як метилцелюлоза,
- гідроксалькілцелюлози, такі як гідроксиметилцелюлоза, гідроксиетилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза і гідроксибутилцелюлоза,
- гідроксалькілалкілцелюлози, такі як гідроксиетилметилцелюлоза і гідроксипропілметилцелюлоза,
- карбоксалькілцелюлози, такі як карбоксиметилцелюлоза,
- солі карбоксалькілцелюлоз з лужними металами, такі як натрійкарбоксиметилцелюлоза,
- карбоксалькілалкілцелюлози, такі як карбоксиметилетилцелюлоза,
- складні ефіри карбоксалькілцелюлоз,



- різні види крохмалю,
- пектини, такі як натрійкарбоксиметиламілопектин,
- похідні хітину, такі як хітозан,
- гепарин і гепариноїди,
- 5 - полісахариди, такі як альгінова кислота, їх солі з лужними металами і солі амонія.
- карагінани, галактоманани, трагакант, агар-агар, аравійську камедь, гуарову камедь і ксантанову камедь,
- поліакрилові кислоти і їх солі, поліметакрилові кислоти і їх солі, метакрилатні співполімери,
- полівініловий спирт,
- 10 - полівінілпіролідон, співполімери полівінілпіролідону з вінілацетатом,
- поліалкенокси, такі як поліетиленоксид і поліпропіленоксид, і співполімери етиленоксиду і пропіленоксиду, наприклад, полоксамери і полоксаміни.

Не перераховані полімери, які фармацевтично прийнятні і мають відповідні фізико-хімічні властивості, які визначені тут раніше, також придатні для виготовлення композицій за даним винаходом.

15 Переважно, органічним полімером є крохмаль, полівінілпіролідон або простий ефір целюлози, наприклад ПВП K29-32, ПВП K90, метилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, гідроксіетилметилцелюлоза або гідроксипропілметилцелюлоза (ГПМЦ).

20 Вказана ГПМЦ містить достатньо гідроксипропільних і метокси груп для надання їй розчинності у воді. ГПМЦ, що має ступінь заміщення метокси від приблизно 0,8 до приблизно 2,5 і молярне заміщення від приблизно 0,05 до приблизно 3,0, зазвичай розчинні у воді. Ступінь заміщення метокси відноситься до середнього числа метильних ефірних груп на ангідроглюкозну одиницю молекули целюлози. Гідроксипропільне молярне заміщення відноситься до середнього числа молів пропілен оксиду, яке може реагувати з кожною

25 ангідроглюкозною одиницею молекули целюлози. Переважною ГПМЦ є гіпромелоза 2910 15 мПз або гіпромелоза 2910 5 мПз, особливо гіпромелоза 2910 мПз. Гідроксипропілметилцелюлоза є прийнятою в Сполучених Штатах назвою гіпромелози (дивіться, Martindale, The Extra Pharmacopoeia, 29th edition, стор. 1435). У чотирирозрядному числі «2910» перші дві цифри представляють приблизний відсоток метоксильних груп, а третя і

30 четверта цифри - приблизний відсоток у складі гідроксиіропоксильних груп; 15 мПз або 5 мПз є значенням, що показує уявну в'язкість 2% водного розчину при 20°C.

У композиціях даного винаходу органічний полімер може зазвичай бути присутнім в кількості до приблизно 10% за вагою, переважно, від приблизно 0,1 до приблизно 5%, більш переважно, від приблизно 0,5 до приблизно 3% за вагою (від ваги композиції в цілому).

35 У разі твердої пероральної фармацевтичної композиції за даним винаходом, такої як таблетка або капсула, композиція може також додатково містити розчинник і/або поліпшуючу ковзання речовину.

Фармацевтично прийнятні розчинники включають карбонат кальцію, двозаміщений фосфат кальцію, дигідрат двозаміщеного фосфату кальцію, тризаміщений фосфат кальцію, сульфат кальцію, мікрокристалічну целюлозу, включаючи силікатовану мікрокристалічну целюлозу,

40 порошкову целюлозу, декстрати, декстрин, декстрозний наповнювач, фруктозу, каолін, лактитол, безводу лактозу, моногідрат лактози, маніт, сорбіт, крохмаль, пептизований крохмаль, хлорид натрію, сахарозу, цукор шматковий, цукрову пудру, висушену розпилювальною сушкою суміш моногідрату лактози і мікрокристалічної целюлози (75:25), доступну для придбання як

45 Microcelac®, спільно перероблену висушену розпилювальною сушкою суміш мікрокристалічної целюлози і колоїдного діоксиду кремнію (98:2), доступну для придбання як Prosolv®. Переважними є моногідрат лактози, особливо 200 меш, мікрокристалічна целюлоза або кукурудзяний крохмаль.

Фармацевтично прийнятні поліпшуючі ковзання речовини включають тальк, колоїдний двоокис кремнію, крохмаль, стеарат магнію. Переважним є колоїдний діоксид кремнію.

50 У випадку таблетки, композиція може також додатково включати дезінтегратор і змашувальну речовину.

Фармацевтично прийнятні дезінтегратори включають крохмаль, іонообмінні смоли, наприклад, амберліт (Amberlite), структурований полівінілпіролідон, смолу з модифікованої

55 целюлози, наприклад, натрієвскрармелозу (наприклад, Ac-di-Sol®), крохмальгліколят натрію, натрійкарбоксиметилцелюлозу, додецилсульфат натрію, модифікований кукурудзяний крохмаль, мікрокристалічну целюлозу, алюмосилікат магнію, альгінову кислоту, альгінат, порошкову целюлозу.

Фармацевтично прийнятні змащувальні речовини включають стеарат магнію, стеарат кальцію, стеаринову кислоту, тальк, поліетиленгліколь, лаурилсульфат натрію, лаурилсульфат магнію.

5 Таблетки даного винаходу можуть, крім того, необов'язково включати інші допоміжні речовини, такі як, наприклад, поліпшувач смаку і запаху речовини, підсолоджувачі і барвники.

Тверді фармацевтичні композиції за даним винаходом можуть включати, за вагою від загальної ваги композиції:

(a) від 5 до 50% представленої фумаратної солі;

(b) від 0,01 до 5% зволожувальної речовини;

10 (c) від 40 до 92% розчинника;

(d) від 0,1 до 5% поліпшувачої ковзання речовини.

таблетки заданим винаходом можуть містити за вагою загальної від ваги ядра таблетки:

(a) від 5 до 50% представленої фумаратної солі;

(b) від 0,01 до 5% зволожувальної речовини;

15 (c) від 40 до 92% розчинника;

(d) від 0 до 10% полімеру;

(e) від 2 до 10% дезінтегратора;

(f) від 0,1 до 5% поліпшувачої ковзання речовини;

(g) від 0,1 до 1,5% змащувальної речовини.

20 Таблетки даного винаходу можуть бути, необов'язково, покритими плівкою за відомими фахівцям методам нанесення покриття. Покриті плівкою таблетки легше проковтуються, ніж ядра таблеток без покриття, їх легше відрізнити від інших таблеток, зокрема, коли плівкове покриття містить барвник або пігмент, можуть мати пониженою клейкість і, крім того, можуть мати покращену стабільність (підвищений термін зберігання), наприклад, завдяки тому, що покриття може захищати активний інгредієнт від дії світла. Переважно, плівкове покриття є покриттям для швидкого вивільнення. Плівкові покриття можуть включати створюючий плівку полімер і, необов'язково, пластифікатор або пігмент. Прикладом відповідного створюючого плівку полімеру є гідроксипропілметилцелюлоза, і прикладом відповідного пластифікатора є поліетиленгліколь, наприклад, макрогол 3000 або 6000 або триацетин. Доступні для придбання відповідні покриття для фармацевтичних таблеток добре відомі фахівцям в даній галузі. Переважно, плівкове покриття є непрозорим плівковим покриттям. Прикладом відповідного покриття є Opadry®, зокрема порошок Opadry® II, що покриває, білий.

Таблетки даного винаходу можуть бути отримані прямим пресуванням або вологою грануляцією.

35 Тому даний винахід відноситься також до способу отримання таблетки, що містить представлену фумаратну сіль, що включає стадії:

(i) сухого змішування активного інгредієнта, дезінтегратора і, необов'язково, речовини, поліпшувачої ковзання з розчинником;

(ii) необов'язково, змішування змащувальної речовини з сумішшю, отриманою на стадії (i);

40 (iii) пресування суміші, отриманої на стадії (i) або стадії (ii) в сухому стані в таблетки; і

(iv) необов'язково, нанесення плівкового покриття на таблетки, отримані на стадії (iii).

Даний винахід відноситься також до способу отримання таблетки, що містить представлену фумаратну сіль, що включає стадії:

(i) сухого змішування активною інгредієнта і частини розчинника;

45 (ii) отримання гранулюючого розчину, що необов'язково містить зв'язувальну речовину і зволожувальний засіб;

(iii) розпилювання гранулюючого розчину, отриманого на стадії (ii) на суміш, отриману на стадії (i);

50 (iv) сушки вологого грануляту, отриманого на стадії (iii), з подальшим просіюванням і, необов'язково, перемішуванням;

(v) змішування решти частини розчинника, дезінтегратора, необов'язково, поліпшувачої ковзання речовини, і, необов'язково, зв'язувальної речовини і зволожувальної речовини з сумішшю, отриманою на стадії (iv);

(vi) необов'язково, додавання змащувальної речовини до суміші, отриманої на стадії (v);

55 (vii) пресування суміші, отриманої на стадії (vi) в таблетки;

(viii) необов'язково, нанесення покриття на таблетки, отримані на стадії (vii).

Даний винахід відноситься також до способу отримання таблеток, що містять представлену фумаратну сіль, що включає стадії:

(i) сухого змішування активного інгредієнта і частини розчинника;

(ii) отримання зв'язувальною розчину шляхом розчинення зв'язувальної речовини і зволожувальної речовини в розчиннику зв'язувального розчину;

(iii) розпилювання зв'язувального розчину, отриманого на стадії (ii) на суміш, отриману на стадії (i);

5 (iv) сушки вологого грануляту, отриманого на стадії (iii), з подальшим просіюванням і, необов'язково, перемішуванням;

(v) змішування решти частини розчинника, дезінтегратора, необов'язково, поліпшуючої ковзання речовини з сумішшю, отриманою на стадії (iv);

(vi) необов'язково, додавання змащувальної речовини до суміші, отриманої на стадії (v);

10 (vii) пресування суміші, отриманої на стадії (vi) в таблетки;

(viii) необов'язково, нанесення покриття на таблетки, отримані на стадії (vii).

Фахівець в даній галузі зрозуміє, яке найбільш прийнятне устаткування потрібно використовувати для представлених вище процесів.

15 Представлений вище загальний шлях отримання таблеток даного винаходу може бути модифікований фахівцем в даній галузі, наприклад, шляхом додавання деяких інгредієнтів на інших стадіях, ніж вказані вище.

Експериментальна частина

А. Синтез фумаратної солі ( $\alpha$ S, $\beta$ R)-6-бром- $\alpha$ -[2-(диметиламіно)етил]-2-метокси- $\alpha$ -1-нафталеніл- $\beta$ -феніл-3-хінолінетанолу

20 10 г (0,018 моль) ( $\alpha$ S, $\beta$ R)-6-бром- $\alpha$ -[2-(диметиламіно)етил]-2-метокси- $\alpha$ -1-нафталеніл- $\beta$ -феніл-3-хінолінетанолу і 2,13 г (0,018 моль) фумарової кислоти суспендували в 185 мл ізопропанолу. До суспензії додавали дикаліт (0,25 г) і деревне вугілля (0,25 г). Суміш нагрівали із зворотним холодильником протягом години, реакційну суміш охолоджували до 70°C і фільтрували при обігріві. Осад на фільтрі промивали 10 мл ізопропанолу. Маткову рідину  
25 повільно охолоджували до 50°C і перемішували протягом 1 години при цій температурі. Реакційну суміш додатково охолоджували до кімнатної температури і перемішували протягом 16 годин. Кристали фільтрували і промивали 20 мл ізопропанолу. Вологий осад сушили при 50°C протягом 16 годин.

30 Вихід: 10 г (альфа S, бета R)-6-бром-альфа-[2-(диметиламіно)етил]-2-метокси-альфа-1-нафталеніл-бета-феніл-3-хінолінетанолу (2E)-2-бутендіоату (1:1) (біла тверда речовина (82%).

В. Виготовлення таблеток

Композиція таблетки, що ілюструє даний винахід:

Представлена фумаратна сіль	120,89 міліграм (тобто еквівалент 100 міліграм основи)
Моногідрат лактози (200 меш)	152,91 мг
Кукурудзяний крохмаль	66 мг
Гіпромелоза 2910 15 мПз	8 мг
Полісорбат	1 мг
Мікрокристалічна целюлоза	82,2 мг
Натріюхроскармелоза	23 мг
Колоїдний діоксид кремнію	1,4 мг
Стеарат магнію	4,6 мі

35 Представлені вище таблетки отримували шляхом розчинення гіпромелози і полісорбату 20 в очищеній воді (q.s.) з подальшим розпилюванням вказаного розчину на псевдозрідений порошок, що складається з суміші фумаратної солі, моногідрату лактози і кукурудзяного крохмалю. Отриманий гранулят сушили, просівали і змішували з мікрокристалічною целюлозою, натріюхроскармелозою і колоїдним діоксидом кремнію. Після додавання стеарату магнію  
40 порошкову суміш пресували в таблетки.

Вказані таблетки можуть бути далі покриті оболонкою за допомогою суспензії порошкового покриття Opadry® II, білого в очищеній воді.

С. Виготовлення капсул

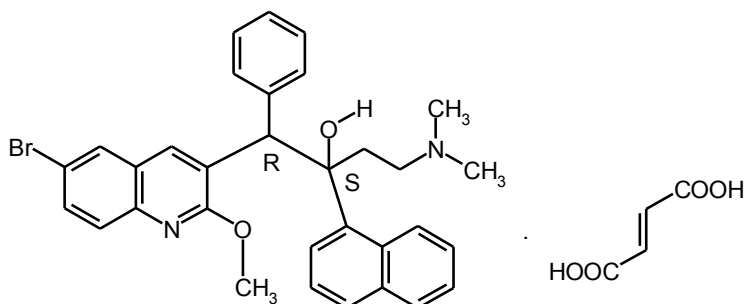
Представлена фумаратна сіль	60,445 мг
Моногідрат лактози (200 меш)	298,555 мг
Полісорбат 20	1 мг
Очищена вода	9 мкл*
Капсули розміром 0, червона кришка,	1 РС

червоний корпус

\*= Розчинник, використовуваний під час виробництва порошкової суміші, але такий, що видаляється в кінці процесу, тому не присутній в капсулах.

# ФОРМУЛА ВІНАХОДУ

1. Фумаратна сіль (альфа S, бета R)-6-бром-альфа-[2-(диметиламіно)етил]-2-метоксі-альфа-1-нафталеніл-бета-феніл-3-хінолінетанолу.
2. (Альфа S, бета R)-6-бром-альфа-[2-(диметиламіно)етил]-2-метоксі-альфа-1-нафталеніл-бета-феніл-3-хінолінетанолу (2E)-2-бутендіоат (1:1).
3. Сполука, що має наступну структуру



4. Застосування сполуки за будь-яким одним з пп. 1-3 як лікарського засобу.
5. Застосування за п. 4, де лікарський засіб використовують для лікування або профілактики мікобактеріальної інфекції.
6. Фармацевтична композиція, що містить фармацевтично прийнятний носій і, як активний інгредієнт, терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким одним з пп. 1-3.
7. Фармацевтична композиція за п. 6, де композиція є прийнятною для перорального прийому.
8. Фармацевтична композиція за п. 6 або 7, де композиція є твердою композицією.
9. Фармацевтична композиція за п. 6 або 8, що додатково містить зволожувальну речовину.
10. Фармацевтична композиція за п. 9, де зволожувальною речовиною є складний ефір поліетиленглікольсорбітану і жирної кислоти.
11. Фармацевтична композиція за будь-яким одним з пп. 6-10, що містить за вагою від загальної ваги композиції:
  - (a) від 5 до 50 % активного інгредієнта;
  - (b) від 0,01 до 5 % зволожувальної речовини;
  - (c) від 40 до 92 % розчинника;
  - (d) від 0,1 до 5 % поліпшуючої ковзання речовини.
12. Фармацевтична композиція за будь-яким одним з пп. 6-11, де композиція знаходиться у формі таблетки.
13. Фармацевтична композиція за п. 12, що містить за вагою від загальної ваги ядра таблетки:
  - (a) від 5 до 50 % активного інгредієнта;
  - (b) від 0,01 до 5 % зволожувальної речовини;
  - (c) від 40 до 92 % розчинника;
  - (d) від 0 до 10 % полімеру;
  - (e) від 2 до 10 % дезінтегратора;
  - (f) від 0,1 до 5 % речовини, що підвищує ковзання;
  - (g) від 0,1 до 1,5 % змашувальної речовини.
14. Фармацевтична композиція за п. 12 або 13, що містить наступний склад:

активний інгредієнт	120,89 мг (тобто еквівалент 100 мг основи),
моногідрат лактози (200 меш)	152,91 мг,
кукурудзяний крохмаль	66 мг,
гіпромелоза 2910 15 мПз	8 мг,
полісорбат	1 мг,
мікрокристалічна целюлоза	82,2 мг,
натрійкроскармелоза	23 мг,
колоїдний діоксид кремнію	1,4 мг,
стеарат магнію	4,6 мг.

15. Фармацевтична композиція за одним з пп. 12-14, яка покрита плівкою.
16. Застосування сполуки за будь-яким одним з пп. 1-3 для отримання лікарського засобу для лікування або профілактики мікобактеріальної інфекції.
17. Застосування сполуки за п. 16 для отримання лікарського засобу для лікування мікобактеріальної інфекції.
- 5 18. Застосування сполуки за п. 16 або 17 для отримання лікарського засобу для лікування мікобактеріальної інфекції, де лікарський засіб пацієнт повинен отримувати після їжі.
19. Застосування сполуки за будь-яким одним з пп. 16-18, де мікобактеріальна інфекція являє собою інфекцію, що викликана *Mycobacterium tuberculosis*.
- 10 20. Спосіб отримання сполуки за будь-яким одним з пп. 1-3, який **відрізняється** тим, що здійснюють взаємодію відповідної вільної основи з фумаровою кислотою у присутності відповідного розчинника.

---

Комп'ютерна верстка О. Гапоненко

---

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

---

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