

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 033988

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2019.12.17

(21) Номер заявки
201890075

(22) Дата подачи заявки
2016.06.14

(51) Int. Cl. *A61K 9/00* (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 31/215 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

(54) ИНЪЕЦИРУЕМЫЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ ЛЕФАМУЛИНА

(31) 62/180,871

(32) 2015.06.17

(33) US

(43) 2018.05.31

(86) PCT/EP2016/063609

(87) WO 2016/202788 2016.12.22

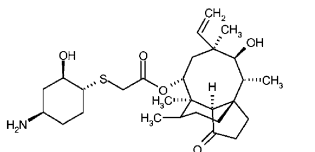
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
НАБРИВА ТЕРАПЬЮТИКС ГМБХ
(АТ)

(72) Изобретатель:
Ференцик Матиас, Хайльмайер
Вернер, Хинсманн Петер, Виха
Вольфганг (АТ)

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

(56) WO-A1-2011146954
STRICKLEY R.G.: "SOLUBILIZING
EXCIPIENTS IN ORAL AND INJECTABLE
FORMULATIONS", PHARMACEUTICAL
RESEARCH, SPRINGER NEW YORK LLC, US,
vol. 21, no. 2, 1 February 2004 (2004-02-01),
pages 201-230, XP009035738, ISSN: 0724-8741,
DOI:10.1023/B:PHAM.0000016235.32639.23 cited
in the application Chapter "Buffers, pH Adjustment in
Injectable Formulations"; page 214
W.T. PRINCE ET AL.: "Phase II Clinical Study
of BC-3781, a Pleuromutilin Antibiotic, in Treatment
of Patients with Acute Bacterial Skin and Skin
Structure Infections", ANTIMICROBIAL AGENTS
AND CHEMOTHERAPY, vol. 57, no. 5, 19 February
2013 (2013-02-19), pages 2087-2094, XP055287601,
US ISSN: 0066-4804, DOI: 10.1128/AAC.02106-12
cited in the application Study design; page 2088,
column 1 Safety and Tolerability; page 2091, column
2 table 10

(57) Изобретение относится к инъекционной фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I)



причем указанная композиция забуферена до фармацевтически приемлемого значения pH, составляющего от 2 до 6, где буфер выбран из группы, состоящей из цитратных буферов и смесей цитратных буферов и фосфатных буферов. Внутривенные композиции согласно изобретению обеспечивают улучшение местной переносимости вышеприведенного соединения после внутривенного применения, в частности после внутривенной инфузии.

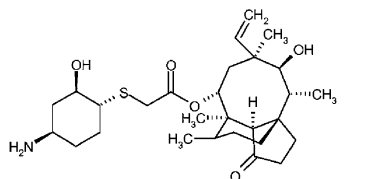
B1

033988

033988

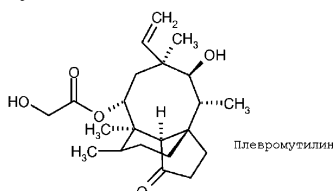
B1

Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединение формулы (I)



т.е. 14-О-{{(1R,2R,4R)-4-амино-2-гидроксициклогексилсульфанил}ацетил}мутилиин (далее называемый "BC-3781"), а также его соли.

Плевромутилиин, соединение формулы



представляет собой природный антибиотик, продуцируемый, например, базидиомицетами *Pleurotus mutilus* и *P. passeckerianus*, см., например, *The Merck Index*, 12-е изд., пункт 7694.

Был открыт ряд новых плевромутилинов, имеющих базовую кольцевую структуру плевромутилина и замещенных в положении первичной гидроксильной группы, например, в качестве антимикробных средств. Группа производных плевромутилина, амингидроксизамещенных циклогексилсульфанилацетилмутилинов вызвала особенно большой интерес в связи с их явно выраженной антимикробной активностью, как описано в публикации WO 2008/113089. Как описано в WO 2008/113089, 14-О-{{(4-амино-2-гидроксициклогексил)сульфанил}ацетил}мутилины являются особенно полезными соединениями вследствие их активности в отношении грамположительных и грамотрицательных патогенов, особенно в контексте инфекций дыхательных путей и кожи и кожных структур. В частности, для лечения серьезных инфекций у людей посредством системного применения был разработан 14-О-{{(1R,2R,4R)-4-амино-2-гидроксициклогексилсульфанил}ацетил}мутилиин (далее называемый "BC-3781" или "лефамулин"). BC-3781, среди прочего, был описан P.R. Novak в публикации *Are pleuromutilin antibiotics finally fit for human use?*, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1241 (2011) 71-81 и W.T. Prince et al., *Phase II Clinical Study of BC-3781, a Pleuromutilin Antibiotic, in Treatment of Patients with Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections, Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, vol. 57, No 5 (2013), 2087-2094. Последняя публикация иллюстрирует первое доказательство концепции производного плевромутилина для лечения серьезных инфекций у людей путем системного введения. Лефамулин может быть введен перорально и внутривенно. Когда соединения вводят внутривенно, часто наблюдается эффект непереносимости на участке инъекции. В случае, когда соединение вводят в виде внутривенной инфузии, раздражение участка инъекции обычно более выражено и может изменяться у человека от легкой степени до умеренной и тяжелой. Эффекты местной непереносимости включают боль, эритему и флебит. S.H. Yalkowsky et al. в публикации *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 87, No 7, 1998, 787 описал связанные с композициями проблемы, ассоциированные с внутривенным введением лекарственных препаратов, и сообщил о гемолизе, отложениях, флебитах и боли как основных побочных эффектах. Однако композиция или разработка композиции плевромутилинов в общем или лефамулина в частности не описана в указанном документе предшествующего уровня техники.

G. Eichenbaum et al. в публикации *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, 68, 2013, 394 описал способы оценки и повышения переносимости участка инъекции внутривенных препаратов до осуществления впервые проводимых у человека исследований соединений с низкой растворимостью при физиологическом pH крови, например pH, равном 7,4. Исследование было сосредоточено на модельном соединении JNJ-X, которое является цвиттер-ионным. BC-3781, однако, не является цвиттерионом и не обладает низкой растворимостью при pH крови.

В WO 1999/30728 описаны инъекционные композиции, содержащие дальфопристин/квинупристин в водном растворе в сочетании с добавкой, предназначенной для предотвращения или уменьшения эффектов непереносимости на участке инъекции. Добавки включают буферные растворы. Однако указанный документ связан с комбинированным применением дальфопристина/квинупристина, которые представляют собой два разных соединения, которые являются очень разными по структуре и физико-химическим свойствам относительно производных плевромутилина, например BC-3781. Кроме того, BC-3781 используется в качестве единственного соединения для лечения серьезных инфекций, в том числе вызванных высокорезистентными патогенами.

В других документах предшествующего уровня техники описана разработка композиции и исследования отдельных молекул, которые связаны с повышением переносимости участка инфузии. Краткие неисчерпывающие варианты такого известного уровня техники приведены ниже:

a) S. Gupta et al., Parenteral Formulation Development of Renin Inhibitor Abbott-72517, J. of Pharm. Sci. & Tech. 48 (2):86-91 (1994);

b) P. Simamora et al., "Studies in Phlebitis VIII: Evaluations of pH Solubilized Intravenous Dexverapamil Formulations", PDA J. of Pharm. Sci. & Tech. 50(2):123-128 (1996);

c) L. Willems et al., Itraconazole oral solution and intravenous formulations: a review of pharmacokinetics and pharmacodynamics, Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics, 2001, 26, 159.

Все молекулы, описанные в этих дополнительных документах предшествующего уровня техники, сильно отличаются от производных плевомутилина по структуре и физико-химическим свойствам в сравнении с ВС-3781. Поэтому задача разработки композиций с улучшенной местной толерантностью к лефамулину значительно отличалась от подходов, описанных в известном уровне техники.

Эта задача решается посредством объекта по п.1 формулы изобретения. Предпочтительные варианты осуществления перечислены в зависимых пунктах формулы изобретения.

В частности, настоящее изобретение относится к инъеклируемым композициям ВС-3781, в частности, для внутривенного введения.

ВС-3781 и его синтез описаны, например, в WO 2008/113089.

Было обнаружено, что инъеклируемые композиции, содержащие ВС-3781, которые забуферены до фармацевтически приемлемого значения pH, в особенности значения pH, составляющего от 2 до 6, в частности значения pH, составляющего от 3 до 5,5, предпочтительно значения pH, составляющего от 4 до 5, особенно предпочтительно значения pH, равного около 5, устраняют или, по меньшей мере, ослабляют эффекты интолерантности, в частности, на участке инъекции.

Кроме того, было обнаружено, что буфер предпочтительно выбран из группы, состоящей из цитратных буферов, фосфатных буферов и их смесей. Предпочтительный цитратный буфер получают путем смешивания лимонной кислоты с тринатрийцитратом.

Количество буфера, в частности цитратного буфера, в композиции предпочтительно находится в диапазоне от 5 до 25 мМ, предпочтительно от 8 до 20 мМ, особенно предпочтительно от около 10 до около 20 мМ.

Наиболее предпочтительным является цитратный буфер в количестве 10-20 мМ, в частности цитратный буфер в количестве 10 мМ, предпочтительно применяемый в клинических препаратах у человека.

Остальные компоненты инъеклируемой композиции, а также их соответствующие количества могут быть выбраны квалифицированным специалистом на основе имеющихся общих знаний.

Например, инъеклируемая композиция может быть на основе нормального физиологического раствора, содержащего 0,9% (мас./об.) NaCl (далее также сокращенно "NSS") или раствора декстрозы в воде, например 5% (мас./об.) (безводной) декстрозы в воде (в дальнейшем также сокращенно "D5W").

Предпочтительная композиция основана на NSS и содержит цитратный буфер в количестве от 10 до 20 мМ, особенно предпочтительно цитратный буфер в количестве 10 мМ.

Количество ВС-3781 в композиции может составлять от 100 мг/250 мл до 300 мг/250 мл раствора, предпочтительно около 150 мг/250 мл раствора, в пересчете на ВС-3781 в форме свободного основания.

ВС-3781 может быть использован для получения инъеклируемых композиций в соответствии с настоящим изобретением в форме фармацевтически приемлемой соли, в частности кристаллической соли.

Предпочтительные формы кристаллической соли ВС-3781 описаны, например, в WO 2011/146954.

В одном аспекте настоящего изобретения в инъеклируемых композициях в качестве фармацевтически приемлемых солей ВС-3781 используют предпочтительно ацетат и/или L-лактат, наиболее предпочтительно ацетат.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к внутривенным композициям, которые улучшают местную переносимость ВС-3781 после внутривенного применения, в частности после внутривенной инфузии.

Растворимость ацетата ВС-3781 в различных средах является следующей:

Среда	Растворимость [мг/мл]
вода	≥ 100
0,9% (масса/объем) физиологический раствор	
pH 1 (0,1 M HCl)	
pH 6,8 (150 мМ фосфатный буфер)	
pH 7,4 (300 мМ фосфатный буфер)	
фосфатный буфер	

Описываемые проблемы местной переносимости часто связаны с недостаточной растворимостью соединения при физиологическом pH, что, однако, не относится к ВС-3781. Другие факторы, вызывающие нарушения местной переносимости, могут быть связаны с факторами стабильности соединений при

физиологическом рН (например, рН от 6,8 до 7,4), что опять же не относится к ВС-3781, поскольку в этих диапазонах рН наблюдается превосходная стабильность.

Измеренное значение рКа ВС-3781 составляет 9,41, что означает, что при физиологическом значении рН большая часть соединения ионизируется.

Таким образом, эффект улучшенной переносимости ВС-3781 при доставке в буферных композициях и моделях композиций, описанных в настоящей заявке, является совершенно неожиданным.

По существу, буферный раствор получают в виде сочетания слабых кислот и их солей (соли натрия и т.д.) или слабых щелочей и их солей.

В одном аспекте композиции получают с использованием системы кислота/основание, в которой по меньшей мере один из компонентов представляет собой слабую кислоту или слабое основание, значение рКа которых находится в пределах от 2 до 6 и в которых результирующее значение рН системы находится в диапазоне или ниже указанного значения рКа.

Предпочтительный диапазон рН для композиций, вводимых человеку, составляет от 3 до 5,5, более предпочтительно от 4 до 5, особенно предпочтительно около 5. Другие предпочтительные диапазоны рН составляют от 4 до 6, предпочтительно от 5 до 6.

Еще более предпочтительно система может содержать одну или несколько фармацевтически приемлемых слабых органических или неорганических кислот, значение рКа которой находится в диапазоне от 2 до 6, в сочетании со своим конъюгатным основанием, с сильным основанием или со слабым основанием, или, альтернативно, система может содержать одну или несколько фармацевтически приемлемых сильных органических или неорганических кислот в сочетании по меньшей мере с одним слабым основанием, относящимся к паре кислота/щелочь, значение рКа которой находится в диапазоне от 2 до 6.

Следующие кислоты (или их конъюгатные основания) являются примерами кислот, которые могут составлять часть композиции системы: лимонная кислота, уксусная кислота, молочная кислота, аминокислоты, яблочная кислота, аскорбиновая кислота, глутаминовая кислота, бензойная кислота, гистидин, глутаровая кислота, пропионовая кислота, янтарная кислота, муравьиная кислота, малеиновая кислота, аспарагиновая кислота, малоновая кислота, глюконовая кислота, глюконеоптоновая кислота и фосфорная кислота. Эти кислоты могут сочетаться с их конъюгатным основанием, с конъюгатным основанием другой слабой кислоты или с гидроксидом натрия. Конъюгатные основания указанных выше кислот также могут сочетаться при необходимости с метансульфоновой кислотой, соляной кислотой, фосфорной кислотой или серной кислотой.

В числе этих примеров, которые, как подразумевается, приведены без каких-либо ограничений, наиболее предпочтительными являются лимонная кислота, фосфорная кислота и сочетание их обоих и/или их конъюгатных оснований.

Полученные смеси дают в результате буферный раствор.

Буферная композиция в соответствии с настоящим изобретением может содержать фармацевтически приемлемый носитель, предпочтительно выбранный из группы, состоящей из физиологического раствора, 5%-го раствора декстрозы и их смесей, наиболее предпочтительно физиологического раствора.

Другими фармацевтически приемлемыми носителями являются, среди прочего, водные растворы 10 или 40% глюкозы, 20% ксилит, раствор Рингера с лактатом (в дальнейшем также называемый "LRS") и их смеси.

Конечные композиции ВС-3781 (фармацевтически приемлемый носитель, буферы и соль ВС-3781, необязательно с адьювантами) будут иметь фармацевтически приемлемую осмоляльность, например, от 250 до 400 мосмоль/кг.

В соответствии с настоящим изобретением буферные растворы могут быть получены в соответствии с обычно используемыми известными способами, в частности, путем добавления гидроксида натрия к определенному количеству кислоты для достижения желаемого значения рН, которое находится в диапазоне от 2 до 6, с последующим добавлением воды до желаемого объема.

В одном аспекте настоящего изобретения буферный раствор ВС-3781 может быть получен путем восстановления 100-1000 мМ концентрированного буферного раствора, предпочтительно от 200 до 800 мМ, наиболее предпочтительно от 250 до 540 мМ, до фармацевтически приемлемого внутривенного носителя и добавления ВС-3781 предпочтительно в виде фармацевтически приемлемой соли, например ацетата (сокращенно обозначаемый ниже как Ас) или L-лактата (сокращенно La) или добавления от 1 до 100 мг/мл, предпочтительно от 5 до 50 мг/мл, наиболее предпочтительно от 10 до 15 мг/мл раствора ВС-3781 в качестве фармацевтически приемлемой соли, например ацетата или L-лактата, обеспечивая желаемую конечную концентрацию ВС-3781.

В другом аспекте настоящего изобретения все ингредиенты композиции, например буферные компоненты и ВС-3781, предпочтительно в виде фармацевтически приемлемой соли могут быть добавлены непосредственно в фармацевтически приемлемый внутривенный носитель.

В одном аспекте настоящего изобретения буферные системы включают цитратный буфер, фосфатный буфер и ацетатный буфер, предпочтительно цитратный буфер и фосфатный буфер или их смеси, наиболее предпочтительно цитратный буфер при рН от 3 до 6, предпочтительно от 4 до 6, наиболее предпочтительно рН, равный 5.

Буферные системы могут быть получены растворением органической кислоты, например лимонной и уксусной кислоты, или неорганической кислоты, например фосфорной кислоты, в воде или предпочтительно в фармацевтически приемлемом внутривенном носителе и доведением pH с помощью основания, предпочтительно щелочи, например KOH и NaOH, наиболее предпочтительно NaOH.

Альтернативно, буферная система может быть получена путем растворения органической кислоты, например лимонной и уксусной кислоты, или неорганической кислоты, например фосфорной кислоты, с соответствующим конъюгатом, например тринатрий цитрат, дигидрофосфат натрия или ацетат натрия, в воде или предпочтительно в фармацевтически приемлемом внутривенном носителе. Необязательно значение pH может быть (точно) доведено до конечного желаемого значения pH с помощью соляной кислоты или гидроксида натрия.

Необязательно помимо агентов тоничности, которые предпочтительно выбраны, в частности, из глюкозы, хлорида натрия, глицерина, сорбита, маннита, фруктозы или декстранов 40 и 70, фармацевтические композиции в буферных композициях могут содержать фармацевтически приемлемый адьювант, при этом указанный адьювант выбран из соразворителей, стабилизаторов, криопротективных агентов, десикантов, наполнителей. Без каких-либо ограничений подразумевается, что совместные растворители и солюбилизующие агенты предпочтительно выбраны из полиэтиленгликолей (например, полиэтиленгликолей 300 и 400), пропиленгликоля, этанола и поверхностно-активных веществ, таких как, например, полисорбат 80 или полиоксиэтиленированные производные (кремофоры); наполнители и криозащитные средства предпочтительно выбраны из простых сахаров, например глюкозы, маннита, фруктозы или сорбита, дисахаридов, например сахарозы, лактозы, трегалозы или мальтозы; или водорастворимых полимеров, например декстранов, карбоксиметилцеллюлозы, поливинилпирролидона или желатина.

Стабилизаторы предпочтительно выбраны из антиоксидантов (например, аскорбиновой кислоты, ацетилцистеина, солей серной кислоты, монотиоглицерина). Эксципиенты, используемые в парентеральных композициях, описаны Y. Mehmood et al., в публикации *Open Science Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 2015, 3(3), 19-27 и R.G. Strickley, *Pharmaceutical Research*, vol. 21, No 2, 201-230.

Доза BC-3781 для человека в буферных композициях будет составлять от 10 до 1000 мг, предпочтительно от 15 до 500 мг, наиболее предпочтительно от 25 до 300 мг, например 150 мг. Необязательно препарат можно вводить несколько раз в сутки, например BID (два раза в сутки), TID (три раза в сутки), в зависимости от требований к лечению. Объем введения может изменяться от 10 до 1000 мл, предпочтительно от 20 до 500 мл, наиболее предпочтительно от 20 до 300 мл, например 250 или 300 мл у взрослых.

В предпочтительном варианте осуществления композиции в соответствии с настоящим изобретением буфер представляет собой 10-20 мМ цитратный буфер, значение pH композиции составляет от 3 до 5,5, предпочтительно значение pH равно 5, концентрация BC-3781 составляет от 0,2 до 3 мг/мл (в пересчете на форму свободного основания), и композиция содержит фармацевтически приемлемый носитель.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления буфер представляет собой 10 мМ цитратный буфер, значение pH композиции составляет от 3 до 5,5, предпочтительно значение pH равно 5, концентрация BC-3781 составляет от 0,3 до 1,2 мг/мл (в пересчете на форму свободного основания), и эта композиция содержит фармацевтически приемлемый носитель.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления буфер представляет собой 10 мМ цитратный буфер, значение pH композиции составляет от 3 до 5,5, предпочтительно значение pH равно 5, концентрация BC-3781 составляет от 0,3 до 0,6 мг/мл (в пересчете на форму свободного основания), и композиция содержит фармацевтически приемлемый носитель.

Подразумевается, что презентационные наборы для композиции BC-3781, необязательно с адьювантами, также соответствуют контексту настоящего изобретения. Могут быть подходящими презентационные наборы любой формы.

Например, буфер может быть представлен в стеклянном сосуде необязательно в виде концентрированного буферного раствора для дальнейшего разведения, предпочтительно в фармацевтически приемлемом внутривенном носителе. Буферный концентрат можно разводить в коммерчески доступных инфузионных пакетах или флаконах, наполненных фармацевтически приемлемым внутривенным носителем, до желаемой молярности. BC-3781 добавляют в виде концентрированного раствора до желаемой концентрации или дозы.

Альтернативно, буферный концентрат может быть использован для заполнения пустых инфузионных пакетов (например, пакетов EVA), разведенный фармацевтически приемлемым внутривенным носителем до желаемой молярности, и, наконец, BC-3781 добавляют в виде раствора или твердого соединения с требуемой концентрацией.

Кроме того, буфер может быть представлен в инфузионном пакете или инфузионном флаконе при определенной молярности, предпочтительно в фармацевтически приемлемом внутривенном носителе, для восстановления BC-3781, BC-3781 может быть добавлен в виде раствора в инфузионные пакеты/флаконы с буферным веществом.

Альтернативно, BC-3781 может быть представлен в виде лиофилизата или концентрата в стеклянном сосуде для дальнейшего разведения в буферном носителе, предпочтительно в фармацевтически приемлемом внутривенном носителе.

Кроме того, презентационные наборы могут включать готовые к применению инфузионные пакеты и флаконы, содержащие буфер и фармацевтически приемлемый внутривенный носитель, необязательно адьювант и ВС-3781.

Стерильные композиции по настоящему изобретению, например, подходящие, среди прочего, для введения человеку, могут быть получены известными обычно используемыми способами, например стерилизующей фильтрацией, стерилизующей фильтрацией и наполнением в стерильных условиях, тепловой стерилизацией или стерилизацией гамма-излучением. Выбор способа будет зависеть от стабильности соединения или раствора, подлежащего стерилизации, например, предпочтительные способы стерилизации буферных растворов в фармацевтически приемлемом внутривенном носителе без ВС-3781 подвергают стерильному фильтрованию, а затем проводят тепловую стерилизацию. Растворы, содержащие ВС-3781, предпочтительно стерилизуют фильтрованием с последующим асептическим наполнением в соответствующий контейнер, например стеклянный сосуд, стеклянный флакон, инфузионный пакет.

Во всех вышеуказанных вариантах осуществления фармацевтически приемлемый носитель предпочтительно представляет собой NSS, LRS и/или D5W, наиболее предпочтительно NSS.

Кроме того, во всех вышеуказанных вариантах осуществления ВС-3781 предпочтительно используют в качестве фармацевтически приемлемой соли, в частности в виде ацетата и/или L-лактата, особенно предпочтительно в виде ацетата.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к композиции в соответствии с настоящим изобретением для использования при лечении заболеваний, опосредованных микробами.

В предпочтительном варианте осуществления композицию вводят внутривенно.

Кроме того, настоящее изобретение относится к фармацевтической форме выпуска, содержащей инъекруемую композицию по настоящему изобретению.

Кроме того, настоящее изобретение относится к способу лечения заболеваний, опосредованных микробами, где композицию в соответствии с настоящим изобретением вводят субъекту, нуждающемуся в таком лечении.

Используются следующие сокращения:

API - активный фармацевтический ингредиент,

БID (bis in die) - два раза в день,

EP - европейская фармакопея,

г - грамм,

JP - японская фармакопея,

кг - килограмм,

л - литр,

М - молярный,

мМ - миллимолярный,

мин - минут,

мл - миллилитр,

NF - национальный формуляр,

q. s. - в достаточном количестве,

ТID (ter in die) - три раза в день,

USP - фармакопея США,

w/v - масса/объем.

Примеры.

Вспомогательные вещества, используемые для получения клинических (для человека) композиций или их компонентов, имеют фармакопейную степень, например USP, и/или EP, и/или NF и/или JP.

Пример 1. Получение композиций 14-О-[[[(1R,2R,4R)-4-амино-2-гидроксициклогексилсульфанил]ацетил]мутилина (ВС-3781), используемых для исследования переносимости на модели дорсальной хвостовой вены крысы.

а) Получение/покупка фармацевтического носителя.

Получение фармацевтического носителя NSS осуществляли путем растворения NaCl 0,9% (мас./об.). D5W приобретали у компании Fresenius Kabi.

б) Получение буферных растворов

20 мМ Цитратный буфер с рН 5,0 (0,9% (масса/объем) NaCl):	1,05 г лимонной кислоты в 250 мл 0,9% (масса/объем) NaCl доводили с помощью NaOH до рН 5,0
20 мМ Цитратный буфер с рН 6,0 (0,9% (масса/объем) NaCl):	1,05 г лимонной кислоты в 250 мл 0,9% (масса/объем) NaCl доводили с помощью NaOH до рН 6,0
20 мМ Цитратный буфер с рН 7,0 (0,9% (масса/объем) NaCl):	1,05 г лимонной кислоты в 250 мл 0,9% (масса/объем) NaCl доводили с помощью NaOH до рН 7,0
10 мМ Цитратный буфер с рН 5,0 (0,9% (масса/объем) NaCl):	1 мл буфера с 20 мМ лимонной кислотой (0,9% (масса/объем) NaCl)+1 мл 0,9% (масса/объем) NaCl
20 мМ Цитратный буфер с рН 5,0 (5% (масса/объем) Декстроза):	1,05 г лимонной кислоты в 250 мл 5% (масса/объем) декстрозы доводили с помощью NaOH до рН 5,0
20 мМ Цитратный буфер с рН 7,0 (5% (масса/объем) декстроза):	1,05 г лимонной кислоты в 250 мл 5% (масса/объем) декстрозы доводили с помощью NaOH до рН 7,0
20 мМ Цитратный буфер с рН 4,5 (0,9% (масса/объем) NaCl):	1,05 г лимонной кислоты в 250 мл 0,9% (масса/объем) NaCl доводили с помощью NaOH до рН 4,5
100 мМ Моногидрат лимонной кислоты	2,10 г лимонной кислоты растворяли в 100 мл H ₂ O
200 мМ Na ₂ HPO ₄ ×2H ₂ O	3,56 г Na ₂ HPO ₄ ×2H ₂ O растворяли в 100 мл H ₂ O
100 мМ Цитрат/фосфатный буфер с рН 5,0	49 мл 100 мМ моногидрат лимонной кислоты+51 мл 200 мМ Na ₂ HPO ₄ ×2H ₂ O
20 мМ Цитрат/фосфатный буфер с рН 5,0 (0,7% (масса/объем) NaCl)	5 мл 100 мМ цитрат/фосфатный буфер с рН 5,0 разбавляли 0,9% (масса/объем) NaCl до 25 мл.

с) Конечное получение композиций.

Исследуемое соединение 14-O-[(1R,2R,4R)-4-амино-2-гидроксициклогексилсульфанил]ацетил}мутилин (BC-3781) (BC-3781), присутствующее в виде фармацевтически приемлемой соли, например ацетата или L-лактата, растворяли в буферных растворах NSS или D5W для достижения концентрации 6 мг/мл (в пересчете на форму свободного основания).

Например, следующие количества взвешивали в

Количество свободного основания BC-3781 [мг]	Объем буфера [мл]
300	50,0
150	25,0

Пример 2.

Получение композиции, используемой в клинических исследованиях фазы 1 для изучения различных местной переносимости, представляет собой получение композиций на основе 10 мМ забуферного цитратом физиологического раствора BC-3781, композиций на основе физиологического раствора BC-3781 и соответствующих носителей лекарственных средств (в дальнейшем также указываются как "композиции плацебо" или "плацебо").

а) Концентрированный раствор BC-3781 в физиологическом растворе.

Получение раствора BC-3781 достигали путем растворения ацетата BC-3781 в воде для инъекций и дополнительного растворения NaCl. Затем, после стерилизующей фильтрации, флаконы заполняли раствором в асептических условиях.

**Количественный состав солевого
раствора ВС-3781 в сосудах**

Компонент	Количество
ВС-3781.Ас	свободное основание, 150 мг
Хлорид натрия	0,135 г
Вода для инъекций	до 15 мл

Другие предпочтительные кристаллические соли ВС-3781 описаны в WO 2011/146954.

b) Концентрированные цитратные буферные растворы.

Цитратный буферный раствор получали отдельно. Лимонную кислоту и тринатрий цитрат растворяли в воде для инъекций, и затем флаконы заполняли этим раствором.

**Состав композиции на партию 250 мМ
концентрированного цитратного буферного раствора**

Компонент	Количество на партию
Моногидрат лимонной кислоты	16,8 г
Тринатрий цитрат дигидрат	50,0 г
Вода для инъекций	до 1000 мл

10-мл флаконы заполняли концентрированным цитратным буферным раствором в стерильных условиях (например, стерилизующая фильтрация, автоклавирование).

**Качественный и количественный состав
250 мМ цитратного буфера во флаконах**

Компонент	Содержание
Моногидрат лимонной кислоты	0,168 г
Тринатрий цитрат дигидрат	0,500 г
Вода для инъекций	до 10 мл

Альтернативно, цитратный буфер получают с другой молярностью.

**Состав композиции на партию 540 мМ концентрированного
цитратного буферного раствора**

Компонент	Количество на партию 540 мМ концентрат
Моногидрат лимонной кислоты	183,0 г
Тринатрий цитрат дигидрат	538,0 г
Вода для инъекций	до 5000 мл

5-мл флаконы заполняли концентрированным цитратным буферным раствором в стерильных условиях (например, стерилизующая фильтрация, автоклавирование).

Количественные составы цитратного буфера в сосудах

Компонент	Содержание 540 мМ концентрата
Моногидрат лимонной кислоты	0,183 г
Тринатрий цитрат дигидрат	0,538 г
Вода для инъекций	до 5 мл

c) Клинические композиции.

В зависимости от требуемого объема и концентрации инфузионного раствора ВС-3781 стерильные

мешки заполняют требуемым количеством i) концентрированного раствора ВС-3781 в физиологическом растворе (получение, описанное в примере 2а)), ii) концентрированным цитратным буферным раствором (получение, описанное в примере 2b) и iii) коммерчески доступного NSS.

Количество инфузатных компонентов, используемых при получении лекарственных композиций с использованием 250 мМ концентрата цитратного буфера для получения цитратных буферных композиций ВС-3781, приведено в таблице ниже. Кроме того, в таблице также приведено получение контрольной композиции ВС-3781 в композициях NSS и NSS-плацебо.

Конечная ВС-3781 концентрация /объем	Носитель композиции	Общий объем [мл]	Коммерчески доступный 0,9% физиологический раствор [мл]	250 мМ концентрат цитратного буфера [мл]	Концентрат ВС-3781 [мл]
400 мг/200 мл	0,9% (масса/объем) физиологический раствор	250	200	-	50
	цитратный буферный 0,9% (масса/объем) физиологический раствор [#]	250	190	10	50
0 мг/мл (250 мл Плацебо)	0,9% (масса/объем) физиологический раствор	250	250	-	-
150 мг/400 мл	цитратный буферный 0,9% (масса/объем) физиологический раствор [#]	500	461,25	20	18,75
200 мг/400 мл	цитратный буферный 0,9% (масса/объем) физиологический раствор [#]	500	455	20	25
0 мг/мл (500 мл плацебо)	0,9% (масса/объем) физиологический раствор	500	500	-	-

[#] - рН полученных инфузатов составляет около 5.

Количество инфузатных компонентов, используемых при получении лекарственных композиций с использованием 540 мМ концентрата цитратного буфера для получения цитратной буферной композиции ВС-3781, приведено в таблице ниже. Кроме того, в таблице также приведено получение контрольной композиции ВС-3781 в физиологическом растворе и композиции плацебо физиологического раствора.

Конечная ВС-3781 концентрация /объем	Носитель композиции	Общий объем [мл]	Коммерчески доступный физиологический раствор* [мл]	540 мМ концентрат цитратного буфера [мл]	10 мг/мл ВС-3781 концентрат [мл]
150 мг/270 мл	0,9% (масса/объем) физиологический раствор	270	255	-	15
150 мг/270 мл	цитратный буферный 0,9% (масса/объем) физиологический раствор [#]	270	250	5	15
0 мг/мл (плацебо)	0,9% (масса/объем) физиологический раствор	270	270	-	-

* - коммерчески доступный стерильный раствор NaCl, например Esobags;

[#] - рН полученного инфузата составляет около 5.

Коммерчески доступные стерильные пустые инфузионные пакеты, например 300- или 500-мл пакеты EVA, заполняют инфузионные компоненты лекарственных композиций.

Альтернативно композицию можно также восстановить путем добавления необходимых количеств

концентрированного раствора ВС-3781, представленного в примере 2а), и концентрированного буферного раствора, представленного в примере 2б), в коммерчески доступные предварительно заполненные физиологическим раствором инфузионные пакеты. Необязательно объем добавленного концентрата ВС-3781 и концентрированного цитратного буферного раствора перед добавлением удаляют из инфузионных пакетов с коммерчески доступным физиологическим раствором.

Лекарственные композиции, описанные в приведенных выше таблицах, использовали для оценки различий местной переносимости физиологического раствора ВС-3781 с композицией цитратного буферного физиологического раствора ВС-3781. Композиции забуферного цитратом физиологического раствора показали превосходную местную переносимость по сравнению с композициями физиологического раствора.

В частности, две следующие различные композиции ВС-3781:

150 мг композиция физиологического раствора ВС-3781 в 270 мл, инфузируемая в течение 1 ч,

150 мг композиция цитратного буферного физиологического раствора ВС-3781 в 270 мл, инфузируемая в течение 1 ч,

исследовали в рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом клиническом исследовании фазы 1.

Пример 3.

Композиция также может быть получена путем непосредственного растворения соли ВС-3781, NaCl, лимонной кислоты, тринатрийцитрата в воде. Затем соответствующие контейнеры, например инфузионные пакеты, инфузионный флакон, могут быть заполнены этой композицией в асептических условиях. Значение pH композиции составляет около 5 и может быть, если потребуется, отрегулировано или с помощью HCl, или с помощью NaOH до значения, в точности равного 5,0.

Состав композиции на партию для готового к применению (RTU) инфузионного пакета

Компонент	Концентрация (г/л)	На дозу (г/250 мл)
ВС-3781.Ас.	0,60*	0,175
Хлорид натрия	9,000	2,2500
Лимонная безводная кислота	0,615	0,1537
Тринатрий дигидрат цитрат	2,000	0,5000
Вода для инъекций	достаточное количество для доведения до требуемого объема	достаточное количество для доведения до 250 мл

Количество ацетата ВС-3781 выше и будет зависеть от активности (содержания свободного основания) API. Однако концентрация композиции составляет 0,60 г/л свободного основания ВС-3781.

Пример 4.

Композиция также может быть получена путем отдельного получения концентрированного раствора ВС-3781, которым заполняют флаконы и пакеты с забуферным цитратным физиологическим раствором, не содержащим лекарственное средство.

Концентрированный раствор ВС-3781 получали способом, описанным в примере 2, стадия а).

Буферный раствор получали отдельно, фильтровали через картриджи с диаметром пор 0,45 мкм для удержания бактерий и частиц и заливали в соответствующие контейнеры, например инфузионные пакеты или инфузионные флаконы. Значение pH составляет около 5.

Состав композиции на партию для пакетов с цитратным буфером

Компонент	Функция	Количество/партия	Количество/пакет
Лимонная кислота безводная	Буферная кислота	2829 г	166 мг
Тринатрий цитрат дигидрат	Буферная соль	9200 г	0,54 г
Хлорид натрия	Регулятор тоничности	41,4 кг	2,43 г
Вода для инъекций	Растворитель	до 4600 л	до 270 мл

Полученные контейнеры с буфером подвергают тепловой стерилизации.

Наконец, содержимое сосуда с концентратом ВС-3781 разбавляют (восстанавливают) в инфузионном пакете с цитратным буфером, получая конечную композицию. Полученная композиция ВС-3781

соответствует 150 мг ВС-3781 в 10 мМ буферном цитратном физиологическом растворе с рН, составляющим около 5.

Пример 5. Получение концентрата цитратного буфера в сосуде, содержащем ацетат ВС-3781, для восстановления в пакетах с коммерчески доступным физиологическим раствором.

а) Получение 150 мМ цитратного буферного раствора.

Получение буферных 150 мМ концентратов осуществляли путем растворения соответствующего количества моногидрата лимонной кислоты с тринатрий цитрат дигидратом в воде. Конечное значение рН составляет около 5.

	150 мМ цитратный буфер
Моногидрат лимонной кислоты	48 мМ (10084,8 мг/л)
Тринатрий цитрат дигидрат	102 мМ (29998,2 мг/л)

б) Получение раствора ацетатного концентрата ВС-3781 в 150 мМ цитратном буфере 150 мг эквивалента свободного основания ацетата ВС-3781 растворяли в 20 мл 150 мМ цитратного буфера, что обеспечивало концентрацию, составляющую 7,5 мг/мл. Раствор может быть заполнен, например, в стеклянные флаконы.

Восстановление 20 мл вышеуказанного раствора в, например, инфузионном пакете или флаконе с 250 мл коммерчески доступного физиологического раствора обеспечивало получение 150 мг свободного основания ВС-3781 в примерно 10 мМ цитратном буфере со значением рН, равным около 5.

Буферные композиции по настоящему изобретению исследовали *in vivo* на модели крысиного хвоста, а также в клиническом исследовании на человеке. Данные условий исследования и неожиданные результаты представлены в следующих параграфах.

Описание модели крысиного хвоста для оценки местной переносимости.

Для исследования потенциальной внутривенной лекарственной композиции ВС-3781 был разработан участок модели переносимости инфузии для инфузии ВС-3781 в дорзальную хвостовую вену крысы. С этой целью самок крыс линии Sprague Dawley (SD) катетеризировали с помощью постоянного венозного катетера (BD®, G21), и вводили различные композиции ВС-3781 при концентрации 6 мг/мл с постоянной скоростью 1 мл/мин до конечной дозы, составляющей 75 мг/кг. Плазму и мочу проверяли на признаки гемолиза в интервале 5-30 мин. Местную переносимость на участке инфекции (хвостовая вена) проверяли через 24 ч после применения. Разработанную систему оценки вместе с информацией о гемолизе в плазме и/или моче собирали и использовали для анализа.

Исследуемые композиции для инфузии ранжировали в соответствии с их оценками. Буферный инфузионный раствор ВС-3781 показал улучшенную местную переносимость и для буферных композиций с рН ниже 7 гемолиз не наблюдался, оба эффекта сравнивали с контрольной композицией в физиологическом растворе (NSS) и D5W.

Выполнение исследования и результаты.

а) Модель местной переносимости.

Для определения местной переносимости внутривенных препаратов была разработана модель инфузии в хвостовую вену крысы для исследования композиций для ВС-3781, полученных в соответствии с примером 1. Для этого использовали систему оценки для описания клинических признаков на участке инъекции.

Оптический контроль дорзальной хвостовой вены через 24 ч после инфузии определяли как точку отсчета для считывания данных. Применяли следующую систему оценки:

через 24 ч не наблюдается аномалия в хвостовой вене крыс - оценивали в 0 баллов,

светло-красные пятна (эксхимоз) - 1 балл,

умеренные пятна - 2 балла,

и более выраженные темно-синие пятна оценивали как 3 балла.

В случае смерти оценивали в 3 балла.

В качестве контрольной композиции использовали ВС-3781, растворенный в NSS или D5W (без буфера), полученный в соответствии с примером 1. Для определения различия между композициями инфузия композиции NSS и D5W в условиях, описанных выше, вызывала очевидный гемолиз и умеренное местное раздражение участка инфузии. К исследуемому участку животного все композиции доставляли в виде заслепленных образцов. В конце исследования осуществляли демаскировку композиций.

б) Сбор крови.

Через 15 мин после окончания инфузии кровь отбирали из подязычной вены, центрифугировали при 2 г при 4°C в течение 5 мин. Плазму собирали и проверяли визуально на предмет признаков гемолиза и затем хранили при -20°C. Для оценки воздействия на фармакокинетику (ПК) различных композиций определяли и сопоставляли концентрации ВС-3781 в плазме.

с) Моча.

После завершения инфузии анестезию удаляли, и животных оставляли в одной клетке на белых полотнах ткани в течение восстановления после анестезии. Наблюдаемые незначительные эритроидные капли мочи на ткани регистрировали как признак гемолиза.

d) Анализ данных.

Баллы на основании модели местной переносимости для каждой композиции суммировали, а затем делили на соответствующее количество животных (n=3-12). Кроме того, для ранжирования композиций учитывали признаки гемолиза в плазме и моче.

Результаты исследований на модели крысиного хвоста.

а) Композиции ВС-3781, исследуемые на модели инфузии в хвостовую вену крысы

Композиция	Состав композиции *	Тип
Композиция 0 (схема проведения исследования)	6 мг/мл ВС-3781.Ас в 0,9% (масса/объем) NaCl	Контрольная композиция
Композиция 1	6 мг/мл ВС-3781.Ас в 0,9% (масса/объем) NaCl	Контрольная композиция
Композиция 2	6 мг/мл ВС-3781.Ас в 5% (масса/объем) декстрозе	Контрольная композиция
Композиция 3	6 мг/мл ВС-3781.Ас в 0,9% (масса/объем) NaCl	Контрольная композиция
Композиция 5	10 мМ питратный буфер pH 5,0 в 0,9% (масса/объем) NaCl (композиция плацебо)	Композиция плацебо
Композиция 7	6 мг/мл ВС-3781.Ас в 0,9% (масса/объем) NaCl	Контрольная композиция
Композиция 8	6 мг/мл ВС-3781.Ас в 5% (масса/объем) декстрозе	Контрольная композиция
Композиция 9	6 мг/мл ВС-3781.Ас в 10 мМ цитратном буфере pH 5,0 в 0,9% (масса/объем) NaCl	Буферная композиция
Композиция 12	6 мг/мл ВС-3781.Ла в 20 мМ цитратном буфере pH 5,0 в 0,9% (масса/объем) NaCl	Буферная композиция
Композиция 13	6 мг/мл ВС-3781.Ас в 20 мМ цитратном буфере pH 5,0 в 0,9% (масса/объем) NaCl	Буферная композиция
Композиция 14	6 мг/мл ВС-3781.Ла в 20 мМ цитратном буфере pH 5,0 в 0,9% (масса/объем) NaCl	Буферная композиция
Композиция 19	6 мг/мл ВС-3781.Ас в 20 мМ цитратном буфере pH 5,0 в 5% (масса/объем) декстрозе	Буферная композиция
Композиция 20	6 мг/мл ВС-3781.Ас в 20 мМ цитратном буфере pH 5,0 в 0,9% (масса/объем) NaCl	Буферная композиция
Композиция 22	6 мг/мл ВС-3781.Ас в 20 мМ цитратном буфере pH 4.5 в 0,9% (масса/объем) NaCl	Буферная композиция
Композиция 30	6 мг/мл ВС-3781.Ас в 20 мМ цитратном/фосфатном буфере 0.7% (масса/объем) NaCl pH 5,0	Буферная композиция
Композиция 37	6 мг/мл ВС-3781.Ас в 20 мМ цитратном буфере pH 6,0 в 0,9% (масса/объем) NaCl	Буферная композиция
Композиция 38	6 мг/мл ВС-3781.Ас в 20 мМ цитратном буфере pH 7,0 в 0,9% (масса/объем) NaCl	Буферная композиция
Композиция 39	6 мг/мл ВС-3781.Ас в 20 мМ цитратном буфере pH 5,0 в 5% (масса/объем) декстрозе	Буферная композиция
Композиция 40	6 мг/мл ВС-3781.Ас в 20 мМ цитратном буфере pH 7,0 в 5% (масса/объем) декстрозе	Буферная композиция

* - концентрация 6 мг/мл относится к содержанию свободного основания ВС-3781.

Получение композиции.

Получение композиций описано в примере 1. В активных композициях необходимое количество ВС-3781, присутствующее либо в виде ацетата, либо в виде L-лактата, растворяли в соответствующих буферных растворах NSS или D5W, как указано в таблице выше. После полного растворения необходимые разведения сразу вводили животным. Доза ВС-3781, соответствующая 75 мг/кг, относится к содержанию свободного основания ВС-3781.

б) Характеристики и источник приобретения животных.

Исследуемое животное	Крыса линии Sprague Dawley (SD)
Поставщик	Charles River Deutschland GmbH, D-97633 Sulzfeld
Пол	Самка
Масса тела	200-240 г

с) Параметры инфузии.

После нагревания хвоста под лампой для нагрева в течение 5 мин дорсальную хвостовую вену канюлировали с использованием постоянного венозного катетера (BD insyte™, 24GA). После канюлирования крыс анестезировали изофлураном в концентрации сначала 5 и 3,5% для поддержания наркоза (маска). С помощью программируемого шприцевого насоса в хвостовую вену канюлированной крысы (1 мл/мин, 6 мг/мл, около 2 мин) вводили различные композиции ВС-3781. После окончания инфузии катетер промывали 0,1-0,2 мл физиологического раствора. Катетер и шприц удаляли, а соединительную трубку промывали этанолом и сушили для повторного использования. Численность группы на каждую инфузию устанавливали равной 3.

Результаты исследования композиций на модели крысиного хвоста (оценка местной переносимости и гемолиза в плазме и моче)

Композиция	Активная/ Плацебо	Умерших	N*	Балл/n
5	P*	0%	3	0
0, 1, 3, 7	A	0%	12	1,5
2, 8	A	0%	6	2
9	A	0%	3	1,0
12, 14	A	0%	6	1,17
13, 20	A	0%	6	0,67
22	A	0%	3	1
37	A	0%	3	0,33
38	A	0%	3	1
30	A	0%	3	0,66
19, 39	A	0%	3	1,33
40	A	0%	3	0

* - условные обозначения: А - активная; Р - плацебо;

N - количество исследуемых животных

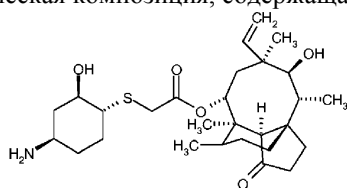
Результаты исследований подтверждают удивительный эффект буферных растворов ВС-3781. Все исследуемые буферные растворы демонстрировали лучшую оценку переносимости по сравнению с небуферными контрольными композициями. Кроме того, неожиданно, гемолиз не наблюдали для буферных растворов ВС-3781, тогда как небуферный раствор или буферные растворы при pH 7 действительно вызывали гемолиз, наблюдаемый в плазме и моче. Эти неожиданные эффекты не могут быть связаны с ограниченной растворимостью ВС-3781 при pH крови и не могут быть вызваны ограниченной стабильностью ВС-3781 при физиологическом pH (значение pH около 7).

Результаты клинического исследования фазы 1.

Улучшенная местная переносимость буферных композиций ВС-3781 также подтверждали в клиническом исследовании фазы 1 при сравнении композиции ВС-3781 в NSS (150 мг ВС-3781 в 270 мл) с ВС-3781 в цитратном буферном физиологическом растворе (150 мг ВС-3781 в 270 мл), полученном в соответствии с примером 2. Исследование было рандомизированным двойным слепым и плацебо-контролируемым (с использованием физиологического раствора в качестве плацебо). Всего было обработано 60 здоровых субъектов - 25 самцов и 35 самок. Основным критерием оценки исследования была умеренная боль и эритема в течение первых 3 дней. Композиции вливали в течение 1 ч и, неожиданно, возникновение умеренной боли и/или эритемы в течение первых 3 дней сокращалось приблизительно вдвое при введении лефамулина в забуференный цитратом физиологический раствор. Например, из всех 150 инфузий в группе, которой вводили физиологический раствор, 13 инфузий (8,7%) вызывали умеренную боль, тогда как в группе, которой вводили забуференный цитратом физиологический раствор, только 6 из 150 инфузий (4%) ассоциировались с умеренной болью.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Инъецируемая фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I)



причем указанная композиция забуферена до фармацевтически приемлемого значения pH от 2 до 6, где указанный буфер выбран из группы, состоящей из цитратных буферов и смесей цитратных буферов и фосфатных буферов.

2. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что указанная композиция забуферена до значения pH от 3 до 5,5.

3. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что указанная композиция забуферена до значения pH от около 4 до около 5.

4. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что буфер представляет собой цитратный буфер, предпочтительно 10-20 мМ цитратный буфер, особенно предпочтительно 10 мМ цитратный буфер.

5. Композиция по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что буферная композиция содержит фармацевтически приемлемый носитель, предпочтительно выбранный из группы, состоящей из физиологического раствора, 5%-го раствора декстрозы и их смесей.

6. Композиция по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что буфер представляет собой 10-20 мМ цитратный буфер, значение pH композиции составляет от 3 до 5,5, предпочтительно значение pH равно 5, концентрация соединения формулы (I) находится в диапазоне от 0,2 до 3 мг/мл (в пересчете на форму свободного основания), и композиция содержит фармацевтически приемлемый носитель.

7. Композиция по п.6, отличающаяся тем, что буфер представляет собой 10 мМ цитратный буфер, значение pH композиции составляет от 3 до 5,5, предпочтительно значение pH равно 5, концентрация соединения формулы (I) находится в диапазоне от 0,3 до 1,2 мг/мл (в пересчете на форму свободного основания), и композиция содержит фармацевтически приемлемый носитель.

8. Композиция по п.7, отличающаяся тем, что буфер представляет собой 10 мМ цитратный буфер, значение pH композиции составляет от 3 до 5,5, предпочтительно значение pH равно 5, концентрация соединения формулы (I) находится в диапазоне от 0,3 до 0,6 мг/мл (в пересчете на форму свободного основания), и композиция содержит фармацевтически приемлемый носитель.

9. Композиция по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что соединение формулы (I) используют в виде фармацевтически приемлемой соли, в частности в виде ацетата и/или L-лактата, особенно предпочтительно в виде ацетата.

10. Композиция по любому из предшествующих пунктов для лечения заболеваний, опосредованных микробами.

11. Композиция по п.10, отличающаяся тем, что композицию вводят внутривенно.

12. Фармацевтическая форма выпуска, содержащая инъецируемую композицию по любому из пп.1-9.

13. Способ лечения заболеваний, опосредованных микробами, отличающийся тем, что композицию по любому из пп.1-9 вводят субъекту, нуждающемуся в таком лечении.

14. Способ по п.13, отличающийся тем, что указанную композицию вводят посредством внутривенного введения.

