

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **034152**

(13) **B1**

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

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.01.09

(21) Номер заявки
201692532

(22) Дата подачи заявки
2015.06.19

(51) Int. Cl. *A61K 31/045* (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

(54) **АНТИМИКРОБНЫЕ КОМПОЗИЦИИ С ШИПУЧИМИ ВЕЩЕСТВАМИ**

(31) **62/014,786**

(32) **2014.06.20**

(33) **US**

(43) **2017.05.31**

(86) **PCT/US2015/036605**

(87) **WO 2015/196027 2015.12.23**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**МЕЛИНТА САБСИДИАРИ КОРП.
(US)**

(72) Изобретатель:
Ли Даньпин (US)

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

(56) US-A1-20120065186
HARRISON, C. A Point-Focusing Camera for Single-Crystal Diffraction. J. Appl. Cryst. No. 1, 1968, pp. 84-90 [online], [retrieved on 2015-08-17]. Retrieved from the Internet <URL: http://crystal.med.harvard.edu/lib-sch/Harrison_S-68-AppliedCrys-1-84.pdf>; abstract; page 87, column 1, paragraphs.2-3

US-A-5223264

WO-A1-2013090891

US-B-16350470

US-A-12012/0149690

US-A-5194617

WO-A1-2012069856

WO-A1-2012097273

CA-A-2824197

US-A1-20080171203

(57) Изобретение относится к фармацевтическим композициям, включающим антимикробное соединение, представляющее собой производное хинолон-карбоновой кислоты, и шипучее вещество. Эти композиции обладают улучшенной желудочно-кишечной переносимостью и/или пониженным потенциалом индукции желудочно-кишечных побочных эффектов. Эти композиции являются полезными для перорального введения для лечения, профилактики или снижения риска микробных инфекций.

034152

B1

034152
B1

Ссылка на родственные заявки

Данная заявка испрашивает преимущество приоритета предварительной патентной заявки США № 62/014786, поданной 20 июня 2014 года, полное содержание которой включено в настоящую заявку посредством ссылки.

Область, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, включающим антимикробное соединение, представляющее собой производное хинолон-карбоновой кислоты, и шипучее вещество. Эти композиции имеют улучшенную желудочно-кишечную переносимость. Эти композиции являются полезными для перорального введения для лечения, профилактики или снижения риска микробных инфекций.

Предпосылки создания изобретения

Антибиотики широко доступны, недороги и рассматриваются как обычные средства для борьбы с бактериальными инфекциями. Однако назначение их в избыточном количестве и несоблюдение пациентом схемы приема (например, завершение полного цикла приема антибиотиков, как предписано) являются причиной возникновения устойчивых к антибиотикам бактерий, известных как "супербактерии." См., например, ""Antibiotics Crisis Prompts Rethinking On Risks, Rewards," Medscape Mar. 18, 2013. Сообщения о постоянном возникновении "супербактерий" в сочетании с уменьшением количества новых одобренных системных антибиотиков вызывает обеспокоенность международного сообщества. См. там же. Например, метициллин-резистентный *Staphylococcus aureus* ("MRSA"), согласно оценкам, убивает приблизительно 40000 человек каждый год в США и Европе, в то же время туберкулез с тотальной лекарственной устойчивостью, неподдающиеся лечению штаммы гонореи и "супер супербактерии", имеющие мутацию New Delhi металло-бета-лактамазы (NDM 1), становятся все более распространенными в мировом масштабе. Id. Соответственно, существует потребность в новых антибиотических лекарственных средствах.

Подходящая система фармацевтического носителя, как правило, является необходимой для безопасной и эффективной доставки активного вещества фармацевтического препарата. Фармацевтическая композиция в целом, т.е. активное лекарственное вещество фармацевтической композиции, сформулированное в фармацевтическом носителе, может влиять на биодоступность, а также на фармакокинетику и фармакодинамику активного лекарственного вещества. Поэтому важна тщательная разработка и изготовление фармацевтической композиции для доставки желаемого активного вещества фармацевтического препарата безопасным и эффективным образом.

Доставка противомикробных средств для лечения или профилактики микробных инфекций может вызывать определенные трудности. Для обеспечения терапевтической эффективности, как правило, желательно, чтобы противомикробное средство вводили пациенту для достижения системной концентрации в крови и органах-мишенях выше минимальной ингибирующей концентрации в течение достаточного времени против конкретного микробного организма или организмов, являющихся мишенью. Следовательно, противомикробное средство, которое в иных случаях демонстрирует эффективный антимикробный профиль *in vitro*, может быть неэффективным или даже вредным, если оно соответствующим образом не сформулировано для *in vivo* введения.

Задача разработки соответствующей антимикробной композиции еще более усложняется в случае композиции для перорального введения. Например, противомикробные средства могут влиять на микрофлору желудочно-кишечного тракта, особенно тонкого и толстого кишечника, что может привести к неблагоприятным желудочно-кишечным побочным эффектам, таким как диарея, вздутие кишечника и общий дискомфорт в брюшной полости. Кроме того, противомикробные средства могут оказывать селективное воздействие на бактерии, присутствующие в желудочно-кишечном тракте, приводя к возникновению бактерий, резистентных к такому противомикробному средству. Желудочно-кишечные побочные эффекты могут повлиять на соблюдение пациентом режима приема противомикробного средства, снижая, таким образом, эффективность лекарственного средства и потенциально подвергая пациента рецидивам или более резистентным инфекциям. В тяжелых случаях желудочно-кишечные побочные эффекты могут привести к прерыванию или даже полной отмене терапии.

Потенциальное развитие бактериальной резистентности является более широкой проблемой общественного здравоохранения. В некоторых случаях, из-за селективного воздействия противомикробных средств на бактериальную флору желудочно-кишечного тракта пациент, принимающий лечение противомикробным средством, может оказаться колонизированным бактериями, резистентными к этому противомикробному средству. Такие резистентные бактерии могут не только быть вредными для пациента, но в дальнейшем могут распространиться и укорениться среди компактно проживающего населения.

Специалисты в данной области считают, что желудочно-кишечные побочные эффекты и проблемы резистентности вызываются остаточным противомикробным средством, которое не абсорбировалось из желудочно-кишечного тракта в кровоток. В таких случаях считается, что противомикробное средство, которое остается в желудочно-кишечном тракте и проходит через него, особенно противомикробное средство, которое проходит в слепую кишку и толстую кишку, может вызывать эти побочные эффекты желудочно-кишечного тракта и проблемы резистентности. Кроме того, противомикробное средство, ко-

торое всасывается в кровоток, может, в зависимости от фармакокинетики противомикробного средства, выводиться из печени через желчь и обратно попадать в желудочно-кишечный тракт, еще больше усиливая желудочно-кишечные побочные эффекты и проблемы резистентности.

Таким образом, существует потребность в разработке препаратов, которые минимизируют присутствие остаточного или нежелательного противомикробного средства в желудочно-кишечном тракте. В частности, существует потребность в разработке препаратов, которые минимизируют присутствие остаточного или нежелательного противомикробного средства в слепой и толстой кишке. Существует также потребность в разработке препаратов, которые сводят к минимуму нежелательные желудочно-кишечные побочные эффекты и развитие резистентности к антибиотикам.

Поэтому настоящее изобретение направлено на удовлетворение вышеуказанных и других потребностей путем предоставления композиций и способов.

Краткое описание рисунков

Фиг. 1 показывает рентгеновскую порошковую дифрактограмму (XRPD) кристаллического D-глюцитол, 1-дезоксид-1-(метиламино)-, 1-(6-амино-3,5-дифторпиридин-2-ил)-8-хлор-6-фтор-1,4-дигидро-7-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-4-оксо-3-хинолинкарбоксилата.

Фиг. 2 показывает рентгеновскую порошковую дифрактограмму кристаллического D-глюцитол, 1-дезоксид-1-(метиламино)-, 1-(6-амино-3,5-дифторпиридин-2-ил)-8-хлор-6-фтор-1,4-дигидро-7-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-4-оксо-3-хинолинкарбоксилата тригидрата.

Фиг. 3 показывает термограмму, полученную методом модулированной дифференциальной сканирующей калориметрии (mDSC), кристаллического D-глюцитол, 1-дезоксид-1-(метиламино)-, 1-(6-амино-3,5-дифторпиридин-2-ил)-8-хлор-6-фтор-1,4-дигидро-7-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-4-оксо-3-хинолинкарбоксилата.

Фиг. 4 показывает профиль растворения для некоторых составов в соответствии с настоящим изобретением.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение основано, частично, на удивительном открытии, что фармацевтические композиции, включающие антимикробное соединение, представляющее собой производное хинолон-карбоновой кислоты, и шипучее вещество, обладают улучшенной желудочно-кишечной переносимостью. Эти композиции являются полезными для перорального введения для лечения, профилактики или снижения риска микробных инфекций.

Должно быть понятно, что любой из вариантов осуществления, описанных ниже, могут быть объединены любым желательным образом, и любой вариант осуществления или комбинация вариантов осуществления могут быть применимы к каждому из аспектов, описанных ниже, если это явно не исключается.

В одном аспекте, изобретение представляет собой антимикробную фармацевтическую композицию, содержащую

(a) производное хинолон-карбоновой кислоты или его фармацевтически приемлемую соль или сложный эфир; и

(b) шипучее вещество, содержащее:

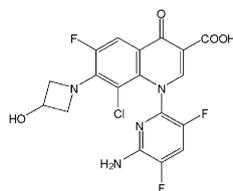
(i) бикарбонат натрия;

(ii) кислотное вещество и

(iii) щелочное вещество, выбранное из группы, состоящей из карбоната натрия, фосфата натрия, гидрофосфата натрия, дигидрофосфата натрия, гидроксида натрия, карбоната калия, бикарбоната калия, гидрофосфата калия, дигидрофосфата калия, гидроксида калия, карбоната магния, гидроксида магния, оксида магния, карбоната кальция, оксида кальция и их смесей;

где указанное производное хинолон-карбоновой кислоты соответствует следующему соединению

(A)



(A)

или его фармацевтически приемлемой соли или сложному эфиру.

Указанное производное хинолон-карбоновой кислоты в антимикробной фармацевтической композиции по изобретению может представлять собой D-глюцитол, 1-дезоксид-1-(метиламино)-, 1-(6-амино-3,5-дифтор-2-пиридинил)-8-хлор-6-фтор-1,4-дигидро-7-(3-гидрокси-1-азетидинил)-4-оксо-3-хинолинкарбоксилат.

Предпочтительно указанное производное хинолон-карбоновой кислоты представляет собой кристаллический D-глюцитол, 1-дезоксид-1-(метиламино)-, 1-(6-амино-3,5-дифтор-2-пиридинил)-8-хлор-6-

фтор-1,4-дигидро-7-(3-гидрокси-1-азетидинил)-4-оксо-3-хинолинкарбоксилат, характеризующийся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей пики при приблизительно 6,35, 12,70, 19,10 и 20,50 градусах 2θ , когда картину получают с использованием медного источника излучения (Cu-K α , 40 кВ, 4 мА).

В одном из вариантов осуществления изобретения, указанное производное хинолон-карбоновой кислоты представляет собой D-глюцитол, 1-дезоксид-1-(метиламино)-, 1-(6-амино-3,5-дифтор-2-пиридинил)-8-хлор-6-фтор-1,4-дигидро-7-(3-гидрокси-1-азетидинил)-4-оксо-3-хинолинкарбоксилат, характеризующийся температурой плавления приблизительно 168-171°C.

Кислотное вещество в антимикробной фармацевтической композиции может быть выбрано из группы, состоящей из лимонной кислоты, цитрата натрия, цитрата калия, малеиновой кислоты, малеинового ангидрида, малата натрия, малата калия, винной кислоты, тартрата натрия, тартрата калия, фумаровой кислоты, фумарата натрия, фумарата калия, аскорбиновой кислоты, аскорбата натрия, аскорбата калия и их смесей.

Шипучее вещество в антимикробной фармацевтической композиции может быть выбрано из группы, включающей смесь бикарбоната натрия, дигидрофосфата натрия и лимонной кислоты.

Предпочтительно, антимикробная фармацевтическая композиция по изобретению дополнительно включает полигидроксиаминовое соединение.

Данное полигидроксиаминовое соединение, предпочтительно, представляет собой меглумин.

Далее, изобретение относится к антимикробной фармацевтической композиции, включающей:

(а) от приблизительно 100 мг до приблизительно 750 мг указанного производного хинолон-карбоновой кислоты в расчете на активную кислоту, где указанное производное хинолон-карбоновой кислоты представляет собой делафлоксацин или его фармацевтически приемлемую соль; и

(б) от приблизительно 100 мг до приблизительно 500 мг указанного шипучего вещества.

Предпочтительно указанное шипучее вещество включает смесь бикарбоната натрия, дигидрофосфата натрия и лимонной кислоты.

В одном из вариантов осуществления изобретения, антимикробная фармацевтическая композиция включает:

(а) приблизительно 650 мг указанного производного хинолон-карбоновой кислоты, где указанное производное хинолон-карбоновой кислоты представляет собой делафлоксацин меглумина; и

(б) приблизительно 150 мг указанного шипучего вещества, где указанное шипучее вещество включает смесь бикарбоната натрия, дигидрофосфата натрия и лимонной кислоты.

Предпочтительно антимикробная фармацевтическая композиция согласно изобретению находится в форме таблетки.

Указанная таблетка может представлять собой однослойную таблетку или двухслойную таблетку, включающую первый слой и второй слой.

Далее, предпочтительно, если таблетка представляет собой однослойную таблетку, и первый слой включает указанное производное хинолон-карбоновой кислоты или его фармацевтически приемлемую соль, а указанный второй слой включает указанное шипучее вещество.

В одном из вариантов осуществления изобретения данная таблетка представляет собой однослойную таблетку.

Кислотное вещество в антимикробной фармацевтической композиции по изобретению может содержать лимонную кислоту.

Щелочное вещество в антимикробной фармацевтической композиции по изобретению может содержать дигидрофосфат натрия.

Изобретение также относится к способу лечения, профилактики или снижения риска бактериальной инфекции, который включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества антимикробной фармацевтической композиции по изобретению.

В соответствии с указанным способом бактериальная инфекция может представлять собой кожную инфекцию.

В одном из вариантов осуществления изобретения указанная бактериальная инфекция представляет собой осложненную инфекцию кожи или кожных структур.

В другом варианте осуществления изобретения бактериальная инфекция представляет собой неосложненную инфекцию кожи или кожных структур.

Далее, указанная бактериальная инфекция может представлять собой внебольничную пневмонию.

Подробное описание изобретения

В настоящем изобретении, неожиданно было обнаружено, что комбинация антимикробного соединения, представляющего собой производное хинолон-карбоновой кислоты, и шипучего вещества обеспечивает желаемый баланс антимикробной активности и улучшенной желудочно-кишечной переносимости, а также может снижать потенциал для бактериальной резистентности. Не желая ограничиваться теорией, конечная композиция лекарственного продукта может быть результатом комплексного взаимодействия растворимости, стабильности и переносимости.

Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, включающим производное

хинолон-карбоновой кислоты и шипучее вещество. Было обнаружено, что эти композиции обладают улучшенной желудочно-кишечной переносимостью. Эти композиции являются полезными для перорального введения, лечения, профилактики или снижения риска микробной инфекции.

Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей производное хинолон-карбоновой кислоты или его фармацевтически приемлемую соль или сложный эфир и шипучее вещество. Эти композиции являются полезными для перорального введения для лечения, профилактики или снижения риска инфекции. Эти композиции имеют улучшенную желудочно-кишечную переносимость пациентом при пероральном введении. Настоящее изобретение предоставляет композиции, имеющие улучшенную желудочно-кишечную переносимость по сравнению с той, которая может достигаться в других случаях, в которых не применяется настоящее изобретение. Улучшенная желудочно-кишечная переносимость пациентом имеет важное значение, поэтому изобретение предоставляет композиции, которые являются безопасными и хорошо переносимыми. Для фармацевтической композиции недостаточно быть просто эффективной, важно, чтобы эффективность достигалась при подходящем уровне безопасности и переносимости. Поэтому композиции по настоящему изобретению предоставляют преимущество по сравнению с известными из уровня техники.

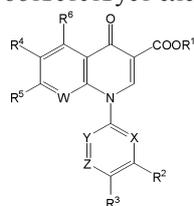
В одном аспекте изобретение относится к способу лечения, профилактики или снижения риска бактериальной инфекции у пациента, нуждающегося в этом, включающему введение пациенту композиции, раскрытой в настоящей заявке, где указанная композиция обладает улучшенной желудочно-кишечной переносимостью.

В одном аспекте изобретение относится к способу лечения, профилактики или снижения риска бактериальной инфекции у пациента, нуждающегося в этом, включающему введение пациенту композиции, раскрытой в настоящей заявке, где указанная композиция имеет пониженный потенциал индукции желудочно-кишечных побочных эффектов. Желудочно-кишечные побочные эффекты, о которых говорится выше, выбраны из диареи, вздутия кишечника, тошноты, рвоты, болей в области живота, диспепсии, отрыжки, метеоризма, гастрита и общего дискомфорта в животе.

В одном аспекте изобретение относится к способу лечения, профилактики или снижения риска бактериальной инфекции у пациента, нуждающегося в этом, включающему введение пациенту композиции, раскрытой в настоящей заявке, где указанная композиция имеет пониженный потенциал индукции желудочно-кишечных побочных эффектов, и где указанная композиция имеет пониженный потенциал индукции бактериальной резистентности. Желудочно-кишечные побочные эффекты, о которых говорится выше, выбраны из диареи, вздутия кишечника, тошноты, рвоты, болей в области живота, диспепсии, отрыжки, метеоризма, гастрита и общего дискомфорта в животе.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, которая включает (а) производное хинолон-карбоновой кислоты или его фармацевтически приемлемую соль или сложный эфир и (б) шипучее вещество.

В других вариантах осуществления настоящее изобретение относится к композиции, где указанное производное хинолон-карбоновой кислоты соответствует следующей структуре формулы 1:



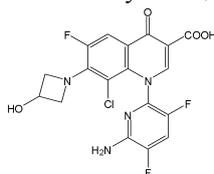
Формула 1

где R¹ представляет собой атом водорода или карбоксилзащитную группу; R² представляет собой гидроксильную группу, низшую алкоксигруппу или замещенную или незамещенную аминогруппу; R³ представляет собой атом водорода или атом галогена; R⁴ представляет собой атом водорода или атом галогена; R⁵ представляет собой атом галогена или необязательно замещенную насыщенную циклическую аминогруппу; R⁶ представляет собой атом водорода, атом галогена, нитрогруппу или необязательно защищенную аминогруппу; X, Y и Z могут быть одинаковыми или отличными друг от друга и, соответственно, представляют собой атом азота, -CH= или -CR⁷= (где R⁷ представляет собой низшую алкильную группу, атом галогена или цианогруппу), при условии, что по меньшей мере один из X, Y и Z представляет собой атом азота, и W представляет собой атом азота или -CR⁸= (где R⁸ представляет собой атом водорода, атом галогена или низшую алкильную группу); при условии, что R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, W, X, Y и Z, которые имеют значения, описанные в этом параграфе, определены для формулы 1.

В одном варианте осуществления, когда R¹ представляет собой атом водорода, R² представляет собой аминогруппу, R³ и R⁴ представляют собой атом фтора, R⁶ представляет собой атом водорода, X представляет собой атом азота, Y представляет собой -CR⁷= (где R⁷ представляет собой атом фтора), Z представляет собой -CH= и W представляет собой -CR⁸= (где R⁸ представляет собой атом хлора), тогда R⁵ не может представлять собой 3-гидроксиазетидин-1-ильную группу;

В других вариантах осуществления настоящее изобретение относится к композиции, где указанное

производное хинолон-карбоновой кислоты соответствует следующему соединению (А):



(А)

или его фармацевтически приемлемой соли или сложному эфиру.

В других вариантах осуществления настоящее изобретение относится к композиции, где указанное производное хинолон-карбоновой кислоты представляет собой D-глюцитол, 1-дезоксид-1-(метиламино)-, 1-(6-амино-3,5-дифтор-2-пиридинил)-8-хлор-6-фтор-1,4-дигидро-7-(3-гидрокси-1-азетидинил)-4-оксо-3-хинолинкарбоксилат. В других вариантах осуществления настоящее изобретение относится к композиции, где указанное производное хинолон-карбоновой кислоты представляет собой кристаллический D-глюцитол, 1-дезоксид-1-(метиламино)-, 1-(6-амино-3,5-дифтор-2-пиридинил)-8-хлор-6-фтор-1,4-дигидро-7-(3-гидрокси-1-азетидинил)-4-оксо-3-хинолинкарбоксилат. Еще в некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к композиции, где указанное производное хинолон-карбоновой кислоты представляет собой кристаллический D-глюцитол, 1-дезоксид-1-(метиламино)-, 1-(6-амино-3,5-дифтор-2-пиридинил)-8-хлор-6-фтор-1,4-дигидро-7-(3-гидрокси-1-азетидинил)-4-оксо-3-хинолинкарбоксилат, характеризующийся, когда картину получают с использованием медного источника излучения с Cu-K α излучением, рентгеновской порошковой дифрактограммой, показанной на фиг. 1.

В других вариантах осуществления настоящее изобретение относится к композиции, где указанное производное хинолон-карбоновой кислоты представляет собой D-глюцитол, 1-дезоксид-1-(метиламино)-, 1-(6-амино-3,5-дифтор-2-пиридинил)-8-хлор-6-фтор-1,4-дигидро-7-(3-гидрокси-1-азетидинил)-4-оксо-3-хинолинкарбоксилат тригидрат. В других вариантах осуществления настоящее изобретение относится к композиции, где указанное производное хинолон-карбоновой кислоты представляет собой кристаллический D-глюцитол, 1-дезоксид-1-(метиламино)-, 1-(6-амино-3,5-дифтор-2-пиридинил)-8-хлор-6-фтор-1,4-дигидро-7-(3-гидрокси-1-азетидинил)-4-оксо-3-хинолинкарбоксилат тригидрат.

Еще в некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к композиции, где указанное производное хинолон-карбоновой кислоты представляет собой кристаллический D-глюцитол, 1-дезоксид-1-(метиламино)-, 1-(6-амино-3,5-дифтор-2-пиридинил)-8-хлор-6-фтор-1,4-дигидро-7-(3-гидрокси-1-азетидинил)-4-оксо-3-хинолинкарбоксилат тригидрат характеризующийся, при измерении при приблизительно 25°C с Cu-K α излучением, рентгеновской порошковой дифрактограммой, показанной на фиг. 2.

В других вариантах осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции, где указанное шипучее вещество представляет собой такое, которое высвобождает диоксид углерода при контакте с водой или желудочно-кишечной жидкостью.

В других вариантах осуществления настоящее изобретение относится к композиции, где указанная композиция обеспечивает измеряемое улучшение желудочно-кишечной переносимости. В других вариантах осуществления настоящее изобретение относится к композиции, где указанную желудочно-кишечную переносимость измеряют в животной модели. В других вариантах осуществления настоящее изобретение относится к композиции, где указанную желудочно-кишечную переносимость измеряют в модели на мини-свинках. В других вариантах осуществления настоящее изобретение относится к композиции, где указанную желудочно-кишечную переносимость измеряют у человека.

В других вариантах осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей (а) от приблизительно 100 мг до приблизительно 500 мг делафлоксацин меглумина и (б) от приблизительно 100 мг до приблизительно 500 мг шипучего вещества.

В других вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения, профилактики или снижения риска бактериальной инфекции, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, композиции, описанной в настоящей заявке.

1. Определения

Термин "пациент", как используется в настоящей заявке, означает субъекта человека или животного (в случае животного, как правило, млекопитающих). Термин "млекопитающее" включает человека, мышь, крысу, морскую свинку, собаку, кошку, лошадь, корову, свинью или отличного от человека примата, такого как обезьяна шимпанзе, бабуин или резус. В одном варианте осуществления млекопитающим является человек. Пациент, как правило, представляет собой субъекта, который нуждается в композициях или способах, описанных в настоящей заявке. "Нуждается в" может означать, что у пациента имеется или ему поставлен диагноз инфекции, например, микробной инфекции, или что пациент находится в группе риска заражения инфекцией из-за травмы, медицинской или хирургической процедуры или воздействия микробов, или мог находиться в таком положении, что он мог подвергаться такому воздействию. Такие инфекции могут быть следствием, например, кожной инфекции, нозокомиальной пневмонии, поствирусной пневмонии, абдоминальной инфекции, инфекции мочевыводящих путей, бакте-

риемии, септицемии, эндокардита, атрио-вентрикулярной шунт-инфекции, инфекции сосудистого доступа, менингита, инфекции вследствие хирургических или инвазивных медицинских процедур, перитонеальной инфекции, инфекции костей, инфекции суставов, инфекции, вызываемой метициллин-резистентным золотистым стафилококком, инфекции, вызываемой ванкомицин-резистентным энтерококком, линезолид-резистентной инфекции, туберкулеза, хинолон-резистентной грамположительной инфекции, цiproфлоксацин-резистентной метициллин-резистентной (MRSA) инфекции, бронхита, осложненной инфекции кожи или кожных структур (сSSSI), неосложненной инфекции кожи или кожных структур (uSSSI), внебольничной инфекции дыхательных путей и грамотрицательной инфекции с множественной лекарственной устойчивостью (MDR).

Термин "профилактика", как он используется в настоящей заявке, означает, например, полное или почти полное предотвращение инфекции, например, когда пациент предрасположен к инфекции или имеет риск заражения инфекцией.

Термин "снижение риска", как он используется в настоящей заявке, означает, уменьшение возможности или вероятности инфекционного заболевания, например, когда пациент предрасположен к инфекции или имеет риск заражения инфекцией.

Термин "лечение", как он используется в настоящей заявке, означает, например, лечение, ингибирование, остановку развития, облегчение симптомов или эффектов, ослабление или индукцию регрессии инфекции у пациента, имеющего инфекцию.

Должно быть понятно, что термины "профилактика", "снижение риска" и "лечение" не предназначены для ограничения объема изобретения, и что может быть перекрытие между этими терминами.

Как используется в настоящей заявке, термин "эффективное количество" означает количество фармацевтически активного соединения, т.е. активного лекарственного вещества, например, производного хинолон-карбоновой кислоты или его фармацевтически приемлемой соли, вводимое пациенту, являющемуся реципиентом, достаточное для того, чтобы вызвать биологическую активность, например, антиинфекционную активность, например, противомикробную активность.

Термин "профилактически эффективное количество" означает количество фармацевтически активного соединения, т.е. активного лекарственного вещества, например, производного хинолон-карбоновой кислоты или его фармацевтически приемлемой соли, вводимое пациенту, являющемуся реципиентом, достаточное для того, чтобы предотвратить или снизить риск микробной инфекции.

Как используется в настоящей заявке, фраза "фармацевтически приемлемый" относится к тем соединениям, веществам, композициям, носителям и/или дозированным формам, которые в рамках здравого медицинского суждения, являются подходящими для применения в контакте с тканями человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, соразмерно с разумным соотношением польза/риск.

Как используется в настоящей заявке, "фармацевтически приемлемые соли" относятся к производным раскрытых соединений, где исходное соединение модифицируют путем получения его кислотных или щелочных солей. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваются этим, соли с минеральными или органическими кислотами щелочных остатков, таких как амины, щелочные или органические соли кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты и т.п. Фармацевтически приемлемые соли включают традиционные нетоксичные соли или четвертичные аммониевые соли исходного соединения, образованные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Например, такие традиционные нетоксичные соли включают, но не ограничиваются этим, соли, образованные из неорганических и органических кислот, выбранных из 2-ацетоксибензойной, 2-гидроксиэтансульфоновой, уксусной, аскорбиновой, бензолсульфоновой, бензойной, бикарбоната, угольной, лимонной, этилендиаминтетрауксусной, этандисульфоновой, этансульфоновой, fumarовой, глюкогоптоновой, глюконовой, глутаминовой, гликолевой, гликоллиарсаниловой, гексилрезорциновой, гидрабаминовой, бромисто-водородной, хлористо-водородной, иодисто-водородной, гидроксималеиновой, гидроксинафтойной, изетионовой, молочной, лактобионовой, лаурилсульфоновой, малеиновой, яблочной, миндальной, метансульфоновой, напсиловой, азотной, щавелевой, памовой, пантотеновой, фенилуксусной, фосфорной, полигалактуроновой, пропионовой, салициловой, стеариновой, субуксусной, янтарной, сульфаминовой, сульфаниловой, серной, дубильной, винной, толуолсульфоновой кислоты, и часто встречающихся аминокислот, например, глицина, аланина, фенилаланина, аргинина и т.д.

Фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению могут быть синтезированы из исходного соединения, содержащего щелочную или кислотную группу, традиционными химическими способами. Как правило, такие соли могут быть получены путем взаимодействия форм свободной кислоты или основания этих соединений со стехиометрическим количеством соответствующего основания или кислоты в воде или в органическом растворителе, или в смеси из таких двух растворителей. В одном варианте осуществления, неводные среды, например эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил, являются полезными для образования солей соединений по настоящему изобретению. Перечни подходящих солей можно найти в Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed. (Mack Publishing Company, 1990). Например, соли могут включать, но не ограничиваются этим, гидрохлоридные и ацетатные соли алифатических аминсодержащих, гидроксиламинсодержащих и иминсодержащих соединений по на-

стоящему изобретению.

Кроме того, соединения по настоящему изобретению, например, соли соединений, могут существовать либо в гидратированной, либо в негидратированной (безводной) форме, либо или в виде сольватов с другими молекулами растворителей.

Неограничивающие примеры гидратов включают моногидраты, дигидраты и т.д. Неограничивающие примеры сольватов включают этанольные сольваты, ацетоновые сольваты и т.д.

Как используется в настоящей заявке, "фармацевтически приемлемые сложные эфиры" относятся к производным раскрываемых соединений, где исходное соединение модифицировано сложным эфиром карбоновой кислоты или эфиром карбоновой кислоты и спирта. Соединения по настоящему изобретению также можно получить в виде сложных эфиров, например, фармацевтически приемлемых сложных эфиров. Например, карбоновокислотную функциональную группу в соединении можно преобразовать в ее соответствующий сложный эфир, например, метиловый, этиловый или другой сложный эфир. Также, спиртовую группу в соединении можно преобразовать в ее соответствующий сложный эфир, например, ацетат, пропионат или другой сложный эфир. В настоящем изобретении особенно полезные сложные эфиры представляют собой сложные эфиры C_1-C_6 алкилового спирта, т.е. C_1-C_6 линейные, разветвленные и циклические алкиловые сложные эфиры, фениловый сложный эфир и бензиловый сложный эфир. Примеры этих сложных эфиров включают метиловый сложный эфир, этиловый сложный эфир, н-пропиловый сложный эфир, изопропиловый сложный эфир, н-бутиловый сложный эфир и т.п.

Как используется в настоящей заявке, термин "единичная доза" или "стандартная дозированная форма", означает одну дозу фармацевтической композиции, предназначенную для введения, в полном объеме. Единичная доза или стандартная дозированная форма представляет собой удобную форму для введения предварительно отмеренного количества активного лекарственного вещества.

В настоящем описании формы единственного числа также включают множественное число, если контекст явно не диктует иное. Если не определено иначе, все технические и научные термины, используемые в настоящей заявке, имеют такое же значение, как обычно это понимает средний специалист в области техники, к которой относится изобретение. В случае противоречий, преимущество будет иметь настоящее описание.

Все проценты и отношения, используемые в настоящей заявке, если не указано иное, указаны в расчете на массу.

Как используется в настоящей заявке, указание числового диапазона для переменной означает, что изобретение может быть осуществлено с переменной, равной любому из значений в пределах этого диапазона. Таким образом, что касается переменной, которая, по существу, является дискретной, переменная может иметь любое целочисленное значение в указанном числовом диапазоне, включая конечные точки диапазона. Аналогичным образом, что касается переменной, которая является по существу непрерывной, эта переменная может быть равна любому реальному значению в указанном числовом диапазоне, включая конечные точки диапазона. В качестве примера и без ограничения, переменная, которая описывается как имеющая значение от 0 до 2, может принимать значения 0, 1 или 2, если эта переменная является по существу дискретной, и может принимать значения 0,0, 0,1, 0,01, 0,001 или любые другие реальные значения >0 и ≤ 2 , если эта переменная является по существу непрерывной.

Как используется в настоящей заявке, если специально не указано иное, слово "или" используют в инклюзивном смысле "и/или", а не в эксклюзивном смысле "либо/либо".

Во всех разделах настоящего описания, где композиции описываются как содержащие, включающие или включающие в себя конкретные компоненты, предполагается, что композиции также по существу состоят или состоят из перечисленных компонентов. Аналогичным образом, когда способы или процедуры описываются как содержащие, включающие или включающие в себя конкретные технологические стадии, эти способы по существу состоят из или состоят из перечисленных технологических стадий. Кроме того, следует понимать, что порядок стадий или порядок осуществления определенных действий не является существенным, при условии, что изобретение остается осуществимым. Кроме того, две или более стадий или два или более действий можно осуществлять одновременно.

2. Композиции по настоящему изобретению

Композиции по настоящему изобретению включают все или некоторые из следующих компонентов. Композиции могут быть определены либо до, либо после смешивания компонентов.

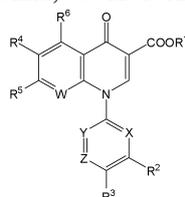
Подходящие компоненты описаны, например, в Eds. R. C. Rowe, et al., Handbook of Pharmaceutical Excipients, Fifth Edition, Pharmaceutical Press (2006); Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed. (Mack Publishing Company, 1990); и Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins, 2000, которые включены в настоящую заявку посредством ссылки во всей их полноте. Хотя функциональная категория может быть указана для многих из этих компонентоносителей, такая функциональная категория не предназначена для ограничения функции или объема компонента, так как специалистам в данной области должно быть понятно, что компонент может относиться к более чем одной функциональной категории, и что уровень конкретного компонента и присутстви других компонентов может влиять на функциональные свойства компонента.

а. Производное хинолон-карбоновой кислоты.

Композиции по настоящему изобретению включают производное хинолон-карбоновой кислоты, (альтернативно известное как, *inter alia*, производное пиридонкарбоновой кислоты или производное пиридон карбоновой кислоты) или его фармацевтически приемлемую соль в качестве антимикробного соединения, т.е. в качестве активного фармацевтического ингредиента, или API, композиций по настоящему изобретению. Изобретение также предоставляет способы синтеза любого из соединений по настоящему изобретению. Изобретение также предоставляет фармацевтические композиции, включающие эффективное количество одного или нескольких соединений по настоящему изобретению и фармацевтически приемлемый носитель. Настоящее изобретение также предоставляет способы получения этих соединений, носителей и фармацевтических композиций.

Производные хинолон-карбоновой кислоты, полезные в настоящем изобретении, описаны, включая их синтез, композицию и применение, в Патенте США № 6156903, на имя Yazaki et al., выданном 5 декабря 2000 года, и удостоверениях об устранении в нем ошибок и опечаток от 13 ноября 2001 года и 11 декабря 2001 года; Патенте США № 6133284 на имя Yazaki et al., выданном 17 октября 2000 года; Патенте США № 5998436 на имя Yazaki et al., выданном 7 декабря 1999 года, и удостоверениях об устранении в нем ошибок и опечаток от 23 января 2001 года, 30 октября 2001 года и 17 декабря 2002 года; Заявке РСТ № WO 2006/110815 Abbott Laboratories, опубликованной 19 октября 2006 года; Заявке РСТ № WO 2006/042034 Abbott Laboratories, опубликованной 20 апреля 2006 года; Заявке РСТ № WO 2006/015194 Abbott Laboratories, опубликованной 9 февраля 2006 года; Заявке РСТ № WO 01/34595 Wakunaga Pharmaceutical Co., Ltd., опубликованной 17 мая 2001 года; и Заявке РСТ № WO 97/11068 Wakunaga Pharmaceutical Co., Ltd., опубликованной 27 марта 1997 года, содержание каждого из этих документов включено в настоящую заявку посредством ссылки во всей их полноте.

Производные хинолон-карбоновой кислоты, полезные в способах, композициях и применениях по настоящему изобретению, включают соединения, соответствующие формуле 1



Формула 1,

где в соответствии с формулой 1, R¹ представляет собой атом водорода или карбоксил-защитную группу; R² представляет собой гидроксильную группу, низшую алкоксигруппу или замещенную или незамещенную аминогруппу; R³ представляет собой атом водорода или атом галогена; R⁴ представляет собой атом водорода или атом галогена; R⁵ представляет собой атом галогена или необязательно замещенную насыщенную циклическую аминогруппу; R⁶ представляет собой атом водорода, атом галогена, нитрогруппу или необязательно защищенную аминогруппу; X, Y и Z могут быть одинаковыми или различными друг от друга и, соответственно, представляют собой атом азота, -CH= или -CR⁷= (где R⁷ представляет собой низшую алкильную группу, атом галогена или цианогруппу), при условии, что по меньшей мере один из X, Y и Z представляет собой атом азота и W представляет собой атом азота или -CR⁸= (где R⁸ представляет собой атом водорода, атом галогена или низшую алкильную группу).

В одном варианте осуществления, когда R¹ представляет собой атом водорода, R² представляет собой аминогруппу, R³ и R⁴ представляют собой атом фтора, R⁶ представляет собой атом водорода, X представляет собой атом азота, Y представляет собой -CR⁷= (где R⁷ представляет собой атом фтора), Z представляет собой -CH= и W представляет собой -CR⁸= (где R⁸ представляет собой атом хлора), тогда R⁵ не может представлять собой 3-гидроксиазетидин-1-ильную группу; или фармацевтически приемлемая соль, сложный или пролекарство такого соединения.

Когда R¹ представляет собой карбоксил-защитную группу, он может представлять собой любой карбоксилатный сложноеэфирный остаток, который расщепляется относительно легко, например, *in vivo*, с образованием соответствующей свободной карбоксильной группы. Примеры карбоксил-защитных групп включают группы, которые могут быть элиминированы посредством гидролиза, каталитического восстановления и другой обработки в мягких условиях, такие как низшие алкильные группы, такие как метильная группа, этильная группа, н-пропильная группа, изопропильная группа, н-бутильная группа, изобутильная группа, трет-бутильная группа, пентильная группа, гексильная группа и гептильная группа; низшие алкенильные группы, такие как винильная группа, аллильная группа, 1-пропенильная группа, бутенильная группа, пентенильная группа, гексенильная группа и гептенильная группа; аралкильные группы, такие как бензильная группа; и арильные группы, такие как фенильная группа и нафтильная группа; и группы, которые легко могут элиминироваться в организме, такие как низший алканоилокси, низшие алкильные группы, такие как ацетоксиметильная группа и пивалоилоксиметильная группа; низший алкоксикарбонилокси, низшая алкильная группа, такая как метоксикарбонилоксиметильная группа и 1-этоксикарбонилоксиэтильная группа; низшая алкоксиметильная группа, такая как метоксиметильная группа; лактонильная группа, такая как фталидил; динизший алкиламино, низшая алкильная группа, та-

кая как 1-диметиламиноэтильная группа; и (5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метильная группа.

В одном варианте осуществления R^1 в формуле 1 представляет собой H.

В одном варианте осуществления R^2 в формуле 1 представляет собой $-NH_2$.

В одном варианте осуществления R^3 в формуле 1 представляет собой галоген.

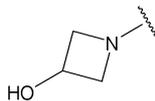
В другом варианте осуществления R^3 в формуле 1 представляет собой фтор.

В одном варианте осуществления R^4 в формуле 1 представляет собой галоген.

В другом варианте осуществления R^4 в формуле 1 представляет собой фтор.

В одном варианте осуществления R^5 в формуле 1 представляет собой замещенную циклическую аминогруппу.

В одном варианте осуществления R^5 в формуле 1 представляет собой



В одном варианте осуществления R^6 в формуле 1 представляет собой водород.

В одном варианте осуществления X в формуле 1 представляет собой атом азота.

В одном варианте осуществления Y в формуле 1 представляет собой $=CR^7$.

В одном варианте осуществления R^7 в формуле 1 представляет собой галоген.

В другом варианте осуществления R^7 в формуле 1 представляет собой фтор.

В одном варианте осуществления Z в формуле 1 представляет собой $=CH$.

В одном варианте осуществления W в формуле 1 представляет собой $=CR^8$.

В одном варианте осуществления R^8 в формуле 1 представляет собой галоген.

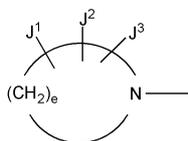
В другом варианте осуществления R^8 в формуле 1 представляет собой хлор.

Следует отметить, что заместители R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , A, J^1 , J^2 , J^3 , W, X, Y, Z, e, f и g определены в настоящей заявке для удобства в отношении химических структур для производных хинолон-карбоновой кислоты, например для формулы 1.

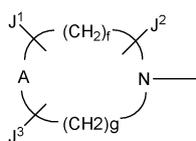
В других вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу, композиции или применению для соединения формулы 1, где W представляет собой $-CR^8=$, где R^8 представляет собой атом водорода, атом галогена или низшую алкильную группу.

В других вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу, композиции или применению для производного хинолон-карбоновой кислоты формулы 1, где R^5 представляет собой группу, представленную следующей формулой (a) или (b):

(a)



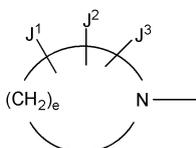
(b)



где A представляет собой атом кислорода, атом серы или NR^9 (где R^9 представляет собой атом водорода или низшую алкильную группу), e представляет собой число от 3 до 5, f представляет собой число от 1 до 3, g представляет собой число от 0 до 2, J^1 , J^2 и J^3 , которые могут быть одинаковыми или различными друг от друга, представляют собой атом водорода, гидроксильную группу, низшую алкильную группу, амина низшую алкильную группу, аминогруппу, низшую алкиламиногруппу, низшую алкоксигруппу или атом галогена.

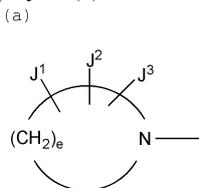
В других вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу, композиции или применению для производного хинолон-карбоновой кислоты формулы 1, где R^5 представляет собой группу, представленную формулой (a):

(a)



В других вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу, композиции или применению для производного хинолон-карбоновой кислоты структуры Производного хинолон-

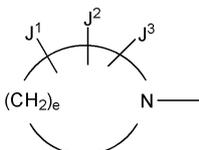
карбоновой кислоты формулы 1, где e в формуле (a) имеет значение 3 или 4:



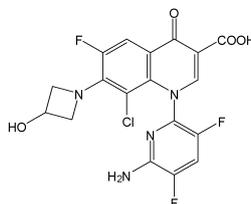
В других вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу, композиции или применению для производного хинолон-карбоновой кислоты структуры Производного хинолон-карбоновой кислоты формулы 1, где R^1 представляет собой атом водорода; R^2 представляет собой аминогруппу, группу низший алкиламино или группу ди-низший алкиламино; R^3 представляет собой атом галогена; R^4 представляет собой атом галогена; R^6 представляет собой атом водорода; X представляет собой атом азота; Y и Z представляют собой $-CH=$ или $-CR^7=$ (где R^7 представляет собой низшую алкильную группу или атом галогена); и W представляет собой $-CR^8=$ (где R^8 представляет собой атом галогена или низшую алкильную группу).

В других вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу, композиции или применению для производного хинолон-карбоновой кислоты структуры Производного хинолон-карбоновой кислоты формулы 1, где R^2 представляет собой аминогруппу; R^3 представляет собой атом фтора; R^4 представляет собой атом фтора; Y представляет собой $-CF=$; Z представляет собой $-CH=$; W представляет собой $-CR^8=$ (где R^8 представляет собой атом хлора, бром атом или метильную группу), и e в формуле (a) имеет значение 3.

(a)



В других вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу, композиции или применению, где указанная хинолон-карбоновая кислота соответствует соединению (A):



(A),

или ее фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир или пролекарство. Это указанное выше производное хинолон-карбоновой кислоты, соединение (A), также известно под USAN названием делафлоксацин, опубликованными кодовыми наименованиями RX-3341, ABT-492 и WQ 3034, а также, *inter alia*, под химическим названием 1-(6-амино-3,5-дифтор-2-пиридинил)-8-хлор-6-фтор-1,4-дигидро-7-(3-гидрокси-1-азетидинил)-4-оксо-3-хинолинкарбоновая кислота или 1-(6-амино-3,5-дифтор-2-пиридинил)-8-хлор-6-фтор-1,4-дигидро-7-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-4-оксо-3-хинолинкарбоновая кислота.

Эта карбоновокислотная форма соединения соответствует регистрационному номеру CAS 189279-58-1. Кроме того, WO 2006/042034, указанная выше, раскрывает 1-дезоксид-1-(метиламино)-D-глюцитоловую соль этого соединения, также известную как D-глюцитол, 1-дезоксид-1-(метиламино)-, 1-(6-амино-3,5-дифтор-2-пиридинил)-8-хлор-6-фтор-1,4-дигидро-7-(3-гидрокси-1-азетидинил)-4-оксо-3-хинолинкарбоксилат, и тригидрат 1-дезоксид-1-(метиламино)-D-глюцитоловой соли этого соединения, также известный как D-глюцитол, 1-дезоксид-1-(метиламино)-, 1-(6-амино-3,5-дифтор-2-пиридинил)-8-хлор-6-фтор-1,4-дигидро-7-(3-гидрокси-1-азетидинил)-4-оксо-3-хинолинкарбоксилат тригидрат.

1-Дезокси-1-(метиламино)-D-глюцитоловая соль и 1-дезоксид-1-(метиламино)-D-глюцитоловая соль тригидрат соответствуют регистрационным номерам CAS 352458-37-8 и 883105-02-0, соответственно.

1-Дезокси-1-(метиламино)-D-глюцитол соответствует регистрационному номеру CAS 6284-40-8.

1-Дезокси-1-(метиламино)-D-глюцитол также известен под названием меглумин.

D-Глюцитол, 1-дезоксид-1-(метиламино)-, 1-(6-амино-3,5-дифтор-2-пиридинил)-8-хлор-6-фтор-1,4-дигидро-7-(3-гидрокси-1-азетидинил)-4-оксо-3-хинолинкарбоксилат, который представляет собой меглуминовую соль делафлоксацина, также известен как делафлоксацин меглумин.

D-Глюцитол, 1-дезоксид-1-(метиламино)-, 1-(6-амино-3,5-дифтор-2-пиридинил)-8-хлор-6-фтор-1,4-дигидро-7-(3-гидрокси-1-азетидинил)-4-оксо-3-хинолинкарбоксилат тригидрат, который представляет собой тригидрат меглуминовой соли делафлоксацина, также известен как делафлоксацин меглумин тригидрат. WO 2006/042034 также раскрывает кристаллическую форму 1-дезоксид-1-(метиламино)-D-

глюцитоловой соли, характеризующуюся, при измерении при приблизительно 25°C с Cu-K α излучением, рентгеновской порошковой дифрактограммой, раскрытой в этом документе, и кристаллическую форму 1-дезоксид-1-(метиламино)-D-глюцитоловой соли тригидрата, характеризующуюся, при измерении при приблизительно 25°C с Cu-K α излучением, рентгеновской порошковой дифрактограммой, показанной на Фиг. 2 (см. WO 2006/042034, который включен в настоящую заявку посредством ссылки во всей полноте). Эти 1-дезоксид-1-(метиламино)-D-глюцитоловые соли являются полезными в настоящем изобретении. Также, см. A.R. Haight et al., "Synthesis of Quinolone ABT-492: Crystallizations for Optimal Processing", Organic Process Research & Development (2006), 10(4), 751-756, который включен в настоящую заявку посредством ссылки во всей полноте.

Кроме того, другие фармацевтически приемлемые соли указанного выше соединения, делафлоксацина, включают калиевую соль и трис соль. Трис представляет собой традиционно используемую аббревиатуру для трис(гидроксиметил)аминометана, который известен под IUPAC названием 2-амино-2-гидроксиметил-пропан-1,3-диол.

В некоторых вариантах осуществления производное хинолон-карбоновой кислоты присутствует при приблизительно 0,01% до приблизительно 50% в расчете на массу композиции. В других вариантах осуществления производное хинолон-карбоновой кислоты составляет от приблизительно 0,25% до приблизительно 20% в расчете на массу композиции. В некоторых других вариантах осуществления производное хинолон-карбоновой кислоты составляет от приблизительно 0,5% до приблизительно 10% в расчете на массу композиции. В некоторых других вариантах осуществления производное хинолон-карбоновой кислоты составляет от приблизительно 1% до приблизительно 5% в расчете на массу композиции. Массовый процент производного хинолон-карбоновой кислоты определяют на основании массы активного вещества исходного соединения. Иначе говоря, соответствующие корректировки и расчеты, хорошо известные специалистам в данной области, легко можно осуществить для определения массы активного вещества. В качестве неограничивающего примера, когда используют исходную свободную карбоновую кислоту делафлоксацина, т.е. 1-(6-амино-3,5-дифтор-2-пиридинил)-8-хлор-6-фтор-1,4-дигидро-7-(3-гидрокси-1-азетидинил)-4-оксо-3-хинолинкарбоновую кислоту, массу следует скорректировать, если используют соль, такую как натриевая соль, поскольку молекулярная масса соединения будет увеличиваться на приблизительно 21,9, хотя количество доставляемого активного соединения не изменяется.

В некоторых вариантах осуществления производное хинолон-карбоновой кислоты присутствует в фармацевтических композициях, описанных в настоящей заявке, в количестве от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 1500 мг. В некоторых вариантах осуществления производное хинолон-карбоновой кислоты присутствует в фармацевтических композициях, описанных в настоящей заявке, в количестве от приблизительно 100 мг до приблизительно 750 мг. В некоторых вариантах осуществления производное хинолон-карбоновой кислоты присутствует в фармацевтических композициях, описанных в настоящей заявке, в количестве от приблизительно 250 до приблизительно 500 мг. В некоторых вариантах осуществления производное хинолон-карбоновой кислоты присутствует в фармацевтических композициях, описанных в настоящей заявке, в количестве приблизительно 300 мг. В некоторых вариантах осуществления производное хинолон-карбоновой кислоты присутствует в фармацевтических композициях, описанных в настоящей заявке, в количестве приблизительно 400 мг. В некоторых вариантах осуществления производное хинолон-карбоновой кислоты присутствует в фармацевтических композициях, описанных в настоящей заявке, в количестве приблизительно 450 мг. В некоторых вариантах осуществления производное хинолон-карбоновой кислоты присутствует в фармацевтических композициях, описанных в настоящей заявке, в количестве от приблизительно 0,1 до приблизительно 10 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 20 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 50 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 200 мг, от приблизительно 200 мг до приблизительно 500 мг, от приблизительно 500 мг до приблизительно 1000 мг или от приблизительно 1000 мг до приблизительно 1500 мг. В некоторых вариантах осуществления производное хинолон-карбоновой кислоты присутствует в фармацевтических композициях, описанных в настоящей заявке, в количестве приблизительно 5 мг, приблизительно 10 мг, приблизительно 15 мг, приблизительно 20 мг, приблизительно 25 мг, приблизительно 50 мг, приблизительно 75 мг, приблизительно 100 мг, приблизительно 125 мг, приблизительно 150 мг, приблизительно 175 мг, приблизительно 200 мг, приблизительно 225 мг, приблизительно 250 мг, приблизительно 275 мг, приблизительно 300 мг, приблизительно 325 мг, приблизительно 350 мг, приблизительно 375 мг, приблизительно 400 мг, приблизительно 425 мг, приблизительно 450 мг, приблизительно 475 мг, приблизительно 500 мг, приблизительно 525 мг, приблизительно 550 мг, приблизительно 575 мг, приблизительно 600 мг, приблизительно 625 мг, приблизительно 650 мг, приблизительно 675 мг, приблизительно 700 мг, приблизительно 725 мг, приблизительно 750 мг, приблизительно 775 мг, приблизительно 800 мг, приблизительно 825 мг, приблизительно 850 мг, приблизительно 875 мг, приблизительно 900 мг, приблизительно 925 мг, приблизительно 950 мг, приблизительно 975 мг, приблизительно 1000 мг, приблизительно 1025 мг, приблизительно 1050 мг, приблизительно 1075 мг, приблизительно 1100 мг, приблизительно 1125 мг, приблизительно 1150 мг, приблизительно

1175 мг, приблизительно 1200 мг, приблизительно 1225 мг, приблизительно 1250 мг, приблизительно 1275 мг, приблизительно 1300 мг, приблизительно 1325 мг, приблизительно 1350 мг, приблизительно 1375 мг, приблизительно 1400 мг, приблизительно 1425 мг, приблизительно 1450 мг, приблизительно 1475 мг или приблизительно 1500 мг.

Доза активного вещества в фармацевтической композиции и способ введения фармацевтической композиции зависят от предполагаемого пациента или субъекта и являющегося мишенью микроорганизма, например, являющегося мишенью бактериального организма.

Как описано ниже, часто бывает предпочтительным измельчение активного фармацевтического вещества на мелкие и однородные частицы, обычно размером в микронном диапазоне, т.е. микронизация. Измельчение можно осуществить с использованием стандартных методов, хорошо известных специалистам в данной области. В одном варианте осуществления полезный размер частиц для активного фармацевтического вещества, как правило, находится в диапазоне от приблизительно 0,01 микрон до приблизительно 100 микрон. В другом варианте осуществления полезный размер частиц для активного фармацевтического вещества находится в диапазоне от приблизительно 0,1 микрон до приблизительно 20 микрон. В другом варианте осуществления полезный размер частиц для активного фармацевтического вещества находится в диапазоне от приблизительно 0,5 микрон до приблизительно 5 мкм.

b. Шипучее вещество (вещества).

Композиции по настоящему изобретению включают шипучее вещество. Можно использовать самые различные шипучие вещества. Не ограничиваясь теорией, можно предположить, что шипучее вещество в некоторых случаях может способствовать тому, чтобы противомикробное соединение направлялось из желудка в тонкий кишечник и, следовательно, в кровоток. Это частью объясняется тем, что в высококислотной среде желудка шипучее вещество, которое типично представляет собой соль щелочного вещества или смесь соли щелочного вещества и кислотного вещества или его соли, может взаимодействовать с желудочной кислотой с образованием пузырьков диоксида углерода, т.е. выделения газа, что, в свою очередь, может способствовать разложению таблетки и продвижению или поглощению противомикробного средства из желудка в кровоток. Считают, что общий эффект заключается в снижении количества свободного противомикробного соединения в желудочно-кишечном тракте, снижая, таким образом, потенциал нежелательных желудочно-кишечных побочных эффектов или развития резистентности к антибиотику.

Шипучее вещество, как правило, включает одно или несколько щелочных веществ или солей щелочных веществ. Неограничивающие примеры шипучих веществ включают композиции, включающие одно или несколько веществ, выбранных из карбоната натрия, бикарбоната натрия, фосфата натрия, гидрофосфата натрия, дигидрофосфата натрия, гидроксида натрия, карбоната калия, бикарбоната калия, гидрофосфата калия, дигидрофосфата калия, гидроксида калия, карбоната магния, гидроксида магния, оксида магния, карбоната кальция, оксида кальция.

Также было обнаружено, что некоторые кислотные вещества или их соли можно сочетать со щелочным веществом шипучего агента. Эти кислотные вещества и их соли включают лимонную кислоту, цитрат натрия, цитрат калия, малеиновую кислоту, малеиновый ангидрид, малат натрия, малат калия, винную кислоту, тартрат натрия, тартрат калия, фумаровую кислоту, фумарат натрия, фумарат калия, аскорбиновую кислоту, аскорбат натрия, аскорбат калия и их смеси.

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции, где указанное шипучее вещество включает бикарбонат натрия, дигидрофосфат натрия и лимонную кислоту.

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции, где указанное шипучее вещество включает бикарбонат натрия и дигидрофосфат натрия.

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции, где указанное шипучее вещество включает бикарбонат натрия, дигидрофосфат натрия моногидрат (также известный как фосфат натрия одноосновный моногидрат) и безводную лимонную кислоту.

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции, где указанное шипучее вещество включает бикарбонат натрия и дигидрофосфат натрия моногидрат.

В некоторых вариантах осуществления шипучее вещество присутствует в фармацевтических композициях, описанных в настоящей заявке, в количестве от приблизительно 0,1 до приблизительно 1500 мг. В некоторых вариантах осуществления шипучее вещество присутствует в фармацевтических композициях, описанных в настоящей заявке, в количестве от приблизительно 100 мг до приблизительно 750 мг. В некоторых вариантах осуществления шипучее вещество присутствует в фармацевтических композициях, описанных в настоящей заявке, в количестве от приблизительно 250 мг до приблизительно 500 мг. В некоторых вариантах осуществления шипучее вещество присутствует в фармацевтических композициях, описанных в настоящей заявке, в количестве от приблизительно 0,1 до приблизительно 10 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 20 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 50 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 200 мг, от приблизительно 200 мг до приблизительно 500 мг, от приблизительно 500 мг до приблизительно 1000 мг или от приблизительно 1000 мг до приблизительно 1500 мг. В некоторых вариантах осуществления

шипучее вещество присутствует в фармацевтических композициях, описанных в настоящей заявке, в количестве приблизительно 5 мг, приблизительно 10 мг, приблизительно 15 мг, приблизительно 20 мг, приблизительно 25 мг, приблизительно 50 мг, приблизительно 75 мг, приблизительно 100 мг, приблизительно 125 мг, приблизительно 150 мг, приблизительно 175 мг, приблизительно 200 мг, приблизительно 225 мг, приблизительно 250 мг, приблизительно 275 мг, приблизительно 300 мг, приблизительно 325 мг, приблизительно 350 мг, приблизительно 375 мг, приблизительно 400 мг, приблизительно 425 мг, приблизительно 450 мг, приблизительно 475 мг, приблизительно 500 мг, приблизительно 525 мг, приблизительно 550 мг, приблизительно 575 мг, приблизительно 600 мг, приблизительно 625 мг, приблизительно 650 мг, приблизительно 675 мг, приблизительно 700 мг, приблизительно 725 мг, приблизительно 750 мг, приблизительно 775 мг, приблизительно 800 мг, приблизительно 825 мг, приблизительно 850 мг, приблизительно 875 мг, приблизительно 900 мг, приблизительно 925 мг, приблизительно 950 мг, приблизительно 975 мг, приблизительно 1000 мг, приблизительно 1025 мг, приблизительно 1050 мг, приблизительно 1075 мг, приблизительно 1100 мг, приблизительно 1125 мг, приблизительно 1150 мг, приблизительно 1175 мг, приблизительно 1200 мг, приблизительно 1225 мг, приблизительно 1250 мг, приблизительно 1275 мг, приблизительно 1300 мг, приблизительно 1325 мг, приблизительно 1350 мг, приблизительно 1375 мг, приблизительно 1400 мг, приблизительно 1425 мг, приблизительно 1450 мг, приблизительно 1475 мг и приблизительно 1500 мг.

c. Вода.

В одном варианте осуществления композиции по настоящему изобретению включают от приблизительно 0,1% до приблизительно 99,9% воды, в других вариантах осуществления от приблизительно 1% до приблизительно 99% воды, в некоторых других вариантах осуществления от приблизительно 5% до приблизительно 95% воды, и в некоторых других вариантах осуществления от приблизительно 10% до приблизительно 90% воды. При определении композиции количество воды может обозначаться как "q.s." или "Q.S.", что означает "сколько потребуется" для обеспечения конечной композиции или объема 100%.

d. Сахара и сахарные спирты.

Композиции по настоящему изобретению, в случае их дальнейшей лиофилизации, могут также включать сахар, сахарный спирт или их смеси. Не ограничиваясь теорией, эти сахара и сахарные спирты, как полагают, способствуют образованию лиофилизованного вещества в процессе лиофилизации. Как правило, лиофилизованное вещество получают путем сушки композиции при соответствующих условиях, таких как, например, условия лиофильной сушки. Неограничивающие примеры сахаров включают маннозу, сахарозу, декстрозу и их смеси.

Неограничивающие примеры сахарных спиртов, полезных в настоящем изобретении, включают сорбит, маннит, ксилит и их смеси.

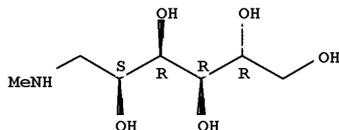
В одном варианте осуществления композиции содержат от приблизительно 0,1% до приблизительно 50% сахара или сахарного спирта.

e. Полигидроксиаминовое соединение.

В одном варианте осуществления композиции по настоящему изобретению включают полигидроксиаминовое соединение. Полигидроксиаминовое соединение является отличным от, и не охватывает его, полигидрокси соединения композиций по настоящему изобретению. Полигидроксиаминовое соединение, как правило, представляет собой C₃-C₈ линейное, разветвленное или циклическое соединение, содержащее 2 или более гидроксильных заместителей и, по меньшей мере, один аминовый (либо замещенный либо незамещенный) заместитель.

В других вариантах осуществления полигидроксиаминовое соединение представляет собой меглумин. Меглумин соответствует регистрационному номеру CAS 6284-40-8 и также известен как меглумин, USP; 1-дезоксид-1-(метиламино)-D-глюцитол; N-метил-D-глюкамин; глюцитол, 1-дезоксид-1-(метиламино)-, D-(8Cl); сорбит, 1-дезоксид-1-метиламино- (6Cl); 1-дезоксид-1-(метиламино)-D-глюцитол; 1-дезоксид-1-метиламинсорбит; D-(-)-N-метилглюкамин; меглумин; метилглюкамин; метилглюкамин; N-метил-D-(-)-глюкамин; N-метил-D-глюкамин; N-метилглюкамин; N-метилсорбитиламин; NSC 52 907; NSC 7391. Он также имеет CA Index название D-глюцитол, 1-дезоксид-1-(метиламино)- (9Cl).

Химическая формула для меглумамина представляет собой следующую:



В одном варианте осуществления полигидроксиаминовое соединение составляет от приблизительно 0,1% до приблизительно 50% в расчете на массу композиции. В других вариантах осуществления полигидроксиаминовое соединение составляет от приблизительно 0,25% до приблизительно 20% в расчете на массу композиции. В некоторых других вариантах осуществления полигидроксиаминовое соединение составляет от приблизительно 0,5% до приблизительно 10% в расчете на массу композиции. В некоторых других вариантах осуществления полигидроксиаминовое соединение составляет от приблизительно 1% до приблизительно 5% в расчете на массу композиции.

f. Хелатообразующие агенты.

Композиции по настоящему изобретению могут также включать хелатообразующий агент. Должно быть понятно, что хелатообразующий агент определяется в настоящей заявке как отличный от уже описанного шипучего вещества, которое также может обладать хелатирующими свойствами, и не охватывающий такое вещество. Хелатообразующий агент определен в настоящей заявке как исключаящий циклодекстрин, полигидроксиаминовое соединение или любой из других компонентов, описанных в настоящей заявке, даже если циклодекстрин, полигидроксиаминовое соединение или другие компоненты, описанные в настоящей заявке, также могут обладать хелатирующими свойствами. Примером хелатообразующего агента, полезного в настоящем изобретении, является EDTA, также известная как этилендиаминтетрауксусная кислота, или ее соль. Полезные соли включают, например, натриевую соль, калиевую соль, кальциевую соль, магниевую соль и смеси этих солей. Примером смеси солей или смешанной соли является моонатриевая монокальциевая соль EDTA. Обнаружено, что динатриевая соль EDTA, также известная как динатрий EDTA, является полезной в настоящем изобретении. Для удобства, динатрий EDTA сначала можно подготовить отдельно в виде водного раствора для использования в формулировании композиций по настоящему изобретению.

В одном варианте осуществления динатрий EDTA составляет от приблизительно 0,0010% до приблизительно 0,10% в расчете на массу композиции. В других вариантах осуществления динатрий EDTA составляет от приблизительно 0,0050% до приблизительно 0,050% в расчете на массу композиции. В некоторых других вариантах осуществления динатрий EDTA составляет от приблизительно 0,010% до приблизительно 0,020% в расчете на массу композиции. В других вариантах осуществления динатрий EDTA составляет приблизительно 0,010% композиции или приблизительно 0,011% композиции или приблизительно 0,012% композиции или приблизительно 0,013% композиции или приблизительно 0,014% композиции или приблизительно 0,015% композиции или приблизительно 0,016% композиции или приблизительно 0,017% композиции или приблизительно 0,018% композиции или приблизительно 0,019% композиции или приблизительно 0,020% композиции. Эти массовые проценты динатрий EDTA, описанные в настоящей заявке, указаны в расчете на этилендиаминтетрауксусную кислоту.

g. pH Модификаторы и pH композиций.

Композиции по настоящему изобретению могут также включать различные вещества для изменения или регулирования pH композиции. К таким веществам относятся кислоты, основания, буферные системы и т.д. Неограничивающие примеры таких модификаторов pH, включают, например, хлористоводородную кислоту и гидроксид натрия. Примеры других полезных веществ включают триэтаноламин, карбонат натрия и лизин. Кроме того, полигидроксиаминовое соединение, такое как описано выше, может быть использовано в качестве pH-модификатора. Более конкретно, полигидроксиаминовое соединение, меглумин, можно использовать в качестве pH-модификатора. В некоторых вариантах осуществления pH модификатор присутствует в композиции в количестве 1-5 мг, 5-50 мг, 50-100 мг, 100-200 мг или 200-500 мг.

Композиции по настоящему изобретению должны иметь pH, который делает композицию подходящей для введения пациенту или субъекту. Композиции имеют pH от приблизительно pH 7 до приблизительно pH 11. В других вариантах осуществления композиции имеют pH от приблизительно pH 8 до приблизительно pH 10. В других вариантах осуществления композиции имеют pH от приблизительно pH 8,5 до приблизительно pH 9,5. В других вариантах осуществления композиции имеют pH от приблизительно pH 8,8 до приблизительно pH 9,2. В других вариантах осуществления композиции имеют pH приблизительно 9,0.

h. Дополнительные компоненты.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению содержат эффективное количество производного хинолон-карбоновой кислоты или его фармацевтически приемлемой соли и шипучее вещество или одно или несколько дополнительных веществ, растворенных или диспергированных в фармацевтически приемлемом носителе. Фразы "фармацевтически или фармакологически приемлемый" относятся к молекулярным структурам и композициям, которые не вызывают побочных эффектов, аллергических или других неблагоприятных реакций при введении в организм животного, такого как, например, человек, соответственно. Получение фармацевтической композиции, которая содержит эффективное количество производного хинолон-карбоновой кислоты или его фармацевтически приемлемой соли и шипучее вещество, будет известно специалистам в данной области техники в свете настоящего раскрытия, и как проиллюстрировано в Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed. Mack Printing Company, 1990, включенном в настоящую заявку посредством ссылки. Кроме того, для введения животному (например, человеку), должно быть понятно, что препараты должны соответствовать стандартам стерильности, пирогенности, общей безопасности и чистоты, как этого требует Food and Drug Administration's Office of Biological Standards.

Композиции по настоящему изобретению могут также включать один или несколько дополнительных компонентов, выбранных из широкого разнообразия эксципиентов, известных в области формулирования фармацевтических композиций. В соответствии с желаемыми свойствами таблетки или капсулы, можно выбрать любое количество ингредиентов, отдельно или в комбинации, на основании их известных

применений для получения композиций по настоящему изобретению. Как используется в настоящей заявке, "фармацевтически приемлемый носитель" включает любой и все растворители, дисперсионные среды, покрытия, поверхностно-активные вещества, антиоксиданты, консерванты (например, антибактериальные средства, противогрибковые средства), изотонические агенты, замедляющие абсорбцию вещества, соли, консерванты, лекарственные средства, стабилизаторы лекарственных средств, гели, связующие вещества, эксципиенты, разрыхлители, смазывающие вещества, подсластители, ароматизаторы, красители, подобные вещества и их комбинации, как должно быть известно средним специалистам в данной области (см., например, например, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289-1329, содержание которого включено в настоящую заявку посредством ссылки). За исключением случаев, когда любой обычный носитель является несовместимым с активным ингредиентом, предусматривается его использование в терапевтических или фармацевтических композициях. Такие ингредиенты включают, но не ограничиваются этим, растворители (например, этанол), дисперсионные среды, покрытия (например, энтеросолюбильные полимеры), изотонические агенты, замедляющие абсорбцию вещества, соли, лекарственные средства, стабилизаторы лекарственных средств, гели, пластификаторы, связующие вещества, эксципиенты, разрыхлители, смазывающие вещества, подсластители, ароматизаторы, красители, красящие вещества; воски, желатин; консерванты (например, антибактериальные средства и противогрибковые средства, такие как метилпарабен, бензоат натрия и бензоат калия), антиоксиданты (например, бутилированный гидроксианизол ("ВНА"), бутилированный гидрокситолуол ("ВНТ") и витамин Е и сложные эфиры витамина Е, такие как токоферол ацетат); поверхностно-активные вещества; УФ-поглотители, подобные вещества и их комбинации. Примеры эфиров целлюлозы включают гидроксиалкилцеллюлозы и карбоксиалкилцеллюлозы. Примеры эфиров целлюлозы включают гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметил-целлюлозы, карбокси-метилцеллюлозы и их смеси.

Любой из эксципиентов может присутствовать в композиции в количестве от приблизительно 0 мг до приблизительно 1500 мг. В некоторых вариантах осуществления эксципиент присутствует в композиции в количестве от приблизительно 0 мг до приблизительно 5 мг, от приблизительно 5 мг до приблизительно 10 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 20 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 50 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 200 мг, от приблизительно 200 мг до приблизительно 500 мг, от приблизительно 500 мг до приблизительно 800 мг, от приблизительно 800 мг до приблизительно 1000 мг или от приблизительно 1000 мг до приблизительно 1500 мг.

В некоторых вариантах осуществления микрокристаллическая целлюлоза присутствует в композиции в количестве от приблизительно 0 мг до приблизительно 200 мг или от приблизительно 200 мг до приблизительно 500 мг.

В некоторых вариантах осуществления вода присутствует в композиции в количестве от приблизительно 0 мг до приблизительно 500 мг.

В некоторых вариантах осуществления связующее присутствует в композиции в количестве от приблизительно 0 мг до приблизительно 100 мг или от приблизительно 0 до приблизительно 200 мг.

В некоторых вариантах осуществления разрыхлитель присутствует в композиции в количестве от приблизительно 0 мг до приблизительно 100 мг или от приблизительно 0 мг до приблизительно 200 мг.

В некоторых вариантах осуществления пленочное покрытие присутствует в таблетке в количестве от приблизительно 0 мг до приблизительно 20 мг или от приблизительно 0 мг до приблизительно 200 мг.

В некоторых вариантах осуществления смазывающее вещество присутствует в композиции в количестве от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 20 мг. В других вариантах осуществления смазывающее вещество присутствует в композиции в количестве от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 10 мг.

В некоторых вариантах осуществления энтеросолюбильное покрытие присутствует в таблетке в количестве от приблизительно 0 мг до приблизительно 20 мг или от приблизительно 0 до приблизительно 200 мг.

В некоторых вариантах осуществления пластификатор присутствует в таблетке в количестве от приблизительно 1 мг до приблизительно 30 мг.

В одном варианте осуществления композиции по настоящему изобретению включают носитель. Носитель может представлять собой раствор декстрозы или физиологический солевой раствор в фармацевтически приемлемой концентрации. Композицию, включающую носитель, можно вводить пациенту через мешок для внутривенного вливания.

3. Обработка.

Композиции по настоящему изобретению получают с использованием традиционного оборудования и процедур смешивания, таких как сухое гранулирование или мокрое гранулирование.

Примеры процедур, используемых для получения композиций, описанных в настоящей заявке, представлены в Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th edition, 1985, Editor: Alfonso R. Gennaro, Mack Publishing Company, Easton, PA 18042, который включен в настоящую заявку посредством ссылки.

4. Желудочно-кишечная переносимость.

Композиции по настоящему изобретению обладают улучшенной желудочно-кишечной переносимостью. Также, композиции по настоящему изобретению снижают возможность желудочно-кишечных побочных эффектов. Неограничивающие желудочно-кишечные побочные эффекты включают диарею, вздутие кишечника, тошноту, рвоту, боли в области живота, диспепсию, отрыжку, метеоризм, гастрит и общий дискомфорт в животе. Желудочно-кишечную переносимость композиций по настоящему изобретению можно оценить с использованием различных моделей, описанных в примерах ниже.

5. Дозы и способы лечения, профилактики или снижения риска инфекций.

В некоторых вариантах осуществления композиции, раскрытые в настоящей заявке, являются полезными в лечении микробных инфекций (например, бактериальных инфекций).

Композиции по настоящему изобретению являются полезными для лечения, профилактики или снижения риска бактериальной инфекции, например, кожной инфекции, инфекций кожи или кожных структур, таких как осложненные инфекции кожи или кожных структур (сSSSI), неосложненные инфекции кожи или кожных структур (uSSSI) и острая бактериальная инфекция кожи или кожных структур (ABSSSI), пневмонии и других инфекций дыхательных путей, таких как внебольничная инфекция дыхательных путей, нозокомиальная (приобретенная в больничных условиях) пневмония, внебольничная пневмония, приобретенная в больничных условиях пневмония и поствирусная пневмония, абдоминальной инфекции, инфекции мочевыводящих путей, бактериемии, септицемии, эндокардита, атрио-вентрикулярной шунт-инфекции, инфекции сосудистого доступа, менингита, инфекции вследствие хирургических или инвазивных медицинских процедур, перитонеальной инфекции, инфекции костей, инфекции суставов, инфекции, вызываемой метициллин-резистентным *Staphylococcus aureus* (MRSA), инфекции, вызываемой ванкомицин-резистентным энтерококком, линезолид-резистентной инфекции, туберкулеза, хинолон-резистентной грамположительной инфекции, цiproфлоксацин-резистентной метициллин-резистентной (MRSA) инфекции, бронхита, неосложненной гонореи и грамотрицательной инфекции с множественной лекарственной устойчивостью (MDR).

Доза активного вещества и способ введения, например, инъекция, внутривенное капельное введение и т.п., зависят от предполагаемого пациента или субъекта и являющегося мишенью микроорганизма, например, являющегося мишенью бактериального организма. Стратегии дозирования раскрыты в L.S. Goodman, et al., *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 201-26 (5th ed. 1975), полное содержание которого включено в настоящую заявку во всей полноте.

Композиции можно сформулировать в стандартную дозированную форму для простоты введения и равномерного дозирования. Стандартная дозированная форма относится к физически дискретным единицам, подходящим в виде однократных доз для субъекта, подлежащего лечению; при этом каждая единица содержит предварительно определенное количество активного соединения, рассчитанное для обеспечения желаемого терапевтического эффекта, в ассоциации с необходимым фармацевтическим носителем. Спецификации для стандартных дозированных форм по настоящему изобретению продиктованы и непосредственно зависят от уникальных характеристик активного соединения и терапевтического эффекта, достижение которого желательно, и ограничений, существующих в данной области техники, касающихся компаундирования такого активного соединения для лечения субъектов.

Композиции по настоящему изобретению получают в виде сухой смеси, водного раствора, водной суспензии, неводного раствора, неводной суспензии или эмульсии. Фармацевтические композиции получают в стандартных дозированных формах, которые также могут быть в форме таблетки или капсулы. Таблетка может представлять собой двухслойную таблетку, состоящую из более чем одного слоя. В одном варианте осуществления двухслойная таблетка содержит первый и второй слой. В некоторых вариантах осуществления первый слой включает производное хинолон-карбоновой кислоты или его фармацевтически приемлемую соль или сложный эфир, и второй слой включает соединение алюминия. В некоторых вариантах осуществления второй слой в двухслойной таблетке представляет собой слой отсроченного или замедленного или контролируемого высвобождения, при этом второй слой высвобождается в желудочно-кишечном тракте ниже от желудка. Альтернативно, производное хинолон-карбоновой кислоты или его фармацевтически приемлемую соль или сложный эфир и соединение алюминия вводят в виде отдельных стандартных дозированных форм. В некоторых вариантах осуществления, когда производное хинолон-карбоновой кислоты или его фармацевтически приемлемую соль или сложный эфир и соединение алюминия вводят в виде отдельных стандартных дозированных форм, сначала вводят производное хинолон-карбоновой кислоты или его фармацевтически приемлемую соль или сложный эфир, а затем вводят соединение алюминия не позднее, чем через два часа после введения производного хинолон-карбоновой кислоты. Еще в некоторых вариантах осуществления производное хинолон-карбоновой кислоты или его фармацевтически приемлемую соль или сложный эфир и соединение алюминия вводят одновременно в виде отдельных стандартных дозированных форм.

В сочетании со способами настоящего изобретения можно учитывать фармакогеномику (т.е. изучение взаимосвязи между генотипом индивидуума и ответной реакцией этого индивидуума на чужеродное соединение или лекарственное средство). Различия в метаболизме терапевтических средств могут привести к тяжелой интоксикации или неудачному терапевтическому лечению путем изменения зависимости между дозой и концентрацией в крови фармакологически активного лекарственного средства. Таким

образом, лечащий врач или клиницист может применить знания, полученные в соответствующих исследованиях фармакогеномики, для определения, можно ли вводить лекарственное средство, осуществляя при этом индивидуальную подгонку доз и/или терапевтического режима лечения этим лекарственным средством.

Как правило, эффективное количество дозы активного соединения будет находиться в диапазоне от приблизительно 0,1 до приблизительно 100 мг/кг массы тела/сутки. В одном варианте осуществления это количество будет составлять от приблизительно 1,0 до приблизительно 50 мг/кг массы тела/сутки. Вводимое количество вероятно будет также зависеть от таких факторов, как общее состояние здоровья пациента, относительная биологическая эффективность доставляемого соединения, композиции лекарственного средства, присутствия и типов вспомогательных веществ в композиции, пути введения и инфекции, которую необходимо лечить, предотвратить или риск заражения которой необходимо снизить. Кроме того, следует понимать, что первоначальная вводимая доза может быть увеличена выше верхнего уровня для того, чтобы быстро достичь желаемого уровня в крови или ткани, или начальная доза может быть меньше, чем оптимальная.

В некоторых вариантах осуществления композиции, раскрытые в настоящей заявке, включают дозу активного соединения от приблизительно 0,1 до приблизительно 1500 мг на дозу. В некоторых вариантах осуществления композиции, раскрытые в настоящей заявке, включают дозу активного соединения от приблизительно 100 мг до приблизительно 750 мг на дозу. В некоторых вариантах осуществления композиции, раскрытые в настоящей заявке, включают дозу активного соединения от приблизительно 250 мг до приблизительно 500 мг на дозу. В некоторых вариантах осуществления композиции, раскрытые в настоящей заявке, включают дозу активного соединения приблизительно 300 мг на дозу. В некоторых вариантах осуществления композиции, раскрытые в настоящей заявке, включают дозу активного соединения приблизительно 400 мг на дозу. В некоторых вариантах осуществления композиции, раскрытые в настоящей заявке, включают дозу активного соединения приблизительно 450 мг на дозу. В некоторых вариантах осуществления композиции, раскрытые в настоящей заявке, включают дозу активного соединения от приблизительно 0,1 до приблизительно 10 мг на дозу, от приблизительно 10 мг до приблизительно 20 мг на дозу, от приблизительно 20 мг до приблизительно 50 мг на дозу, от приблизительно 50 мг до приблизительно 100 мг на дозу, от приблизительно 100 мг до приблизительно 200 мг на дозу, от приблизительно 200 мг до приблизительно 500 мг на дозу, от приблизительно 500 мг до приблизительно 1000 мг на дозу или от приблизительно 1000 мг до приблизительно 1500 мг на дозу. Неограничивающие примеры доз, которые могут быть сформулированы в виде стандартной дозы для удобного введения пациенту, включают: приблизительно 5 мг, приблизительно 10 мг, приблизительно 15 мг, приблизительно 20 мг, приблизительно 25 мг, приблизительно 50 мг, приблизительно 75 мг, приблизительно 100 мг, приблизительно 125 мг, приблизительно 150 мг, приблизительно 175 мг, приблизительно 200 мг, приблизительно 225 мг, приблизительно 250 мг, приблизительно 275 мг, приблизительно 300 мг, приблизительно 325 мг, приблизительно 350 мг, приблизительно 375 мг, приблизительно 400 мг, приблизительно 425 мг, приблизительно 450 мг, приблизительно 475 мг, приблизительно 500 мг, приблизительно 525 мг, приблизительно 550 мг, приблизительно 575 мг, приблизительно 600 мг, приблизительно 625 мг, приблизительно 650 мг, приблизительно 675 мг, приблизительно 700 мг, приблизительно 725 мг, приблизительно 750 мг, приблизительно 775 мг, приблизительно 800 мг, приблизительно 825 мг, приблизительно 850 мг, приблизительно 875 мг, приблизительно 900 мг, приблизительно 925 мг, приблизительно 950 мг, приблизительно 975 мг, приблизительно 1000 мг, приблизительно 1025 мг, приблизительно 1050 мг, приблизительно 1075 мг, приблизительно 1100 мг, приблизительно 1125 мг, приблизительно 1150 мг, приблизительно 1175 мг, приблизительно 1200 мг, приблизительно 1225 мг, приблизительно 1250 мг, приблизительно 1275 мг, приблизительно 1300 мг, приблизительно 1325 мг, приблизительно 1350 мг, приблизительно 1375 мг, приблизительно 1400 мг, приблизительно 1425 мг, приблизительно 1450 мг, приблизительно 1475 мг и приблизительно 1500 мг. Указанные выше дозы являются полезными для введения соединений по настоящему изобретению в соответствии со способами по настоящему изобретению. Указанные выше дозы являются особенно полезными для введения производных хинолон-карбоновой кислоты по настоящему изобретению, в частности, соединения, известного под названием делафлоксацин, и их фармацевтически приемлемых солей, сложных эфиров и пролекарств.

Как известно специалистам в данной области, как правило, когда дозы описаны для активного фармацевтического средства, доза указана из расчета на исходное или активное соединение. Поэтому, если используют соль, гидрат или другую форму исходного или активного соединения, осуществляют соответствующую корректировку массы используемого соединения, хотя дозу при этом указывают в расчете на исходное или активное соединение. В качестве неограничивающего примера, если представляющее интерес исходное или активное соединение представляет собой монокарбоновую кислоту, имеющую молекулярную массу 250, и если для доставки желательна моновалентная соль этой кислоты при такой же дозе, тогда осуществляют корректировку, принимая во внимание, что моновалентная соль будет иметь молекулярную массу приблизительно 272 (т.е. минус 1H или 1,008 атомных массовых единиц и плюс 1 Na или 22,99 атомных массовых единиц). Поэтому 250 мг доза исходного или активного соединения будет соответствовать приблизительно 272 мг моновалентной соли, которая также будет доставлять

250 мг исходного или активного соединения. Иначе говоря, приблизительно 272 мг мононатриевой соли будут эквивалентны 250 мг дозе исходного или активного соединения.

В одном варианте осуществления композиции по настоящему изобретению являются полезными для получения лекарственного средства для лечения, профилактики или снижения риска инфекции у пациента, нуждающегося в этом. В другом варианте осуществления делафлоксацин или его фармацевтически приемлемая соль являются полезными для получения лекарственного средства для лечения, профилактики или снижения риска инфекции у пациента, нуждающегося в этом. Такие инфекции могут быть следствием, например, кожной инфекции, инфекций кожи или кожных структур, таких как осложненные инфекции кожи или кожных структур (сSSSI), неосложненные инфекции кожи или кожных структур (uSSSI) и острая бактериальная инфекция кожи или кожных структур (ABSSSI), пневмонии и других инфекций дыхательных путей, таких как внебольничная инфекция дыхательных путей, нозокомиальная (приобретенная в больничных условиях) пневмония, внебольничная пневмония, приобретенная в больничных условиях пневмония и поствирусная пневмония, абдоминальной инфекции, инфекции мочевыводящих путей, бактериемии, септицемии, эндокардита, атриовентрикулярной шунт-инфекции, инфекции сосудистого доступа, менингита, инфекции вследствие хирургических или инвазивных медицинских процедур, перитонеальной инфекции, инфекции костей, инфекции суставов, инфекции, вызываемой метициллин-резистентным *Staphylococcus aureus* (MRSA), инфекции, вызываемой ванкомицин-резистентным энтерококком, линезолид-резистентной инфекции, туберкулеза, хинолон-резистентной грамположительной инфекции, ципрофлоксацин-резистентной метициллин-резистентной (MRSA) инфекции, бронхита, неосложненной гонореи и грамотрицательной инфекции с множественной лекарственной устойчивостью (MDR).

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция включает: от приблизительно 0,01% до приблизительно 80 мас.% от общей массы композиции производного хинолон-карбоновой кислоты или его фармацевтически приемлемой соли, в расчете на кислоту; и от приблизительно 0,1% до приблизительно 50 мас.% шипучего вещества от общей массы композиции.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция включает: от приблизительно 1% до приблизительно 60 мас.% от общей массы композиции производного хинолон-карбоновой кислоты или его фармацевтически приемлемой соли, в расчете на кислоту; и от приблизительно 0,1% до приблизительно 50 мас.% шипучего вещества от общей массы композиции.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция включает от приблизительно 10% до приблизительно 50 мас.% от общей массы композиции производного хинолон-карбоновой кислоты или его фармацевтически приемлемой соли, в расчете на кислоту; и от приблизительно 0,1% до приблизительно 50 мас.% шипучего вещества от общей массы композиции.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция включает от приблизительно 0,01% до приблизительно 80 мас.% от общей массы композиции производного хинолон-карбоновой кислоты или его фармацевтически приемлемой соли, в расчете на кислоту; от приблизительно 0,1% до приблизительно 50 мас.% меглумина от общей массы композиции; и от приблизительно 0,1% до приблизительно 50 мас.% шипучего вещества от общей массы композиции.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция включает от приблизительно 0,01% до приблизительно 80 мас.% от общей массы композиции производного хинолон-карбоновой кислоты или его фармацевтически приемлемой соли, в расчете на кислоту; от приблизительно 1% до приблизительно 40 мас.% меглумина от общей массы композиции; и от приблизительно 0,1% до приблизительно 50 мас.% шипучего вещества от общей массы композиции.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция включает от приблизительно 0,01% до приблизительно 80 мас.% от общей массы композиции производного хинолон-карбоновой кислоты или его фармацевтически приемлемой соли, в расчете на кислоту; от приблизительно 10% до приблизительно 30 мас.% меглумина от общей массы композиции; и от приблизительно 0,1% до приблизительно 50 мас.% шипучего вещества от общей массы композиции.

С использованием делафлоксацина в качестве неограничивающего примера, пример композиции, полезной в способах по настоящему изобретению, может содержать приблизительно 300 мг делафлоксацина или его фармацевтически приемлемой соли. В других вариантах осуществления пример композиции, полезной в способах по настоящему изобретению, содержит приблизительно 400 мг делафлоксацина или его фармацевтически приемлемой соли. В других вариантах осуществления пример композиции, полезной в способах по настоящему изобретению, содержит приблизительно 450 мг делафлоксацина или его фармацевтически приемлемой соли.

6. Примеры.

Следующие примеры более подробно описывают и демонстрируют варианты осуществления в объеме настоящего изобретения. Примеры представлены исключительно в целях иллюстрации, и не должны рассматриваться как ограничивающие настоящее изобретение, поскольку возможны его различные варианты без отступления от сути и объема настоящего изобретения.

Ингредиенты указаны под их химическим, USP или CTFA названием.

Следующие композиции получают с использованием процедур смешивания и оборудования, из-

вестных специалистам в данной области.

Раскрываемые препараты являются полезными для перорального введения пациенту для лечения, профилактики или снижения риска микробной инфекции, например, кожной инфекции, инфекций кожи или кожных структур, таких как осложненные инфекции кожи или кожных структур (сSSSI), неосложненные инфекции кожи или кожных структур (uSSSI) и острая бактериальная инфекция кожи или кожных структур (ABSSSI), пневмонии и других инфекций дыхательных путей, таких как внебольничная инфекция дыхательных путей, нозокомиальная (приобретенная в больничных условиях) пневмония, внебольничная пневмония, приобретенная в больничных условиях пневмония и поствирусная пневмония, абдоминальной инфекции, инфекции мочевыводящих путей, бактериемии, септицемии, эндокардита, атрио-вентрикулярной шунт-инфекции, инфекции сосудистого доступа, менингита, инфекции вследствие хирургических или инвазивных медицинских процедур, перитонеальной инфекции, инфекции костей, инфекции суставов, инфекции, вызываемой метициллин-резистентным *Staphylococcus aureus* (MRSA), инфекции, вызываемой ванкомицин-резистентным энтерококком, линезолид-резистентной инфекции, туберкулеза, хинолон-резистентной грам-положительной инфекции, ципрофлоксацин-резистентной метициллин-резистентной (MRSA) инфекции, бронхита, неосложненной гонореи и грам-отрицательной инфекции с множественной лекарственной устойчивостью (MDR). Более конкретно, раскрываемые препараты являются полезными для снижения риска или профилактики инфекции вследствие хирургической или инвазивной медицинской процедуры, которой подвергают пациента, и в таком случае препарат можно вводить непосредственно перед осуществлением или не более чем за 1 ч до хирургической или инвазивной медицинской процедуры.

Пример 1.

Ниже представлен пример состава, включающего комбинацию делафлоксацина и шипучего вещества. Двухслойную таблетку этого примера получают с использованием стандартных процедур формулирования и таблетирования. Таблица 1 представляет количественный состав 400 мг двухслойной таблетки делафлоксацина.

Таблица 1

Ингредиент	мг/таблетка	% масс/масс
Слой лекарственного средства, интрагранулярный (мокрое гранулирование)		
Делафлоксацин (меглуминовая соль) ⁽¹⁾	577,2	41,23
Целлюлоза, микрокристаллическая, Avicel PH 101 ⁽²⁾	287,8	20,56
Повидон K29/32	30.	2,1
Кросповидон, NF (Коллидон CL)	50.	3,6
Вода, USP ⁽³⁾	170.	N/A
Вода, USP ⁽⁴⁾	q.s. (до 100)	N/A
Слой лекарственного средства, экстрагранулярный		
Кросповидон, NF (Коллидон CL)	50.	3,6
Стеарат магния, NF	5,0	0,36
Слой лекарственного средства, всего	1000	71,5
Буферный слой, интрагранулярный (сухое гранулирование)		
Бикарбонат натрия, порошок, USP	140.	10,0
Фосфат натрия одноосновный, моногидрат, USP	5,5	0,39
Лимонная кислота, безводная, порошок, USP	5,5	0,39
Целлюлоза, микрокристаллическая (Avicel PH 101)	247	17,6
Стеарат магния, NF	0,8	0,06
Буферный слой, экстрагранулярный		
Стеарат магния, NF	1,2	0,086
Буферный слой, всего	400	28,5
Всего для двухслойной таблетки	1400	100

(1) Эквиваленте 400 мг свободной кислоты (в расчете на 69,3% конверсию соли). Действительные значения могут несколько отличаться в зависимости от чистоты и содержания остаточного растворителя от протокола анализа (CoA).

(2) Точное количество будет отрегулировано на основании чистоты API.

(3) Для получения раствора связующего (раствор PVP) и гранулирования. Удаляется в процессе

сушки.

(4) Максимум дополнительной воды для гранулирования, удаляется в процессе сушки.

Таблица 2 представляет упрощенный количественный состав 400 мг двухслойной таблетки делафлоксацина, показывая общие количества каждого ингредиента (т.е. где компоненты не разделены гранулированием или слоем).

Таблица 2

Ингредиент	мг/таблетка	% масс/масс
Делафлоксацин (меглуминовая соль) ⁽¹⁾	577,2	41,23
Целлюлоза, микрокристаллическая Avicel PH 101 ⁽²⁾	535	38,2
Повидон	30,	2,1
Кросповидон, NF, Коллидон CL	100,	7,14
Бикарбонат натрия, порошок, USP	140,	10,0
Фосфат натрия одноосновный, моногидрат, USP	5,5	0,39
Лимонная кислота, безводная, порошок, USP	5,5	0,39
Стеарат магния, NF	7,0	0,50
Всего	1400	100

(1) Эквивалентно 400 мг свободной кислоты (в расчете на 69,3% конверсию соли). Действительные значения могут несколько отличаться в зависимости от чистоты и содержания остаточного растворителя от протокола анализа (CoA).

(2) Точное количество будет отрегулировано на основании чистоты API.

Описанная выше композиция является полезной для перорального введения пациенту для лечения, профилактики или снижения риска микробной инфекции.

Пример 2.

Ниже представлен пример состава, включающего комбинацию делафлоксацина и шипучего вещества. Однослойную таблетку этого примера получают с использованием стандартных процедур формулирования и таблетирования. Таблица 3 представляет количественный состав 400 мг однослойной таблетки делафлоксацина.

Таблица 3

Ингредиент	мг/таблетка	% масс/масс
Гранулирование лекарственного средства		
Делафлоксацин (меглуминовая соль) ⁽¹⁾	577,2	46,18
Микрокристаллическая целлюлоза, PH 101 ⁽²⁾	262,8	21,02
Повидон	30,0	2,40
Кросповидон, NF	75,0	6,00
Вода, USP ⁽³⁾	170,	N/A
Вода, USP ⁽⁴⁾	q.s. (до 100)	N/A
Гранула лекарственного средства, всего	945	75,6
Буферная смесь		
Бикарбонат натрия	140,	11,2
Фосфат натрия одноосновный, моногидрат	5,5	0,44
Лимонная кислота, безводная	5,5	0,44
Кросповидон, NF	25,0	2,0
Микрокристаллическая целлюлоза, PH 101	124	9,92
Стеарат магния	10,	0,73
Общее количество буферной смеси	300	24
Стеарат магния	5,0	0,40
Масса готовой таблетки	1250	100

(1) Эквиваленте 400 мг свободной кислоты (в расчете на 69,3% конверсию соли). Действительные значения могут несколько отличаться в зависимости от чистоты и содержания остаточного растворителя от протокола анализа (CoA).

(2) Точное количество будет отрегулировано на основании чистоты API.

(3) Для получения раствора связующего (раствор PVP) и гранулирования. Удаляется в процессе сушки.

(4) Максимум дополнительной воды для гранулирования, удаляется в процессе сушки.

Таблица 4 представляет упрощенный количественный состав 400 мг однослойной таблетки делафлоксацина, показывая общие количества каждого ингредиента (т.е. где компоненты не разделены гранулированием).

Таблица 4

Ингредиент	мг/таблетка	% масс/масс
Делафлоксацин (меглуминовая соль) ⁽¹⁾	577,2	46,18
Целлюлоза, микрокристаллическая РН 101 ⁽²⁾	387	31,0
Повидон	30,0	2,40
Кросповидон, NF	100,	8,00
Бикарбонат натрия	140,	11,2
Фосфат натрия одноосновный, моногидрат	5,5	0,44
Лимонная кислота, безводная	5,5	0,44
Стеарат магния	5,0	0,40
Всего	125	100

(1) Количество делафлоксацина основано на теоретической эффективности 100% в виде свободной кислоты (в расчете на 69,3% конверсию соли). Точное количество может немного отличаться в зависимости от чистоты и содержания остаточного растворителя от протокола анализа (CoA).

(2) Точное количество микрокристаллической целлюлозы будет отрегулировано на основании чистоты API.

Описанная выше композиция является полезной для перорального введения пациенту для лечения, профилактики или снижения риска микробной инфекции.

Пример 3.

Ниже представлен пример состава, включающего комбинацию делафлоксацина и шипучего вещества. Однослойную таблетку этого примера получают с использованием стандартных процедур формулирования и таблетирования. 450-мг однослойная таблетка имеет улучшенную растворимость таблетки и меньшую общую массу таблетки по сравнению с 400-мг двухслойной таблеткой. Таблица 5 представляет количественный состав 450 мг однослойной таблетки делафлоксацина.

Таблица 5

Ингредиент	мг/таблетка (450 мг)	% масс/масс
Гранулирование лекарственного средства		
Делафлоксацин (меглуминовая соль) ⁽¹⁾	649,4	47,40
Микрокристаллическая целлюлоза, РН 101 ⁽²⁾	295,8	21,59
Повидон	33,8	2,47
Кросповидон	84,0	6,13
Вода, USP ⁽³⁾	191,3	NA
Вода, USP ⁽⁴⁾	60.	NA
Гранула лекарственного средства, всего	1063	77,6
Экстрагранулярные		
Бикарбонат натрия	140.	10,2
Фосфат натрия одноосновный, моногидрат	5,5	0,40
Лимонная кислота, безводная	5,5	0,40
Кросповидон	25,0	1,82
Микрокристаллическая целлюлоза, РН 101	121,0	8,83
Стеарат магния	10.	0,73
Общее количество экстрагранулярных компонентов	307	22,4
ГОТОВАЯ ТАБЛЕТКА	1370	100

(1) Количество делафлоксацина основано на теоретической эффективности 100% в виде свободной кислоты (в расчете на 69,3% конверсию соли). Точное количество может немного отличаться в зависимости от чистоты и содержания остаточного растворителя от протокола анализа (CoA).

(2) Точное количество микрокристаллической целлюлозы будет отрегулировано на основании чистоты АРІ.

(3) Для получения раствора связующего и гранулирования. Удаляется в процессе сушки.

(4) Целевая дополнительная вода для гранулирования, конечное количество зависит от конечной точки гранулирования, с верхним пределом 100 мг. Эта вода удаляется в процессе сушки.

Таблица 6 представляет упрощенный количественный состав 450 мг однослойной таблетки делафлоксацина, показывая общие количества каждого ингредиента (т.е. где компоненты не разделены гранулированием).

Таблица 6

Ингредиент	мг/таблетка	% масс/масс
Делафлоксацин (меглуминовая соль) ⁽¹⁾	649,4	47,40
Микрокристаллическая целлюлоза, РН 101 ⁽²⁾	416,8	30,42
Повидон	33,8	2,47
Кросповидон	109	7,96
Бикарбонат натрия	140.	10,2
Фосфат натрия одноосновный, моногидрат	5,5	0,40
Лимонная кислота, безводная	5,5	0,40
Стеарат магния	10.	0,73
Всего	1370	100

(1) Количество делафлоксацина основано на теоретической эффективности 100% в виде свободной кислоты (в расчете на 69,3% конверсию соли). Точное количество может немного отличаться в зависимости от чистоты и содержания остаточного растворителя от протокола анализа (CoA).

(2) Точное количество микрокристаллической целлюлозы будет отрегулировано на основании чистоты АРІ.

Описанная выше композиция является полезной для перорального введения пациенту для лечения, профилактики или снижения риска микробной инфекции. В частности, эта композиция была успешной при достижении АUC почти идентичной той, которая балы получена для 300 мг внутривенного препарата делафлоксацина меглумина. Необходимо отметить, что эта композиция включает большее количество лекарственного средства по сравнению с композицией двухслойной таблетки примера 1, но при этом имеет меньшую массу таблетки.

Пример 4.

Результаты исследования растворимости, осуществляемого с использованием Аппарата для растворения 2 USP при скорости вращения лопастей 50 об/мин, в 900 мл 50 мМ натрийфосфатного буфера с 30 мМ гексадецилтриметиламмонийбромида (НТАВ) рН 6,8 в качестве среды для растворения, показаны на фиг. 4. Температура испытания была 37,0±0,5°C. Образцы собирали через 7,5, 15, 30, 45, 60 мин и через каждые дополнительные 15 минут до бесконечности при более высокой скорости вращения лопастей 250 об/мин. Образцы анализировали методом ВЭЖХ и количество высвобожденного лекарственного средства измеряли и рассчитывали против указанной на этикетке дозы. В частности, фиг. 4 сравнивает растворимость 450-мг однослойной таблетки делафлоксацина, описанной в примере 3, капсулы, содержащей 400 мг делафлоксацин меглумина, 400-мг однослойной таблетки делафлоксацина, описанной в примере 2, и 400-мг двухслойной таблетки делафлоксацина, описанной в примере 1.

Композиции, раскрытые в настоящей заявке, показали сопоставимый профиль растворения по сравнению с композицией делафлоксацина меглумина в капсуле, как показано в табл. 7. В частности, 400-мг двухслойная таблетка делафлоксацина, раскрытая в примере 1, и 400-мг однослойная таблетка делафлоксацина, раскрытая в примере 2, показали удовлетворительный профиль растворения по сравнению с делафлоксацином АРІ в капсуле, тогда как 450-мг однослойная таблетка делафлоксацина, раскрытая в примере 3, показала улучшенный профиль растворения (на основании растворенного количества) по сравнению с делафлоксацином АРІ в капсуле. Важно отметить, что композиции, раскрытые в настоящей заявке, растворяются намного быстрее, чем традиционные таблетки, что является первой стадией для абсорбции АРІ в кишечнике.

ТАБЛИЦА 7				
Профиль растворения таблеток делафлоксацина				
Время (мин)	API в капсуле, 400 мг	Двухслойные таблетки, 400 мг	Однослойные таблетки, 400 мг	Однослойные таблетки, 450 мг
% растворения (% от заявленного)				
0	0	0	0	0
7,5	86	40	69	70
15	87	56	75	77
30	89	65	79	79
45	89	68	82	81
60	90	78	82	83
75	94	95	86	98
(бесконечно)				
Растворенное количество, мг				
0	0	0	0	0
7,5	344	160	276	315
15	348	224	300	346,5
30	356	260	316	355,5
45	356	272	328	364,5
60	360	312	328	373,5
75	376	380	344	441
Клиническая экспозиция (AUC)	24,3	17,6	18,0	24,0

Пример 5.

Композиции по настоящему изобретению оценивали в предклиническом испытании на животных. Композиции вводили мини-свинкам в предклиническом испытании на животных. Испытываемые композиции были сформулированы в виде дозируемых растворов для перорального введения ранее получавшим лечение мужским особям мини-свинок Gottingen приблизительно четырехмесячного возраста и с массой тела 10-12,8 кг начале испытания. Распределение по группам и уровни доз указаны в табл. 8.

Таблица 8

Группа	Доза	Концентрация	Доза #1	Доза #2	Количество животных
	меглуминовой соли делафлоксацина (мг/кг/день)	меглуминовой соли делафлоксацина (мг/мл)	объем (мл/кг)	объем (мл/кг)	Самцы
1. Контроль (носитель)	0	0	5,0	-	3
2. Делафлоксацин меглуминовая соль	432	86,4	5,0	-	3
3. Делафлоксацин меглуминовая соль	432	86,4	5,0	1 таблетка/день	3
+ шипучее вещество*	150	30			

*Группа 3 животных получала 1 шипучую таблетку сразу после испытываемого препарата.

Животным в группах 1 и 2 вводили раз в день носитель, используемый в качестве контроля, или делафлоксацин в форме меглуминовой соли в течение семи последовательных дней. Животные в группе 3 получали делафлоксацин в форме меглуминовой соли, с последующей обработкой шипучим веществом, ежедневно в течение семи последовательных дней. Смертность и клинические наблюдения оценивали

ежедневно и в течение тринадцати дней после завершения введения. Животные, которые получали комбинацию меглуминовой соли делафлоксацина и шипучего вещества, показали незначительные улучшения, что касается тяжести, числа случаев, начала и прекращения аномальной фекальной консистенции. Например, животные в группе 1 имели жидкий стул в ходе фазы введения препарата, тогда как животные в группе 3 только показали мягкий стул, что является наименее тяжелой степенью аномальной фекальной консистенции. Были отдельные животные в группе 3, которые не показали аномальную фекальную консистенцию в ходе испытания. После завершения введения препарата аномальная фекальная консистенция проходила несколько быстрее в группе 3, чем в группе 2. Содержание вещества в плазме крови было сопоставимым в неконтрольных группах.

Пример 6.

Композиции по настоящему изобретению вводили людям, являющимся испытуемыми субъектами, в клиническом испытании. Субъектам вводили двухслойные таблетки, см. пример 1 выше, содержащие делафлоксацин меглумин API (400 мг делафлоксацина на капсулу, в расчете на свободную кислоту) и шипучее вещество.

В этом девяти (9)-дневном клиническом испытании следовали режиму дозирования, описанному ниже. В дни 1 и 2 субъектам вводили плацебо два раза в день (BID). В день 3 субъектам вводили двухслойную таблетку два раза в день, с 12-часовым промежутком, натощак.

Различные определения и оценки осуществляли в ходе испытания, в том числе уровней лекарственного средства в крови для определения фармакокинетических/фармакодинамических (PK/PD) параметров, случаев диареи (как тех, о которых сообщали сами пациенты, так и клинически установленных с использованием стандартной копрограммы Bristol) и побочных эффектов.

В клинических испытаниях введение делафлоксацина с шипучим веществом приводило к меньшим побочным эффектам по сравнению с введением делафлоксацина в отсутствие шипучего вещества, как показано в табл. 9. В частности, таблица 9 показывает улучшенные свойства для двухслойной таблетки делафлоксацина и шипучего вещества (т.е. Режим С) по сравнению с композициями делафлоксацина без шипучего вещества (т.е. Режим А капсула, содержащая делафлоксацин меглумин, и Режим В капсула, содержащая калиевую соль делафлоксацина).

В этом испытании нежелательные явления, возникшие на фоне лечения (TEAEs), о которых наиболее часто сообщалось, в целом классифицировались как желудочно-кишечные расстройства (16,7%), при этом наиболее часто сообщалось о ТЕАЕ с диареей (11,7%), затем о болях в области живота (5,0%), как показано в таблице 7. Наибольший процент субъектов, которые сообщали о диарее, получали пероральные капсулы делафлоксацина в форме меглуминовой соли или пероральные капсулы делафлоксацина в форме калиевой соли (15,0% в каждом случае), при этом от субъектов, которые принимали пероральную таблетку делафлоксацина в форме меглуминовой соли, было меньше сообщений о случаях диареи. О болях в области живота, втором наиболее часто сообщаемом ТЕАЕ, сообщало большинство субъектов, которые получали пероральные капсулы делафлоксацина в форме калиевой соли (10,0%), за ними следуют субъекты, которые принимали пероральную двухслойную таблетку делафлоксацина в форме меглуминовой соли (5,0%).

Таблица 9

Пероральный делафлоксацин 400 мг				
	Меглуминовая соль (A ¹)	Калиевая соль (B ¹)	Меглуминовая соль двухслойная таблетка (C ¹)	Всего
	n=20	n=20	n=20	n=60
Желудочно-кишечные расстройства	5 (25,0%)	3 (15,0%)	2 (10,0%)	10 (16,7%)
Диарея	3 (15,0%)	3 (15,0%)	1 (5,0%)	7 (11,7%)
Боли в области живота	0	2 (10,0%)	1 (5,0%)	3 (5,0%)
Тошнота	0	1 (5,0%)	0	1 (1,7%)
AUC (0-бесконечн.) (мкг*ч/мл) ²	24,6 ± 6,5	11,6 ± 2,4	17,8 ± 5,2	-

¹Режим А: 400-мг делафлоксацина, меглуминовой соли (4x 100-мг капсулы).

Режим В: 400-мг делафлоксацина, калиевой соли (4x 100-мг капсулы).

Режим С: 400-мг двухслойная таблетка делафлоксацина меглумина (1x 400-мг таблетка).

²Указано как среднее значение.

Образцы крови для фармакокинетического (PK) анализа делафлоксацина собирали от каждого субъекта во всех группах. Некомпаратментный PK анализ осуществляли на данных концентрации в плазме с использованием Phoenix® WinNonlin® version 6.1 (Certara, St. Louis, Missouri). AUC рассчитывали

как средние значения плюс или минус стандартное отклонение, округленные до десятых, с использованием линейного правила трапеций. ТЕАЕ представлены как частота и процент субъектов, которые показали ТЕАЕ.

Данные экспозиции (т.е. АUC) и ТЕАЕ, показанные в табл. 9, также демонстрируют преимущество композиций, раскрытых в настоящей заявке. Например, хотя Режим С демонстрировал экспозицию приблизительно на 30% меньше по сравнению с Режимом А, пациенты, принимающие Режим С, меньше сообщали о желудочно-кишечных побочных эффектах, чем те, которые принимали Режим А. Поскольку доза делафлоксацина меглумина была одинаковой в Режиме А и С, это означает, что больший процент лекарственного средства присутствовал в кишечнике пациентов, принимающих Режим С, по сравнению с Режимом А. Можно было бы ожидать, что больший процент лекарственного средства в кишечнике будет приводить к большему проценту ТЕАЕ, но в этом случае наблюдали прямо противоположное. Эти данные свидетельствуют о значительном эффекте раскрытых шипучих композиций при снижении желудочно-кишечных побочных эффектов. Кроме того, Режим В демонстрировал экспозицию приблизительно на 35% меньше, чем Режим С, и это означает, что пациенты, принимающие Режим В, имели меньше лекарственного средства в кишечнике, чем те, которые принимали Режим С. Однако Режим В действительно приводит к уменьшению побочных эффектов по сравнению с Режимом С. И опять, эти данные показывают существенный и неожиданный эффект заявленных шипучих композиций. Не желая быть связанными теорией, авторы настоящего изобретения предполагают, что пузырьки воздуха, выделяющиеся по мере растворения композиций, раскрытых в настоящей заявке, способствуют прохождению гранул лекарственного средства через желудок в кишечник, обеспечивая меньшее время присутствия в желудке пациента по сравнению с таблеткой без шипучего вещества. Предполагают, что это меньшее время присутствия в желудке приводит к удивительно уменьшенным желудочно-кишечным побочным эффектам, продемонстрированным композициями, раскрытыми в настоящей заявке.

Описанные выше композиции являются полезными для перорального введения пациенту для лечения, профилактики или снижения риска микробной инфекции.

Включение посредством ссылки

Полное раскрытие каждого из патентных документов, включая удостоверения об устранении ошибок в описании, документов патентных заявок, научных статей, отчетов правительственных органов, веб-сайтов и других ссылочных документов, указанных в настоящей заявке, включено посредством ссылки во всей полноте для всех целей.

Эквиваленты

Изобретение может быть осуществлено в других конкретных формах, без отступления от его сути или существенных признаков. Описанные выше варианты осуществления поэтому следует рассматривать во всех отношениях как иллюстративные, а не ограничивающие изобретение, описанное в настоящем патенте.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Антимикробная фармацевтическая композиция, содержащая

(a) производное хинолон-карбоновой кислоты или его фармацевтически приемлемую соль или сложный эфир и

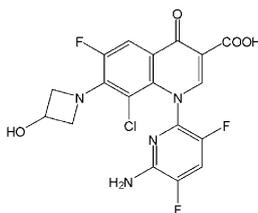
(b) шипучее вещество, содержащее

(i) бикарбонат натрия;

(ii) кислотное вещество и

(iii) щелочное вещество, выбранное из группы, состоящей из карбоната натрия, фосфата натрия, гидрофосфата натрия, дигидрофосфата натрия, гидроксида натрия, карбоната калия, бикарбоната калия, гидрофосфата калия, дигидрофосфата калия, гидроксида калия, карбоната магния, гидроксида магния, оксида магния, карбоната кальция, оксида кальция и их смесей;

где указанное производное хинолон-карбоновой кислоты соответствует следующему соединению (A)



(A)

или его фармацевтически приемлемой соли или сложному эфиру.

2. Антимикробная фармацевтическая композиция по п.1, где указанное производное хинолон-карбоновой кислоты представляет собой D-глюцитол, 1-дезоксид-1-(метиламино)-, 1-(6-амино-3,5-дифтор-2-пиридинил)-8-хлор-6-фтор-1,4-дигидро-7-(3-гидрокси-1-азетидинил)-4-оксо-3-хинолинкарбо-

ксилат.

3. Антимикробная фармацевтическая композиция по п.2, где указанное производное хинолон-карбоновой кислоты представляет собой кристаллический D-глюцитол, 1-дезоксид-1-(метиламино)-, 1-(6-амино-3,5-дифтор-2-пиридинил)-8-хлор-6-фтор-1,4-дигидро-7-(3-гидрокси-1-азетидинил)-4-оксо-3-хинолинкарбоксилат, характеризующийся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей пики при приблизительно 6,35, 12,70, 19,10 и 20,50 градусах 2θ , когда картину получают с использованием медного источника излучения (Cu-K α , 40 кВ, 4 мА).

4. Антимикробная фармацевтическая композиция по п.2, где указанное производное хинолон-карбоновой кислоты представляет собой D-глюцитол, 1-дезоксид-1-(метиламино)-, 1-(6-амино-3,5-дифтор-2-пиридинил)-8-хлор-6-фтор-1,4-дигидро-7-(3-гидрокси-1-азетидинил)-4-оксо-3-хинолинкарбоксилат, характеризующийся температурой плавления приблизительно 168-171°C.

5. Антимикробная фармацевтическая композиция по п.1, где кислотное вещество выбрано из группы, состоящей из лимонной кислоты, цитрата натрия, цитрата калия, малеиновой кислоты, малеинового ангидрида, малата натрия, малата калия, винной кислоты, тартрата натрия, тартрата калия, фумаровой кислоты, фумарата натрия, фумарата калия, аскорбиновой кислоты, аскорбата натрия, аскорбата калия и их смесей.

6. Антимикробная фармацевтическая композиция по любому из пп.1-5, где шипучее вещество включает смесь бикарбоната натрия, дигидрофосфата натрия и лимонной кислоты.

7. Антимикробная фармацевтическая композиция по любому из пп.1-6, дополнительно включающая полигидроксиаминовое соединение.

8. Антимикробная фармацевтическая композиция по п.7, где указанное полигидроксиаминовое соединение представляет собой меглумин.

9. Антимикробная фармацевтическая композиция по п.1, включающая:

(а) от приблизительно 100 мг до приблизительно 750 мг указанного производного хинолон-карбоновой кислоты, в расчете на активную кислоту, где указанное производное хинолон-карбоновой кислоты представляет собой делафлоксацин или его фармацевтически приемлемую соль; и

(б) от приблизительно 100 мг до приблизительно 500 мг указанного шипучего вещества.

10. Антимикробная фармацевтическая композиция по п.9, где указанное шипучее вещество включает смесь бикарбоната натрия, дигидрофосфата натрия и лимонной кислоты.

11. Антимикробная фармацевтическая композиция по п.1, включающая:

(а) приблизительно 650 мг указанного производного хинолон-карбоновой кислоты, где указанное производное хинолон-карбоновой кислоты представляет собой делафлоксацин меглумаина; и

(б) приблизительно 150 мг указанного шипучего вещества, где указанное шипучее вещество включает смесь бикарбоната натрия, дигидрофосфата натрия и лимонной кислоты.

12. Антимикробная фармацевтическая композиция по любому из пп.1-11 в форме таблетки.

13. Антимикробная фармацевтическая композиция по п.12, где таблетка представляет собой однослойную таблетку или двухслойную таблетку, включающую первый слой и второй слой.

14. Антимикробная фармацевтическая композиция по п.13, где таблетка представляет собой двухслойную таблетку и первый слой включает указанное производное хинолон-карбоновой кислоты или его фармацевтически приемлемую соль, и указанный второй слой включает указанное шипучее вещество.

15. Антимикробная фармацевтическая композиция по п.13, где таблетка представляет собой однослойную таблетку.

16. Антимикробная фармацевтическая композиция по п.1, где кислотное вещество содержит лимонную кислоту.

17. Антимикробная фармацевтическая композиция по п.1, где щелочное вещество содержит дигидрофосфат натрия.

18. Способ лечения, профилактики или снижения риска бактериальной инфекции, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества антимикробной фармацевтической композиции по любому из пп.1-17.

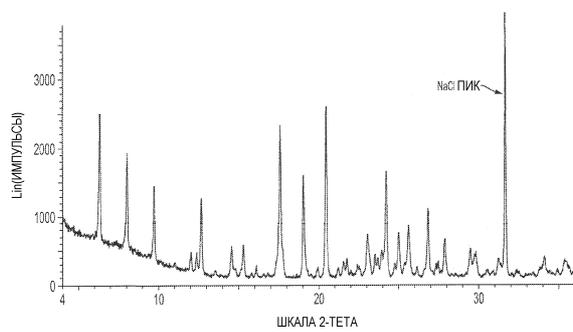
19. Способ по п.18, где бактериальная инфекция представляет собой кожную инфекцию.

20. Способ по п.18, где бактериальная инфекция представляет собой осложненную инфекцию кожи или кожных структур.

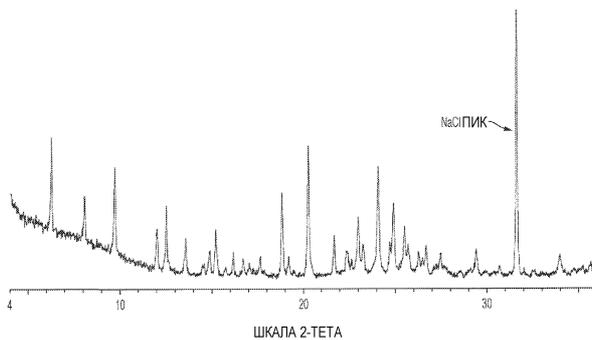
21. Способ по п.18, где бактериальная инфекция представляет собой неосложненную инфекцию кожи или кожных структур.

22. Способ по п.18, где бактериальная инфекция представляет собой внебольничную пневмонию.

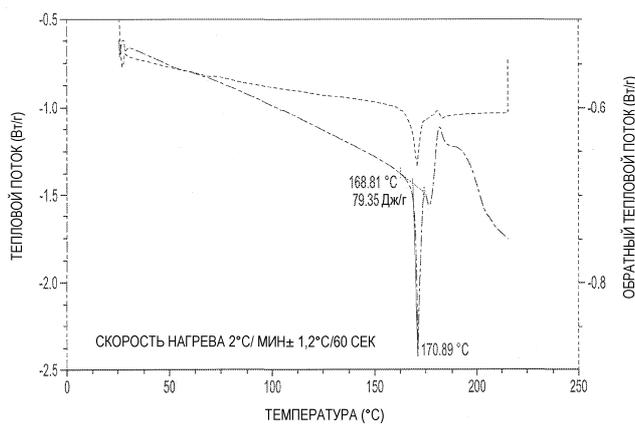
034152



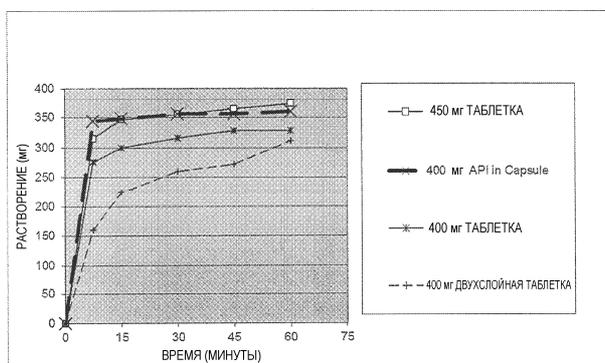
Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4

