(22) Дата подачи заявки 2018.10.05

(51) Int. Cl. A61K 31/191 (2006.01) A61K 31/365 (2006.01) A61K 31/366 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01) **A61P 31/10** (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ГЛЮКОНОВОЙ КИСЛОТЫ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ И/ИЛИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИИ ИНФЕКЦИЙ, ВЫЗЫВАЕМЫХ МИКРООРГАНИЗМАМИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

- (31) 17195192.4
- (32) 2017.10.06
- (33) EP
- (86) PCT/EP2018/077129
- (87) WO 2019/068862 2019.04.11
- (71) Заявитель:ГЕДЕА БИОТЕК АБ (SE)

- (72) Изобретатель: Эллервик Ульф, Стернер Олов, Стревенс Хелена, Маннер Софи (SE)
- (74) Представитель: Гизатуллина Е.М., Глухарёва А.О., Угрюмов В.М., Строкова О.В., Христофоров А.А., Гизатуллин Ш.Ф., Костюшенкова М.Ю., Лебедев В.В., Парамонова К.В. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы I, для применения в лечении и/или предупреждении инфекций, вызываемых микроорганизмами. Кроме того, настоящее изобретение относится к способу предупреждения и/или снижения образования биопленки.

<u>ПРОИЗВОДНЫЕ ГЛЮКОНОВОЙ КИСЛОТЫ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ</u> <u>И/ИЛИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИИ ИНФЕКЦИЙ, ВЫЗЫВАЕМЫХ</u> МИКРООРГАНИЗМАМИ

5 ОПИСАНИЕ

Область техники

Настоящее изобретение относится к соединению Формулы I для применения в лечении и/или предупреждении инфекций, вызываемых микроорганизмами. Кроме того, настоящее изобретение относится к способу предупреждения и/или снижения образования биопленки.

Предшествующий уровень техники

15

10

Антимикробные средства использовали в течение последних 70 лет для лечения пациентов, которые имеют инфекционные заболевания. С 1940-х годов указанные лекарственные средства привели к значительному снижению заболеваемости и смертности от инфекционных заболеваний. В то же время, указанные лекарственные средства использовали настолько широко и настолько долго, что возбудители инфекции, по отношению к которым были разработаны антимикробные средства с целью их уничтожения, приспособились к ним. В результате этого лекарственные препараты становятся неэффективными и инфекции сохраняются в организме, повышая риск распространения другим индивидуумам.

25

20

Резистентность к антимикробным средствам ставит под угрозу эффективное предупреждение и лечение все возрастающего диапазона инфекций, вызываемых бактериями, паразитами, вирусами и грибами.

Таким образом, резистентность к антимикробным средствам представляет собой становящуюся все более серьезной угрозу для здоровья населения в мире, которая требует действий во всех государственных секторах и обществе.

30

У всех классов микроорганизмов развивается резистентность: у грибов развивается резистентность к противогрибковым средствам, у вирусов развивается резистентность к противовирусным средствам, у простейших развивается резистентность к антипротозойным средствам и у бактерий развивается резистентность к антибиотикам.

Данная проблема резистентности к антибиотикам представляет собой распространенное явление. Грибковые инфекции, которые являются резистентными к лечению, представляют собой все большую проблему для здоровья населения. В целом, резистентность к противогрибковым средствам является сравнительно редкой, в то же время указанная проблема, по всей видимости, будет получать развитие до тех пор, пока не будет сделано больше для предупреждения дальнейшей резистентности в результате распространения и предупреждения распространения указанных инфекций. Несмотря на то, что большая часть резистентности к противогрибковым средствам возникает у видов *Candida*, резистентность у других типов грибов, таких как *Aspergillus*, также представляет собой все большую проблему.

Поскольку грибы представляют собой эукариоты, также как и хозяева-люди, которых они инфицируют, имеют место лишь небольшое количество отличающихся мишеней, которые могут быть использованы для разработки противогрибковых средств. Таким образом, противогрибковые средства главным образом ограничены лекарственными средствами, целенаправленно воздействующими небольшое на количество метаболических путей.

20

25

5

10

15

Одной из мишеней для противогрибковых средств является биопленка, которая представляет собой продукт, образующийся в результате процесс развития микроорганизмов. Биопленки образуются клетками микроорганизмов, склеивающимися друг с другом и окруженными самопродуцируемым внеклеточным полимерным матриксом. Образование биопленки представляет собой стратегию выживания для бактерий и грибов с целью адаптации к своему живому окружению, особенно в агрессивной среде. Когда клетка переключается на биопленочный режим роста, она претерпевает фенотипический сдвиг в поведении, при котором значительные наборы генов дифференциально регулируются. Биопленки могут содержать различные типы микроорганизмов, например, бактерий, архей, простейших, грибов и водорослей.

30

По оценкам, биопленки ассоциированы с 80% инфекций, вызываемых микроорганизмами, а рост микроорганизмов в биопленках может усиливать их резистентность к антимикробным средствам. Кроме того, бактерии биопленок до 1000 раз более толерантные и/или резистентные к антибиотикам, чем планктонные клетки.

У большинства грибов гифы представляют собой основной способ вегетативного роста, а в совокупности они называются мицелий. Например, вирулентность *Candida albicans* опосредована переходом от планктонных клеток к гифам. Гифальная форма, т.е., филаментозные клетки, обладают способностью инвазировать ткань и индуцировать воспаление, опосредованное кандидализином, цитотоксическим пептидным токсином, который разрушает эпителиальные клетки (Moyes et. al., Nature, 2016, 532, 64).

Резистентность к антимикробным средствам не только представляет собой проблему при первичных инфекциях, но также и при вторичных инфекциях. Без эффективных антимикробных средств для предупреждения и лечения инфекций медицинские процедуры, такие как трансплантация органов, химиотерапия рака, лечение сахарного диабета и обширное хирургическое вмешательство начинают представлять очень высокий риск. Помимо этого, грибковые инфекции стали одной из основных причин заболеваемости и смертности у пациентов с ослабленной иммунной системой, таких как пациенты с ВИЧ/СПИД, туберкулезом или проходящие химиотерапию. Несмотря на повышенную осведомленность и усовершенствованные стратегии лечения, частое развитие резистентности к противогрибковым средствам, используемым в клинической практике, способствует повышению потерь от микозов.

Таким образом, имеет место растущая потребность в новых антимикробных средствах.

Краткая сущность изобретения

Авторы настоящего изобретения разработали способ предупреждения и/или снижения образования биопленки. Если образование биопленки снижается или предупреждается, то отдельные клетки микроорганизмов больше не могут прикрепляться к поверхности. Таким образом, дальнейшая инфекция предупреждается и клетки микроорганизмов, которые больше не образуют биопленку, удаляются. Авторы настоящего изобретения показали, что лечение соединением Формулы I

$$R'$$
 O OR R' R'

5

10

15

20

R выбирают из группы, состоящей из -H, -алкила, -C(O)алкила и фенила; R' независимо выбирают из группы, состоящей из -OR, -H и галогена; и п представляет собой целое число, составляющее 1, 2 или 3;

5

10

15

20

25

30

приводит к снижению присутствия биопленки, состоящей из видов грибов, и оказывает цитотоксический эффект на несколько видов грибов. Помимо этого, авторы настоящего изобретения показали, что соединение Формулы I является пригодным в качестве антибактериального средства.

Таким образом, в соответствии с одним аспектом, настоящее изобретение относится к соединению Формулы I или фармацевтической композиции, содержащей соединение Формулы I, для применения в лечении и/или предупреждении инфекций, вызываемых микроорганизмами, при условии, что если инфекция, вызываемая микроорганизмами, представляет собой грибковую инфекцию, то соединение Формулы I, не представляет собой соединение Формулы (XIV)

XIV

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящее изобретение относится к глюконо-δ-лактону для применения в лечении бактериальной инфекции или смешанной грибковой и бактериальной инфекции.

В соответствии с другим аспектом настоящее изобретение относится к способу предупреждения и/или снижения образования биопленки, при этом указанный способ включает введение соединения Формулы I.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящее изобретение относится к соединению Формулы I для применения в предупреждении преждевременных родов.

Описание графических материалов

Фиг. 1. Нормализованное образование биопленки Candida albicans, обработанной различными кислотами. GlyA = глицериновая кислота (pH = 7), XA = ксилоновая кислота

(pH = 7), CA = лимонная кислота (pH = 4,6), GA = глюконовая кислота (pH = 6,5), LA = молочная кислота (pH = 4,9). Биопленку измеряли через 24 ч.

Фиг. 2. Изменения оптического вращения при гидролизе глюконо-δ-лактона (GDA) в дистиллированной воде (незаштрихованные кружки), буфер с рН 4 (заштрихованные кружки), буфер с рН 5 (незаштрихованные прямоугольники) и буфер с рН 7 (незаштрихованные кружки).

5

15

20

- Фиг. 3. Нормализованное образование биопленки Candida albicans в минимальной среде при рН 2,6-6,6 с фосфатным буфером (незаштрихованные кружки, пунктирная линия) или глюконо-δ-лактоне (заштрихованные прямоугольники, сплошная линия). Биопленку измеряли через 24 ч, а окрашивание осуществляли с помощью кристаллического фиолетового.
 - (A) Нормализованное образование биопленки Candida albicans, Фиг. обработанной лактонизированной/олигомеризированной GA. Осадок лактонизированной/олигомеризированной глюконовой кислоты добавляли к буферному раствору с рН 3,71 (10 мл) при 37 °C. Образцы (4 мл) извлекали через каждый час (с различным временным интервалом) и добавляли новые буферный раствор (4 мл). Образцы разбавляли 50 раз биопленочной средой и степень образования биопленки измеряли через 24 ч. (В) Нормализованное образование биопленки Candida glabrata, обработанной GA. лактонизированной/олигомеризированной Осадок лактонизированной/олигомеризированной глюконовой кислоты добавляли к буферному раствору с рН 3,71 (10 мл) при 37 °C. Образцы (4 мл) извлекали через каждый час (с различным временным интервалом) и добавляли новые буферный раствор (4 мл). Образцы разбавляли 50 раз биопленочной средой и степень образования биопленки измеряли через 24 ч.
- Фиг. 5. (А) Нормализованное образование биопленки *Candida albicans*, обработанной глюконо-δ-лактоном (GDA). Осадок GDA добавляли к буферному раствору с рН 3,71 (10 мл) при 37 °C. Образцы (4 мл) извлекали через 1, 2, 3, 4, 5, 6 и 24 ч и добавляли новый буферный раствор (4 мл). Образцы разбавляли 50 раз средой биопленочной средой и степень образования биопленки измеряли через 24 ч. (В) Нормализованное образование биопленки *Candida glabrata*, обработанной GDA. Осадок GDA добавляли к буферному раствору с рН 3,71 (10 мл) при 37 °C. Образцы (4 мл)

извлекали через 1, 2, 3, 4, 5, 6 и 24 ч и добавляли новый буферный раствор (4 мл). Образцы разбавляли 50 раз средой биопленочной средой и степень образования биопленки измеряли через 24 ч.

Фиг. 6. (А) Жизнеспособность биопленок *C. albicans* и *C. glabrata* после обработки глюконо-δ-лактоном (GDA) в различных концентрациях в течение 24 ч. Окрашивание биопленки осуществляли с помощью XTT. Оптическая плотность, измеряемая при 485 нм. Диагональные полоски указывают на данные для С. albicans. Заштрихованные столбцы черного цвета указывают на данные для С. glabrata. (В) Жизнеспособность биопленок *C. albicans* и *C. glabrata* после обработки GDA в различных концентрациях в течение 48 ч. Окрашивание биопленки осуществляли с помощью XTT. Оптическая плотность, измеряемая при 485 нм. Диагональные полоски указывают на данные для *C. albicans*. Заштрихованные столбцы черного цвета указывают на данные для *С. glabrata*.

Фиг. 7. Влияние глюконо-δ-лактона (GDA) на зрелую биопленку C. albicans и C. glabrata. Зрелую биопленку (рост в течение 48 ч) инкубировали с GDA в течение 5 ч при 37 °C и затем клетки при последовательном разведении высевали на планшет YPD для оценки выживаемости клеток.

Фиг. 8. (A) Исследование микрофлюидики образования биопленки необработанной *C. albicans* в минимальной среде с рН 7,0. Необработанные клетки главным образом образуют гифы. (B) Исследование микрофлюидики образования биопленки *C. albicans*, обработанной в минимальной среде гидролизатом глюконо-δ-лактона (GDA) в ×50 конечной концентрации с рН 3,8. Добавление GDA приводило к росту *C. albicans* главным образом в виде дрожжевой формы, но не в виде гифов.

Фиг. 9. Образование биопленки *Escherichia coli* K12, обработанной фосфатным буфером (заштрихованные прямоугольники), лимонной кислотой (незаштрихованные прямоугольники), молочной кислотой (заштрихованные треугольники), глюконовой кислотой (заштрихованные кружки) или глюконо-δ-лактоном (незаштрихованные кружки), с получением сред с различным значением рН (2,6-6,6). Биопленку окрашивали кристаллическим фиолетовым.

Подробное описание сущности изобретения

Соединения

В соответствии с одним аспектом настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение Формулы I,

$$R'$$
 OR R' R'

или его лактон, где

R выбирают из группы, состоящей из -H, -алкила, -C(O)алкила и фенила; R' независимо выбирают из группы, состоящей из -OR, -H и галогена; и п представляет собой целое число, составляющее 1, 2 или 3,

для применения в лечении и/или предупреждении инфекций, вызываемых микроорганизмами, при условии, что если инфекция, вызываемая микроорганизмами, представляет собой грибковую инфекцию, то соединение Формулы I, не представляет собой соединение Формулы (XIV)

XIV

В соответствии с одним вариантом осуществления алкил представляет собой алифатическую цепь C_1 - C_{20} . Термин «алифатическая цепь», используемый в данном документе, относится к неароматическим углеводородам. Указанные алифатические цепи могут быть линейными, разветвленными и/или циклическими. Указанные алифатические цепи могут быть насыщенными или ненасыщенными. В указанных алифатических цепях один или несколько атомов водорода могут быть насыщены ароматическим фрагментом, содержащим один или несколько бензольных фрагментов.

В соответствии с одним вариантом осуществления алкил представляет собой алифатическую цепь C_1 - C_{20} , при этом один или несколько атомов водорода необязательно

15

10

5

20

замещены -OH, =O или фенилом, и при этом одна или несколько CH_2 -групп алифатической цепи необязательно замещены O, S или NH. Неограничивающие примеры алкилов, в которых одна или несколько CH_2 -групп алифатической цепи необязательно замещены O, S или NH, представляют собой эфиры, тиоэфиры и третичные амины. B соответствии C одним вариантом осуществления алкил представляет собой алифатическую цепь C_1 - C_{20} , такую как алифатическую цепь C_1 - C_{15} , алифатическую цепь C_5 - C_{20} , такую как алифатическую цепь C_5 - C_{20} , такую как алифатическую цепь C_5 - C_{10} , такую как алифатическую цепь C_5 - C_{10} , такую как алифатическую цепь C_5 - C_{10} , такую как алифатическую цепь C_{10} - C_{15} . B соответствии C_{10} - C_{10} , такую как алифатическую цепь C_{10} - C_{15} . C_{10} состоящей из метила, этила и пропила.

5

10

15

20

25

30

В соответствии с одним вариантом осуществления по меньшей мере одна из R' представляет собой –OR. В соответствии с одним вариантом осуществления по меньшей мере две, например, по меньшей мере три, например, по меньшей мере четыре, например, по меньшей мере пять, например, по меньшей мере шесть R' представляют собой OR. В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления R' представляет собой -OR.

В соответствии с одним вариантом осуществления по меньшей мере одна из R' представляет собой –OH. В соответствии с другим вариантом осуществления не более одной из R' представляет собой –H, например, не более двух из R' представляет собой –H. В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления R представляет собой -H.

В соответствии с одним вариантом осуществления -OR представляет собой ацетат или лактат.

В водном растворе соединения в соответствии с Формулой I могут находиться в равновесии с соответствующими лактонами, например, δ -лактоном и γ -лактоном. В соответствии с одним вариантом осуществления соединение Формулы I представляет собой его лактон. Указанный лактон предпочтительно может представлять собой δ -лактон или γ -лактон.

В соответствии с одним вариантом осуществления соединение Формулы I выбирают из группы, состоящей из

В соответствии с другим вариантом осуществления соединение Формулы I выбирают из группы, состоящей из

В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления п составляет 2.

В соответствии с одним вариантом осуществления соединение Формулы I представляет собой

XI

В соответствии с одним вариантом осуществления соединение Формулы I представляет собой соединение Формулы XV,

XV

выбирают из группы, состоящей из

В соответствии с одним вариантом осуществления соединение Формулы I выбирают из группы, состоящей из

В соответствии с одним вариантом осуществления соединение Формулы І

20

5

10

В соответствии с одним вариантом осуществления соединения XIX, XX и XXI находятся в равновесии с водным раствором.

В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления соединение Формулы I представляет собой глюконо-δ-лактон (GDA, Формула XIX),

5

10

15

20

25

30

XIX

В соответствии с другим вариантом осуществления соединение не представляет собой глюконо-δ-лактон (Формула XIX). Таким образом, в соответствии с одним аспектом, настоящее изобретение относится к соединению Формулы I для применения в лечении и/или предупреждении инфекций, вызываемых микроорганизмами, при условии, что соединение Формулы I не представляет собой глюконо-δ-лактон (Формула XIX).

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящее изобретение относится к соединению Формулы I для применения в лечении и/или предупреждении инфекций, вызываемых микроорганизмами, при условии, что если соединение Формулы I представляет собой соединение Формулы XIX, то инфекция, вызываемая микроорганизмами, не представляет собой грибковую инфекцию.

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящее изобретение относится к соединению Формулы I для применения в лечении и/или предупреждении инфекций, вызываемых микроорганизмами, при условии, что если соединение Формулы I представляет собой соединение Формулы XIX, то инфекция, вызываемая микроорганизмами, не представляет собой урогенитальную грибковую инфекцию.

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящее изобретение относится к соединению Формулы I для применения в лечении и/или предупреждении инфекций, вызываемых микроорганизмами, при условии, что если соединение Формулы I представляет собой соединение Формулы XIX, то инфекция, вызываемая микроорганизмами, не представляет вульвовагинальный кандидоз.

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящее изобретение относится к соединению Формулы I для применения в лечении и/или предупреждении инфекций, вызываемых микроорганизмами, при условии, что если инфекция, вызываемая микроорганизмами, представляет собой урогенитальную грибковую инфекцию, то соединение Формулы I, не представляет собой соединение Формулы XIV.

В соответствии с одним вариантом осуществления соединение представляет собой ацеталь Формулы І. В соответствии с одним вариантом осуществления оксогруппа соединения представляет собой соответствующий ацеталь, т.е., соединение Формулы І выбирают из группы, состоящей из

В соответствии с одним вариантом осуществления соединение Формулы I выбирают из группы, состоящей из

Полимер/олигомер

В соответствии с одним вариантом осуществления соединение Формулы I олигомеризуют с образованием олигомера. В соответствии с другим вариантом осуществления соединение Формулы I полимеризуют с образованием полимера.

25

20

5

10

В соответствии с одним вариантом осуществления олигомер или полимер содержит одно соединение Формулы I, т.е., представляет собой гомоолигомер/полимер, при этом одно соединение Формулы I представляет собой мономер. В соответствии с другим вариантом осуществления олигомер или полимер представляет собой смешанный олигомер/полимер, т.е., гетероолигомер/полимер. В соответствии с одним вариантом осуществления олигомер содержит по меньшей мере два различных соединения Формулы I.

В соответствии с одним вариантом соединения олигомер или полимер дополнительно содержит молочную кислоту, т.е., представляет собой олигомер/полимер молочной кислоты.

В соответствии с одним вариантом осуществления два соединения Формулы I связывают с целью образования димера. В соответствии с одним вариантом осуществления димер содержит два соединения Формулы XIV. В соответствии с одним вариантом осуществления димер содержит два различных соединения Формулы I.

Инфекции

20

25

30

5

10

15

В соответствии с одним аспектом настоящее изобретение относится к соединению Формулы I или фармацевтической композиции, содержащей соединение Формулы I для применения в лечении и/или предупреждении инфекций, вызываемых микроорганизмами. В соответствии с одним вариантом осуществления настоящее изобретение относится к глюконо-δ-лактону для применения в лечении бактериальной инфекции или смешанной грибковой и бактериальной инфекции.

В соответствии с одним вариантом осуществления инфекция, вызываемая микроорганизмами, представляет собой урогенитальную инфекцию. В соответствии с одним вариантом осуществления инфекция, вызываемая микроорганизмами, представляет собой вагинальную инфекцию.

В соответствии с одним вариантом осуществления инфекция представляет собой инфекцию у млекопитающего, т.е., субъект, нуждающийся в указанном лечении, представляет собой млекопитающее. Предпочтительно, млекопитающее представляет

собой человека. В соответствии с одним вариантом осуществления человек представляет

собой женщину. Указанная женщина может представлять собой женщину, которая является беременной.

В соответствии с одним вариантом осуществления инфекция представляет собой дерматит и/или экзему. Указанный дерматит и/или экзема представляет собой себорейный дерматит. Инфекция может также представлять собой вторичную инфекцию указанного дерматита или экземы.

Термин «вторичная инфекция», используемый в данном документе, относится к последствиям или осложнению основной причины. Указанная основная причина может представлять собой первичную инфекцию.

В соответствии с одним вариантом осуществления инфекция представляет собой акне всех степеней тяжести, или акнеформные состояния, такие как розацеа, периоральный или периорбитальный дерматит.

В соответствии с одним вариантом осуществления инфекция представляет собой фурункулез, карбункулез или фоликуллит.

В соответствии с одним вариантом осуществления инфекция представляет собой хейлит. Указанный хейлит может представлять собой ангулярный хейлит.

В соответствии с одним вариантом осуществления инфекция может представлять собой инфекцию лица, кожи головы, туловища и/или паховой области. Инфекция может представлять собой инфекцию инфицированных кожных ран в указанных областях. Инфекция также может быть локализована в кожных складках тела.

В соответствии с одним вариантом осуществления инфекция представляет собой импетиго или рожистое воспаление.

В соответствии с одним вариантом осуществления инфекция представляет собой инфекцию стоп. Указанная инфекция стопы может быть ассоциирована с диабетическими ранами стоп. В соответствии с одним вариантом осуществления инфекция стоп может быть вторичной по отношению к вросшим ногтям пальцев стопы или мозолям стоп.

30

5

10

15

20

В соответствии с одним вариантом осуществления инфекция может представлять собой вторичную инфекцию, возникающую после укуса животного. Указанное животное может представлять собой насекомое. В соответствии с одним вариантом осуществления инфекция представляет собой вторичную инфекцию, возникающую после укусов насекомых, укусов комаров, укусов, укусов клещей, мигрирующей эритемы или доброкачественного кожного лимфаденоза.

В соответствии с одним вариантом осуществления инфекция представляет собой вторичную инфекцию простого герпеса, кожную, ротовой полости или генитальную, или вторичную инфекцию герпес-зостер или варицелла-зостер.

В соответствии с одним вариантом осуществления инфекция представляет собой вторичную инфекцию вследствие повреждения кожи, такую как ожоги или порезы.

В соответствии с одним вариантом осуществления инфекция представляет собой грибковый, бактериальный или смешанный блефарит.

В соответствии с одним вариантом осуществления инфекция представляет собой конъюнктивит.

В соответствии с одним вариантом осуществления инфекция представляет собой вагинит или цервицит.

В соответствии с одним вариантом осуществления инфекция вызвана *Trichomonas* vaginalis. В соответствии с одним вариантом осуществления инфекция представляет собой трихомониаз.

В соответствии с одним вариантом осуществления инфекцию, вызываемую микроорганизмами, выбирают из группы, состоящей из грибковых инфекций, бактериальных инфекций и смешанных грибковых и бактериальных инфекций.

Бактериальные инфекции

5

10

15

20

25

30

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления инфекция, вызываемая микроорганизмами, представляет собой бактериальную инфекцию. В соответствии с

одним вариантом осуществления инфекция, вызываемая микроорганизмами, представляет собой смешанную грибковую и бактериальную инфекцию.

В соответствии с одним вариантом осуществления бактериальная инфекция представляет собой периодонтит.

В соответствии с одним вариантом осуществления бактериальная инфекция представляет собой бактериальный вагиноз.

10

15

5

В соответствии с одним вариантом осуществления бактериальную инфекцию выбирают из группы, состоящей из инфекции, вызываемой Gardnerella vaginalis, Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, Treponema pallidum (syphilis), Atopobium vaginae, Prevotella spp, Mobiluncus spp, Peptostreptococcus spp, Poryphyromonas spp, Mycoplasma hominis, Bacteroides spp, Ureaplasma urealyticum, Streptococcus spp, Enterobacteriaceae, Enterococci, Staphylococcus spp, Propionibacterium, Escherichia coli, Klebsiella, Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Acetinobacter baumanii, Streptococcus pyogenes, Streptococcus agalactiae, бетагемолитическими стрептококками группы С и G- и/или Porphyromonas gingivalis.

20

25

30

В соответствии с одним вариантом осуществления инфекция является вторичной по отношению оральной, назальной или аногенитальной области стрептококками группы А или группы В или полирезистентными бактериями.

В соответствии с одним вариантом осуществления инфекция представляет собой перианальный стрептококковый дерматит.

Смешанные грибковые и бактериальные инфекции

микроорганизмами, представляет собой смешанную грибковую и бактериальную инфекцию. Бактериальный компонент указанной смешанной грибковой и бактериальной инфекции может представлять собой ту же самую бактериальную инфекцию, как определено в данном документе. Грибковый компонент указанной смешанной грибковой и бактериальной инфекции может представлять собой ту же самую грибковую инфекцию,

как определено в данном документе. В соответствии с одним вариантом осуществления

В соответствии с одним вариантом осуществления указанная инфекция, вызываемая

указанный грибковый компонент смешанной грибковой и бактериальной инфекции представляет собой кандидоз.

Указанная смешанная грибковая и бактериальная инфекция может представлять собой интертригинозный дерматит или паронихию.

Грибковые инфекции

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления инфекция, вызываемая микроорганизмами, представляет собой грибковую инфекцию. В соответствии с одним вариантом осуществления инфекция, вызываемая микроорганизмами, представляет собой смешанную бактериальную и грибковую инфекцию. В соответствии с одним вариантом осуществления указанная грибковая инфекция представляет собой микоз. Указанный микоз может быть выбран из группы, состоящей из дерматофитоза, кандидоза, кокцидиоидомикоза, гистоплазмоза, бластомикоза, паракокцидиоидомикоза, споротрихоза, хромомикоза и феомикозного абсцесса, аспергиллеза, криптококкоза, зигомикоза и мицетомы.

В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления микоз представляет собой кандидоз. Указанный кандидоз может быть выбран из группы, состоящей из кандидоза вульвы и влагалища; кандидоза кожи и ногтей; кандидоза урогенитальных и желудочно-кишечных областей; кандидозного стоматита; кандидоза молочной железы и сосков; легочного кандидоза; кандидозного менингита; кандидозного эндокардита; и кандидозного сепсиса.

25

30

35

5

10

15

20

В соответствии с одним вариантом осуществления микоз представляет собой дерматофитоз. Указанный дерматофитоз может быть выбран из группы, состоящей из дерматофитного онихомикоза; онихомикоза пальца стопы; онихомикоза паховой области; дерматофитии стоп; дерматофитоза ладоней и кистей рук; дерматофитоза волос лица и головы, асбестовидного лишая; дерматофитоза кожи головы; дерматофитии туловища; черепицеобразного микоза; и пахового дерматомикоза.

В соответствии с одним вариантом осуществления грибковую инфекцию выбирают из группы, состоящей из инфекций, вызываемых видами Candida, такими как Candida albicans, Candida krusei, Candida glabrata, инфекций, вызываемых Candida tropicalis;

инфекций, вызываемых видами Trichophyton, такими как Trichophyton verrucosum, Trichophyton rubrum, Trichophyton violaceum, Trichophyton tonsurans; и инфекций, вызываемых видами Microsporum, таких как инфекции, вызываемые Microsporum canis; инфекций, вызываемых Aspergillus, и инфекций, вызываемых Malassezia.

5

В соответствии с одним вариантом осуществления инфекция вызвана Saccharomyces cerevisiae.

10

В соответствии с одним вариантом осуществления микоз представляет собой разноцветный лишай.

В соответствии с одним вариантом осуществления соединение Формулы I не представляет собой соединение Формулы XIX и грибковая инфекция не представляет собой урогенитальную грибковую инфекцию.

15

В соответствии с другим вариантом осуществления соединение Формулы I не представляет собой соединение Формулы XIX и грибковая инфекция не представляет собой вульвовагинальный кандидоз.

20

25

В соответствии с еще одним вариантом осуществления грибковая инфекция не представляет собой урогенитальную грибковую инфекцию и соединение Формулы I не представляет собой

Вирусные инфекции

В соответствии с одним вариантом осуществления инфекция, вызываемая микроорганизмами, представляет собой вирусную инфекцию. В соответствии с одним вариантом осуществления вирусная инфекция представляет собой ВИЧ.

5

10

15

Составы

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение Формулы I для применения в лечении инфекции, вызываемой микроорганизмами. В соответствии с одним вариантом осуществления фармацевтическую композицию составляют в виде таблетки, таблетки, распадающейся в полости рта (или таблетки, растворяющейся в полости рта (ООТ)), пастилки, камеди, жевательной резинки, крема, лосьона, геля, эмульсии, раствора, пены, мази, спрея, суспензии, жидкости для полоскания рта, ополаскивателя для полости рта, ополаскивателя для ротовой полости, аппарата для промывания полости рта, лака для ногтей, дермального пластыря или шампуня. В соответствии с одним вариантом осуществления указанный раствор приспособлен для применения в бандаже, повязке и/или компрессе.

20

В соответствии с одним вариантом осуществления фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере 5 масс. %, например, по меньшей мере 10 масс. %, например, по меньшей мере, 20 масс. %, например, по меньшей мере, 20 масс. %, например, по меньшей мере, 25 масс. %, например, по меньшей мере 30 масс. %, например, по меньшей мере 40 масс. %, например, по меньшей мере 50 масс. %, например, по меньшей мере 60 масс. % соединения Формулы (I).

25

В соответствии с одним вариантом осуществления фармацевтическая композиция для применения в соответствии с любым из предыдущих пунктов, где фармацевтическая композиция содержит не более 99 масс. %, например, не более 95 масс. %, например, не более 90 масс. %, например, не более 85 масс. %, например, не более 80 масс. %, например, не более 75 масс. % соединения Формулы (I).

30

В соответствии с одним вариантом осуществления фармацевтическая композиция содержит от 5 до 99 масс. %, например, от 10 до 95 масс. %, например, от 15 до 95 масс.

%, например, от 20 до 90 масс. %, например, от 40 до 95 масс. %, например, от 40 до 95 масс. %, например, от 50 до 95 масс. % соединения Формулы (I).

В соответствии с одним вариантом осуществления фармацевтическая композиция содержит не более 10 масс. % воды, например, не более 5 масс. % воды.

Термин «антимикробное средство», используемый в данном документе, относится к средству, которое способно приводить к снижению или устранению или ингибированию роста микроорганизмов таким образом, как этот термин известен в данной области техники (иллюстративные микроорганизмы включают в себя микроорганизмы, такие как грибы, вирусы и другие патогены). Аналогичным образом, термин бактерии, «противогрибковое средство» относится к средству, которое способно приводить к снижению или устранению или ингибированию роста грибов, термин «антибактериальное средство» относится к средству, которое способно приводить к снижению или устранению или ингибированию роста бактерий.

В соответствии с одним вариантом осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит одно или несколько противогрибковых средств. В соответствии с одним вариантом осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения одной или нескольких инфекций, вызываемых микроорганизмами, включающему совместное введение соединения Формулы I и антимикробного средства индивидууму, нуждающемуся в этом. В соответствии с одним вариантом осуществления указанное антимикробное средство представляет собой противогрибковое средство антибактериальное средство. Указанное противогрибковое средство может быть выбрано из группы, состоящей из миконазола, терконазола, изоконазола, фентиконазола, флуконазола, нистатина, кетоконазола, клотримазола, бутоконазола, эконазола, тиоконазола, итраконазола, 5-фторурацила и метронидазола.

В соответствии с одним вариантом осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит одно или несколько антибактериальных средств. Антибиотики представляют собой тип антимикробных средств, используемых в лечении и предупреждении бактериальных инфекций. Указанное антибактериальное средство может быть выбрано из группы, состоящей из клиндамицина, тетрациклина, амоксициллина, ампициллина, эритромицина, доксициклина, ломефлоксацина, норфлоксацина, афлоксама, ципрофлаксина, азитромицина и цефлотоксина.

5

10

15

20

25

В соответствии с одним вариантом осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит стероид. Указанный стероид может представлять собой кортизон.

5

В соответствии с одним вариантом осуществления фармацевтическую композицию составляют в виде тампона, пессария, вагинального аэрозоля, вагинальной чаши, вагинального геля, вагинального вкладыша, вагинального пластыря, вагинального кольца, вагинальной губки, вагинального суппозитория, вагинального крема, вагинальной эмульсии, вагинальной пены, вагинального лосьона, вагинальной мази, вагинального порошка, вагинального шампуня, вагинального раствора, вагинального спрея, вагинальной суспензии, вагинальной таблетки, вагинальной палочки, вагинального диска, вагинального средства и любой их комбинации, или при этом фармацевтическая композиция присутствует на средстве гигиены, таком как тампон, гигиеническая прокладка, урологическая прокладка или памперс, или ежедневная прокладка.

15

10

В соответствии с одним вариантом осуществления фармацевтическая композиция приспособлена для введения по меньшей мере один раз в день, например, по меньшей мере два раза в день, например, по меньшей мере три раза в день.

20

В соответствии с одним вариантом осуществления фармацевтическая композиция приспособлена для введения не чаще чем один раз в два дня, например, не чаще чем один раз в три дня, например, не чаще чем один раз в неделю.

25

В соответствии с одним вариантом осуществления фармацевтическая композиция приспособлена для введения не чаще чем один раз в шесть дней.

30

В соответствии с одним вариантом осуществления фармацевтическая композиция приспособлена для введения в течение по меньшей мере одной недели, например, в течение по меньшей мере двух недель, например, в течение по меньшей мере трех недель, например, в течение по меньшей мере четырех недель.

35

В соответствии с одним вариантом осуществления фармацевтическая композиция приспособлена для введения в течение по меньшей одного раза в день в течение по меньшей мере одной недели.

В соответствии с одним вариантом осуществления фармацевтическую композицию составляют с целью высвобождения соединения в соответствии с Формулой I в течение длительного периода времени, такого как в течение по меньшей мере 4 часов, такого как в течение по меньшей мере 6 часов, такого как по меньшей мере в течение 24 часов после введения.

Способ предупреждения и/или снижения образования биопленки

10

15

5

В соответствии с одним аспектом настоящее изобретение относится к способу предупреждения и/или снижения образования биопленки, при этом способ включает введение соединения Формулы І. Термин «биопленка», используемый в данном документе, относится к агрегату из микроорганизмов, в котором клетки микроорганизмов прикрепляются друг к другу и/или к поверхности. Указанные прикрепляющиеся клетки часто покрыты матриксом из внеклеточного полимерного вещества, например, содержащего внеклеточную ДНК, белки и полисахариды, которые продуцируются клетками. Клетки микроорганизмов, растущие в биопленке, часто физиологически отличаются от планктонных клеток того же самого организма.

20

Такие биопленки могут образовываться на любых живых или неживых поверхностях. В соответствии с одним вариантом осуществления биопленка представляет собой биопленку в организме млекопитающего или на нем.

25

В соответствии с одним вариантом осуществления биопленка представляет собой биопленку имплантата или протеза. Термин «имплантат или протез», используемый в данном документе, относится к искусственным заместителям частей тела, а также материалам, вводимым в ткань для функциональных, косметических или терапевтических целей. Имплантаты или протезы могут быть функциональными, как в случае искусственных верхних конечностей и нижних конечностей, или косметическими, как в случае искусственного глаза. Имплантаты, все из которых вводятся или вживляются в организм, имеют тенденцию к терапевтическому применению.

30

Указанный имплантат или протез может быть выбран из группы, состоящей из катетера, периферического венозного катетера, центрального венозного катетера, сердечных клапанов, желудочковых вспомогательных устройств, коронарных стентов,

нейрохирургических вентикулярных шунтов, имплантируемых нейрологических стимуляторов, артропротезов, устройств для фиксации переломов, надувных имплантатов полового члена. имплантатов молочной железы, кохлеарных имплантатов, интраокулярных линз, дентальных имплантатов, имплантата для ларингэктомии, имплантата для трахеостомии, голосовых протезов, имплантат для подвижности челюсти, имплантата для тимпаностомии и зубных имплантатов.

Способ для применения в предупреждении преждевременных родов

В соответствии с одним вариантом осуществления инфекция, вызываемая микроорганизмами, представляет собой бактериальный вульвовагинит. При созревании шейки матки или недостаточности шейки матки указанная инфекция может мигрировать в матку и вызывать хориоамнионит и впоследствии преждевременные роды. Имеют место факты, подтверждающие, что избыточное воспаление, такое как вагинит или цервицит, посредством продуцирования простагландинов, может приводить к преждевременным сокращениям и преждевременным родам даже в отсутствие проявления хориоамнионита. Недоношенный новорожденный может затем испытывать инвазивную бактериальную инфекцию; пневмонию, менингит или сепсис в результате иммунодефицита у недоношенного ребенка. В особенности стрептококки группы А и В и полирезистентные бактерии могут приводить к серьезной перинатальной инфекции у ребенка и послеродовому эндометриту у роженицы, а также представлять собой причину как неонатальной, так и материнской значительной заболеваемости и смертности.

В соответствии с другим вариантом осуществления инфекция, вызываемая микроорганизмами, представляет собой вульвовагинальный кандидоз. Недоношенный новорожденный может испытывать инвазивную инфекцию, вызываемую *Candida*, одну из наиболее серьезных нозокомиальных инфекций, вызывающих более высокую заболеваемость и смертность, чем бактериальная инфекция, в частности, в неонатальных отделениях интенсивной терапии.

30

35

5

10

15

20

25

Таким образом, в соответствии с одним аспектом настоящее изобретение относится к соединению Формулы I для применения в предупреждении преждевременных родов. В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления указанное соединение вводят вагинально. Соединение может быть составлено в виде тампона, пессария, вагинального аэрозоля, вагинальной чаши, вагинального геля, вагинального вкладыша,

вагинального пластыря, вагинального кольца, вагинальной губки, вагинального суппозитория, вагинального крема, вагинальной эмульсии, вагинальной пены, вагинального лосьона, вагинальной мази, вагинального порошка, вагинального шампуня, вагинального раствора, вагинального спрея, вагинальной суспензии, вагинальной таблетки, вагинальной палочки, вагинального диска, вагинального средства и любой их комбинации, или при этом соединение присутствует на средстве гигиены, таком как тампон, гигиеническая прокладка, урологическая прокладка или памперс, или ежедневная прокладка.

10

15

20

25

30

5

Примеры

Пример 1: Эффекты различных гидроксилированных кислот

Анализ образования биопленки

Штаммы дрожжевых грибов (Табл. 1) выращивали при 37 °C в полной среде YPD (0,5% дрожжевой экстракт, 1% пептон, 2% глюкоза) или минимальной среде, состоящей из YNB (основы азотного агара для дрожжей без аминокислот и сульфата аммония, FORMEDIUMTM, CYN0505) с добавлением 0,5% сульфата аммония, 0,2% глюкозы и 100 мМ L-пролина. При необходимости 2% агар использовали для затвердения среды. Жидкую минимальную среду (YNB (основу азотного агара для дрожжей без аминокислот и сульфата аммония, FORMEDIUMTM, CYN0505) с добавлением 0,5% сульфата аммония, 0,2% глюкозы и 100 мМ L-пролина) использовали для анализа биопленки (биопленочная среда).

В экспериментах по влиянию рН на биопленку значения рН (от 2,6 до 6,6) получали с использованием либо различных калиево-фосфатных буферов в конечной концентрации 0,25 М, либо с добавлением лимонной кислоты, молочной кислоты и глюконовой кислоты к биопленочной среде.

Таблица 1. Дрожжевые грибы, используемые в данном исследовании.

|--|

название	обозначение штамма		
Candida albicans SC5314	Y775	Дикий тип, вирулентный в мышиной модели системной инфекции, секвенированный штамм	[A. M. Gillum, et al. Mol. Gen. Genet. 1984, 198, 179-182]
Candida glabrata CBS138	Y1092	Дикий тип, типовой штамм, выделенных из кала человека, секвенированный штамм	[B. Dujon, et al. Nature, 2004, 430, 35-44]

Биопленку измеряли в жидкой культуре, как описано [K. Scherz et al., G3 (Bethesda), 2014, 4, 1671-1680. I. Serrano-Fujarte et al. Biomed Res Int. 2015;2015:783639], c некоторыми модификациями. Перед выполнением анализа биопленки дрожжевые культуру выращивали в жидкой среде YPD в течение 24 часов до стационарной фазы $(OD_{600} 11-17)^2$, затем клетки осаждали центрифугированием (1699 g), промывали стерильной водой и клетки затем вводили в исследуемую биопленочую среду (YNB (основу азотного агара для дрожжей без аминокислот и сульфата аммония) с добавлением 0,5% сульфата аммония, 0,2% глюкозы и 100 мМ L-пролина, рН 7,0) в конечной концентрации 0,2 ${
m OD}_{600}/{
m MЛ}$ И инкубировали В 96-луночных плоскодонных полистиреновых микротитровальных планшетах (Sigma Aldrich, Corning® Costar® планшеты для культивирования, CLS3596-50EA) в течение 72 часов при 37 °C в термостате. В определенные временные точки кристаллический фиолетовый (НТ901-8FOZ; Sigma Aldrich) добавляли к среде в конечной концентрации 0,05%, кроме того, измеряли общую биомассу. Через 24 часа после окрашивания клеток лунки планшетов промывали четыре раза 200 мкл воды с удалением планктонных клеток, затем биопленки высушивали и растворяли в 200 мкл 96% этанола. Измерения общей биомассы и окрашивание биопленки кристаллическим фиолетовым осуществляли при OD_{560} помощью планшет-ридера FLUOstar OPTIMA, BMG LABTECH. Измерения биопленки с кристаллическим фиолетовым нормализовали по отношению к общей биомассе (ОД560 биопленки/ОД560 общей биомассы).

Эффекты различных гидроксилированных кислот

5

10

15

Для сравнения эффектов различных гидроксилированных карбоновых кислот в низких концентрациях образование биопленки измеряли через 24 ч после добавления 0,06 масс. % глицериновой кислоты, ксилоновой кислоты, лимонной кислоты, глюконовой кислоты и молочной кислоты в незабуференных условиях. Данные показаны в Табл. 2 и на Фиг. 1.

Таблица 2. Влияние низких концентраций (0,06 %) гидроксилированных карбоновых кислот на образование биопленки *Candida albicans*. Биопленку измеряли через 24 ч.

	Полученное значение	Нормализованная
	pН	биопленка
		(% контроля)
Глицериновая кислота	7,0	40
(GlyA)		
Ксилоновая кислота (ХА)	7,0	31
Лимонная кислота (СА)	4,6	14
Глюконовая кислота (GA)	6,5	6
Молочная кислота (LA)	4,9	13

10

5

Как видно из Табл. 2, глюконовая кислота представляет собой наиболее эффективное соединение, за ней следуют молочная кислота и лимонная кислота. Замена молочной кислоты глюконовой кислотой приводило к >50% меньшему образованию биопленки (6% по сравнению с 13% контроля). При условии, что образование биопленки является очень чувствительным к низкому значению рН, и что глюконовая кислота приводит лишь к умеренному снижению значения рН по сравнению с молочной кислотой и лимонной кислотой, данный результат является неожиданным.

20

15

Пример 2: Образование биопленки Candida albicans при различных значениях рН С целью дальнейшей оценки влияния глюконовой кислоты в предупреждении образования биопленки определяли образование биопленки при различном значении рН (как описано в Примере 1) для глюконовой кислоты, молочной кислоты и лимонной кислоты.

25

Как видно из Табл. 3, глюконовая кислота характеризовалась выраженными эффектами в отношении образования биопленки *Candida albicans*, в то время как эффекты молочной кислоты и лимонной кислоты были намного менее выраженными. Помимо

этого, глюконовая кислота характеризовалась выраженным эффектом также при значениях рH до около 6, в то время как указанный эффект, наблюдаемый в отношении молочной кислоты и лимонной кислоты, характеризовался началом снижения уже при значении рH 5. Кроме того, глюконовая кислота приводила к полной потере образования биопленки при рH 2,6. Данные представлены в Табл. 3.

5

10

15

Таблица 3. Образование биопленки *Candida albicans* в результате добавления глюконовой кислоты, молочной кислоты или лимонной кислоты (24 ч обработки).

	Глюконовая кислота	Молочная кислота	Лимонная кислота	Буфер
Нормализованная биопленка (OD ₅₆₀) при рН 6,1	0,17	3,1	4,6	3,2
Нормализованная биопленка (OD ₅₆₀) при рН 2,6	0	1,6	0,34	0,25

Пример 3: Образование биопленки Candida glabrata при различных значениях рН Candida glabrata является намного более сложной для лечения по сравнению с Candida albicans. В то же время, отчетливый эффект получали при более длительной обработке, т.е., 72 ч обработке глюконовой кислотой (Табл. 4).

Таблица 4. Образование биопленки *Candida glabrata* в результате добавления глюконовой кислоты, молочной кислоты или лимонной кислоты (72 ч обработки).

	Глюконовая	Молочная	Лимонная	Буфер
	кислота	кислота	кислота	
Нормализованная биопленка (OD ₅₆₀) при рН 6,1	1,6	2,8	2,9	4,7
Нормализованная биопленка (OD ₅₆₀) при рН	0,07	0,9	1,0	4,8

2,6

На основании указанных результатов был сделан вывод о том, что глюконовая кислота оказывала более выраженный эффект в целенаправленном воздействии на образование биопленки Candida по сравнению с молочной кислотой и лимонной кислотой. В отличие от эффекта, наблюдаемого в случае молочной кислоты и лимонной кислоты, эффект, наблюдаемый в случае глюконовой кислоты, представлял собой не просто рН-зависимый эффект. Указанный эффект присутствовал даже при значении рН 6.

Таким образом, был сделан вывод, что глюконовая кислота являлась пригодной в качестве противогрибкового соединения, как свидетельствовало снижение образования биопленки. Соединение было физиологически и фармацевтически приемлемым. Таким образом, глюконовая кислота являлась пригодной для получения фармацевтических составов для применения в лечении вульвовагинального кандидоза.

15

20

25

10

5

Пример 4: Получение производных глюконовой кислоты

Лактонизация/олигомеризация глюконовой кислоты

Глюконовую кислоты (GA) (50 масс. % в H_2O , 4 г) наливали в открытый флакон и нагревали до 120 °C. Через 24 ч смесь охлаждали до комнатной температуры, при этом она затвердевала.

С целью анализа состава водного раствора глюконовой кислоты (GA) GA (50 масс. % в H_2O) растворяли в DMSO- d^6 и анализировали с помощью 1H - и ^{13}C -NMR. Лактонизированную/олигомеризированную глюконовую кислоту (ср. выше) растворяли в DMSO- d^6 и анализировали с помощью 1H - и ^{13}C -NMR, см. Табл. 5.

Таблица 5. Сравнение GA, лактонизированной и олигомеризированной GA, анализируемых с помощью ¹H- и ¹³C-NMR.

Соединение	DMSO-d ⁶ (¹ H и ¹³ C)
GA [526-95-4]	70% глюконовая кислота
	15% глюко-б-лактон
	15% ү-глюконолактон
Лактонизированная и олигомеризированная GA	10% глюконовая кислота

25% δ-глюконолактон

50% ү-глюконолактон

15% олигомеризированный материал

Был сделан вывод, что GA приводила к образованию сложной смеси различных лактонов, а также олигомеризованного материала при длительном обезвоживании.

Пример 5: Гидролиз глюконо-*\delta*-лактона (GDA)

5

10

15

20

25

30

В водном растворе глюконо- δ -лактон (GDA) находится в равновесии с (GA, CAS 526-95-4). GDA (200 мг) добавляли к дистиллированной H₂O (20 мл), буфер с рН 4, буфер с рН 5 или буфер с рН 7 при 37 °C. Оптическое вращение и значение рН измеряли в динамике. Оптическое вращение измеряли при 37 °C, D-линии натрия, C = 10 мг/мл, толщине слоя = 10 см. Оптическое вращение GDA составляло примерно 66 °. Оптическое вращение глюконовой кислоты составляет примерно 5 ° [D. T. Sawyer, J. B. Bagger, J. Am. Chem. Soc., 1959, 81, 5302-5306].

Данный эксперимент показал, что GDA медленно гидролизовался до смеси GDA и GA (Фиг. 2). Равновесие являлось рН-зависимым и соответствующие концентрации GDA присутствуют при всех забуференных условиях.

Пример 6: Образование биопленки в модели состояний in vivo с использованием глюконовой кислоты (GA)

Осадок лактонизированной/олигомеризированной глюконовой кислоты (1,3 г, образцы в двух повторах) добавляли к буферному раствору с рН 3,71 (0,5 М КН₂РО₄/ортофосфорной кислоты, 10 мл) при 37 °C. Образцы (4 мл) извлекали через каждый час (1, 2, 3, 4, 5, 6 и 24 ч) и добавляли новый буферный раствор (4 мл). Образцы разбавляли 50 раз средой биопленочной средой (см. выше) и степень образования биопленки измеряли через 24 ч, как описано выше. Как видно из Фиг. 4А, высвобождаемая GA приводила к значительному снижению степени образования биопленки у *Candida albicans*. Помимо этого, гидролиз осадка, вероятно, был достаточно медленным для того, чтобы обеспечить превентивный эффект в течение до по меньшей мере 6 часов, и по всей видимости, намного дольше. Указанный эффект был менее выраженным в случае *Candida glabrata* (Фиг. 4В). Данные представлены в Табл. 6.

Таблица 6. Образование биопленки *Candida albicans* и *Candida glabrata*, обработанных лактонизированной/олигомеризированной GA в модели условий in vivo. Образцы извлекали через 1 ч, разбавляли 50 раз биопленочной средой и степень образования биопленки измеряли через 24 ч.

	Нормализованная биопленка (% контроля), 1 ч
Candida albicans	6,5
Candida glabrata	42

5

10

15

20

25

Пример 7: Образование биопленки в модели состояний in vivo с использованием глюконо-δ-лактона

Осадки глюконо-δ-лактона (GDA) (2,5 г, образцы в двух повторах) добавляли к буферному раствору с рН 3,71 (0,5 М КН₂РО₄/ортофосфорной кислоты, 10 мл) при 37 °C. Образцы (4 мл) извлекали в фиксированные временные точки (1, 2, 3, 4, 5, 6 и 24 ч) и добавляли новый буферный раствор (4 мл). Образцы разбавляли 50 раз средой биопленочной средой (см. выше) и степень образования биопленки измеряли через 24 ч, как описано выше. Как видно из Фиг. 5A, высвобождаемый GDA приводил к значительному снижению степени образования биопленки у *С. albicans*. Помимо этого, гидролиз осадка, вероятно, был достаточно медленным для того, чтобы обеспечить превентивный эффект в течение до по меньшей мере 24 часов, и по всей видимости, намного дольше. Указанный эффект был менее выраженным в случае *С. glabrata* (Фиг. 5В).

Таблица 7. Образование биопленки C. albicans u C. glabrata, обработанных GDA ε модели условий in vivo. Образцы извлекали через I ч, разбавляли 50 раз биопленочной средой для анализа u степень образования биопленки измеряли через 24 ч.

	Нормализованная биопленка (% контроля), 1 ч	
Candida albicans	8,3	
Candida glabrata	71	

Результаты показали, что образование биопленки как *C. albicans*, так и *C. glabrata* снижалось в присутствии GDA. Кроме сниженного образования биопленки, GDA может приводить к нарушению жизнеспособности зрелой биопленки *C. albicans* и *C. glabrata*.

Пример 8: Жизнеспособность зрелых биопленок С. albicans и С. glabrata, обработанных глюконо-δ-лактоном

Жизнеспособность биопленок *C. albicans* и *C. glabrata* после обработки глюконо-δлактоном (GDA) в различной концентрации и различные временные периоды оценивали с
помощью окрашивания клеток с помощью XTT. XXT представляет собой
колориметрический анализ для количественной оценки жизнеспособности клеток, а также
цитотоксичности. Анализ основан на расщеплении соли тетразолия XTT, превращения,
которое происходит только в жизнеспособных клетках. Зрелую биопленку подвергали
воздействию GDA в течение 24 ч. Затем клетки промывали 2 раза PBS, после чего
добавляли реакционную смесь с XTT. Через 30 мин. измеряли оптическую плотность при
485 нм.

Анализ XTT показал значительное снижение жизнеспособности *C. glabrata* уже через 24 ч после инкубации (Фиг. 6A). Эффект был менее выраженным в случае *C. albicans*, однако отчетливо заметным через 48 ч (Фиг. 6B).

Помимо этого, зрелую биопленку (выращенную в течение 48 ч в YNB, 0,2% глюкозы, 100 мМ пролина) С. albicans и С. glabrata инкубировали с GDA различных концентраций (0,05 – 0,5 г/мл) при 37 °C. Для этой цели биопленочную среду (YNB, 0,2% глюкозы, 100 мМ пролина) удаляли и добавляли GDA, который растворяли в концентрации 0,05, 0,1, 0,2 и 0,5 г/мл. После инкубации с GDA в течение 5 ч или 73 ч 5 мкл клеток высевали при последовательном разведении (от 1:10 до 1:1000) на агаровой среде YPD для оценки выживаемости клеток. Высеянные клетки инкубировали в течение 24 ч при 37°С и визуально анализировали. Клетки из зрелой биопленки, обработанные водой, использовали в качестве контроля. Было обнаружено, что GDA приводит к снижению жизнеспособности клеток С. albicans и С. glabrata, в частности, в высоких концентрациях. В концентрациях 0,2 и 0,5 г/мл через 5 ч инкубации жизнеспособность клеток снижалась в приблизительно 1000 раз как в случае С. albicans, так и в случае С. glabrata. Через 73 ч инкубации с 0,5 г/мл GDA жизнеспособность клеток С. albicans снижалась в приблизительно 1000 раз (данные не показаны). С. glabrata оказалась более чувствительной к GDA (Фиг. 7).

Пример 9: Исследование микрофлюидики образования биопленки

Для контроля клеточной морфологии C. albicans также изучали образование биопленки с помощью микроскопии и микрофлюидики. После инокуляции дрожжевых клеток гифы начинали образовываться в течение первого часа инкубации в биопленочной среде (YNB с добавлением 100 мМ пролина и 0,2% глюкозы, pH 7,0). На Фиг. 8А показаны необработанные клетки через 5 ч. Осадок глюконо- δ -лактона (2,5 г) добавляли к буферному раствору с pH 3,71 (0,5 M KH₂PO₄/ортофосфорной кислоты, 10 мл) при 37 °C. Образец извлекали через 1 ч и разводили в 50 раз биопленочной средой и добавляли к C. albicans. Через 5 ч наиболее обработанные клетки были планктонными (Фиг. 8В).

10

5

Пример 10: Жизнеспособность различных видов Candida в присутствии глюконо-δлактона

15 с по глю чувс чувс высс

Другие исследуемые Candida sp. также были чувствительными (т.е., в соответствии с показателем жизнеспособности клеток с использованием анализа ХТТ, ср. Пример 8) к глюконо-δ-лактону (GDA). В то же время, они демонстрировали различные уровни чувствительности. Candida albicans SC5314 демонстрировала наиболее чувствительность, а силиконовый изолят Candida krusei A4-1 демонстрировал наиболее высокую чувствительность. Токсичность GDA опосредована в результате разрушения клеточной стенки, поскольку клетки, подверженные воздействию характеризовались наименьшей жизнеспособностью на среде с калькофлуором белым по сравнению со средой с добавлением осмотического стабилизатора (0,5 М сахарозы) и по сравнению с необработанными клетками на этих средах. В Табл. 3 представлены качественные эффекты, показанные с использованием GDA.

Таблица 8. Чувствительность различных видов Candida к GDA

Штамм	Чувствительность к GDA, через 24 ч
	воздействия, планшеты
C. albicans SC5314	+
C. glabrata CBS138	+++++
C. tropicalis, силиконовый изолят	++++++
U3-3	++
С. krusei, силиконовый изолят U3-5	+++
C. tropicalis, силиконовый изолят	++++++
A6-1	++
С. krusei, силиконовый изолят U2-	+++++++
12	
С. krusei, силиконовый изолят А5-2	
С. krusei, силиконовый изолят А4-1	

Таким образом, (i) GDA может приводить к разрушению зрелой биопленки, образованной *C. albicans* и *C. glabrata*, (ii) при воздействии GDA *C. albicans* превращается в дрожжевую форму, в то время как жизнеспособность *C. glabrata* снижается, (iii) указанный эффект является отчетливым даже в отношении других штаммов, т.е., *C. tropicalis* и *C. krusei*.

Пример 11: Соолигомеризация глюконовой кислоты (GA) с молочной кислотой (LA)

LA: GA (мольное соотношение 4:1)

5

10

15

20

DL-Молочную кислоту (563 мг, 6,26 ммоль) и D-глюконовую кислоту (50% в воде, 0,50 мл, 1,57 ммоль) смешивали в пробирке и нагревали до 130 °C. Через 4 ч температуру повышали до 140 °C. В общей сложности через 27 ч реакционную смесь доводили до комнатной температуры. Реакционная смесь затвердевала при охлаждении.

LA: GA (мольное соотношение 8:1)

DL-Молочную кислоту (569 мг, 6,32 ммоль) и D-глюконовую кислоту (50% в воде, 0,25 мл, 0,78 ммоль) смешивали в пробирке и нагревали до 130 °C. Через 4 ч температуру повышали до 140 °C. В общей сложности через 27 ч реакционную смесь доводили до комнатной температуры. Реакционная смесь затвердевала при охлаждении.

LA: GA (мольное соотношение 16:1)

DL-Молочную кислоту (565 мг, 6,28 ммоль) и D-глюконовую кислоту (50% в воде, 0,35 мл, 0,39 ммоль) смешивали в пробирке и нагревали до 130 °C. Через 4 ч температуру повышали до 140 °C. В общей сложности через 27 ч реакционную смесь доводили до комнатной температуры. Реакционная смесь затвердевала при охлаждении.

5

10

15

LA: GA (мольное соотношение 10:1, прямое смешивание)

DL-Молочную кислоту (1 г, 11 ммоль) и D-глюконовую кислоту (50% в воде, 0,35 мл, 0,78 ммоль) смешивали в пробирке и нагревали до 130 °C под вакуумом. В общей сложности через 22 ч реакционную смесь доводили до комнатной температуры. Реакционная смесь становилась почти полностью твердой при охлаждении.

LA: GA (мольное соотношение 10:1, предварительное нагревание в течение 5 ч)

DL-Молочную кислоту (1 г, 11 ммоль) предварительно нагревали при 130 °С под вакуумом. Через 5 ч добавляли D-глюконовую кислоту (50% в воде, 0,35 мл, 1,1 ммоль). Еще через 16 ч под вакуумом при 130 °С реакционную смесь доводили до комнатной температуры. Реакционная смесь затвердевала при охлаждении.

1 macc. % CA B GA

20

D-глюконовую кислоту (50% в воде, 4 г) и моногидрат лимонной кислоты (20 мг, 1 масс. %) смешивали в пробирке и нагревали до 120 °C. В общей сложности через 15 ч реакционную смесь доводили до комнатной температуры. Реакционная смесь не затвердевала при охлаждении.

25

5 масс. % СА в GA

D-глюконовую кислоту (50% в воде, 4 г) и моногидрат лимонной кислоты (105 мг, 5 масс. %) смешивали в пробирке и нагревали до 120 °C. В общей сложности через 15 ч реакционную смесь доводили до комнатной температуры. Реакционная смесь не затвердевала при охлаждении.

30

35

10 масс. % CA в GA

D-глюконовую кислоту (50% в воде, 4 г) и моногидрат лимонной кислоты (222 мг, 10 масс. %) смешивали в пробирке и нагревали до 120 °C. В общей сложности через 15 ч

реакционную смесь доводили до комнатной температуры. Реакционная смесь не затвердевала при охлаждении.

На основании данных результатов было показано, что глюконовая кислота может быть олигомеризована с молочной кислотой с образованием твердого вещества, в отличие от чистой глюконовой кислоты или молочной кислоты, обе из которых представляют собой жидкости.

Пример 12: Влияние глюконо-δ-лактона и сахарных кислот на E. coli

Условия роста

5

10

15

20

25

30

35

Бактериальный штамм *Escherichia coli* K12 использовали для исследования биопленки. Указанный штамм поддерживали на среде LB при 37 °C. Биопленку изучали в синтетической среде M9 (\times 1 M9 минимальных солей (Sigma M6030), 2 мМ MgSO₄, 0,1 мМ CaCl₂ и 0,2% глюкозы), которая содержала фосфатный буфер, лимонную кислоту, молочную кислоту, глюконовую кислоту или глюконо- δ -лактон, с получением сред с различными значениями рН (2,6-6,6).

Биопленка

Культуру $E.~coli~K12~(OD_{600}\sim5,0)$, полученную в течение ночи, промывали стерильной водой и инокулировали до конечной концентрации 0,2 OD/мл среды M9 с различным значением pH различных соединений. Образование биопленки изучали в 96-луночных плоскодонных полистиреновых микротитровальных планшетах (Sigma Aldrich, Corning® Costar®, планшеты для культивирования, CLS3596-50EA). Биопленку окрашивали кристаллическим фиолетовым.

Во время эксперимента с биопленкой (24-48 часов) бактериальный штамм характеризовался повышением своей биомассы (2-3-кратным) только в среде М9 с добавлением фосфатного буфера при рН 6,1 и рН 6,6 (Фиг. 9). Биомасса была более низкой на других средах и наблюдали снижение бактериальной биомассы при понижении значения рН среды. Кислоты (лимонная кислота, молочная кислота, глюконовая кислота) и глюконо-δ-лактон оказывали ингибирующий эффект на рост. Кроме ингибирования роста, снижение рН среды приводило к снижению образования биопленки. Наиболее низкое содержание биопленки наблюдали в среде с добавлением глюконовой кислоты.

Второй наиболее эффективной в ингибировании биопленки была молочная кислота, за которой следовал глюконо- δ -лактон. По сравнению с фосфатной средой, биопленка на среде с глюконовой кислотой была в 38 раз меньше при значении рН 2,6 и в 15 раз меньше при значении рН 3,0. При значении рН 6,6 глюконовая кислота и молочная кислота приводили к снижению биопленки в \sim 2 раза. Глюконо- δ -лактон при значении рН 2,6 приводил к снижению образования биопленки в 14,2 раз через 24 ч и в 30 раз через 48 ч соответственно.

Снижение значения рН среды оказывало отчетливый эффект на образование биопленки *E. coli*, что, вероятно, ассоциировано с бактерицидным эффектом (более низкое образование биопленки сопровождалось более низкой биомассой).

Пример 13: Исследование MIC глюконо-б-лактона на Gardnerella vaginalis, Lactobacillus crsipatus u Lactobacillus iners

Штаммы

5

10

15

20

25

30

35

Gardnerella vaginalis CCUG 3717 Lactobacillus crispatus CCUG 44128 Lactobacillus iners CCUG 44025

Приготовление инокулятов

Gardnerella vaginalis, Lactobacillus iners и Lactobacillus crispatus получали из ССИG (Коллекция культур Университета Гетеборга). Планшеты для субкультур организовывали для G. vaginalis на основе планшетов с шоколадом-GL, а для Lactobacillus spp. на основе планшетов с агаром M.R.S. при 5% CO_2 , 36 °C. Инокуляты получали из планшетов для субкультур. Колонии инокулировали в пробирки для культивирования с 5 мл исследуемой среды и перемешивали на вортексе 2 мин. с использованием приблизительно 10 стеклянных гранул по 3 мм в диаметре. Колонии извлекали до тех пор, пока мутность раствора не составила OD_{475} 0,4-0,5. Бактериальные растворы проверяли с использованием световой микроскопии при \times 40 с фазовым контрастом с тем, чтобы убедиться, что клетки были диспергированы. Каждую бактериальную суспензию разбавляли в своей исследуемой среде, 1:100, до составления 1-3 \times 106 KOE/мл. Растворы микроорганизмов хранили при 20 °C во время приготовления инокулятов.

Приготовление микроразведений и исследование МІС

Раствор исследуемого вещества получали в асептических условиях в концентрации $1\,\mathrm{r/m}$ л в стерильной $\mathrm{H_2O}$. Первый ряд лунок заполняли $100\,\mathrm{mk}$ л вещества и затем выполняли 2-кратные разведения вертикально за $8\,\mathrm{marob}$. Контроли включали: i) контроли роста для каждого штамма (+ctrl) = соответствующий микроорганизм в исследуемой среде без антимикробного средства (AM), ii) отсутствие контроля роста (-ctrl) = исследуемая среда и вещество в максимальной исследуемой концентрации, это необходимо для того, чтобы убедиться, что вещество в отдельности не может приводить к изменению цвета исследуемых сред, iii) контроль гентамицином для каждого штамма.

10

5

Затем добавляли 100 мкл микроорганизмов и планшеты осторожно встряхивали при 500 об./мин. в течение 30 секунд перед инкубацией при 35 °C и 90% отн. вл. в инкубаторе CO₂, установленном при 5% CO₂. Через 48 и 72 часа инкубации измеряли OD и проводили визуальные оценки. Значение pH также измеряли для всех разведений, n = 1, pH = 6,8-7,1.

15

20

25

Анализы микроразведений для определения МІС проводили в трех повторах для оценки значений МІС в случае GDA в отношении G. vaginalis (CAMHB) и L. crispatus (IsoS-M.R.S.) через 48 часов инкубации при 5% CO_2 и L. iners, культивируемых в анаэробных условиях через 120 часов (Табл. 7).

Таблица 9. Минимальные ингибирующие концентрации (MIC) в случае GDA в отношении *G. vaginalis* (CAMHB), *L. crispatus* (IsoS-M.R.S.) и *L. iners* (CAMHB).

Штамм	Идентификация	МІС (г/мл)
	в соответствии с	
	CCUG	
G. vaginalis	CCUG 3717	0,001
L. crispatus	CCUG 44128	0,0078
L. iners	CCUG 44025	0,0078

Значение минимальной ингибирующей концентрации (MIC) GDA в отношении Gardnerella vaginalis было гораздо меньшим, чем значение MIC GDA в отношении Lactobacillus iners и Lactobacillus crispatus. Таким образом, GDA является более эффективным в отношении Gardnerella vaginalis, чем в отношении умеренных Lactobacillus iners и Lactobacillus crispatus.

Пример 14: Исследование MIC GDA в отношении Escherichia coli, Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Acetinobacter baumanii, Streptococcus pyogenes, Streptococcus agalactiae, бета-гемолитических стрептококков групп С и G и Porphyromonas gingivalis.

5

10

15

25

30

Штаммы

Аэробы:

Escherichia coli CCUG 3274/ATCC 10536

Staphylococcus epidermidis CCUG 23118

Staphylococcus aureus CCUG 15915/ATCC 29213

Pseudomonas aeruginosa (PAO1) CCUG 56489/ATCC 15692

Acetinobacter baumanii CCUG 57035

Аэробы со сложными питательными потребностями:

Streptococcus pyogenes CCUG 47803/ATCC 700294

Streptococcus agalactiae CCUG 29376

Бета-гемолитические стептококки группы С Streptococcus dysgalactiae ss equisimilis CCUG 4211

Бета-гемолитические стептококки группы G Streptococcus dysgalactiae ss equisimilis CCUG 7975

20 Анаэроб:

Porphyromonas gingivalis CCUG 25893 / ATCC 33277

Приготовление инокулятов

Все штаммы получали из микробиологических банков и организовывали планшеты для линий и субкультур. Аэробы культивировали на планшетах с TSA, аэробы со сложными питательными потребностями культивировали на планшетах с кровью лошади и анаэроб культивировали на планшетах с FAA. В течение всего исследования аэробы культивировали в аэробных условиях, микроорганизмы со сложными питательными потребностями при 5 % CO₂ и аэроб в жестких анаэробных условиях при 37 °C. Во время исследования петли для посевов с колониями, отобранными из планшетов с агаром после 18-24 ч культивирования в случае аэробов и аэробов со сложными питательными потребностями, суспендировали в 5 мл физиологического раствора в 10 мл пробирках, содержащих 10 стеклянных гранул по 3 мм в диаметре.

Анаэробы суспендировали в Concept 400, а разбавителем выступал бульон Brucella с добавлением гемина (5 мкг/мл), витамина К1 (1 мкг/мл) и лизированной крови лошади (5%). Затем клеточные суспензии тщательно перемешивали на вортексе в течение 1 минуты с получением мутной суспензии. Каждую суспензию аэробов и аэробов со сложными питательными потребностями доводили до OD, равной 0,28 при 475 нм с использованием спектрофотометра, что коррелировало примерно с 1-3 × 10⁸ КОЕ/мл в случае большинства видов. В случае анаэроба измерение OD оказалось сложным в связи с применением крови в среде для культивирования. В связи с этим его суспендировали до стандарта МакФарланда, равного 0,5, а плотность клеток инокулята проверяли с помощью определения количества микроорганизмов чашечным методом. Аэробы и аэробы со сложными питательными потребностями дополнительно разводили в физиологическом растворе в 10 раз таким образом, чтобы концентрация инокулята равнялась $1,5-3,0 \times 10^7$ КОЕ/мл. Анаэроб не разводили, а использовали непосредственно. Суспензии различных аэробов и аэробов со сложными питательными потребностями переносили в соответствующие лунки 96-луночного планшета. A. baumannii, E. coli и P. aeruginosa помещали в один ряд, Staphylococci spp. помещали во второй ряд, а аэробы со сложными питательными потребностями помещали в третий ряд планшета. Анаэроб переносили из резервуара многоканальной пипетки объемом 25 мл.

Приготовление микроразведений и исследование МІС

5

10

15

20

25

Приготовление микроразведений и исследования MIC осуществляли, как в Примере 13.

Анализы микроразведений для определения MIC использовали в трех повторах для оценки значений MIC в случае глюконо-δ-лактона (GDA) (Табл. 10).

Таблица 10. Минимальные ингибирующие концентрации (MIC) GDA в отношении Escherichia coli, Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Acetinobacter baumanii, Streptococcus pyogenes, Streptococcus agalactiae, бета-гемолитических стрептококков групп С и G и Porphyromonas gingivalis.

Штамм	Идентификация	МІС (г/мл)
	в соответствии с	
	CCUG	
A. baumanni	CCUG 57035	0,0031
E. coli	CCUG 3274	0,0063
P. aeruginosa	CCUG 56489	0,0031

S. aureus	CCUG 15915	0,0063
S. epidermis	CCUG 23118	0,0031
S. agalactiae	CCUG 29376	0,0031
Бета-	CCUG 4211	0,0016
гемолитические		
стрептококки		
группы С		
Бета-	CCUG7975	0,0031
гемолитические		
стрептококки		
группы G		
S. pyogenes	CCUG 47803	0,0031
P. gingivalis	CCUG 25893	0,0031

Значение минимальной ингибирующей концентрации (MIC) GDA в отношении Escherichia coli, Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Acetinobacter baumanii, Streptococcus pyogenes, Streptococcus agalactiae, бета-гемолитических стрептококков групп С и G и Porphyromonas gingivalis, как правило, ниже, чем значение MIC GDA в отношении Lactobacillus iners и Lactobacillus crispatus (Пример 13). Таким образом, GDA является более эффективным в отношении указанных патогенов, чем в отношении умеренных Lactobacillus iners и Lactobacillus crispatus.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение Формулы I,

$$R'$$
 R'
 R'
 R'
 R'
 R'

или его лактон, где

R выбирают из группы, состоящей из -H, -алкила, -C(O)алкила и фенила; R' независимо выбирают из группы, состоящей из -OR, -H и галогена; и п представляет собой целое число, составляющее 1, 2 или 3,

для применения в лечении и/или предупреждении инфекции, вызываемой микроорганизмами, при условии, что если инфекция, вызываемая микроорганизмами, представляет собой грибковую инфекцию, то соединение Формулы I, не представляет собой соединение Формулы (XIV)

15

5

10

2. Соединение для применения по п. 1, где инфекция, вызываемая микроорганизмами, представляет собой инфекцию, выбранную из группы, состоящей из бактериальной инфекции, смешанной грибковой и бактериальной инфекции, грибковой инфекции и вирусной инфекции, или их комбинации.

25

20

3. Соединение для применения по любому из предыдущих пунктов, где инфекция, вызываемая микроорганизмами, представляет собой инфекцию, выбранную из группы, состоящей из бактериальной инфекции, смешанной грибковой и бактериальной инфекции и вирусной инфекции, или их комбинации.

4. Соединение для применения по любому из предыдущих пунктов, где инфекция, вызываемая микроорганизмами, представляет собой бактериальную инфекцию.

- 5. Соединение для применения по любому из предыдущих пунктов, где инфекция, вызываемая микроорганизмами, представляет собой урогенитальную инфекцию.
- 6. Соединение для применения по любому из предыдущих пунктов, где инфекция, вызываемая микроорганизмами, представляет собой вагинальную инфекцию.

5

10

15

20

25

30

- 7. Соединение для применения по любому из предыдущих пунктов, где бактериальная инфекция представляет собой бактериальный вагиноз.
- 8. Соединение для применения по любому из предыдущих пунктов, где инфекция представляет собой дерматит и/или экзему.
- 9. Соединение для применения по п. 8, где дерматит и/или экзема представляет собой себорейный дерматит.
- 10. Соединение для применения по любому из предыдущих пунктов, где инфекция представляет собой вторичную инфекцию дерматита или экземы.
- 11. Соединение для применения по любому из предыдущих пунктов, где инфекция представляет собой акне и/или акнеформные состояния.
 - 12. Соединение для применения по п. 11, где акне или акнеформные состояния представляют собой розацеа, периоральный дерматит или периорбитальный дерматит.
 - 13. Соединение для применения по любому из предыдущих пунктов, где инфекция представляет собой фурункулез, карбанкулез или фолликулез.
 - 14. Соединение для применения по любому из предыдущих пунктов, где инфекция представляет собой импетиго или рожистое воспаление.
 - 15. Соединение для применения по любому из предыдущих пунктов, где инфекция представляет собой хейлит.
 - 16. Соединение для применения по п. 15, где хейлит представляет собой ангулярный хейлит.
 - 17. Соединение для применения по любому из предыдущих пунктов, где бактериальная инфекция представляет собой периодонтит.

18. Соединение для применения по любому из предыдущих пунктов, где инфекция является вторичной по отношению к колонизации стрептококков группы А или В и полирезистентных бактерий.

5

19. Соединение для применения по п. 18, где колонизация является оральной, назальной или аногенитальной.

10

20. Соединение для применения по любому из предыдущих пунктов, где инфекция представляет собой перианальный стрептококковый дерматит.

15

22.

21. Соединение для применения по любому из предыдущих пунктов, где инфекция представляет собой интертригинозный дерматит или паронихию.

Соединение для применения по любому из предыдущих пунктов, где

20

бактериальную инфекцию выбирают из группы, состоящей из инфекции, вызываемой Gardnerella vaginalis, Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, Treponema pallidum (syphilis), Atopobium vaginae, Prevotella spp, Mobiluncus spp, Peptostreptococcus spp, Poryphyromonas spp, Mycoplasma hominis, Bacteroides spp, Ureaplasma urealyticum, Streptococcus Enterobacteriaceae. Enterococci, Staphylococcus spp, spp, Propionibacterium, Escherichia coli, Klebsiella, Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Acetinobacter baumanii, Streptococcus pyogenes, Streptococcus agalactiae, бета-гемолитическими стрептококками группы С и G и/или Porphyromonas gingivalis.

25

23. Соединение для применения по любому из предыдущих пунктов, где инфекция представляет собой инфекцию, вызываемую *Saccharomyces cerevisiae*.

30

24. Соединение для применения по любому из предыдущих пунктов, где грибковая инфекция представляет микоз.

35

25. Соединение для применения по любому из предыдущих пунктов, где микоз выбирают из группы, состоящей из дерматофитоза, кандидоза, кокцидиоидомикоза, гистоплазмоза, бластомикоза, паракокцидиоидомикоза, споротрихоза, хромомикоза и феомикозного абсцесса, аспергиллеза, криптококкоза, зигомикоза и мицетомы.

26. Соединение для применения по любому из предыдущих пунктов, где микоз представляет собой кандидоз.

27. Соединение для применения по любому из предыдущих пунктов, где кандидоз выбирают из группы, состоящей из кандидоза вульвы и влагалища; кандидоза кожи и ногтей; кандидоза урогенитальных областей; кандидоза желудочно-кишечных областей; кандидозного стоматита; кандидоза молочной железы и сосков; легочного кандидоза; кандидозного менингита; кандидозного эндокардита; и кандидозного сепсиса.

10

5

28. Соединение для применения по любому из предыдущих пунктов, где микоз представляет собой дерматофитоз.

15

29. Соединение для применения по любому из предыдущих пунктов, где дерматофитоз выбирают из группы, состоящей из из дерматофитного онихомикоза; онихомикоза пальца стопы; онихомикоза паховой области; асбестовидного лишая; дерматофитии стоп; дерматофитоза ладоней и кистей рук; дерматофитоза волос лица и головы, дерматофитоза кожи головы; дерматофитии туловища; черепицеобразного микоза; и пахового дерматомикоза.

20

30. Соединение для применения по любому из предыдущих пунктов, где микоз представляет собой разноцветный лишай.

25

31. Соединение для применения по любому из предыдущих пунктов, где грибковую инфекцию выбирают из группы, состоящей из инфекции, вызываемой Candida albicans, Candida krusei, Candida glabrata, Candida tropicalis, Trichophyton verrucosum, Trichophyton rubrum, Trichophyton violaceum, Trichophyton tonsurans, Microsporum canis, Malassezia и Aspergillus.

30

32. Соединение для применения по любому из предыдущих пунктов, где инфекция представляет инфекцию у млекопитающего.

- 33. Соединение для применения по любому из предыдущих пунктов, где млекопитающее представляет собой человека.
- 34. Соединение для применения по любому из предыдущих пунктов, где человек представляет собой женщину.

- 35. Соединение для применения по любому из предыдущих пунктов, где женщина является беременной.
- 36. Соединение для применения по любому из предыдущих пунктов, где инфекция представляет собой инфекцию лица, кожи головы, туловища и/или паховой области.

5

10

15

20

25

30

- 37. Соединение для применения по любому из предыдущих пунктов, где инфекция представляет инфекцию инфицированных кожных ран.
- 38. Соединение для применения по любому из предыдущих пунктов, где инфекция представляет инфекцию стопы.
- 39. Соединение для применения по любому из предыдущих пунктов, где инфекция стопы является вторичной по отношению к вросшим ногтям пальцев стопы или мозолям стоп.
- 40. Соединение для применения по п. 39, где инфекция ассоциирована с ранами диабетической стопы.
- 41. Соединение для применения по любому из предыдущих пунктов, где инфекция представляет собой вторичную инфекцию, возникающую после укуса животного.
- 42. Соединение для применения по любому из предыдущих пунктов, где инфекция представляет собой вторичную инфекцию, возникающую после укусов насекомых, укусов комаров, укусов, укусов клещей, мигрирующей эритемы или доброкачественного кожного лимфаденоза.
- 43. Соединение для применения по любому из предыдущих пунктов, где инфекция представляет собой вторичную инфекцию простого герпеса.
- 44. Соединение для применения по п. 43, где вторичная инфекция простого герпеса является оральной или генитальной.
- 45. Соединение для применения по любому из предыдущих пунктов, где инфекция представляет собой вторичную инфекцию герпес-зостер или варицелла-зостер.
 - 46. Соединение для применения по любому из предыдущих пунктов, где инфекция представляет собой вторичную инфекцию повреждения кожи.

- 47. Соединения для применения по п. 46, где повреждение кожи представляет собой ожоги или порезы.
- 48. Соединение для применения по любому из предыдущих пунктов, где инфекция представляет собой блефарит.

5

10

15

20

25

30

- 49. Соединение для применения по любому из предыдущих пунктов, где инфекция представляет собой конъюнктивит.
- 50. Соединение для применения по любому из предыдущих пунктов, где инфекция представляет собой вагинит или цервицит.
- 51. Соединение для применения по любому из предыдущих пунктов, где инфекция представляет собой трихомониаз.
- 52. Соединение для применения по любому из предыдущих пунктов, где инфекция представляет собой инфекцию, вызываемую *Trichomonas vaginalis*.
- 53. Соединение для применения по любому из предыдущих пунктов, где инфекция, вызываемая микроорганизмами, представляет собой вирусную инфекцию.
 - 54. Соединение для применения по любому из предыдущих пунктов, где вирусная инфекция представляет собой ВИЧ.
 - 55. Соединение для применения по любому из предыдущих пунктов, где соединение Формулы I представляет собой его лактон.
 - 56. Соединение для применения по любому из предыдущих пунктов, где алкил представляет собой алифатическую цепь C_1 - C_{20} , при этом один или несколько атомов водорода необязательно замещены -OH, =O или фенилом, и при этом одна или несколько CH_2 -групп алифатической цепи необязательно замещены O, S или NH.
 - 57. Соединение для применения по любому из предыдущих пунктов, где по меньшей мере одна из R' представляет собой –OR.
 - 58. Соединение для применения в соответствии с любым из предыдущих пунктов, где по меньшей мере две, например, по меньшей мере три, например, по меньшей мере

четыре, например, по меньшей мере пять, например, по меньшей мере шесть R' представляют собой OR.

- 59. Соединение для применения по любому из предыдущих пунктов, где R' представляет собой –OR.
- 60. Соединение для применения по любому из предыдущих пунктов, где по меньшей мере одна из R' представляет собой –OR.
- 10 61. Соединение для применения по любому из предыдущих пунктов, где не более одной из R' представляет собой –H, например, не более двух из R' представляют собой –H.

5

15

62. Соединение для применения по любому из предыдущих пунктов, где соединение Формулы I выбирают из группы, состоящей из

63. Соединение для применения по любому из предыдущих пунктов, где соединение Формулы I выбирают из группы, состоящей из

64. Соединение для применения по любому из предыдущих пунктов, где алкил представляет собой алифатическую цепь C_1 - C_{20} , например, алифатическую цепь C_1 - C_{15} , алифатическую цепь C_1 - C_5 , например, алифатическую цепь C_5 - C_{20} , например, алифатическую цепь C_5 - C_{10} , например, алифатическую цепь C_5 - C_{10} , например, алифатическую цепь C_{10} - C_{10} , например, алифатическую цепь C_{10} - C_{10} .

5

10

15

- 65. Соединение для применения по любому из предыдущих пунктов, где алкил выбирают из группы, состоящей из метила, этила и пропила.
 - 66. Соединение для применения по любому из предыдущих пунктов, где –OR представляет собой ацетат или лактат.
 - 67. Соединение для применения по любому из предыдущих пунктов, где R представляет собой –H.
 - 68. Соединение для применения по любому из предыдущих пунктов, где п составляет 2.
 - 69. Соединение для применения по любому из предыдущих пунктов, где соединение Формулы I представляет собой

70. Соединение для применения по любому из предыдущих пунктов, где соединение Формулы I представляет собой соединение Формулы XV,

71. Соединение для применения по любому из предыдущих пунктов, где соединение Формулы I выбирают из группы, состоящей из

72. Соединение для применения по любому из предыдущих пунктов, где соединение Формулы I выбирают из группы, состоящей из

73. Соединение для применения по любому из предыдущих пунктов, где соединение Формулы I представляет собой глюконо-δ-лактон (Формула XIX),

5

10

74. Соединение для применения по любому из предыдущих пунктов, где соединение Формулы I выбирают из группы, состоящей из

75. Соединение для применения по любому из предыдущих пунктов, где соединение Формулы I выбирают из группы, состоящей из

5

15

- 76. Соединение для применения по любому из предыдущих пунктов, где соединение Формулы I олигомеризуют с образованием олигомера.
- 77. Соединение для применения по любому из предыдущих пунктов, где соединение Формулы I полимеризуют с образованием полимера.
 - 78. Соединение для применения по любому из предыдущих пунктов, где олигомер или полимер содержит одно соединение Формулы I.
 - 79. Соединение для применения по любому из предыдущих пунктов, где олигомер или полимер представляет собой смешанный олигомер/полимер.
 - 80. Соединение для применения по любому из предыдущих пунктов, где олигомер или полимер дополнительно содержит молочную кислоту.
 - 81. Соединение для применения по любому из предыдущих пунктов, где олигомер содержит по меньшей мере два различных соединения Формулы I.
- 25 82. Соединение для применения по любому из предыдущих пунктов, где два соединения Формулы I связывают с образованием димера.

- 83. Соединение для применения по любому из предыдущих пунктов, где димер содержит два соединения Формулы XIV.
- 84. Соединение для применения по любому из предыдущих пунктов, где димер содержит два различных соединения Формулы I.
- 85. Соединение для применения по любому из предыдущих пунктов, где соединение не представляет собой глюконо-δ-лактон (Формула XIX),

10

15

5

86. Соединение для применения по любому из предыдущих пунктов, при условии, что если соединение Формулы I представляет собой соединение Формулы XIX, то инфекция, вызываемая микроорганизмами, не представляет собой грибковую инфекцию.

20

87. Соединение для применения по любому из предыдущих пунктов, при условии, что если соединение Формулы I представляет собой соединение Формулы XIX, то инфекция, вызываемая микроорганизмами, не представляет собой урогенитальную грибковую инфекцию.

25

88. Соединение для применения по любому из предыдущих пунктов, при условии, что если соединение Формулы I представляет собой соединение Формулы XIX, то инфекция, вызываемая микроорганизмами, не представляет собой вульвовагинальный кандидоз.

30

89. Соединение для применения по любому из предыдущих пунктов, при условии, что если инфекция, вызываемая микроорганизмами, представляет собой урогенитальную грибковую инфекцию, то соединение Формулы I, не представляет собой соединение Формулы XIV,

90. Соединение для применения по любому из предыдущих пунктов, где соединение находится в фармацевтической композиции.

5

10

15

20

25

- 91. Соединение для применения по п. 90, где фармацевтическую композицию составляют в виде таблетки, таблетки, распадающейся в полости рта, пастилки, камеди, жевательной резинки, крема, лосьона, геля, эмульсии, раствора, пены, мази, спрея, суспензии, жидкости для полоскания рта, лака для ногтей, дермального пластыря или шампуня.
- 92. Соединение для применения по любому из пп. 90 91, где фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере 5 масс. %, например, по меньшей мере 10 масс. %, например, по меньшей мере, 15 масс. %, например, по меньшей мере, 20 масс. %, например, по меньшей мере, 25 масс. %, например, по меньшей мере 30 масс. %, например, по меньшей мере 40 масс. %, например, по меньшей мере 50 масс. %, например, по меньшей мере 60 масс. % соединения Формулы (I).
- 93. Соединение для применения по любому из пп. 90 92, где фармацевтическая композиция для применения в соответствии с любым из предыдущих пунктов, где фармацевтическая композиция содержит не более 99 масс. %, например, не более 95 масс. %, например, не более 90 масс. %, например, не более 85 масс. %, например, не более 80 масс. %, например, не более 75 масс. % соединения Формулы (I).
- 94. Соединение для применения по любому из пп. 90 93, где фармацевтическая композиция содержит от 5 до 99 масс. %, например, от 10 до 95 масс. %, например, от 15 до 95 масс. %, например, от 20 до 90 масс. %, например, от 40 до 95 масс. %, например, от 40 до 95 масс. %, например, от 50 до 95 масс. % соединения Формулы (I).
- 95. Соединение для применения по любому из пп. 90 94, где фармацевтическая композиция содержит не более 10 масс. % воды, например, не более 5 масс. % воды.

- 96. Соединение по любому из пп. 90 95, где фармацевтическая композиция дополнительно содержит одно или несколько противогрибковых средств.
- 97. Соединение для применения по любому из пп. 90 96, где противогрибковое средство выбирают из группы, состоящей из миконазола, терконазола, изоконазола, фентиконазола, флуконазола, нистатина, кетоконазола, клотримазола, бутоконазола, эконазола, тиоконазола, итраконазола, 5-фторурацила и метронидазола.

5

10

15

20

25

30

- 98. Соединение для применения по любому из пп. 90 97, где фармацевтическая композиция дополнительно содержит одно или несколько антибактериальных средств.
- 99. Соединение для применения по любому из 90 98, где антибактериальное средство выбирают из группы, состоящей из клиндамицина, тетрациклина, амоксициллина, ампициллина, эритромицина, доксициклина, ломефлоксацина, норфлоксацина, афлоксама, ципрофлаксина, азитромицина и цефлотоксина.
- 100. Соединение для применения по любому из пп. 90- 99, где фармацевтическая композиция дополнительно содержит стероид.
- 101. Соединение для применения по любому из пп. 90 100, где фармацевтическая композиция дополнительно содержит кортизон.
 - 102. Соединение для применения по любому из пп. 90 101, где фармацевтическую композицию составляют в виде тампона, пессария, вагинального аэрозоля, вагинальной чаши, вагинального геля, вагинального вкладыша, вагинального пластыря, вагинального кольца, вагинальной губки, вагинального суппозитория, вагинального крема, вагинальной эмульсии, вагинальной пены, вагинального лосьона, вагинальной мази, вагинального порошка, вагинального шампуня, вагинального раствора, вагинального спрея, вагинальной суспензии, вагинальной таблетки, вагинальной палочки, вагинального диска, вагинального средства и любой их комбинации, или где композиция присутствует на средстве гигиены, таком как тампон, гигиеническая прокладка, урологическая прокладка или памперс, или ежедневная прокладка.
- 103. Соединение для применения по любому из пп. 90 102, где фармацевтическая композиция приспособлена для введения в течение по меньшей одного раза в день в течение по меньшей мере одной недели.

104. Соединение для применения по любому из пп. 90 - 103, где фармацевтическую композицию составляют с целью высвобождения соединения в соответствии с Формулой I в течение длительного периода времени, такого как в течение по меньшей мере 4 часов, такого как в течение по меньшей мере 6 часов, такого как по меньшей мере в течение 24 часов после введения.

5

10

15

20

25

30

35

105. Соединение для применения по любому из пп. 90 - 104, где фармацевтическая композиция приспособлена для введения по меньшей мере один раз в день, например, по меньшей мере два раза в день, например, по меньшей мере три раза в день.

106. Соединение для применения по любому из пп. 90 - 105, где фармацевтическая композиция приспособлена для введения не чаще чем один раз в два дня, например, не чаще чем один раз в три дня, например, не чаще чем один раз в неделю.

107. Соединение для применения по любому из пп. 90 - 106, где фармацевтическая композиция приспособлена для введения не более чем шесть дней.

108. Соединение для применения по любому из пп. 90 - 107, где фармацевтическая композиция приспособлена для введения в течение по меньшей мере одной недели, например, в течение по меньшей мере двух недель, например, в течение по меньшей мере трех недель, например, в течение по меньшей мере четырех недель.

109. Способ предупреждения и/или снижения образования биопленки, где способ включает введение соединения Формулы I или композиции, содержащей соединение Формулы I.

110. Способ по п. 109, где биопленка представляет собой биопленку в организме млекопитающего или на нем.

111. Способ по п. 109, где биопленка представляет собой биопленку имплантата или протеза.

112. Способ по п. 111, где имплантат или протез выбирают из группы, состоящей из катетера, периферического венозного катетера, центрального венозного катетера, сердечных клапанов, желудочковых вспомогательных устройств, коронарных стентов, нейрохирургических вентикулярных шунтов, имплантируемых нейрологических

устройств стимуляторов, артропротезов, для фиксации переломов, надувных имплантатов полового члена, имплантатов молочной железы, кохлеарных имплантатов, интраокулярных линз, дентальных имплантатов, имплантата для ларингэктомии, имплантата для трахеостомии, голосовых протезов, имплантат для подвижности челюсти, имплантата для тимпаностомии и зубных имплантатов.

- 113. Соединение Формулы I для применения в предупреждении преждевременных родов.
- 114. Соединение для применения по п. 113, где соединение вводят вагинально.

5

10

15

20

- 115. Соединение для применения по любому из пп. 113 114, где соединение составляют в виде тампона, пессария, вагинального аэрозоля, вагинальной чаши, вагинального геля, вагинального вкладыша, вагинального пластыря, вагинального кольца, вагинальной губки, вагинального суппозитория, вагинального крема, вагинальной эмульсии, вагинальной пены, вагинального лосьона, вагинальной мази, вагинального порошка, вагинального шампуня, вагинального раствора, вагинального спрея, вагинальной суспензии, вагинальной таблетки, вагинальной палочки, вагинального диска, вагинального средства и любой их комбинации, или где соединение присутствует на средстве гигиены, таком как тампон, гигиеническая прокладка, урологическая прокладка или памперс, или ежедневная прокладка.
- 116. Способ лечения одной или нескольких инфекций, вызываемых микроорганизмами, включающий совместное введение соединения Формулы I и антимикробного средства индивидууму, нуждающемуся в этом.
- 117. Способ по п. 116, где антимикробное средство представляет собой противогрибковое средство или антибактериальное средство.
- 30 118. Способ лечения одной или нескольких инфекций, вызываемых микроорганизмами, включающий совместное введение соединения Формулы I, как определено в любом из предыдущих пунктов, индивидууму, нуждающемуся в этом.
- 35 Применение соединения Формулы I, как определено в любом из предыдущих пунктов, для изготовления лекарственного препарата для лечения и/или предупреждения инфекции, вызываемой микроорганизмами.

120. Применение соединения Формулы I, как определено в любом из предыдущих пунктов, для изготовления лекарственного препарата для предупреждения и/или снижения образования биопленки.

ИЗМЕНЕННАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение Формулы ХХ,

или его лактон, такой как соединение Формулы XIX или XXI,

для применения в лечении и/или предупреждении бактериальной инфекции, выбранной из группы, состоящей из инфекции, вызываемой Gardnerella vaginalis, Porphyromonas gingivalis, Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Acetinobacter baumanii, Streptococcus pyogenes, бета-гемолитическими стрептококками группы С, бета-гемолитическими стрептококками группы G и/или Streptococcus agalactiae.

15

10

5

2. Соединение для применения по п. 1, где соединение относится к Формуле XX или Формуле XIX.

__

3. Соединение для применения по любому из предыдущих пунктов, где инфекция, вызываемая микроорганизмами, представляет собой урогенитальную инфекцию.

20

4. Соединение для применения по любому из предыдущих пунктов, где инфекция, вызываемая микроорганизмами, представляет собой вагинальную инфекцию.

25

5. Соединение для применения по любому из предыдущих пунктов, где бактериальная инфекция представляет собой бактериальный вагиноз.

- 6. Соединение для применения по любому из предыдущих пунктов, где инфекция представляет собой дерматит и/или экзему.
- 5 7. Соединение для применения по п. 6, где дерматит и/или экзема представляет собой себорейный дерматит.

10

15

25

30

- 8. Соединение для применения по любому из предыдущих пунктов, где инфекция представляет собой вторичную инфекцию дерматита или экземы.
- 9. Соединение для применения по любому из предыдущих пунктов, где инфекция представляет собой акне и/или акнеформные состояния.
- 10. Соединение для применения по п. 9, где акне или акнеформные состояния представляют собой розацеа, периоральный дерматит или периорбитальный дерматит.
- 11. Соединение для применения по любому из предыдущих пунктов, где инфекция представляет собой фурункулез, карбанкулез или фолликулез.
- 20 12. Соединение для применения по любому из предыдущих пунктов, где инфекция представляет собой импетиго или рожистое воспаление.
 - 13. Соединение для применения по любому из предыдущих пунктов, где бактериальная инфекция представляет собой периодонтит.
 - 14. Соединение для применения по любому из предыдущих пунктов, где инфекция является вторичной по отношению к колонизации стрептококков группы А или В и полирезистентных бактерий.
 - 15. Соединение для применения по п. 14, где колонизация является оральной, назальной или аногенитальной
 - 16. Соединение для применения по любому из предыдущих пунктов, где инфекция представляет собой перианальный стрептококковый дерматит.
 - 17. Соединение для применения по любому из предыдущих пунктов, где инфекция представляет собой интертригинозный дерматит или паронихию.

- 18. Соединение для применения по любому из предыдущих пунктов, где инфекция представляет инфекцию у млекопитающего.
- 19. Соединение для применения по любому из предыдущих пунктов, где млекопитающее представляет собой человека.
- 20. Соединение для применения по любому из предыдущих пунктов, где человек представляет собой женщину.
- 21. Соединение для применения по любому из предыдущих пунктов, где женщина является беременной.

5

15

20

25

30

- 22. Соединение для применения по любому из предыдущих пунктов, где инфекция представляет собой инфекцию лица, кожи головы, туловища и/или паховой области.
- 23. Соединение для применения по любому из предыдущих пунктов, где инфекция представляет инфекцию инфицированных кожных ран.
- 24. Соединение для применения по любому из предыдущих пунктов, где инфекция представляет инфекцию стопы.
- 25. Соединение для применения по любому из предыдущих пунктов, где инфекция стопы является вторичной по отношению к вросшим ногтям пальцев стопы или мозолям стоп.
- 26. Соединение для применения по п. 25, где инфекция ассоциирована с ранами диабетической стопы.
- 27. Соединение для применения по любому из предыдущих пунктов, где инфекция представляет собой вторичную инфекцию, возникающую после укуса животного.
- 28. Соединение для применения по любому из предыдущих пунктов, где инфекция представляет собой вторичную инфекцию, возникающую после укусов насекомых, укусов комаров, укусов, укусов клещей, мигрирующей эритемы или доброкачественного кожного лимфаденоза.
- 29. Соединение для применения по любому из предыдущих пунктов, где инфекция представляет собой вторичную инфекцию простого герпеса.

- 30. Соединение для применения по п. 29, где вторичная инфекция простого герпеса является оральной или генитальной.
- 31. Соединение для применения по любому из предыдущих пунктов, где инфекция представляет собой вторичную инфекцию герпес-зостер или варицелла-зостер.
 - 32. Соединение для применения по любому из предыдущих пунктов, где инфекция представляет собой блефарит.
 - 33. Соединение для применения по любому из предыдущих пунктов, где инфекция представляет собой конъюнктивит.
 - 34. Соединение для применения по любому из предыдущих пунктов, где инфекция представляет собой вагинит или цервицит.
 - 35. Соединение для применения по любому из предыдущих пунктов, где соединение представляет собой глюконо-δ-лактон (Формула XIX)

36. Соединение Формулы ХХ,

5

10

15

20

или его лактон, такой как соединение Формулы XIX или XXI,

для применения в лечении бактериального вагиноза.

37. Соединение для применения по п. 36, где соединение представляет собой глюконоδ-лактон (Формула XIX),

10

5

38. Олигомер или полимер для применения в лечении и/или предупреждении бактериальной инфекции, выбранной из группы состоящей из инфекции, вызываемой Gardnerella vaginalis, Porphyromonas gingivalis, Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Acetinobacter baumanii, Streptococcus pyogenes, бета-гемолитическими стрептококками группы С, бета-гемолитическими стрептококками группы G- и/или Streptococcus agalactiae, где олигомер или полимер содержит одно или несколько соединений, выбранных из группы, состоящей из глюконовой кислоты, б-глюконолактона и у-глюконолактона.

20

15

39. Олигомер или полимер для применения по п. 38, где олигомер или полимер содержит одно или несколько соединений, выбранных из группы, состоящей из глюконовой кислоты и δ-глюконолактона.

25

40. Олигомер или полимер для применения по п. 37, где олигомер или полимер дополнительно содержит молочную кислоту.

41. Соединение для применения по любому из предыдущих пунктов, где соединение находится в фармацевтической композиции.

5

42. Соединение для применения по п. 41, где фармацевтическую композицию составляют в виде таблетки, таблетки, распадающейся в полости рта, пастилки, камеди, жевательной резинки, крема, лосьона, геля, эмульсии, раствора, пены, мази, спрея, суспензии, жидкости для полоскания рта, лака для ногтей, дермального пластыря или шампуня.

10

43. Соединение для применения по любому из пп. 41 - 42, где фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере 5 масс. %, например, по меньшей мере 10 масс. %, например, по меньшей мере, 15 масс. %, например, по меньшей мере, 20 масс. %, например, по меньшей мере, 25 масс. %, например, по меньшей мере 30 масс. %, например, по меньшей мере 40 масс. %, например, по меньшей мере 50 масс. %, например, по меньшей мере 60 масс. % соединения Формулы XX или его лактона.

15

20

44. Соединение для применения по любому из пп. 41 - 43, где фармацевтическая композиция для применения в соответствии с любым из предыдущих пунктов, где фармацевтическая композиция содержит не более 99 масс. %, например, не более 95 масс. %, например, не более 90 масс. %, например, не более 85 масс. %, например, не более 80 масс. %, например, не более 75 масс. % соединения Формулы XX или его лактона.

25

45. Соединение для применения по любому из пп. 41 - 44, где фармацевтическая композиция содержит от 5 до 99 масс. %, например, от 10 до 95 масс. %, например, от 15 до 95 масс. %, например, от 20 до 90 масс. %, например, от 40 до 95 масс. %, например, от 40 до 95 масс. %, например, от 50 до 95 масс. % соединения Формулы XX или его лактона.

30

46. Соединение для применения по любому из пп. 41 - 45, где фармацевтическая композиция содержит не более 10 масс. % воды, например, не более 5 масс. % воды.

35

47. Соединение для применения по любому из пп. 41 - 44, где фармацевтическую композицию составляют в виде тампона, пессария, вагинального аэрозоля, вагинальной чаши, вагинального геля, вагинального вкладыша, вагинального

пластыря, вагинального кольца, вагинальной губки, вагинального суппозитория, вагинального крема, вагинальной эмульсии, вагинальной пены, вагинального лосьона, вагинальной мази, вагинального порошка, вагинального шампуня, вагинального раствора, вагинального спрея, вагинальной суспензии, вагинальной таблетки, вагинальной палочки, вагинального диска, вагинального средства и любой их комбинации, или где композиция присутствует на средстве гигиены, таком как тампон, гигиеническая прокладка, урологическая прокладка или памперс, или ежедневная прокладка.

- 48. Соединение для применения по любому из пп. 41 47, где фармацевтическая композиция приспособлена для введения в течение по меньшей одного раза в день в течение по меньшей мере одной недели.
 - 49. Соединение для применения по любому из пп. 41 48, где фармацевтическую композицию составляют с целью высвобождения соединения в соответствии с Формулой I в течение длительного периода времени, такого как в течение по меньшей мере 4 часов, такого как в течение по меньшей мере 6 часов, такого как по меньшей мере в течение 24 часов после введения.
 - 50. Соединение для применения по любому из пп. 41 49, где фармацевтическая композиция приспособлена для введения по меньшей мере один раз в день, например, по меньшей мере два раза в день, например, по меньшей мере три раза в день.
 - 51. Соединение для применения по любому из пп. 41 50, где фармацевтическая композиция приспособлена для введения не чаще чем один раз в два дня, например, не чаще чем один раз в три дня, например, не чаще чем один раз в неделю.
 - 52. Соединение для применения по любому из пп. 41 51, где фармацевтическая композиция приспособлена для введения не более чем шесть дней.
 - 53. Соединение для применения по любому из пп. 41 52, где фармацевтическая композиция приспособлена для введения в течение по меньшей мере одной недели, например, в течение по меньшей мере двух недель, например, в течение по меньшей мере трех недель, например, в течение по меньшей мере четырех недель.
 - 54. Соединение Формулы XX или его лактон для применения в предупреждении преждевременных родов.

15

5

20

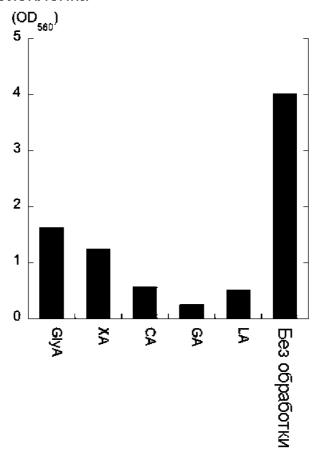
25

30

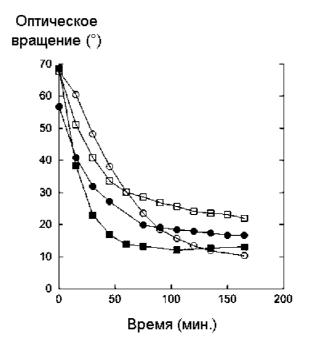
55. Соединение для применения по п. 54, где соединение вводят вагинально.

56. Соединение для применения по любому из пп. 54 - 55, где соединение составляют в виде тампона, пессария, вагинального аэрозоля, вагинальной чаши, вагинального геля, вагинального вкладыша, вагинального пластыря, вагинального кольца, вагинальной губки, вагинального суппозитория, вагинального крема, вагинальной эмульсии, вагинальной пены, вагинального лосьона, вагинальной мази, вагинального порошка, вагинального шампуня, вагинального раствора, вагинального спрея, вагинальной суспензии, вагинальной таблетки, вагинальной палочки, вагинального диска, вагинального средства и любой их комбинации, или где соединение присутствует на средстве гигиены, таком как тампон, гигиеническая прокладка, урологическая прокладка или памперс, или ежедневная прокладка.

Нормализованная биопленка

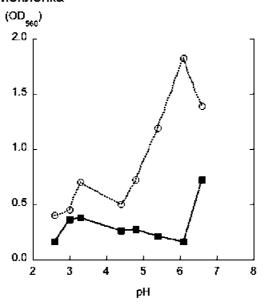


Фиг. 1



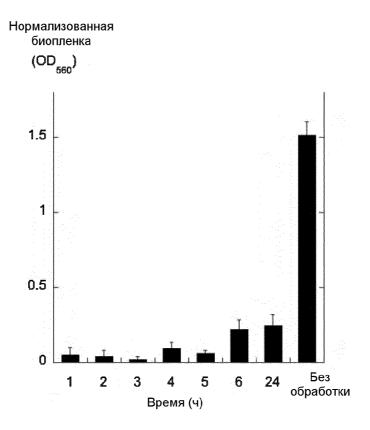
Фиг. 2

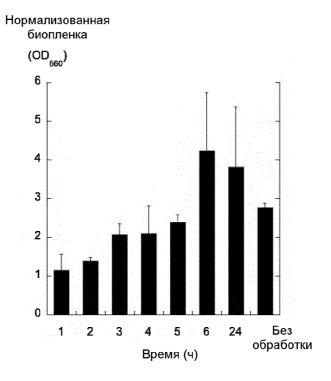
Нормализованная биопленка



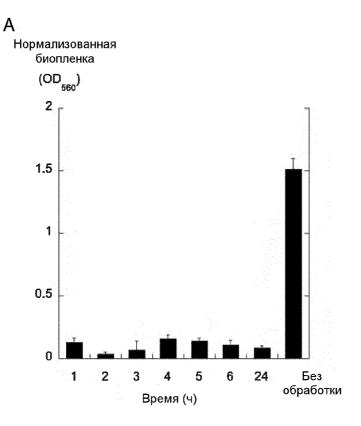
Фиг. 3

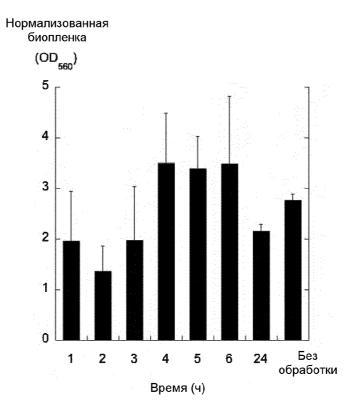
Α





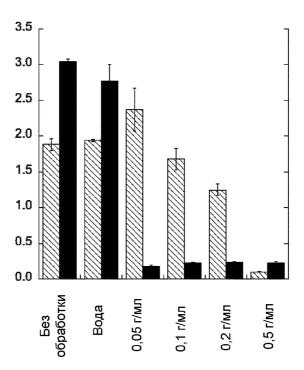
Фиг. 4

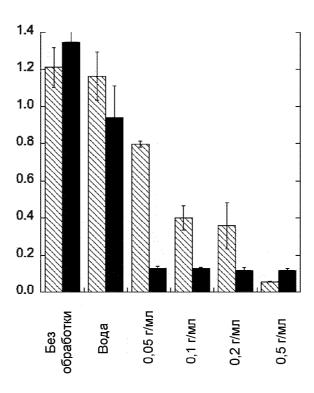




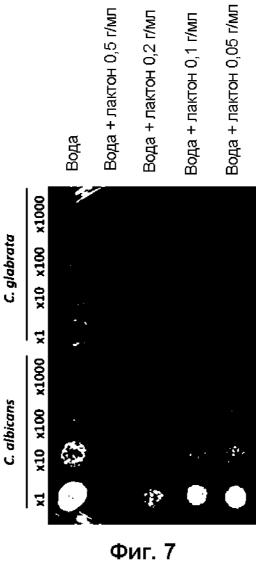
Фиг. 5

A

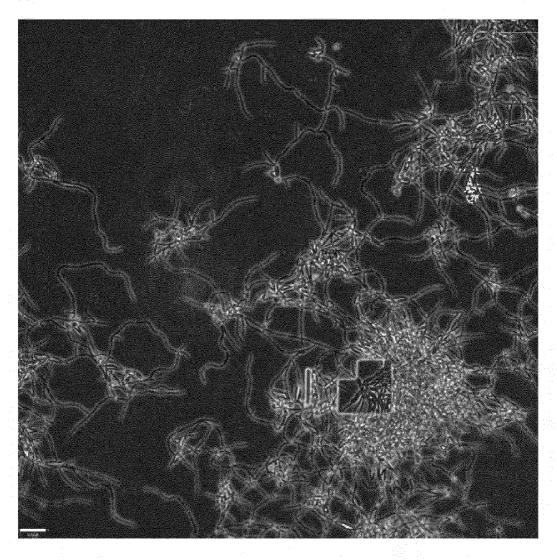




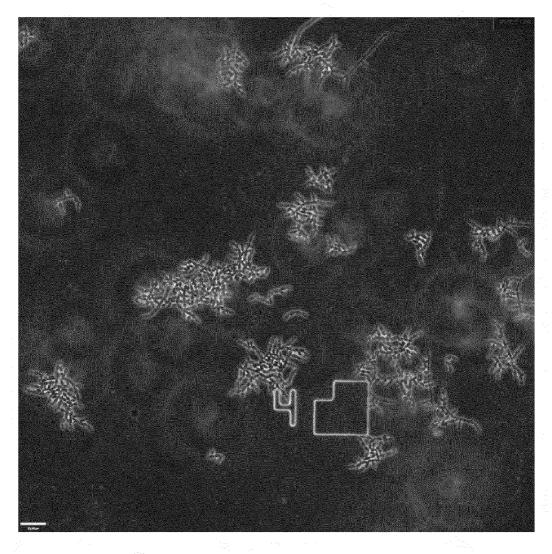
Фиг. 6



Α

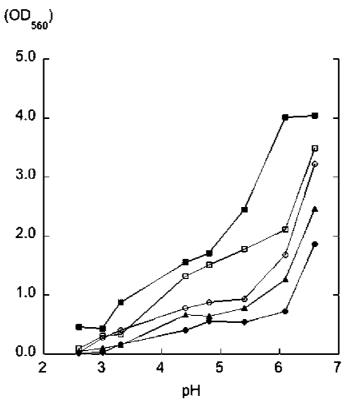


Фиг. 8



Фиг. 8 (продолжение)

Биопленка



Фиг. 9