(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202191461 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.10.08

(22) Дата подачи заявки
2019.11.22

(51) Int. Cl. ***A61K 8/37*** (2006.01)
A61K 31/69 (2006.01)
C07C 29/52 (2006.01)
C07C 63/06 (2006.01)

(54) КОМБИНИРОВАННЫЕ КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩИЕ ИНГИБИТОР β-ЛАКТАМАЗЫ, И ПУТИ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

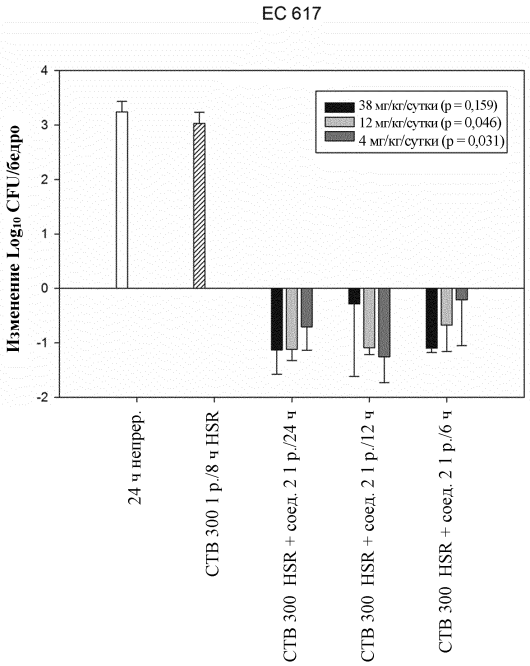
(31) **62/773,063; 62/777,643; 62/796,524; 62/828,354; 62/832,118**
(32) **2018.11.29; 2018.12.10; 2019.01.24; 2019.04.02; 2019.04.10**
(33) **US**
(86) **PCT/US2019/062798**
(87) **WO 2020/112542 2020.06.04**

(71) Заявитель:
ВЕНАТОРКС ФАРМАСЬЮТИКАЛС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Бёрнс Кристофер Дж., Дэйгл Дэнис, Хэмрик Джоди, Пивиар Дэниел К., Траут Роберт И. Ли, Ксерри Луиджи, Хенкель Тимоти, Майерс Каллен Л., Кондон Стивен М., Дрэйгер Энтони, Роузен Лоуренс (US)

(74) Представитель:
Строкова О.В., Гизатуллин Ш.Ф., Гизатуллина Е.М., Парамонова К.В., Джермакян Р.В., Христофоров А.А., Угрюмов В.М., Костюшенкова М.Ю. (RU)

(57) Изобретение относится к фармацевтическим композициям, включающим в себя борсодержащие соединения, и их применению в качестве ингибиторов ферментов β-лактамазы и в качестве антибактериальных средств в комбинации с β-лактамным антибиотиком.



202191461 A1

202191461 A1

КОМБИНИРОВАННЫЕ КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩИЕ ИНГИБИТОР БЕТА-ЛАКТАМАЗЫ, И ПУТИ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

Описание

Перекрестная ссылка

[0001] Согласно настоящей заявке испрашивается приоритет перед предварительной заявкой США № 62/773063, поданной 29 ноября 2018 г.; предварительной заявкой США № 62/777643, поданной 10 декабря 2018 г.; предварительной заявкой США № 62/796524, поданной 24 января 2019 г.; предварительной заявкой США № 62/828354, поданной 2 апреля 2019 г.; и предварительной заявкой США № 62/832118, поданной 10 апреля 2019 г.; каждая из которых включена в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме.

Положение касательно исследования, финансируемого из государственного бюджета

[0002] Настоящее изобретение было сделано при государственной поддержке согласно гранту № R01AI111539, гранту № R43AI109879, гранту R44AI109879 и контакту № HHSN272201600029C, присужденным Национальными институтами здоровья (NIH). Государство обладает определенными правами на настоящее изобретение.

Область техники, к которой относится настоящее изобретение

[0003] Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим борсодержащие соединения, и их применению в качестве ингибиторов бета-лактамазных ферментов и в качестве антибактериальных средств в сочетании с бета-лактамным антибиотиком.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

[0004] Антибиотики представляют собой наиболее эффективные лекарственные средства для лечения бактериально-инфекционных заболеваний в клинической практике. Они широко распространены на рынке благодаря хорошему антибактериальному эффекту с ограниченными побочными эффектами. Среди них широко используются бета-лактамные антибиотики (например, пенициллины, цефалоспорины и карбапенемы), поскольку они обладают сильным бактерицидным действием и низкой токсичностью.

[0005] Для противостояния эффективности различных бета-лактамов, бактерии

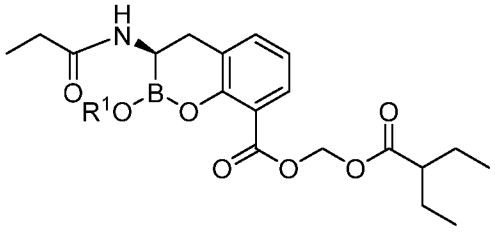
эволюционировали, чтобы продуцировать варианты ферментов, дезактивирующих бета-лактамы, называемые бета-лактамазами, и чтобы иметь способность делиться этим инструментом между видами и внутри видов. Эти бета-лактамазы классифицируются как таковые на основе «серина» или «металла» соответственно, в зависимости от присутствия основного серина или цинка в активном центре фермента. Быстрое распространение этого механизма резистентности бактерий может серьезно ограничить возможности лечения бета-лактамом в клинических условиях и в обществе.

[0006] Существует потребность в новых пероральных антибактериальных средствах для лечения резистентных грамотрицательных инфекций как среди населения, так и в клинических условиях.

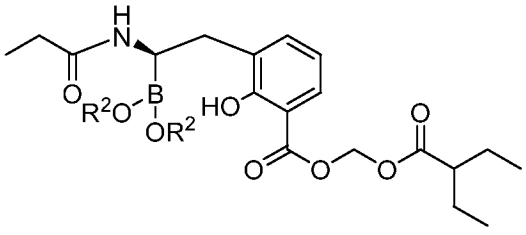
Сущность настоящего изобретения

[0007] В настоящем изобретении раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая:

(i) соединение формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват:



формула (I);



формула (II);

где:

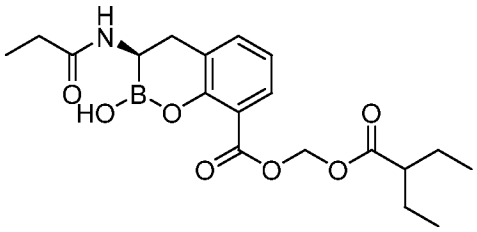
каждый R^1 и R^2 независимо представляет собой водород, C_1-C_6 алкил или -CO(C_1-C_6 алкил); каждый алкил необязательно замещен галогеном, -OH, -O(C_1-C_6 алкил), -NH_2, -NHC_1-C_6 алкилом, -N(C_1-C_6 алкил)$_2$, -COOH или -COO(C_1-C_6 алкил);

или два R^2 взяты вместе с образованием 4-8-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного оксо, галогеном, -OH, C_1-C_6 алкилом, -O(C_1-C_6 алкил), -NH_2, -NHC_1-C_6 алкилом, -N(C_1-C_6 алкил)$_2$, -COOH, -COO(C_1-C_6 алкил), -(C_1-C_6 алкилен)COOH или -(C_1-C_6 алкилен)COO(C_1-C_6 алкил); и

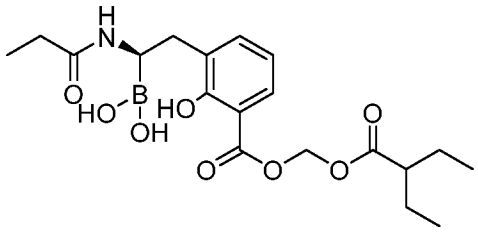
(ii) цефтибутен.

[0008] Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтической

композиции соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или фармацевтически приемлемая соль и сольват представляет собой:

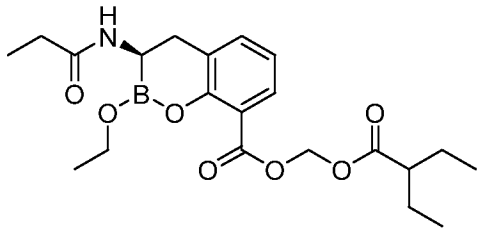


или



.

[0009] Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтической композиции соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или фармацевтически приемлемая соль и сольват представляет собой:



.

[0010] Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтической композиции фармацевтическая композиция составлена для перорального введения. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтической композиции фармацевтическая композиция составлена в виде эмульсии. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтической композиции фармацевтическая композиция составлена в виде микроэмульсии. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтической композиции фармацевтическая композиция составлена в виде самоэмульгирующейся системы лекарственной доставки (SEDDS). Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтической композиции фармацевтическая композиция дополнительно включает в себя гидрофильный солюбилизатор. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтической композиции гидрофильный солюбилизатор представляет собой гидрофильный полимер. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтической композиции гидрофильный полимер представляет собой полиэтиленгликоль. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтической композиции фармацевтическая композиция дополнительно включает в себя поверхностно-активное вещество. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтической композиции поверхностно-активное вещество представляет собой полиоксиэтиленстеарат. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтической композиции фармацевтическая композиция дополнительно включает в себя фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтической композиции фармацевтическая композиция дополнительно включает в

себя полиэтиленгликоль, каприловые/каприновые глицериды и токоферила полиэтиленгликольсукцинат. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтической композиции фармацевтическая композиция дополнительно включает в себя пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и токоферила полиэтиленгликольсукцинат. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтической композиции фармацевтическая композиция составлена в виде таблетки. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтической композиции фармацевтическая композиция составлена в виде капсулы. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтической композиции фармацевтическая композиция составлена в виде порошка для растворения. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтической композиции фармацевтическая композиция составлена в виде раствора.

[0011] Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтической композиции порошок для растворения растворен в жидком носителе с образованием пероральной суспензии.

[0012] Также в настоящем изобретении раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая:

(i) (R)-2-гидрокси-3-пропионамидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновую кислоту или (R)-3-(2-бороно-2-пропионамидоэтил)-2-гидроксибензойную кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват; и

(ii) цефтибутен.

[0013] Также в настоящем изобретении раскрыт способ лечения бактериальной инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ предусматривает стадию, на которой субъекту вводят:

(i) (R)-2-гидрокси-3-пропионамидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновую кислоту или (R)-3-(2-бороно-2-пропионамидоэтил)-2-гидроксибензойную кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват; и

(ii) цефтибутен.

[0014] Также в настоящем изобретении раскрыт способ лечения бактериальной инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ предусматривает стадию, на которой субъекту доставляют:

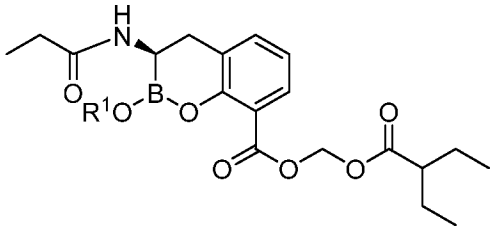
(i) (R)-2-гидрокси-3-пропионамидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновую кислоту или ((R)-3-(2-бороно-2-пропионамидоэтил)-2-гидроксибензойную кислоту; и

(ii) цефтибутен.

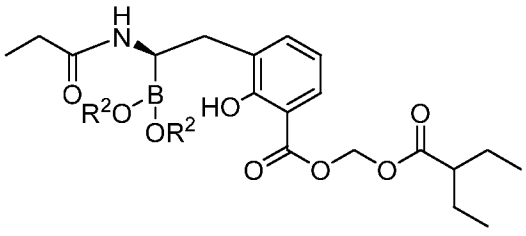
[0015] Согласно некоторым вариантам осуществления способа лечения бактериальной инфекции бактериальная инфекция вызвана карбапенем-резистентными энтеробактериями (CRE) или бета-лактамазой расширенного спектра (ESBL) с образованием грамотрицательных бактерий.

[0016] Согласно некоторым вариантам осуществления способа лечения бактериальной инфекции способ предусматривает стадии, на которых вводят субъекту при необходимости этого:

(i) соединение формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват:



формула (I);



формула (II);

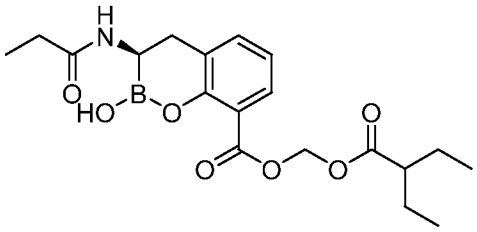
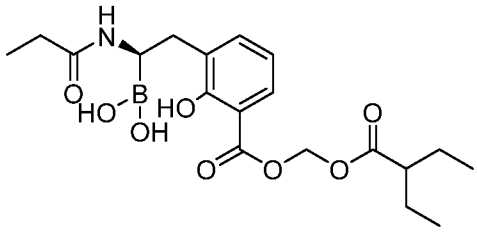
где:

каждый R^1 и R^2 независимо представляет собой водород, C_1-C_6 алкил или -CO(C_1-C_6 алкил); каждый алкил необязательно замещен галогеном, -OH, -O(C_1-C_6 алкил), -NH_2, -NHC_1-C_6 алкилом, -N(C_1-C_6 алкил)$_2$, -COOH или -COO(C_1-C_6 алкил);

или два R^2 взяты вместе с образованием 4-8-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного оксо, галогеном, -OH, C_1-C_6 алкилом, -O(C_1-C_6 алкил), -NH_2, -NHC_1-C_6 алкилом, -N(C_1-C_6 алкил)$_2$, -COOH, -COO(C_1-C_6 алкил), -(C_1-C_6 алкилен)COOH или -(C_1-C_6 алкилен)COO(C_1-C_6 алкил); и

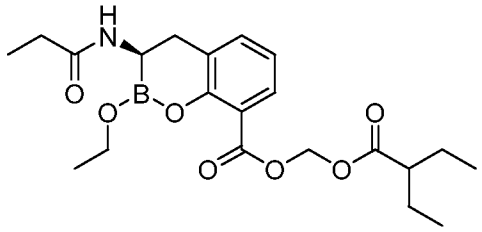
(ii) цефтибутен.

[0017] Согласно некоторым вариантам осуществления способа лечения бактериальной инфекции соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или фармацевтически приемлемая соль и сольват представляет собой:

или .

[0018] Согласно некоторым вариантам осуществления способа лечения бактериальной инфекции соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или фармацевтически приемлемая соль и сольват представляет собой:

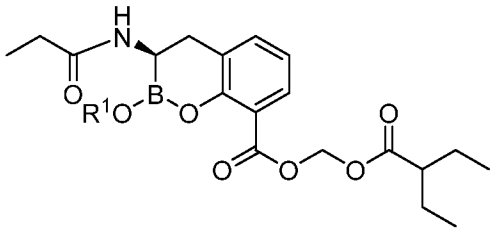


.

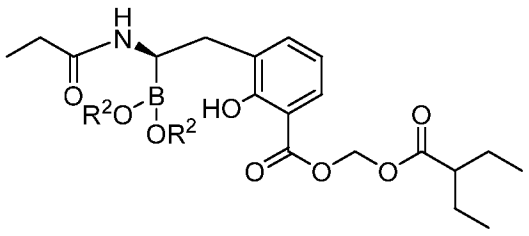
[0019] Согласно некоторым вариантам осуществления способа лечения бактериальной инфекции соединение формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемая соль, сольват или фармацевтически приемлемая соль и сольват и цефтибутен составлены для перорального введения. Согласно некоторым вариантам осуществления способа лечения бактериальной инфекции соединение формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват и цефтибутен вводят последовательно. Согласно некоторым вариантам осуществления способа лечения бактериальной инфекции соединение формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват и цефтибутен вводят одновременно.

[0020] Также в настоящем изобретении раскрыт способ лечения бактериальной инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ предусматривает стадию, на которой субъекту вводят:

(i) соединение формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват:



формула (I);



формула (II);

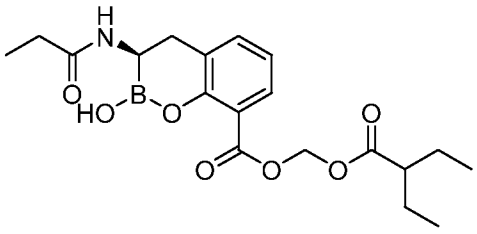
где:

каждый R^1 и R^2 независимо представляет собой водород, C_1-C_6 алкил или -CO(C_1-C_6 алкил); каждый алкил необязательно замещен галогеном, -OH, -O(C_1-C_6 алкил), -NH_2, -NHC_1-C_6 алкилом, -N(C_1-C_6 алкил)$_2$, -COOH или -COO(C_1-C_6 алкил);

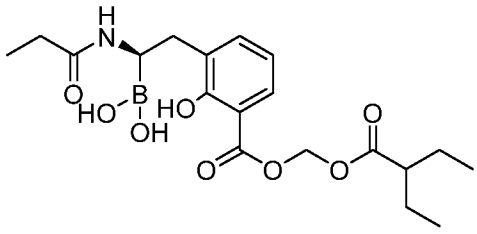
или два R^2 взяты вместе с образованием 4-8-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного оксо, галогеном, -OH, C_1-C_6 алкилом, -O(C_1-C_6 алкил), -NH_2, -NHC_1-C_6 алкилом, -N(C_1-C_6 алкил)$_2$, -COOH, -COO(C_1-C_6 алкил), -(C_1-C_6 алкилен)COOH или -(C_1-C_6 алкилен)COO(C_1-C_6 алкил); и

(ii) цефтибутен.

[0021] Согласно некоторым вариантам осуществления способа лечения бактериальной инфекции соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или фармацевтически приемлемая соль и сольват представляет собой:

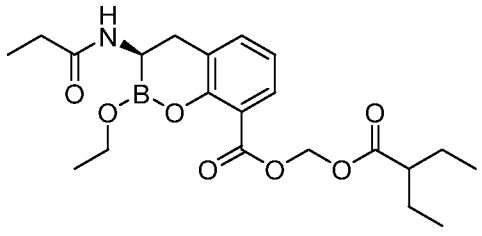


или



.

[0022] Согласно некоторым вариантам осуществления способа лечения бактериальной инфекции соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или фармацевтически приемлемая соль и сольват представляет собой:



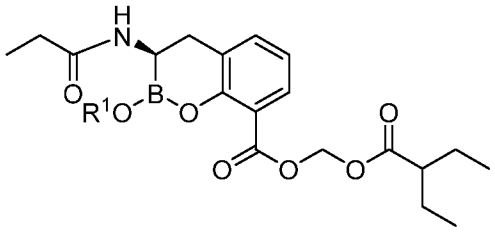
.

[0023] Согласно некоторым вариантам осуществления способа лечения бактериальной инфекции бактериальная инфекция вызвана карбапенем-резистентными энтеробактериями (CRE) или бета-лактамазой расширенного спектра (ESBL) с образованием грамотрицательных бактерий. Согласно некоторым вариантам осуществления способа лечения бактериальной инфекции соединение формулы (I) или (II),

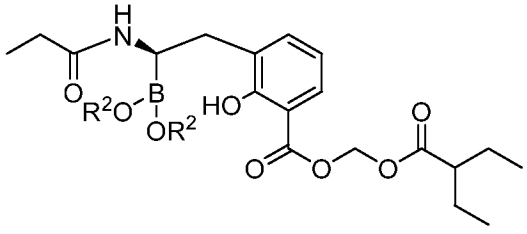
его фармацевтически приемлемая соль, сольват или фармацевтически приемлемая соль и сольват и цефтибутен составлены для перорального введения. Согласно некоторым вариантам осуществления способа лечения бактериальной инфекции соединение формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват и цефтибутен вводят последовательно. Согласно некоторым вариантам осуществления способа лечения бактериальной инфекции соединение формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват и цефтибутен вводят одновременно.

[0024] Также в настоящем изобретении раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая:

(i) соединение формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват:



формула (I);



формула (II);

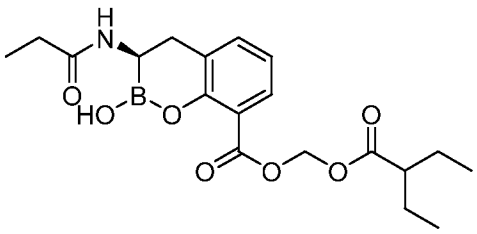
где:

каждый R^1 и R^2 независимо представляет собой водород, C_1-C_6 алкил или -CO(C_1-C_6 алкил); каждый алкил необязательно замещен галогеном, -OH, -O(C_1-C_6 алкил), -NH_2, -NHC_1-C_6 алкилом, -N(C_1-C_6 алкил)$_2$, -COOH или -COO(C_1-C_6 алкил);

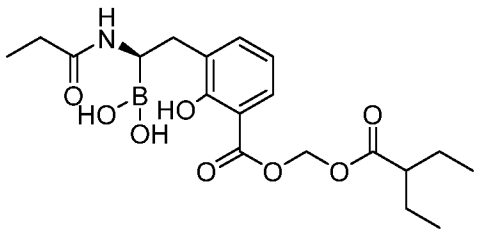
или два R^2 взяты вместе с образованием 4-8-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного оксо, галогеном, -OH, C_1-C_6 алкилом, -O(C_1-C_6 алкил), -NH_2, -NHC_1-C_6 алкилом, -N(C_1-C_6 алкил)$_2$, -COOH, -COO(C_1-C_6 алкил), -(C_1-C_6 алкилен)COOH или -(C_1-C_6 алкилен)COO(C_1-C_6 алкил); и

(ii) цефиксим.

[0025] Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтической композиции соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или фармацевтически приемлемая соль и сольват представляет собой:

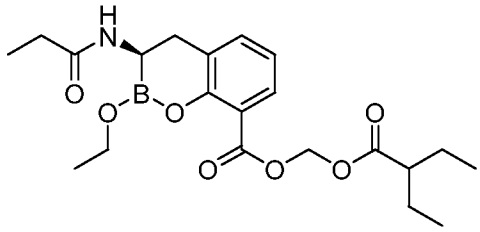


или



.

[0026] Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтической композиции соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или фармацевтически приемлемая соль и сольват представляет собой:



.

[0027] Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтической композиции фармацевтическая композиция составлена для перорального введения. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтической композиции фармацевтическая композиция составлена в виде эмульсии. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтической композиции фармацевтическая композиция составлена в виде микроэмульсии. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтической композиции фармацевтическая композиция составлена в виде самоэмульгирующейся системы лекарственной доставки (SEDDS). Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтической композиции фармацевтическая композиция дополнительно включает в себя гидрофильный солюбилизатор. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтической композиции гидрофильный солюбилизатор представляет собой гидрофильный полимер. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтической композиции гидрофильный полимер представляет собой полиэтиленгликоль. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтической композиции фармацевтическая композиция дополнительно включает в себя поверхностно-активное вещество. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтической композиции поверхностно-активное вещество представляет собой полиоксиэтиленстеарат. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтической композиции фармацевтическая композиция дополнительно включает в себя фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтической композиции фармацевтическая композиция дополнительно включает в себя полиэтиленгликоль, каприловые/каприновые глицериды и токоферила полиэтиленгликольсукцинат. Согласно некоторым вариантам осуществления

фармацевтической композиции фармацевтическая композиция дополнительно включает в себя пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и токоферила полиэтиленгликольсукцинат. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтической композиции фармацевтическая композиция составлена в виде капсулы. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтической композиции фармацевтическая композиция составлена в виде таблетки. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтической композиции фармацевтическая композиция составлена в виде порошка для растворения. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтической композиции фармацевтическая композиция составлена в виде раствора.

[0028] Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтической композиции порошок для растворения растворен в жидком носителе с образованием пероральной суспензии.

[0029] Также в настоящем изобретении раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая:

(i) (R)-2-гидрокси-3-пропионамидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновую кислоту или (R)-3-(2-бороно-2-пропионамидоэтил)-2-гидроксибензойную кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват; и

(ii) цефиксим.

[0030] Также в настоящем изобретении раскрыт способ лечения бактериальной инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ предусматривает стадию, на которой субъекту вводят:

(i) (R)-2-гидрокси-3-пропионамидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновую кислоту или (R)-3-(2-бороно-2-пропионамидоэтил)-2-гидроксибензойную кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват; и

(ii) цефиксим.

[0031] Также в настоящем изобретении раскрыт способ лечения бактериальной инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ предусматривает стадию, на которой субъекту доставляют:

(i) (R)-2-гидрокси-3-пропионамидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновую кислоту или ((R)-3-(2-бороно-2-пропионамидоэтил)-2-гидроксибензойную кислоту; и

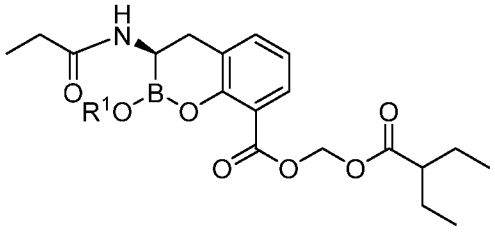
(ii) цефиксим.

[0032] Согласно некоторым вариантам осуществления способа лечения

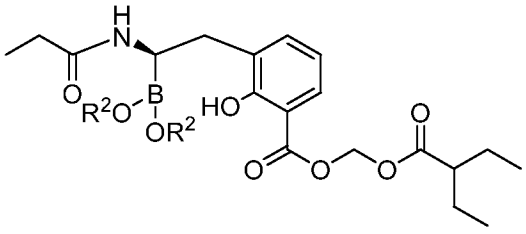
бактериальной инфекции бактериальная инфекция вызвана карбапенем-резистентными энтеробактериями (CRE) или бета-лактамазой расширенного спектра (ESBL) с образованием грамотрицательных бактерий.

[0033] Согласно некоторым вариантам осуществления способа лечения бактериальной инфекции способ предусматривает стадии, на которых вводят субъекту при необходимости этого:

(i) соединение формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват:



формула (I);



формула (II);

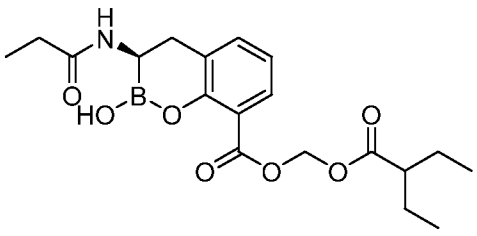
где:

каждый R^1 и R^2 независимо представляет собой водород, C_1-C_6 алкил или -CO(C_1-C_6 алкил); каждый алкил необязательно замещен галогеном, -OH, -O(C_1-C_6 алкил), -NH_2, -NHC_1-C_6 алкилом, -N(C_1-C_6 алкил)$_2$, -COOH или -COO(C_1-C_6 алкил);

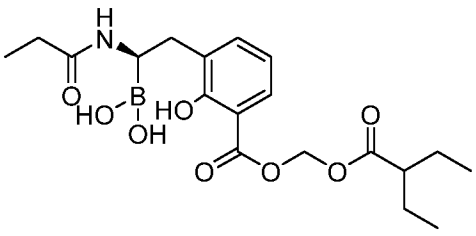
или два R^2 взяты вместе с образованием 4-8-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного оксо, галогеном, -OH, C_1-C_6 алкилом, -O(C_1-C_6 алкил), -NH_2, -NHC_1-C_6 алкилом, -N(C_1-C_6 алкил)$_2$, -COOH, -COO(C_1-C_6 алкил), -(C_1-C_6 алкилен)COOH или -(C_1-C_6 алкилен)COO(C_1-C_6 алкил); и

(ii) цефиксим.

[0034] Согласно некоторым вариантам осуществления способа лечения бактериальной инфекции соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или фармацевтически приемлемая соль и сольват представляет собой:

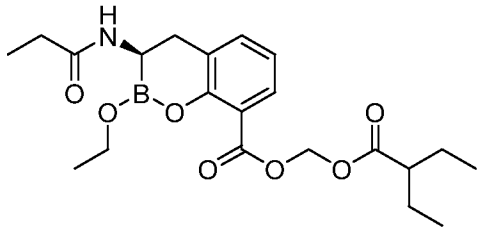


или



.

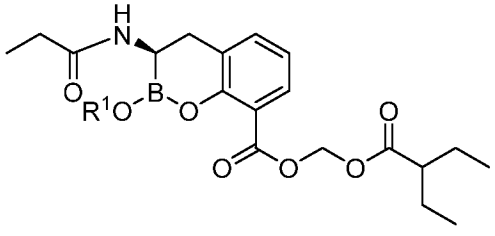
[0035] Согласно некоторым вариантам осуществления способа лечения бактериальной инфекции соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или фармацевтически приемлемая соль и сольват представляет собой:



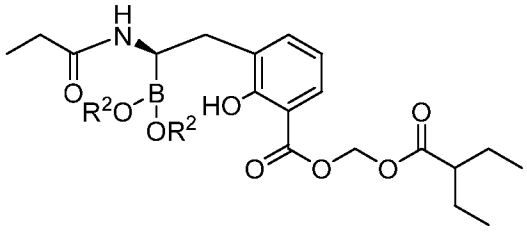
[0036] Согласно некоторым вариантам осуществления способа лечения бактериальной инфекции соединение формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемая соль, сольват или фармацевтически приемлемая соль и сольват и цефиксим составлены для перорального введения. Согласно некоторым вариантам осуществления способа лечения бактериальной инфекции соединение формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват и цефиксим вводят последовательно. Согласно некоторым вариантам осуществления способа лечения бактериальной инфекции соединение формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват и цефиксим вводят одновременно.

[0037] Способ лечения бактериальной инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ предусматривает стадию, на которой субъекту вводят:

(i) соединение формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват:



формула (I);



формула (II);

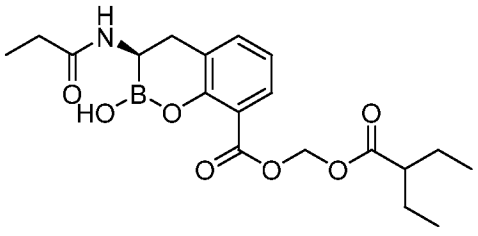
где:

каждый R^1 и R^2 независимо представляет собой водород, C_1-C_6 алкил или -CO(C_1-C_6 алкил); каждый алкил необязательно замещен галогеном, -OH, -O(C_1-C_6 алкил), -NH_2, -NHC_1-C_6 алкилом, -N(C_1-C_6 алкил)$_2$, -COOH или -COO(C_1-C_6 алкил);

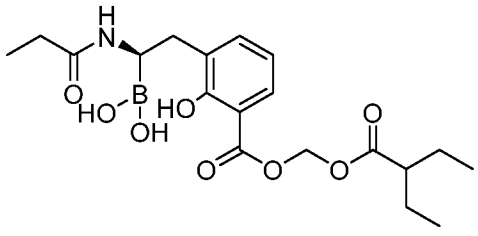
или два R^2 взяты вместе с образованием 4-8-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного оксо, галогеном, -OH, C_1-C_6 алкилом, -O(C_1-C_6 алкил), -NH_2, -NHC_1-C_6 алкилом, -N(C_1-C_6 алкил)$_2$, -COOH, -COO(C_1-C_6 алкил), -(C_1-C_6 алкилен)COOH или -(C_1-C_6 алкилен)COO(C_1-C_6 алкил); и

(ii) цефиксим.

[0038] Согласно некоторым вариантам осуществления способа лечения бактериальной инфекции соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или фармацевтически приемлемая соль и сольват представляет собой:

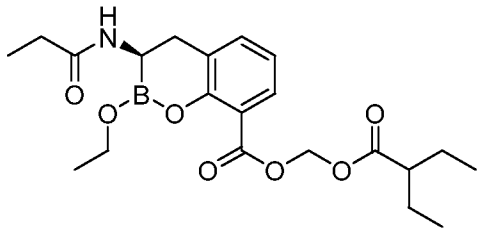


или



.

[0039] Согласно некоторым вариантам осуществления способа лечения бактериальной инфекции соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или фармацевтически приемлемая соль и сольват представляет собой:



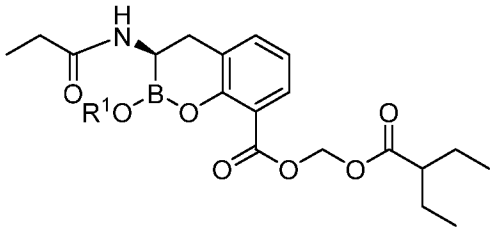
.

[0040] Согласно некоторым вариантам осуществления способа лечения бактериальной инфекции бактериальная инфекция вызвана карбапенем-резистентными энтеробактериями (CRE) или бета-лактамазой расширенного спектра (ESBL) с образованием грамотрицательных бактерий. Согласно некоторым вариантам осуществления способа лечения бактериальной инфекции соединение формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемая соль, сольват или фармацевтически приемлемая соль и сольват и цефиксим составлены для перорального введения. Согласно некоторым вариантам осуществления способа лечения бактериальной инфекции соединение формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват и цефиксим вводят последовательно. Согласно некоторым вариантам осуществления способа лечения бактериальной инфекции соединение формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват и цефиксим вводят одновременно.

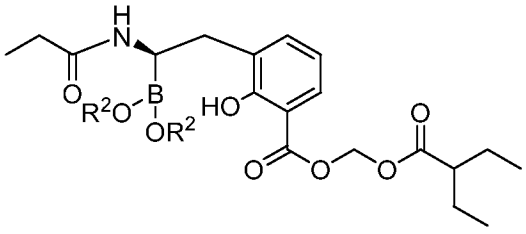
[0041] В настоящем изобретении раскрыта фармацевтическая композиция,

содержащая:

(i) соединение формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват:



формула (I);



формула (II);

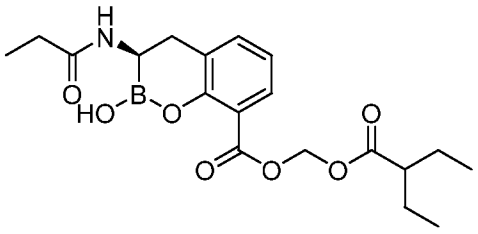
где:

каждый R^1 и R^2 независимо представляет собой водород, C_1-C_6 алкил или -CO(C_1-C_6 алкил); каждый алкил необязательно замещен галогеном, -OH, -O(C_1-C_6 алкил), -NH_2, -NHC_1-C_6 алкилом, -N(C_1-C_6 алкил)$_2$, -COOH или -COO(C_1-C_6 алкил);

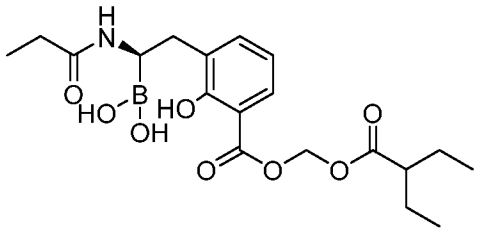
или два R^2 взяты вместе с образованием 4-8-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного оксо, галогеном, -OH, C_1-C_6 алкилом, -O(C_1-C_6 алкил), -NH_2, -NHC_1-C_6 алкилом, -N(C_1-C_6 алкил)$_2$, -COOH, -COO(C_1-C_6 алкил), -(C_1-C_6 алкилен)COOH или -(C_1-C_6 алкилен)COO(C_1-C_6 алкил); и

(ii) цефдиторена пивоксил.

[0042] Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтической композиции соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или фармацевтически приемлемая соль и сольват представляет собой:

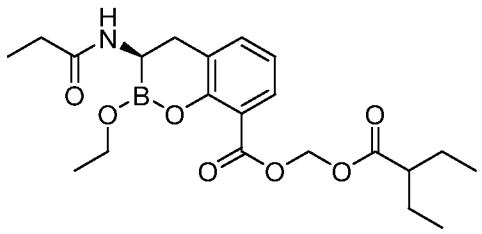


или



.

[0043] Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтической композиции соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или фармацевтически приемлемая соль и сольват представляет собой:



[0044] Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтической композиции фармацевтическая композиция составлена для перорального введения. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтической композиции фармацевтическая композиция составлена в виде эмульсии. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтической композиции фармацевтическая композиция составлена в виде микроэмульсии. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтической композиции фармацевтическая композиция составлена в виде самоэмульгирующейся системы лекарственной доставки (SEDDS). Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтической композиции фармацевтическая композиция дополнительно включает в себя гидрофильный солюбилизатор. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтической композиции гидрофильный солюбилизатор представляет собой гидрофильный полимер. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтической композиции гидрофильный полимер представляет собой полиэтиленгликоль. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтической композиции фармацевтическая композиция дополнительно включает в себя поверхностно-активное вещество. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтической композиции поверхностно-активное вещество представляет собой полиоксиэтиленстеарат. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтической композиции фармацевтическая композиция дополнительно включает в себя фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтической композиции фармацевтическая композиция дополнительно включает в себя полиэтиленгликоль, каприловые/каприновые глицериды и токоферила полиэтиленгликольсукцинат. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтической композиции фармацевтическая композиция дополнительно включает в себя пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и токоферила полиэтиленгликольсукцинат. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтической композиции фармацевтическая композиция составлена в виде таблетки. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтической композиции фармацевтическая композиция составлена в виде капсулы. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтической композиции фармацевтическая композиция составлена в виде порошка для растворения.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтической композиции фармацевтическая композиция составлена в виде раствора.

[0045] Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтической композиции порошок для растворения растворен в жидком носителе с образованием пероральной суспензии.

[0046] Также в настоящем изобретении раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая:

(i) (R)-2-гидрокси-3-пропионамидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновую кислоту или (R)-3-(2-бороно-2-пропионамидоэтил)-2-гидроксибензойную кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват; и

(ii) цефдиторена пивоксил.

[0047] Также в настоящем изобретении раскрыт способ лечения бактериальной инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ предусматривает стадию, на которой субъекту вводят:

(i) (R)-2-гидрокси-3-пропионамидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновую кислоту или (R)-3-(2-бороно-2-пропионамидоэтил)-2-гидроксибензойную кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват; и

(ii) цефдиторена пивоксил.

[0048] Также в настоящем изобретении раскрыт способ лечения бактериальной инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ предусматривает стадию, на которой субъекту доставляют:

(i) (R)-2-гидрокси-3-пропионамидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновую кислоту или ((R)-3-(2-бороно-2-пропионамидоэтил)-2-гидроксибензойную кислоту; и

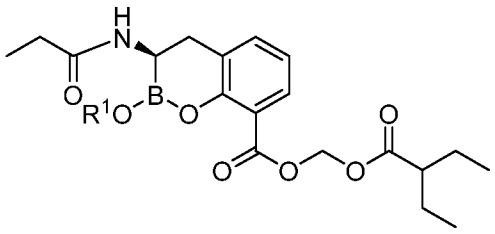
(ii) цефдиторена пивоксил.

[0049] Согласно некоторым вариантам осуществления способа лечения бактериальной инфекции бактериальная инфекция вызвана карбапенем-резистентными энтеробактериями (CRE) или бета-лактамазой расширенного спектра (ESBL) с образованием грамотрицательных бактерий.

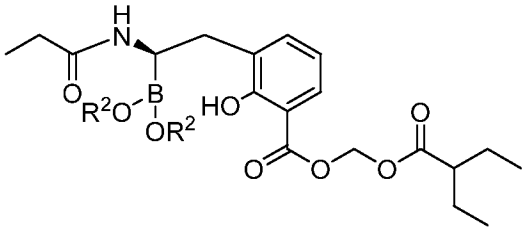
[0050] Согласно некоторым вариантам осуществления способа лечения бактериальной инфекции способ предусматривает стадии, на которых вводят субъекту при необходимости этого:

(i) соединение формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемую соль,

сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват:



формула (I);



формула (II);

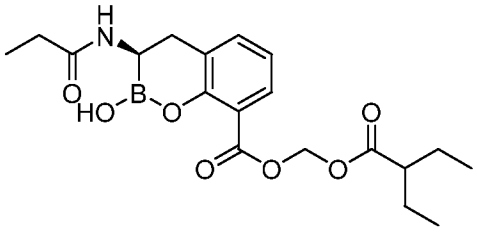
где:

каждый R^1 и R^2 независимо представляет собой водород, C_1-C_6 алкил или -CO(C_1-C_6 алкил); каждый алкил необязательно замещен галогеном, -OH, -O(C_1-C_6 алкил), -NH_2, -NHC_1-C_6 алкилом, -N(C_1-C_6 алкил)$_2$, -COOH или -COO(C_1-C_6 алкил);

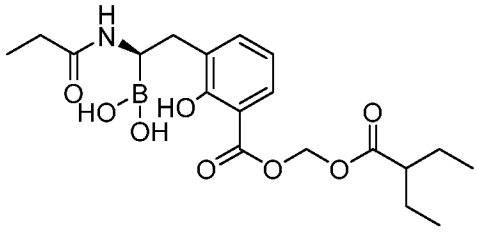
или два R^2 взяты вместе с образованием 4-8-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного оксо, галогеном, -OH, C_1-C_6 алкилом, -O(C_1-C_6 алкил), -NH_2, -NHC_1-C_6 алкилом, -N(C_1-C_6 алкил)$_2$, -COOH, -COO(C_1-C_6 алкил), -(C_1-C_6 алкилен)COOH или -(C_1-C_6 алкилен)COO(C_1-C_6 алкил); и

(ii) цефдиторена пивоксил.

[0051] Согласно некоторым вариантам осуществления способа лечения бактериальной инфекции соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или фармацевтически приемлемая соль и сольват представляет собой:

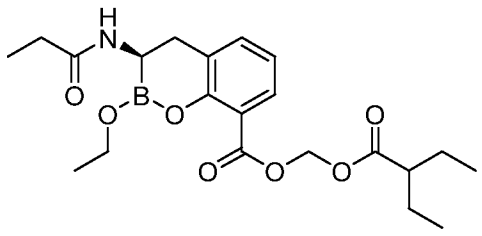


или



.

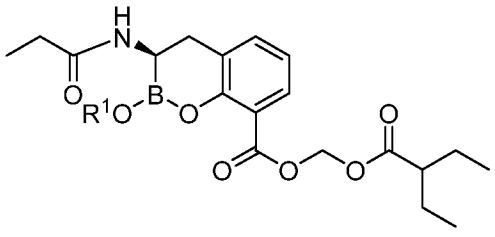
[0052] Согласно некоторым вариантам осуществления способа лечения бактериальной инфекции соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или фармацевтически приемлемая соль и сольват представляет собой:



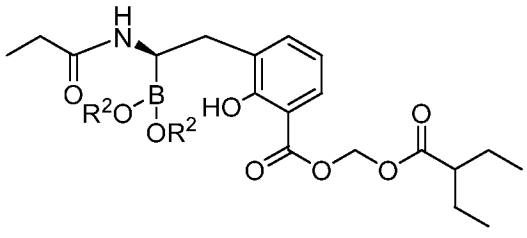
[0053] Согласно некоторым вариантам осуществления способа лечения бактериальной инфекции соединение формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемая соль, сольват или фармацевтически приемлемая соль и сольват и цефдиторена пивоксил составлены для перорального введения. Согласно некоторым вариантам осуществления способа лечения бактериальной инфекции соединение формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват и цефдиторена пивоксил вводят последовательно. Согласно некоторым вариантам осуществления способа лечения бактериальной инфекции соединение формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват и цефдиторена пивоксил вводят одновременно.

[0054] Также в настоящем изобретении раскрыт способ лечения бактериальной инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ предусматривает стадию, на которой субъекту вводят:

(i) соединение формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват:



формула (I);



формула (II);

где:

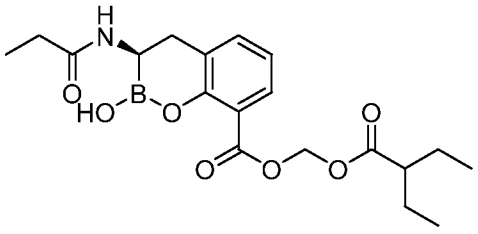
каждый R^1 и R^2 независимо представляет собой водород, C_1-C_6 алкил или -CO(C_1-C_6 алкил); каждый алкил необязательно замещен галогеном, -OH, -O(C_1-C_6 алкил), -NH_2, -NHC_1-C_6 алкилом, -N(C_1-C_6 алкил)$_2$, -COOH или -COO(C_1-C_6 алкил);

или два R^2 взяты вместе с образованием 4-8-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного оксо, галогеном, -OH, C_1-C_6 алкилом, -O(C_1-C_6 алкил), -NH_2,

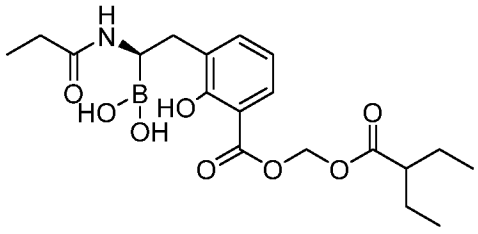
-NHC$_1$-C$_6$ алкилом, -N(C$_1$-C$_6$ алкил)$_2$, -COOH, -COO(C$_1$-C$_6$ алкил), -(C$_1$-C$_6$ алкилен)COOH или -(C$_1$-C$_6$ алкилен)COO(C$_1$-C$_6$ алкил); и

(ii) цефдиторена пивоксил.

[0055] Согласно некоторым вариантам осуществления способа лечения бактериальной инфекции соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или фармацевтически приемлемая соль и сольват представляет собой:

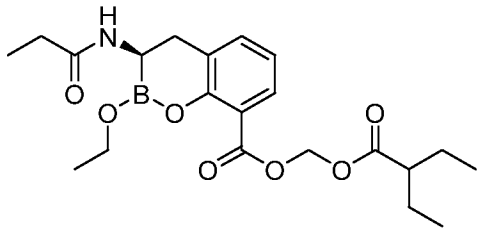


или



.

[0056] Согласно некоторым вариантам осуществления способа лечения бактериальной инфекции соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или фармацевтически приемлемая соль и сольват представляет собой:

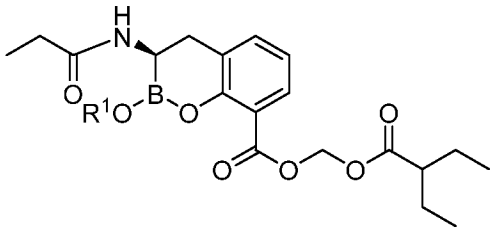


.

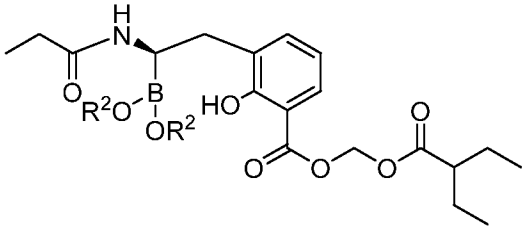
[0057] Согласно некоторым вариантам осуществления способа лечения бактериальной инфекции бактериальная инфекция вызвана карбапенем-резистентными энтеробактериями (CRE) или бета-лактамазой расширенного спектра (ESBL) с образованием грамотрицательных бактерий. Согласно некоторым вариантам осуществления способа лечения бактериальной инфекции соединение формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемая соль, сольват или фармацевтически приемлемая соль и сольват и цефдиторена пивоксил составлены для перорального введения. Согласно некоторым вариантам осуществления способа лечения бактериальной инфекции соединение формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват и цефдиторена пивоксил вводят последовательно. Согласно некоторым вариантам осуществления способа лечения бактериальной инфекции соединение формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват и цефдиторена пивоксил вводят одновременно.

[0058] В настоящем изобретении раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая:

(i) соединение формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват:



формула (I);



формула (II);

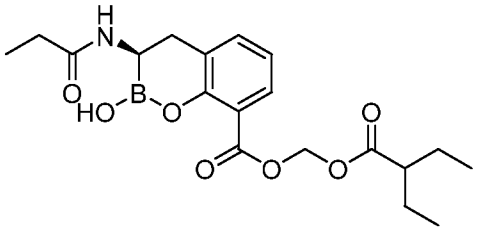
где:

каждый R^1 и R^2 независимо представляет собой водород, C_1-C_6 алкил или -CO(C_1-C_6 алкил); каждый алкил необязательно замещен галогеном, -OH, -O(C_1-C_6 алкил), -NH_2, -NHC_1-C_6 алкилом, -N(C_1-C_6 алкил)$_2$, -COOH или -COO(C_1-C_6 алкил);

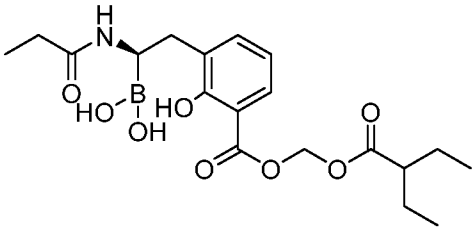
или два R^2 взяты вместе с образованием 4-8-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного оксо, галогеном, -OH, C_1-C_6 алкилом, -O(C_1-C_6 алкил), -NH_2, -NHC_1-C_6 алкилом, -N(C_1-C_6 алкил)$_2$, -COOH, -COO(C_1-C_6 алкил), -(C_1-C_6 алкилен)COOH или -(C_1-C_6 алкилен)COO(C_1-C_6 алкил); и

(ii) цефподоксима проксетил.

[0059] Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтической композиции соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или фармацевтически приемлемая соль и сольват представляет собой:

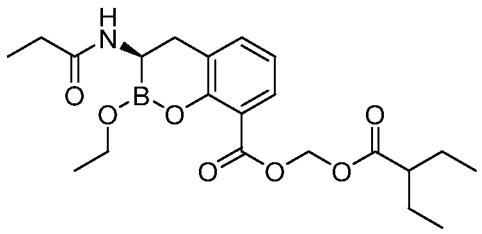


или



.

[0060] Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтической композиции соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или фармацевтически приемлемая соль и сольват представляет собой:



[0061] Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтической композиции фармацевтическая композиция составлена для перорального введения. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтической композиции фармацевтическая композиция составлена в виде эмульсии. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтической композиции фармацевтическая композиция составлена в виде микроэмульсии. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтической композиции фармацевтическая композиция составлена в виде самоэмульгирующейся системы лекарственной доставки (SEDDS). Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтической композиции фармацевтическая композиция дополнительно включает в себя гидрофильный солюбилизатор. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтической композиции гидрофильный солюбилизатор представляет собой гидрофильный полимер. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтической композиции гидрофильный полимер представляет собой полиэтиленгликоль. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтической композиции фармацевтическая композиция дополнительно включает в себя поверхностно-активное вещество. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтической композиции поверхностно-активное вещество представляет собой полиоксиэтиленстеарат. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтической композиции фармацевтическая композиция дополнительно включает в себя фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтической композиции фармацевтическая композиция дополнительно включает в себя полиэтиленгликоль, каприловые/каприновые глицериды и токоферила полиэтиленгликольсукцинат. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтической композиции фармацевтическая композиция дополнительно включает в себя пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и токоферила полиэтиленгликольсукцинат. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтической композиции фармацевтическая композиция составлена в виде таблетки. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтической композиции фармацевтическая композиция составлена в виде капсулы. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтической композиции фармацевтическая композиция составлена в виде порошка для растворения.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтической композиции фармацевтическая композиция составлена в виде раствора. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтической композиции порошок для растворения растворен в жидком носителе с образованием пероральной суспензии.

[0062] Также в настоящем изобретении раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая:

(i) (R)-2-гидрокси-3-пропионамидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновую кислоту или (R)-3-(2-бороно-2-пропионамидоэтил)-2-гидроксибензойную кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват; и

(ii) цефподоксима проксетил.

[0063] Также в настоящем изобретении раскрыт способ лечения бактериальной инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ предусматривает стадию, на которой субъекту вводят:

(i) (R)-2-гидрокси-3-пропионамидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновую кислоту или (R)-3-(2-бороно-2-пропионамидоэтил)-2-гидроксибензойную кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват; и

(ii) цефподоксима проксетил.

[0064] Также в настоящем изобретении раскрыт способ лечения бактериальной инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ предусматривает стадию, на которой субъекту доставляют:

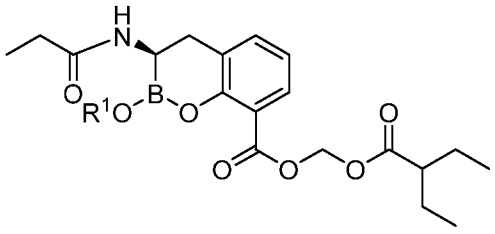
(i) (R)-2-гидрокси-3-пропионамидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновую кислоту или ((R)-3-(2-бороно-2-пропионамидоэтил)-2-гидроксибензойную кислоту; и

(ii) цефподоксима проксетил.

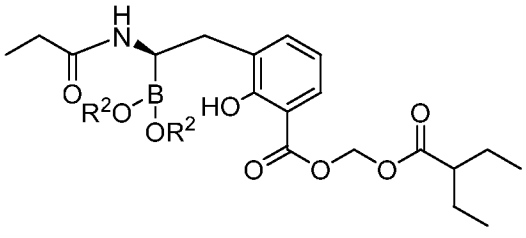
[0065] Согласно некоторым вариантам осуществления способа лечения бактериальной инфекции бактериальная инфекция вызвана карбапенем-резистентными энтеробактериями (CRE) или бета-лактамазой расширенного спектра (ESBL) с образованием грамотрицательных бактерий.

[0066] Согласно некоторым вариантам осуществления способа лечения бактериальной инфекции способ предусматривает стадии, на которых вводят субъекту при необходимости этого:

(i) соединение формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват:



формула (I);



формула (II);

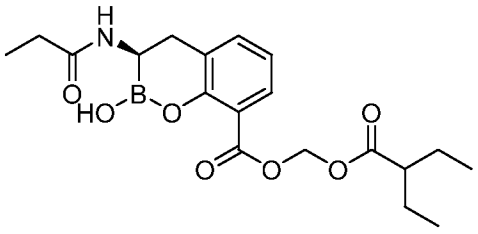
где:

каждый R^1 и R^2 независимо представляет собой водород, C_1-C_6 алкил или -CO(C_1-C_6 алкил); каждый алкил необязательно замещен галогеном, -OH, -O(C_1-C_6 алкил), -NH_2, -NHC_1-C_6 алкилом, -N(C_1-C_6 алкил)$_2$, -COOH или -COO(C_1-C_6 алкил);

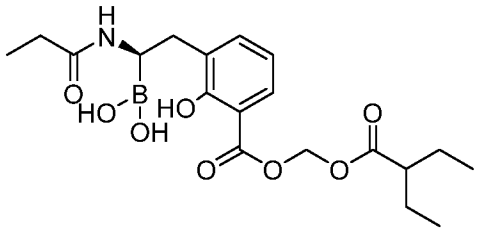
или два R^2 взяты вместе с образованием 4-8-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного оксо, галогеном, -OH, C_1-C_6 алкилом, -O(C_1-C_6 алкил), -NH_2, -NHC_1-C_6 алкилом, -N(C_1-C_6 алкил)$_2$, -COOH, -COO(C_1-C_6 алкил), -(C_1-C_6 алкилен)COOH или -(C_1-C_6 алкилен)COO(C_1-C_6 алкил); и

(ii) цефподоксима проксетил.

[0067] Согласно некоторым вариантам осуществления способа лечения бактериальной инфекции соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или фармацевтически приемлемая соль и сольват представляет собой:

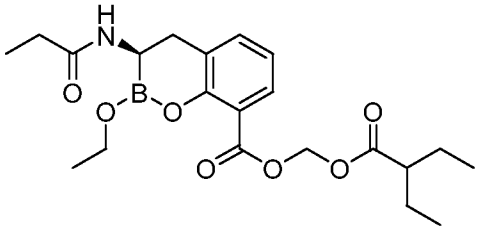


или



.

[0068] Согласно некоторым вариантам осуществления способа лечения бактериальной инфекции соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или фармацевтически приемлемая соль и сольват представляет собой:

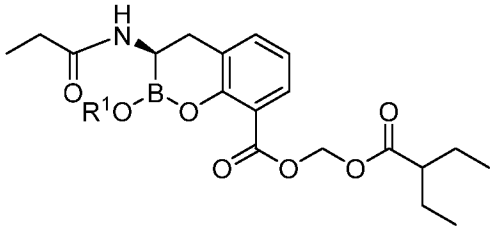


.

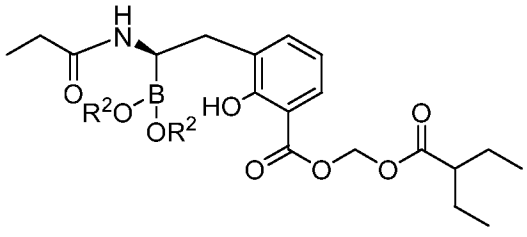
[0069] Согласно некоторым вариантам осуществления способа лечения бактериальной инфекции соединение формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемая соль, сольват или фармацевтически приемлемая соль и сольват и цефподоксима проксетил составлены для перорального введения. Согласно некоторым вариантам осуществления способа лечения бактериальной инфекции соединение формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват и цефподоксима проксетил вводят последовательно. Согласно некоторым вариантам осуществления способа лечения бактериальной инфекции соединение формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват и цефподоксима проксетил вводят одновременно.

[0070] Также в настоящем изобретении раскрыт способ лечения бактериальной инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ предусматривает стадию, на которой субъекту вводят:

(i) соединение формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват:



формула (I);



формула (II);

где:

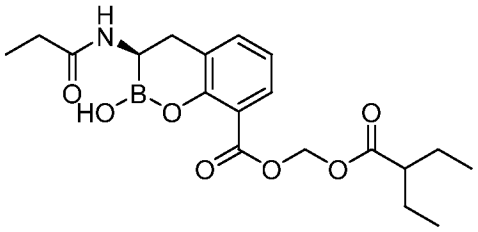
каждый R^1 и R^2 независимо представляет собой водород, C_1-C_6 алкил или -CO(C_1-C_6 алкил); каждый алкил необязательно замещен галогеном, -OH, -O(C_1-C_6 алкил), -NH_2, -NHC_1-C_6 алкилом, -N(C_1-C_6 алкил)$_2$, -COOH или -COO(C_1-C_6 алкил);

или два R^2 взяты вместе с образованием 4-8-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного оксо, галогеном, -OH, C_1-C_6 алкилом, -O(C_1-C_6 алкил), -NH_2, -NHC_1-C_6 алкилом, -N(C_1-C_6 алкил)$_2$, -COOH, -COO(C_1-C_6 алкил), -(C_1-C_6 алкилен)COOH или -(C_1-C_6 алкилен)COO(C_1-C_6 алкил); и

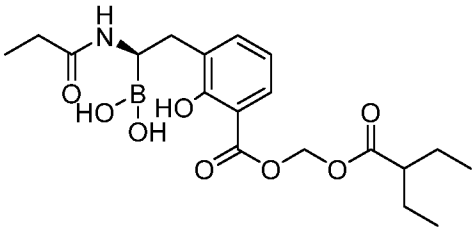
(ii) цефподоксима проксетил.

[0071] Согласно некоторым вариантам осуществления способа лечения

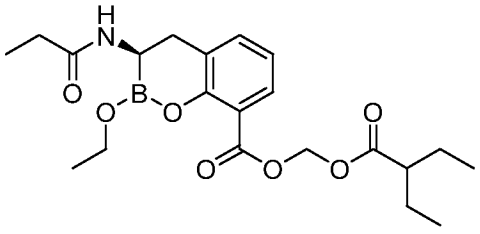
бактериальной инфекции соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или фармацевтически приемлемая соль и сольват представляет собой:



или



[0072] Согласно некоторым вариантам осуществления способа лечения бактериальной инфекции соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или фармацевтически приемлемая соль и сольват представляет собой:



[0073] Согласно некоторым вариантам осуществления способа лечения бактериальной инфекции бактериальная инфекция вызвана карбапенем-резистентными энтеробактериями (CRE) или бета-лактамазой расширенного спектра (ESBL) с образованием грамотрицательных бактерий. Согласно некоторым вариантам осуществления способа лечения бактериальной инфекции соединение формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемая соль, сольват или фармацевтически приемлемая соль и сольват и цефподоксима проксетил составлены для перорального введения. Согласно некоторым вариантам осуществления способа лечения бактериальной инфекции соединение формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват и цефподоксима проксетил вводят последовательно. Согласно некоторым вариантам осуществления способа лечения бактериальной инфекции соединение формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват и цефподоксима проксетил вводят одновременно.

Краткое описание чертежей

[0074] На Фиг. 1А изображены кривые гибели в течение 24 часов для цефтибутена отдельно или в комбинации с соединением 2 по сравнению с компараторами у *E. coli* ESBL4 (продуцирующей CTX-M-15, TEM-1).

[0075] На Фиг. 1B изображены кривые гибели в течение 24 часов для цефтибутена отдельно или в комбинации с соединением 2 по сравнению с компараторами у *K. pneumoniae* BAA 1705 (продуцирующей KPC).

[0076] На Фиг. 1C изображены кривые гибели в течение 24 часа для цефтибутена отдельно или в комбинации с соединением 2 по сравнению с компараторами у *E. cloacae* ECL01 (продуцирующей p99, TEM-1, ACT-1).

[0077] На Фиг. 1D изображены кривые гибели в течение 24 часов для цефтибутена отдельно или в комбинации с соединением 2 по сравнению с компараторами у *E. coli* VER (продуцирующей OXA-48).

[0078] На Фиг. 2 изображено растворение 150 мг капсулы этанолата соединения 1.

[0079] На Фиг. 3 изображено растворение капсулы комбинации 100 мг этанолата соединения 1/100 мг цефтибутена.

[0080] На Фиг. 4 изображен совокупный % ингибирования для 193 изолятов Enterobacteriaceae, экспрессирующих серин-бета-лактамазы.

[0081] Фиг. 5A. Log CFU бактерий в почках после введения цефтибутена, цефтибутена/соединения 2 (1:1) и амоксициллина/клавуланата (2:1) – *E. coli*, экспрессирующая CTX-M-15.

[0082] Фиг. 5B. Log CFU бактерий в почках после введения цефтибутена, цефтибутена/соединения 2 (1:1) и амоксициллина/клавуланата (2:1) – *E. coli*, экспрессирующая TEM-1 + CTX-M-15.

[0083] Фиг. 5C. Log CFU бактерий в почках после введения цефтибутена, цефтибутена/соединения 2 (1:1) и амоксициллина/клавуланата (2:1) – *E. coli*, экспрессирующая KPC-2 + SHV-12.

[0084] Фиг. 6A. Log CFU бактерий в мочевом пузыре после введения цефтибутена, цефтибутена/соединения 2 (1:1) и амоксициллина/клавуланата (2:1) – *E. coli*, экспрессирующая CTX-M-15.

[0085] Фиг. 6B. Log CFU бактерий в мочевом пузыре после введения цефтибутена, цефтибутена/соединения 2 (1:1) и амоксициллина/клавуланата (2:1) – *E. coli*, экспрессирующая TEM-1 + CTX-M-15.

[0086] Фиг. 6C. Log CFU бактерий в мочевом пузыре после введения цефтибутена, цефтибутена/соединения 2 (1:1) и амоксициллина/клавуланата (2:1) – *E. coli*, экспрессирующая KPC-2 + SHV-12.

[0087] Фиг. 7A. Log CFU бактерий в моче после введения цефтибутена, цефтибутена/соединения 2 (1:1) и амоксициллина/клавуланата (2:1) – *E. coli*, экспрессирующая CTX-M-15.

[0088] Фиг. 7B. Log CFU бактерий в моче после введения цефтибутена, цефтибутена/соединения 2 (1:1) и амоксициллина/клавуланата (2:1) – *E. coli,* экспрессирующая TEM-1 + CTX-M-15.

[0089] Фиг. 7C. Log CFU бактерий в моче после введения цефтибутена, цефтибутена/соединения 2 (1:1) и амоксициллина/клавуланата (2:1) – *E. coli,* экспрессирующая KPC-2 + SHV-12.

[0090] Фиг. 8. Log CFU бактерий в бедре мышей после введения цефтибутена и цефтибутена/соединения 2 при исследовании фракционирования дозы соединения 2 – *E. coli*, экспрессирующая AmpC + CTX-M-15 + SHV + TEM.

[0091] Фиг. 9. Log CFU бактерий в бедре мышей после введения цефтибутена и цефтибутена/соединения 2 при исследовании фракционирования дозы соединения 2 – *E. coli*, экспрессирующая AmpC + CTX-M-15 + TEM.

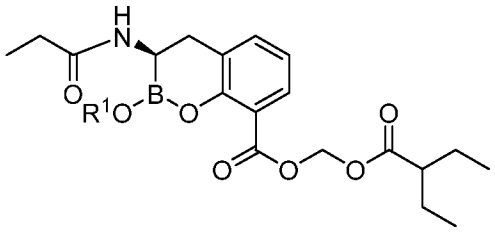
[0092] На Фиг. 10 изображено растворение 25/75 PEG1500/TPGS 250 мг капсулы соединения 1.

[0093] На Фиг. 11 изображено растворение 20/20/60 PG/PEG400/TPGS 250 мг капсулы соединения 1.

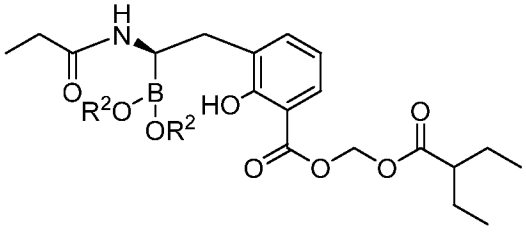
Подробное описание настоящего изобретения

Соединения

[0094] В настоящем изобретении раскрыты соединения формулы (I) или (II), их фармацевтически приемлемая соль, сольват или фармацевтически приемлемая соль и сольват:



формула (I);



формула (II);

где:

каждый R^1 и R^2 независимо представляет собой водород, C_1-C_6 алкил или -CO(C_1-C_6 алкил); каждый алкил необязательно замещен галогеном, -OH, -O(C_1-C_6 алкил), -NH_2, -NHC_1-C_6 алкилом, -N(C_1-C_6 алкил)$_2$, -COOH или -COO(C_1-C_6 алкил);

или два R^2 взяты вместе с образованием 4-8-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного оксо, галогеном, -OH, C_1-C_6 алкилом, -O(C_1-C_6 алкил), -NH_2, -NHC_1-C_6 алкилом, -N(C_1-C_6 алкил)$_2$, -COOH, -COO(C_1-C_6 алкил), -(C_1-C_6 алкилен)COOH или -(C_1-C_6 алкилен)COO(C_1-C_6 алкил).

[0095] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) R^1 представляет собой водород, C_1-C_6 алкил или -CO(C_1-C_6 алкил). Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) R^1 представляет собой водород или C_1-C_6 алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) R^1 представляет собой водород. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) R^1 представляет собой C_1-C_6 алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) R^1 представляет собой -CO(C_1-C_6 алкил).

[0096] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II) каждый R^2 независимо представляет собой водород, C_1-C_6 алкил или -CO(C_1-C_6 алкил). Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II) каждый R^2 независимо представляет собой водород или C_1-C_6 алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II) каждый R^2 независимо представляет собой водород. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II) каждый R^2 независимо представляет собой C_1-C_6 алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II) каждый R^2 независимо представляет собой -CO(C_1-C_6 алкил).

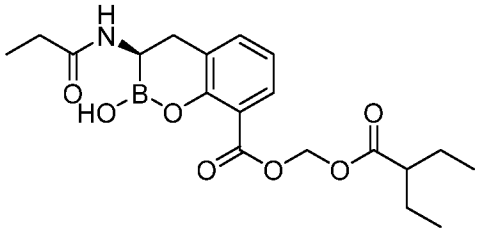
[0097] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II) два R^2 взяты вместе с образованием 4-8-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного оксо, -OH, -COOH или -(C_1-C_6 алкилен)COOH. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II) два R^2 взяты вместе с образованием 4-8-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного оксо, -COOH или -(C_1-C_6 алкилен)COOH. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II) два R^2 взяты вместе с образованием 5- или 6-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного оксо, -COOH или -(C_1-C_6 алкилен)COOH. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II) два R^2 взяты вместе с образованием 4-8-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного оксо, -OH, C_1-C_6 алкилом, -O(C_1-C_6 алкил), -COOH или -COO(C_1-C_6 алкил). Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II) два R^2 взяты вместе с образованием 4-8-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного оксо, -OH или -COOH. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II) 4-8-членный гетероциклоалкил, образованный, если два R^2 взяты вместе, содержит от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из кислорода и бора.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II) 5- или 6-членный гетероциклоалкил, образованный, если два R^2 взяты вместе, содержит от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из кислорода и бора.

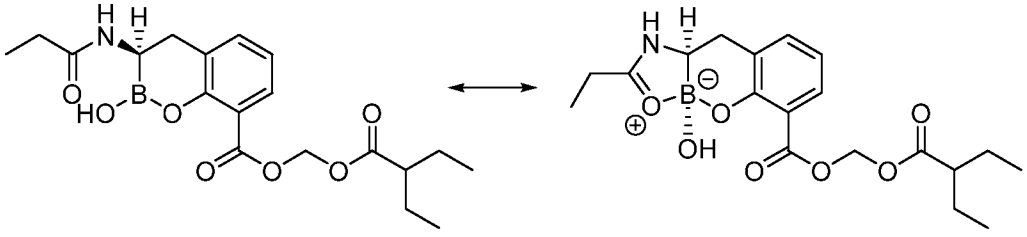
[0098] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II) два R^2 взяты вместе с образованием фрагмента, полученного из альфа-гидроксикарбоновой кислоты или бета-гидроксикарбоновой кислоты. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II) два R^2 взяты вместе с образованием фрагмента, полученного из альфа-гидроксикарбоновой кислоты. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II) два R^2 взяты вместе с образованием фрагмента, полученного из бета-гидроксикарбоновой кислоты.

Соединение 1

[0099] ((2-Этилбутаноил)окси)метил(R)-2-гидрокси-3-пропионамидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоксилат показан в структуре ниже:

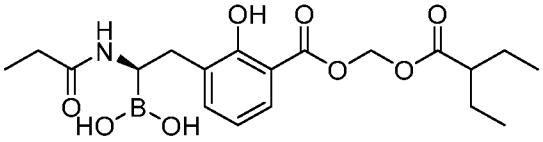


. Согласно некоторым вариантам осуществления, ((2-этилбутаноил)окси)метил(R)-2-гидрокси-3-пропионамидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоксилат также называется как соединение 1. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение 1 существует в равновесии, как показано ниже:

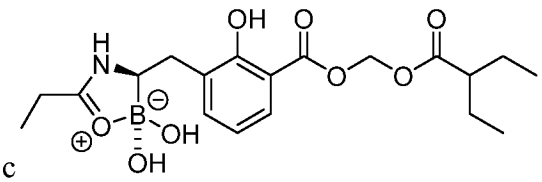


.

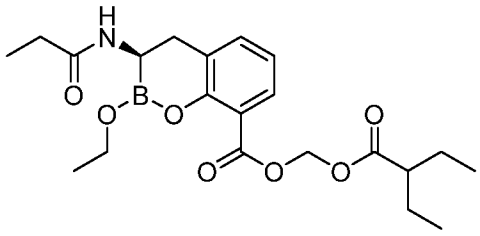
Согласно некоторым вариантам осуществления соединение 1 существует в равновесии между «закрытой» циклической формой (как показано выше) и «открытой» ациклической формой:

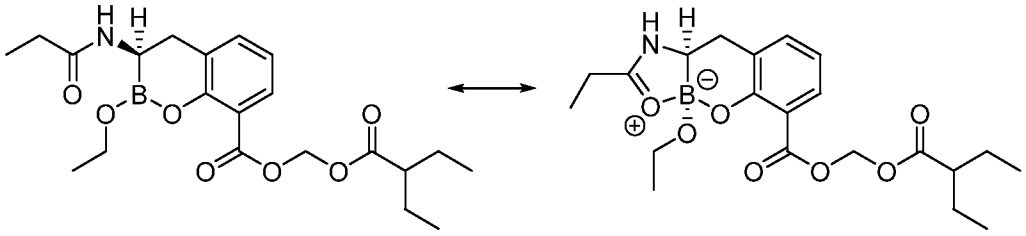


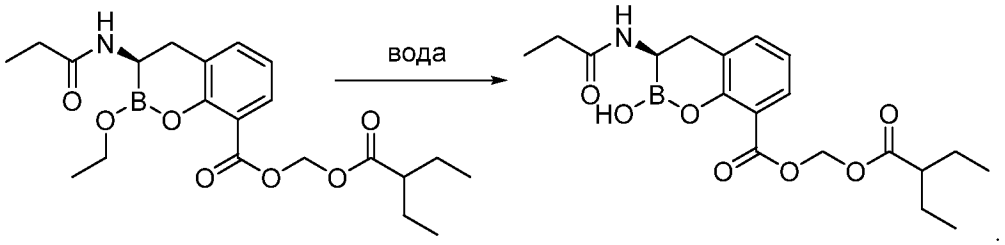
((R)-(2-(3-((((2-этилбутаноил)окси)метокси)карбонил)-2-гидроксифенил)-1-пропионамидоэтил)бороновая

кислота), что существует в равновесии с  . Согласно некоторым вариантам осуществления соединение 1 связывается во внутримолекулярные димеры, тримеры и любые их комбинации. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение 1 находится в форме фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение 1 находится в форме фармацевтически приемлемого сольвата. В общем, сольватированные формы рассматриваются как эквивалент несольватированным формам применительно к представленным в настоящем изобретении соединениям и способам. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение 1 находится в форме фармацевтически приемлемой соли и сольвата. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение 1 превращали *in vivo* для высвобождения соединения 2.

Соединение 1-этанолят

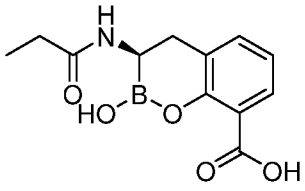
[0100] Согласно некоторым вариантам осуществления соединение 1 существует в твердой форме в виде ковалентно связанного сольвата. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение 1 существует в твердой форме в виде ковалентно связанного этанолята. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение 1 в твердой форме представляет собой:  ((2-этилбутаноил)окси)метил(R)-2-этокси-3-пропионамидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоксилат.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение 1-этанолят существует в равновесии, как показано ниже:  . Согласно некоторым вариантам осуществления соединение 1-этанолят превращали в соединение 1 при контакте с водой:

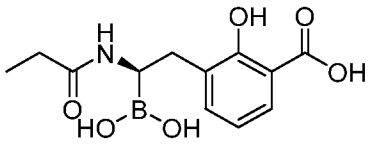


Соединение 2

[0101] (R)-2-гидрокси-3-пропионамидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновая кислота показана в структуре ниже:



. Согласно некоторым вариантам осуществления (R)-2-гидрокси-3-пропионамидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновая кислота также называется как соединение 2. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение 2 существует в равновесии между «закрытой» циклической формой (как показано выше) и «открытой» ациклической формой:

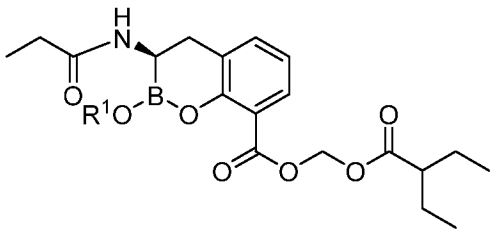


((R)-3-(2-бороно-2-пропионамидоэтил)-2-гидроксибензойная кислота). Согласно некоторым вариантам осуществления соединение 2 связывается во внутримолекулярные димеры, тримеры и любые их комбинации.

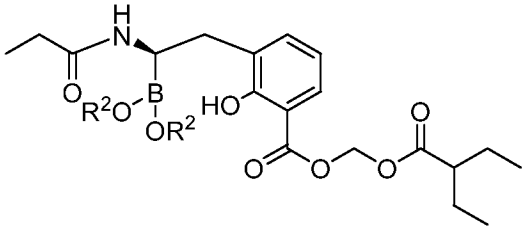
Фармацевтические композиции

[0102] В настоящем изобретении раскрыты фармацевтические композиции, содержащие:

(i) соединение формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват:



формула (I);



формула (II);

где:

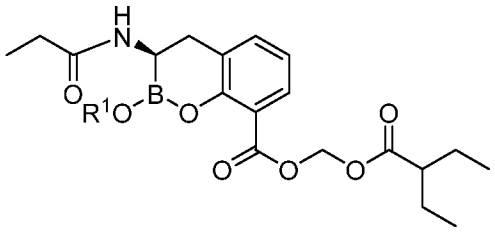
каждый R^1 и R^2 независимо представляет собой водород, C_1-C_6 алкил или -CO(C_1-C_6 алкил); каждый алкил необязательно замещен галогеном, -OH, -O(C_1-C_6 алкил), -NH_2, -NHC_1-C_6 алкилом, -N(C_1-C_6 алкил)$_2$, -COOH или -COO(C_1-C_6 алкил);

или два R^2 взяты вместе с образованием 4-8-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного оксо, галогеном, -OH, C_1-C_6 алкилом, -O(C_1-C_6 алкил), -NH_2, -NHC_1-C_6 алкилом, -N(C_1-C_6 алкил)$_2$, -COOH, -COO(C_1-C_6 алкил), -(C_1-C_6 алкилен)COOH или -(C_1-C_6 алкилен)COO(C_1-C_6 алкил); и

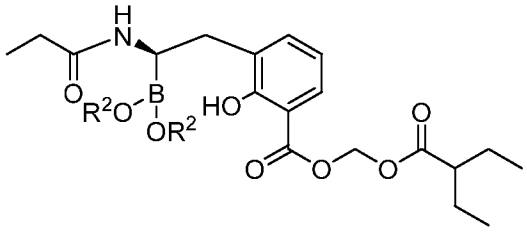
(ii) цефтибутен, цефиксим, цефдиторена пивоксил, цефподоксима проксетил, амоксициллин, цефаклор, цефалексин, цефдинир или цефуроксим.

[0103] В настоящем изобретении раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая:

(i) соединение формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват:



формула (I);



формула (II);

где:

каждый R^1 и R^2 независимо представляет собой водород, C_1-C_6 алкил или -CO(C_1-C_6 алкил); каждый алкил необязательно замещен галогеном, -OH, -O(C_1-C_6 алкил), -NH_2, -NHC_1-C_6 алкилом, -N(C_1-C_6 алкил)$_2$, -COOH или -COO(C_1-C_6 алкил);

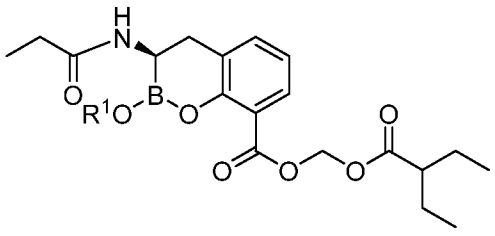
или два R^2 взяты вместе с образованием 4-8-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного оксо, галогеном, -OH, C_1-C_6 алкилом, -O(C_1-C_6 алкил), -NH_2, -NHC_1-C_6 алкилом, -N(C_1-C_6 алкил)$_2$, -COOH, -COO(C_1-C_6 алкил), -(C_1-C_6 алкилен)COOH или -(C_1-C_6 алкилен)COO(C_1-C_6 алкил); и

(ii) цефтибутен.

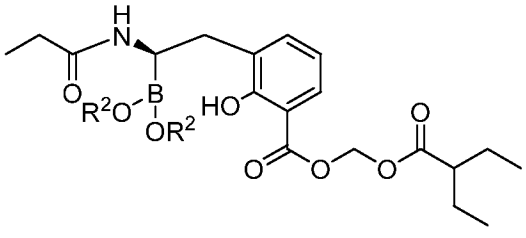
[0104] В настоящем изобретении раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая:

(i) соединение формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемую соль,

сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват:



формула (I);



формула (II);

где:

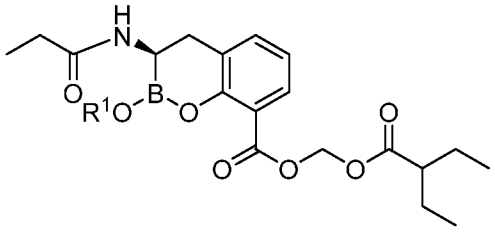
каждый R^1 и R^2 независимо представляет собой водород, C_1-C_6 алкил или -CO(C_1-C_6 алкил); каждый алкил необязательно замещен галогеном, -OH, -O(C_1-C_6 алкил), -NH_2, -NHC_1-C_6 алкилом, -N(C_1-C_6 алкил)$_2$, -COOH или -COO(C_1-C_6 алкил);

или два R^2 взяты вместе с образованием 4-8-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного оксо, галогеном, -OH, C_1-C_6 алкилом, -O(C_1-C_6 алкил), -NH_2, -NHC_1-C_6 алкилом, -N(C_1-C_6 алкил)$_2$, -COOH, -COO(C_1-C_6 алкил), -(C_1-C_6 алкилен)COOH или -(C_1-C_6 алкилен)COO(C_1-C_6 алкил); и

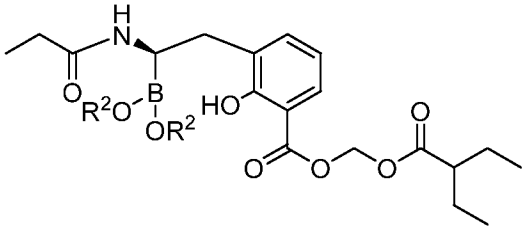
(ii) цефиксим.

[0105] В настоящем изобретении раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая:

(i) соединение формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват:



формула (I);



формула (II);

где:

каждый R^1 и R^2 независимо представляет собой водород, C_1-C_6 алкил или -CO(C_1-C_6

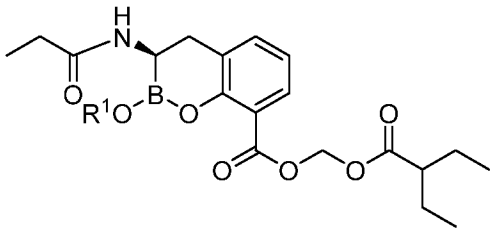
алкил); каждый алкил необязательно замещен галогеном, -OH, -O(C_1-C_6 алкил), -NH_2, -NHC_1-C_6 алкилом, -N(C_1-C_6 алкил)$_2$, -COOH или -COO(C_1-C_6 алкил);

или два R^2 взяты вместе с образованием 4-8-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного оксо, галогеном, -OH, C_1-C_6 алкилом, -O(C_1-C_6 алкил), -NH_2, -NHC_1-C_6 алкилом, -N(C_1-C_6 алкил)$_2$, -COOH, -COO(C_1-C_6 алкил), -(C_1-C_6 алкилен)COOH или -(C_1-C_6 алкилен)COO(C_1-C_6 алкил); и

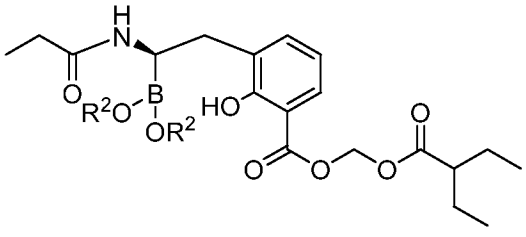
(ii) цефподоксима проксетил.

[0106] В настоящем изобретении раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая:

(i) соединение формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват:



формула (I);



формула (II);

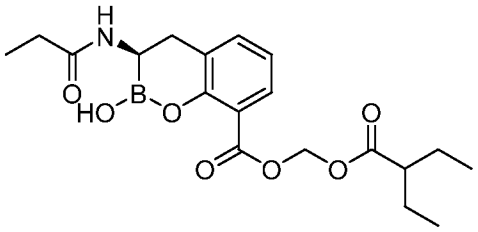
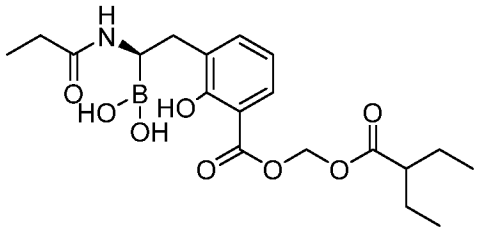
где:

каждый R^1 и R^2 независимо представляет собой водород, C_1-C_6 алкил или -CO(C_1-C_6 алкил); каждый алкил необязательно замещен галогеном, -OH, -O(C_1-C_6 алкил), -NH_2, -NHC_1-C_6 алкилом, -N(C_1-C_6 алкил)$_2$, -COOH или -COO(C_1-C_6 алкил);

или два R^2 взяты вместе с образованием 4-8-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного оксо, галогеном, -OH, C_1-C_6 алкилом, -O(C_1-C_6 алкил), -NH_2, -NHC_1-C_6 алкилом, -N(C_1-C_6 алкил)$_2$, -COOH, -COO(C_1-C_6 алкил), -(C_1-C_6 алкилен)COOH или -(C_1-C_6 алкилен)COO(C_1-C_6 алкил); и

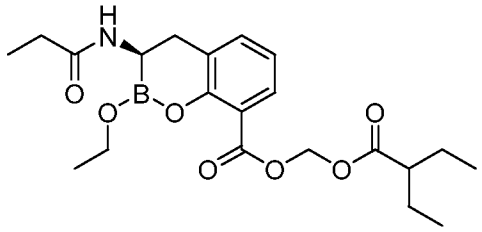
(ii) цефдиторена пивоксил.

[0107] Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемая соль, сольват или фармацевтически приемлемая соль и сольват представляет собой:

или .

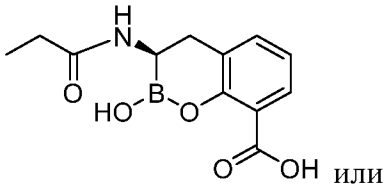
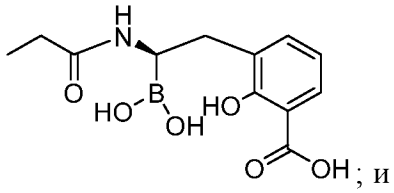
[0108] Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I), его фармацевтически приемлемая соль, сольват или фармацевтически приемлемая соль и сольват представляет собой:



.

[0109] В настоящем изобретении раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая:

(i) (R)-2-гидрокси-3-пропионамидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновую кислоту или (R)-3-(2-бороно-2-пропионамидоэтил)-2-гидроксибензойную кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват:

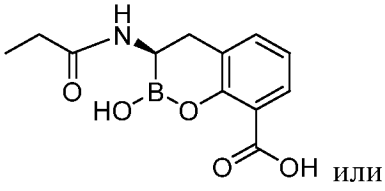
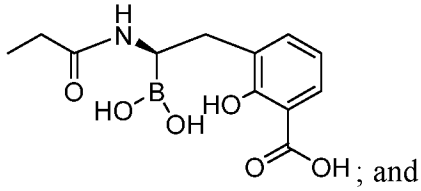



или ; и

(ii) цефтибутен.

[0110] В настоящем изобретении раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая:

(i) (R)-2-гидрокси-3-пропионамидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновую кислоту или (R)-3-(2-бороно-2-пропионамидоэтил)-2-гидроксибензойную кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват:

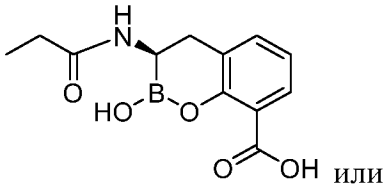
или ; and

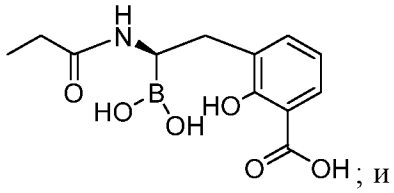
(ii) цефиксим.

[0111] В настоящем изобретении раскрыта фармацевтическая композиция,

содержащая:

(i) (R)-2-гидрокси-3-пропионамидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновую кислоту или (R)-3-(2-бороно-2-пропионамидоэтил)-2-гидроксибензойную кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват:



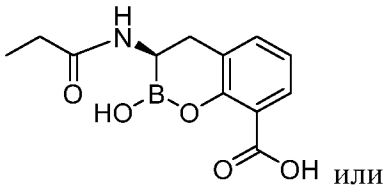
или


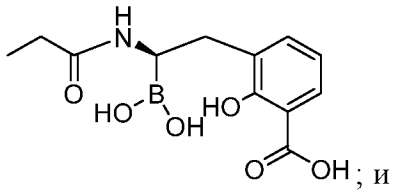
; и

(ii) цефподоксима проксетил.

[0112] В настоящем изобретении раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая:

(i) (R)-2-гидрокси-3-пропионамидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновую кислоту или (R)-3-(2-бороно-2-пропионамидоэтил)-2-гидроксибензойную кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват:



или


; и

(ii) цефдиторена пивоксил.

[0113] Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем изобретении композиции вводили любым из приемлемых способов введения для средств, которые выступают с подобными применимостями, включая в себя без ограничения пероральное, подкожное, внутривенное, интраназальное, местное, трансдермальное, внутрибрюшинное, внутримышечное, внутрилегочное, вагинальное, ректальное или внутриглазное введение. Согласно некоторым вариантам осуществления введение представляет собой пероральное введение. Согласно некоторым вариантам осуществления введение представляет собой внутривенное введение. Согласно некоторым вариантам осуществления введение представляет собой внутримышечное введение.

[0114] Краткое описание фармацевтических композиций, описанных в настоящем изобретении, могут быть представлены, например, в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Lieberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New

York, N.Y., 1980; и Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins1999), в настоящее изобретение включены при помощи ссылки для такого раскрытия.

[0115] Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Используемый в настоящем изобретении термин «фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество» означает одно или более совместимых твердых веществ или инкапсулирующих веществ, которые подходят для введения млекопитающему. Используемый в настоящем изобретении термин «совместимый» означает, что компоненты композиции способны смешиваться с заявленным соединением и друг с другом способом, вследствие которого не было бы взаимодействия, которое будет значительно снижать фармацевтическую эффективность композиции в ситуациях обычного применения. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество обладает достаточно высокой чистотой и достаточно низкой токсичностью, чтобы сделать их подходящими для введения, предпочтительно животному, предпочтительно млекопитающему, которого лечили.

[0116] Описанные в настоящем изобретении фармацевтические композиции включают в себя без ограничения дисперсии, растворы, жидкости, гели, сиропы, эликсиры, взвеси, суспензии, самоэмульгирующиеся дисперсии, самоэмульгирующуюся систему лекарственной доставки (SEDDS), липосомальные дисперсии, порошки для растворения, порошки, составы отсроченного высвобождения, составы замедленного высвобождения, составы пульсирующего высвобождения, составы немедленного высвобождения, составы контролируемого высвобождения, быстрорастворимые составы, таблетки, капсулы, пилюли, драже и шипучие составы. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция составлена в виде капсулы. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция составлена в виде таблетки. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция составлена в виде жидкости для инъекции.

Самоэмульгирующаяся система лекарственной доставки

[0117] Самоэмульгирующиеся системы лекарственной доставки (SEDDS) представляют собой изотропические смеси масла (или липида), поверхностно-активного вещества (с или без вторичного поверхностно-активного вещества) и необязательно сорастворителя, которая самопроизвольно превращается в эмульсию при действии водной среды с легким перемешиванием. SEDDS наиболее часто изучались для улучшения

биологической доступности плохо растворимых в воде лекарственных средство путем перорального введения.

[0118] Микроэмульсии, возникающие из SMEDDS (система лекарственной доставки с самопроизвольным формированием микроэмульсии), являются термодинамически стабильными, тогда как обычные эмульсии являются кинетически стабильными. Согласно системе классификации лекарственных композиций на липидной основе (LFCS) SMEDDS характеризуются более высоким содержанием растворимых в воде компонентов. Такие системы могут достигать дисперсий с каплями маленького размера и оптической прозрачности, что является требуемой характеристикой для улучшения существующих в настоящее время офтальмологических эмульсионных составов. SNEDDS (система лекарственной доставки с самопроизвольным формированием наноэмульсии) и полученные в результате их наноэмульсии делят между собой многие преимущественные характеристики SMEDDS и микроэмульсий, но с ограничением только кинетически стабильных дисперсий.

[0119] Согласно некоторым вариантам осуществления состав не содержит масла. Согласно некоторым вариантам осуществления состав содержит растворимые в воде поверхностно-активные вещества и сорастворители. Согласно некоторым вариантам осуществления состав классифицируется как система типа IV по C. Pouton в *European Journal of Pharmaceutical Sciences,* 29 (2006), pp 278-287. (см. таблицу ниже).

[0120] Система классификации лекарственных композиций на липидной основе:

Тип состава	**Вещество**	**Характеристики**	**Преимущества**
Тип I	Масла без поверхностно-активных веществ (например, три-, ди- и моноглицериды)	Не диспергирование требует переваривания	Статус общепризнан безопасным (GRAS); простота и отличная совместимость капсул
Тип II	Масла и не растворимые в воде поверхностно-активные вещества	SEDDS, образованные без растворимых в воде компонентов	Маловероятна потеря растворяющей способности при диспергировании
Тип III	Масла, поверхностно-активные вещества и сорастворители (как не растворимые в воде, так и	SEDDS/SMEDDS, образованные с растворимыми в воде компонентами	Прозрачная или почти прозрачная дисперсия, абсорбция лекарственного средства

Тип состава	Вещество	Характеристики	Преимущества
	растворимые в воде вспомогательные вещества)		без пищеварения
Тип IV	Растворимые в воде поверхностно-активные вещества и сорастворители	Состав диспергирует типично с образованием мицеллярного раствора	Состав обладает хорошей растворяющей способностью для многих лекарственных средств

[0121] Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция составлена в виде эмульсии. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция составлена в виде микроэмульсии.

Гидрофильный солюбилизатор

[0122] Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит гидрофильный солюбилизатор. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящий гидрофильный солюбилизатор представляет собой гидрофильный полимер, который включает в себя различные фармацевтически приемлемые гидрофильные средства, которые участвуют в образовании микроэмульсии, позволяют достичь высоких уровней солюбилизированного активного ингредиента и являются химически совместимыми с капсулированным веществом лекарственной формы. Согласно некоторым вариантам осуществления гидрофильный солюбилизатор представляет собой гидрофильный полимер.

[0123] В целом, подходящие гидрофильные полимеры (т. е., два или более повторяющихся мономерных единиц) включают в себя без ограничения фармацевтически приемлемые и растворимые в воде полимеры, такие как полиэтиленгликоли, метоксиполиэтиленгликоли, поливиниловые спирты, поливинилпирролидоны и т. п. Гидрофильный полимер также может включать в себя комбинации или смеси фармацевтически приемлемых и растворимых в воде полимеров в той же степени.

[0124] Используемый в настоящем описании «полиэтиленгликоль» или «PEG» означает жидкий или твердый полимер общей формулы $H(OCH_2CH_2)_nOH$, где n представляет собой по меньшей мере 4. Согласно определенным вариантам осуществления гидрофильный полимер представляет собой полиэтиленгликоль или смесь полиэтиленгликолей. Полиэтиленгликоли, которые могут быть использованы, могут

включать в себя широкий диапазон молекулярных масс. В общем, подходящие полиэтиленгликоли, которые могут быть использованы в настоящем изобретении, включают в себя полиэтиленгликоли от приблизительно PEG 400 до приблизительно PEG 8000, предпочтительно от PEG 400 до приблизительно PEG 1500, наиболее предпочтительно PEG 1000. Полиэтиленгликоли, которые могут быть использованы, включают в себя без ограничения PEG-400, PEG-600, PEG-1000, PEG-1450, PEG-1500, PEG-3350 или PEG-4600.

[0125] Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция включает в себя один PEG или альтернативно смесь двух или более из вышеупомянутых полиэтиленгликолей. Типичные смеси включают в себя PEG-400/PEG-1000, PEG-400/PEG-1450, PEG-600/PEG-1000, PEG-600/PEG-1450.

[0126] Количество гидрофильного полимера, например, полиэтиленгликоля, что использовали в композиции, может изменяться с обеспечением образования микроэмульсии. В целом, количество гидрофильного полимера присутствует в количестве от приблизительно 10% до приблизительно 95% на всю композицию.

Поверхностно-активные вещества

[0127] Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция включает в себя по меньшей мере одно поверхностно-активное вещество. Применение поверхностно-активного вещества обеспечивает преимущества по отношению к стабильности растворения или доставки. Подходящие поверхностно-активные вещества включают в себя без ограничения неионные, анионные и катионные поверхностно-активные вещества и их комбинации.

[0128] Примеры подходящих анионных поверхностно-активных веществ, которые могут быть использованы, включают в себя без ограничения лаурилсульфат натрия или додецилсульфат натрия. Примеры подходящих катионных поверхностно-активных веществ, которые могут быть использованы, включают в себя без ограничения цетилтриметиламмоний бромид (C-TAB). Примеры неионных поверхностно-активных веществ, которые могут быть использованы, включают в себя без ограничения полиоксиэтиленстеараты, такие как полиоксил 40 стеарат (например, MYRJ® 52).

[0129] В дополнение к вышеуказанным подходящие поверхностно-активные вещества для применения в фармацевтической композиции включают в себя без ограничения полиоксиэтиленстеараты, полиоксиэтиленкасторовое масло, сложные эфиры полиоксиэтиленсорбитана и жирной кислоты (сорбитаны), насыщенные полигликолизированные глицериды, сложные эфиры жирной кислоты и полиэтиленгликоля, гидроксилированные лецитины, среднецепочечные моноглицериды,

среднецепочечные сложные эфиры жирной кислоты, сополимеры полиэтилена/пропиленгликоля, полиэтиленгликольстеарат, d-α-токоферилполиэтиленгликоль сукцинат, полиоксилстеарат (например, Myrj® 52) и полиоксилкасторовое масло. Сложные эфиры полиоксиэтиленсорбитана и жирной кислоты (полисорбаты) представляют собой неионные поверхностно-активные вещества (детергенты), которые могут состоять из смеси жирных кислот. Коммерчески доступные примеры представляют собой Tween® 20 (полиоксиэтилен (20) сорбитан монолаурат), Tween® 40 (полиоксиэтилен (20) сорбитан монопальмитат) и Tween® 80 (полиоксиэтилен (20) сорбитан моноолеат).

[0130] Примерами других применимых поверхностно-активных веществ являются насыщенные полигликолизированные глицериды, состоящие из моно-, ди- или триглицеридов; ди-сложные эфиры жирной кислоты и полиэтиленгликоля, например, Gelucire® 44/14; гидроксилированные лецитины, например, Centrolene® A; среднецепочечные моноглицериды, например, глицерилмонокаприлат (Imwitor® 308, Capmul® MCM C-8); каприловые/каприновые глицериды (Imwitor® 742); среднецепочечные моноглицериды и диглицериды, например, глицерилкаприлат/капрат (Capmul® MCM); сополимеры полиэтилена/пропиленгликоля; блок-сополимеры этиленоксида и пропиленоксида (например, Полоксамер 188, Pluronic® F-68); этоксилированное касторовое масло (например, Cremophor® EL) и этоксилированная гидроксистеариновая кислота (например, Solutol® HS 15). Некоторые поверхностно-активные вещества являются твердыми или полутвердыми при комнатной температуре, например, Полоксамер 188, глицерилмонокаприлат, Gelucire® 44/14 и любая из их комбинаций. Согласно некоторым вариантам осуществления поверхностно-активное вещество представляет собой макроглицерола рицинолеат (Kolliphor EL® или Cremophor EL®), каприлокапроилполиоксил-8 глицерид (Labrasol®), полиоксиэтиленгидрогенизованное касторовое масло 60 (HCO-60), полисорбат 80 (Tween®-80), полиоксиэтиленсорбитантриолеат (Tween®-85), полиоксиэтиленглицерилтриолеат (tagot-TO) или любую их комбинацию. Дополнительные поверхностно-активные вещества представлены в The Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2nd Ed., published by The Pharmaceutical Press, London and American Pharmaceutical Association (1994), обычный текст в области техники, который тем самым включен посредством ссылки в своей полноте.

[0131] Согласно определенным вариантам осуществления поверхностно-активное вещество представляет собой полиоксилстеарат. Согласно дополнительному варианту осуществления полиоксилстеарат представляет собой полиоксил 40 стеарат (MYRJ® 52).

[0132] Согласно некоторым вариантам осуществления состав содержит эмульгатор.

[0133] Иллюстративные эмульгаторы, используемые в составах на основе липидов:

Общее название/тип	**Примеры**
Эмульгатор с низким HLB (<10)	
Фосфатидилхолин и смеси фосфатидилхолина/растворителя	Фосфатидилхолин, фосфатидилхолин в пропиленгликоле, фосфатидилхолин в среднецепочечных триглицеридах в фосфатидилхолин в сафлоровом масле/этаноле
Ненасыщенные полигликолизированные глицериды	Олеоилмакроголглицериды, линолеоилмакроголглицериды
Сложные эфиры сорбитана	Сорбитанмоноолеат, сорбитанмоностеарат, сорбитанмонолаурат и сорбитанмонопальмитат
Эмульгатор с высоким HLB (>10)	
Полиоксиэтиленовые сложные эфиры сорбитана	Полисорбат 20, полисорбат 40, полисорбат 60 и полисорбат 80
Производные полиоксилового касторового масла	Полиоксил 35 касторовое масло, полиоксил 40 гидрогенизованное касторовое масло
Блок-сополимер полиоксиэтилена и полиоксипропилена	Полоксамер 188, полоксамер 407
Насыщенные полигликолизированный глицериды	Лауроилмакроголглицериды, стеароилмакроголглицериды
PEG-8 каприловые/каприновые глицериды	Каприлокапроиловые макроголглицериды
Производное витамина E	Токоферол PEG сукцинат

[0134] Количество поверхностно-активного вещества, используемого в фармацевтической композиции, если присутствует, изменяется, при условии, что количество является достаточным для того, чтобы принимать участие в образовании и/или стабилизации микроэмульсии. В общем, количество поверхностно-активного вещества при использовании присутствует в количестве от приблизительно 0,1% до приблизительно 60%—в зависимости от используемого конкретного поверхностно-активного вещества. Согласно некоторым вариантам осуществления поверхностно-активное вещество присутствует в количестве от приблизительно 0,1% до приблизительно 50%. Согласно

некоторым вариантам осуществления поверхностно-активное вещество присутствует в количестве от приблизительно 10% до приблизительно 60%. Согласно некоторым вариантам осуществления поверхностно-активное вещество присутствует в количестве от приблизительно 20% до приблизительно 60%. Согласно некоторым вариантам осуществления поверхностно-активное вещество присутствует в количестве от приблизительно 30% до приблизительно 60%. Согласно некоторым вариантам осуществления поверхностно-активное вещество присутствует в количестве от приблизительно 40% до приблизительно 60%.

Липид

[0135] Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция включает в себя липид. Согласно некоторым вариантам осуществления липид представляет собой длинно- или среднецепочечные триглицеридные масла с разными степенями насыщения. Согласно некоторым вариантам осуществления липид представляет собой моноглицерид. Согласно некоторым вариантам осуществления липид представляет собой диглицерид. Согласно некоторым вариантам осуществления липид представляет собой пропиленгликоля монокаприлат (Capryol®), каприловую кислоту, каприновую кислоту, лауриновую кислоту, миристиновую кислоту, пальмитиновую кислоту, стеариновую кислоту, олеиновую кислоту, этилолеат, соевое масло, глицерилкаприлат/капрат (Campul®) глицерилбегенат (Compritol® 888 ATO), глицерилпальмитостеарат (Precirol® ATO 5), глицерилмоностеарат (Geleol™), глицерилмонолинолеат (Maisine™ 35-1), глицерилмоноолеат, (Peceol™), среднецепочечные триглицериды (Labrafac™ Lipophile WL1349), пропиленгликоля монолаурат (Lauroglycol™ 90), олеоилмакрогол-6 глицериды (Labrafil® M1944CS), полиглицерил-3 диолеат (Plurol Oleique® CC 497), диэтиленгликоля моноэтиловый эфир (Transcutol® HP) или любые их комбинации.

[0136] Количество липида, используемого в фармацевтической композиции, если присутствует, изменяется, при условии, что количество является достаточным для того, чтобы принимать участие в образовании и/или стабилизации микроэмульсии. В общем, количество липипда при использовании присутствует в количестве от приблизительно 0,1% до приблизительно 50%— в зависимости от используемого конкретного липида.

Растворители

[0137] Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция включает в себя растворитель и/или сорастворитель.

Согласно некоторым вариантам осуществления растворитель/сорастворитель

представляет собой спирт (такой как этанол, бензиловый спирт, алкандиолы и триолы, гликольэфиры, пропиленгликоль (PG), глицерин, тетрагликоль или полиэтиленгликоли), производные пирролидина, 2-пирролидон, триацетин или любую их комбинацию.

Таблетки

[0138] Фармацевтические препараты для перорального применения получали смешиванием одного или более твердых вспомогательных веществ с одним или более из соединений, описанных в настоящем изобретении, необязательно мелким дроблением полученной смеси и обработкой смеси гранул после добавления подходящих вспомогательных соединений, при необходимости, с получением таблеток или ядер драже. Подходящие вспомогательные вещества включают в себя, например, наполнители, такие как сахара, включая лактозу, сахарозу, маннитол или сорбитол; препараты целлюлозы, такие как, например, маисовый крахмал, пшеничный крахмал, рисовый крахмал, картофельный крахмал, желатин, трагантовая камедь, метилцеллюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия; или другие, такие как: поливинилпирролидон (PVP или повидон) или фосфат кальция. При необходимости добавляли разрыхлители, такие как поперечно сшитая кроскармеллоза натрия, поливинилпирролидон, агар или альгиновая кислота или ее соль, такая как альгинат натрия. Согласно некоторым вариантам осуществления красители или пигменты добавляли к покрытиям таблеток или драже для идентификации или для характеристики различных комбинаций доз активного соединения.

Капсула

[0139] Фармацевтические препараты, которые вводили перорально, включают в себя твердые капсулы, сделанные из желатина, а также мягкие, закупоренные капсулы, сделанные из желатина и пластификатора, такого как глицерин или сорбитол. Твердые капсулы содержат активные ингредиенты в смеси с наполнителем, таким как лактоза, связующие, такие как крахмалы, и/или смазывающие средства, такие как тальк или стеарат магния, и необязательно стабилизаторы. В мягких капсулах активные соединения могут быть растворены или суспендированы в подходящих жидкостях, таких как жирные масла, жидкий парафин или жидкие полиэтиленгликоли. Согласно некоторым вариантам осуществления добавляют стабилизаторы.

[0140] Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция инкапсулирована. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция инкапсулирована в дискретные единицы. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция заключена в капсулу. Согласно некоторым вариантам осуществления капсула образована с применением

веществ, которые включают в себя без ограничения природный или синтетический желатин, пектин, казеин, коллаген, белок, модифицированный крахмал, поливинилпирролидон, акриловые полимеры, производные целлюлозы или их комбинации. Согласно некоторым вариантам осуществления капсула является покрытой. Согласно некоторым вариантам осуществления покрытие, покрывающее капсулу, включает в себя без ограничения покрытия с немедленным высвобождением, защитные покрытия, кишечнорастворимые или покрытия с отсроченным высвобождением, покрытия с замедленным высвобождением, барьерные покрытия, уплотняющие покрытия или их комбинации. Согласно некоторым вариантам осуществления капсула настоящего изобретения является твердой или мягкой. Согласно некоторым вариантам осуществления капсула является цельной. Согласно некоторым вариантам осуществления форма и размер капсулы также изменяются. Примеры форм капсулы включают в себя без ограничения круглую, овальную, трубчатую, продолговатую, винтовую или нестандартную форму. Размер капсулы может варьировать согласно объему состава на основе липида. Согласно некоторым вариантам осуществления размер капсулы регулировали на основе объема состава на основе липида. Твердые или мягкие желатиновые капсулы могут быть изготовлены согласно традиционным способам в виде единицы целого тела, содержащей капсулу стандартного размера. Мягкая желатиновая капсула в виде единого тела типично может быть обеспечена, например, в размерах от 3 до 22 миним (1 миним равен 0,0616 мл) и в формах овала, продолговатой или других. Желатиновая капсула также может быть изготовлена согласно традиционным способам, например, в виде твердой желатиновой капсуле, состоящей из двух частей, закупоренной или не закупоренной, типично в стандартной форме и с различными стандартными размерами, традиционно обозначенными как (000), (00), (0), (1), (2), (3), (4) и (5). Самое большое число соответствует самому меньшему размеру.

Порошок для растворения

[0141] Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция для перорального введения составлена в виде порошка для растворения. Согласно некоторым вариантам осуществления порошок для растворения растворен в жидком носителе с образованием жидкого состава, подходящего для перорального введения. Согласно некоторым вариантам осуществления порошок для растворения растворен в жидком носителе с образованием суспензии.

[0142] Жидкие носители, подходящие для порошкообразных составов, переведенных в пероральный состав, описанный в настоящем изобретении, выбраны для конкретного перорального жидкого состава (раствора, суспензии и т. п.), а также других

качеств, таких как прозрачность, токсичность, вязкость, совместимость со вспомогательными веществами, химическая стойкость, вкусовые качества, аромат, цвет и принцип экономии. Иллюстративный жидкий носитель включает в себя воду, этиловый спирт, глицерин, пропиленгликоль, сироп (сахар или другие подсластители, например, не содержащий сахара ароматизированный сироп Ora-Sweet® SF), соки (яблочный, виноградный, апельсиновый, клюквенный, вишневый, томатный и т. п.), другие напитки (чай, кофе, безалкогольные напитки, молоко и т. п.), масла (оливковое, соевое, кукурузное, минеральное, касторовое и т. п.) и их комбинации или смеси. Определенные жидкие носители, например, масло и вода, могут быть объединены вместе с образованием эмульсий. Согласно некоторым вариантам осуществления воду использовали в качестве жидкого носителя.

[0143] Буферные средства поддерживают значение pH жидкого состава. Неограничивающие примеры буферных средств включают в себя без ограничения бикарбонат натрия, бикарбонат калия, гидроксид магния, лактат магния, глюконат магния, гидроксид алюминия, продукт совместного осаждения гидроксида алюминия/бикарбоната натрия, смесь аминокислоты и буфера, смесь глицината алюминия и буфера, смесь кислотной соли аминокислоты и буфера и смесь щелочной соли аминокислоты и буфера. Дополнительные буферные средства включают в себя лимонную кислоту, цитрат натрия, тартрат натрия, ацетат натрия, карбонат натрия, полифосфат натрия, полифосфат калия, пирофосфат натрия, пирофосфат калия, двунатриевый гидрофосфат, дикалий гидрофосфат, тринатрийфосфат, трикалийфосфат, ацетат натрия, метафосфат калия, оксид магния, гидроксид магния, карбонат магния, силикат магния, ацетат кальция, глицерофосфат кальция, хлорид кальция, гидроксид кальция, лактат кальция, карбонат кальция, бикарбонат кальция и другие кальциевые соли. Некоторые буферные средства также придают состояние шипучести при растворении порошка в растворе.

[0144] Согласно дополнительным вариантам осуществления описанный в настоящем изобретении порошок для растворения содержит дополнительные вспомогательные вещества, включая без ограничения глиданты, ароматизаторы, красители и загустители. Дополнительные вспомогательные вещества, такие как наполнители, вещества, регулирующее тоничность, и хелатообразующие вещества, находятся в пределах объема вариантов осуществления.

[0145] Глиданты являются веществами, которые улучшают сыпучесть порошка. Подходящие глиданты включают в себя без ограничения трехосновный фосфат кальция, силикат кальция, целлюлозу (порошкообразную), коллоидный диоксид кремния, силикат магния, трисиликат магния, диоксид кремния, крахмал, тальк и т. п.

[0146] Согласно другому варианту осуществления описанный в настоящем изобретении порошок для растворения включает в себя вкусовую добавку или ароматизатор для усиления вкуса или аромата состава в жидкой форме. Подходящие природные или синтетические вкусовые добавки могут быть выбраны из стандартных пособий, например, Fenaroli's Handbook of Flavor Ingredients, 3rd edition (1995). Неограничивающие примеры подходящих натуральных ароматизаторов, некоторые из которых легко могут быть воспроизведены из синтетических средств или их комбинаций, включают в себя миндаль, анис, яблоко, абрикос, бергамот, ежевику, черную смородину, чернику, какао, карамель, вишню, корицу, гвоздику, кофе, кориандр, клюкву, тмин, укроп, эвкалипт, фенхель, инжир, имбирь, виноград, грейпфрут, гуаву, хмель, лимон, лакрицу, лайм, солод, мандарин, мелассу, мускатный орех, ягодную смесь, апельсин, персик, грушу, мяту перечную, ананас, малину, розу, мяту, клубнику, мандарин, чай, ваниль, грушанку и т. п.

[0147] Согласно дополнительным вариантам осуществления описанный в настоящем изобретении порошок для растворения содержит краситель для отличительных признаков и/или в эстетических целях. Подходящие красители для иллюстрации включают в себя FD&C Red № 3, FD&C Red № 20, FD&C Red № 40, FD&C Yellow № 6, FD&C Blue № 2, D&C Green № 5, D&C Orange № 5, карамель, оксид железа (III) и их смеси.

[0148] Согласно дополнительным вариантам осуществления описанный в настоящем изобретении порошок для растворения содержит загуститель. Загустители придают вязкость или массу полученным жидким формам из состава, описанного в настоящем изобретении. Иллюстративные загустители включают в себя декстрин, производные целлюлозы (этилцеллюлозу, гидроксиэтилцеллюлозу, метилцеллюлозу, гипромеллозу и т. п.) крахмалы, пектин, полиэтиленгликоль, полиэтиленоксид, трегалозу и определенные камеди (ксантановую камедь, камедь бобов рожкового дерева и т. п.).

[0149] Согласно определенным вариантам осуществления могут быть использованы системы доставки для фармацевтических соединений, такие как, например, липосомы и эмульсии. Согласно определенным вариантам осуществления представленные в настоящем изобретении композиции также могут включать в себя мукоадгезивный полимер, выбранный из, например, карбоксиметилцеллюлозы, карбомера (полимер акриловой кислоты), поли(метилметакрилат), полиакриламида, поликарбофила, сополимера акриловой кислоты/бутилакрилата, альгината натрия и декстрана.

[0150] Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит двухосновный фосфат кальция, гипромеллозу, моногидрат лактозы, стеарат магния, микрокристаллическую целлюлозу, полиэтиленгликоль,

прежелатинизированный крахмал, диоксид титана и триацетин.

[0151] Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит коллоидный диоксид кремния, кросповидон, гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения, стеарат магния и маннитол. Оболочка капсулы содержит следующие неактивные ингредиенты: оксид железа черный, оксид железа красный, желатин, гидроксид калия, пропиленгликоль, шеллак, лаурилсульфат натрия и диоксид титана.

[0152] Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит стеарат магния, микрокристаллическую целлюлозу и натрия крахмалгликолят внутри капсулы. Согласно некоторым вариантам осуществления оболочка капсулы содержит желатин, лаурилсульфат натрия, диоксид титана и полисорбат 80. Согласно некоторым вариантам осуществления оболочка капсулы содержит бензиловый спирт, пропионат натрия, натрия кальция эдетат, бутилпарабен, пропилпарабен и метилпарабен.

[0153] Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит коллоидный диоксид кремния, клубничный ароматизатор, бензоат натрия, сахарозу и ксантановую камедь.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит вишневый ароматизатор, полисорбат 80, диоксид кремния, симетикон, бензоат натрия, сахароза, диоксид титана и ксантановую камедь.

[0154] Дополнительные вспомогательные вещества предусмотрены в виде описанного в настоящем изобретении порошка для растворения. Такие дополнительные вспомогательные вещества выбраны на основе функционирования и совместимости с порошкообразным составом, описанным в настоящем изобретении, и могут встречаться, например, в *Remington: The Science and Practice of Pharmacy,* Nineteeth Ed (Easton, PA: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., *Remington's Pharmaceutical Sciences,* (Easton, PA: Mack Publishing Co 1975); Lieberman, H.A. and Lachman, L., Eds., *Pharmaceutical Dosage Forms* (New York, NY: Marcel Decker 1980); и *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, Seventh Ed (Lippincott Williams & Wilkins 1999), в настоящее изобретение включены при помощи ссылки в своей полноте.

[0155] Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество способно образовывать комплекс с соединениями бора, такими как спирты (например, без ограничения этанол, пропиленгликоль, бензиловый спирт, глицерин, жирный спирт, сахара, спиртовые полимеры, полимеры на основе целлюлозы, моно- и диглицериды или циклодекстрины), амины (меглюмин,

триэтаноламин, эудрагит, хитозан) и карбоксилат/карбоксикислоты (уксусная кислота, органические кислоты, EDTA, на полимерной основе акрилатные полимеры).

Реакция обмена сложного боронового эфира

[0156] Согласно некоторым вариантам осуществления осуществляли взаимодействие $-OR^1$ или $-OR^2$ в соединениях формулы (I) или (II), их фармацевтически приемлемой соли, сольвате или фармацевтически приемлемой соли и сольвате с –OH-содержащим вспомогательным веществом или –OH-содержащим растворителем, что присутствуют в фармацевтической композиции, с образованием нового боронового сложного эфира, полученного из –OH-содержащего вспомогательного вещества или –OH-содержащего растворителя.

[0157] Согласно некоторым вариантам осуществления –OH-содержащее вспомогательное вещество или –OH-содержащий растворитель представляют собой полимер (например: поливиниловый спирт), моносахарид (например: глюкозу, галактозу, фруктозу или ксилозу), дисахарид (например: сахарозу, лактозу, мальтозу или трегалозу), полиол (например: сорбитол или маннитол), олигосахарид (например: мальтодекстрин, раффинозу, стахиозу или фруктоолигосахариды), спирты (например: этанол, пропиленгликоль, бензиловый спирт, глицерин, жирные спирты, сахара или спиртовые полимеры), полимеры на основе целлюлозы или циклодекстрины.

Способ введения

[0158] Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем изобретении фармацевтические композиции вводят перорально.

[0159] Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическую композицию вводят один раз в сутки. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическую композицию вводят дважды в сутки. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическую композицию вводят трижды в сутки. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическую композицию вводят четыре раза в сутки.

[0160] Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическую композицию вводят один раз каждые 24 часа. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическую композицию вводят один раз каждые 12 часов. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическую композицию вводят один раз каждые 8 часов.

[0161] Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическую композицию вводят в течение от приблизительно 1 до приблизительно 10 суток. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическую композицию вводят в течение от

приблизительно 5 до приблизительно 10 суток. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическую композицию вводят в течение приблизительно 5 суток. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическую композицию вводят в течение приблизительно 6 суток. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическую композицию вводят в течение приблизительно 7 суток. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическую композицию вводят в течение приблизительно 8 суток. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическую композицию вводят в течение приблизительно 9 суток. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическую композицию вводят в течение приблизительно 10 суток.

[0162] Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 50 мг до приблизительно 3200 мг соединения формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или фармацевтически приемлемой соли и сольвата. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 50 мг до приблизительно 800 мг соединения формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или фармацевтически приемлемой соли и сольвата. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 75 мг до приблизительно 1200 мг соединения формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или фармацевтически приемлемой соли и сольвата. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 100 мг до приблизительно 1600 мг соединения формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или фармацевтически приемлемой соли и сольвата. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 150 мг до приблизительно 2400 мг соединения формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или фармацевтически приемлемой соли и сольвата.

[0163] Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит приблизительно 50 мг, приблизительно 75, мг, приблизительно 100 мг, приблизительно 125 мг, приблизительно 150 мг, приблизительно 175 мг, приблизительно 200 мг, приблизительно 225 мг, приблизительно 250 мг, приблизительно 275 мг, приблизительно 300 мг, приблизительно 325 мг, приблизительно 350 мг, приблизительно 375 мг, приблизительно 400 мг, приблизительно 425 мг, приблизительно 450 мг, приблизительно 475 мг, приблизительно 500 мг, приблизительно 525 мг, приблизительно 550 мг, приблизительно 575 мг, приблизительно 600 мг, приблизительно

625 мг, приблизительно 650 мг, приблизительно 675 мг, приблизительно 700 мг, приблизительно 725 мг, приблизительно 750 мг, приблизительно 775 мг, приблизительно 800 мг, приблизительно 825 мг, приблизительно 850 мг, приблизительно 875 мг, приблизительно 900 мг, приблизительно 925 мг, приблизительно 950 мг, приблизительно 975 мг, приблизительно 1000 мг, приблизительно 1100 мг, приблизительно 1200 мг, приблизительно 1300 мг, приблизительно 1400 мг, приблизительно 1500 мг, приблизительно 1600 мг, приблизительно 1700 мг, приблизительно 1800 мг, приблизительно 1900 мг, приблизительно 2000 мг, приблизительно 2100 мг, приблизительно 2200 мг, приблизительно 2300 мг, приблизительно 2400 мг, приблизительно 2500 мг, приблизительно 2600 мг, приблизительно 2700 мг, приблизительно 2800 мг, приблизительно 2900 мг, приблизительно 3000 мг, приблизительно 3100 мг или приблизительно 3200 мг соединения формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или фармацевтически приемлемой соли и сольвата.

[0164] Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 100 до приблизительно 1000 мг цефтибутена. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 100 до приблизительно 500 мг цефтибутена. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит приблизительно 100, приблизительно 200, приблизительно 250, приблизительно 300, приблизительно 350, приблизительно 400, приблизительно 450, приблизительно 500, приблизительно 550, приблизительно 600, приблизительно 650, приблизительно 700, приблизительно 750, приблизительно 800, приблизительно 850, приблизительно 900, приблизительно 950 или приблизительно 1000 мг цефтибутена. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит приблизительно 100 мг цефтибутена. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит приблизительно 200 мг цефтибутена. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит приблизительно 400 мг цефтибутена.

[0165] Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 4:1 до приблизительно 1:4 в массовом отношении соединения формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или фармацевтически приемлемой соль и сольвата к цефтибутену.

[0166] Согласно некоторым вариантам осуществления суточная доза цефтибутена представляет собой от приблизительно 100 мг до приблизительно 1000 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления суточная доза цефтибутена представляет собой

приблизительно 100, приблизительно 200, приблизительно 250, приблизительно 300, приблизительно 350, приблизительно 400, приблизительно 450, приблизительно 500, приблизительно 550, приблизительно 600, приблизительно 650, приблизительно 700, приблизительно 750, приблизительно 800, приблизительно 850, приблизительно 900, приблизительно 950 или приблизительно 1000 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления суточная доза цефтибутена представляет собой приблизительно 100 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления суточная доза цефтибутена представляет собой приблизительно 200 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления суточная доза цефтибутена представляет собой приблизительно 400 мг.

[0167] Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 100 до приблизительно 1000 мг цефиксима. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 100 до приблизительно 500 мг цефиксима. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит приблизительно 100, приблизительно 200, приблизительно 250, приблизительно 300, приблизительно 350, приблизительно 400, приблизительно 450, приблизительно 500, приблизительно 550, приблизительно 600, приблизительно 650, приблизительно 700, приблизительно 750, приблизительно 800, приблизительно 850, приблизительно 900, приблизительно 950 или приблизительно 1000 мг цефиксима. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит приблизительно 100 мг цефиксима. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит приблизительно 200 мг цефиксима. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит приблизительно 400 мг цефиксима.

[0168] Согласно некоторым вариантам осуществления суточная доза цефиксима составляет от 100 мг до приблизительно 1000 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления суточная доза цефиксима составляет приблизительно 100, приблизительно 200, приблизительно 250, приблизительно 300, приблизительно 350, приблизительно 400, приблизительно 450, приблизительно 500, приблизительно 550, приблизительно 600, приблизительно 650, приблизительно 700, приблизительно 750, приблизительно 800, приблизительно 850, приблизительно 900, приблизительно 950 или приблизительно 1000 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления суточная доза цефиксима составляет приблизительно 100 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления суточная доза цефиксима составляет приблизительно 200 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления суточная доза цефиксима составляет приблизительно 400 мг.

[0169] Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая

композиция содержит от приблизительно 4:1 до приблизительно 1:4 в массовом отношении соединения формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или фармацевтически приемлемой соли и сольвата к цефиксиму.

[0170] Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 100 до приблизительно 1000 мг цефподоксима проксетила. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 100 до приблизительно 500 мг цефподоксима проксетила. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит приблизительно 100, приблизительно 200, приблизительно 250, приблизительно 300, приблизительно 350, приблизительно 400, приблизительно 450, приблизительно 500, приблизительно 550, приблизительно 600, приблизительно 650, приблизительно 700, приблизительно 750, приблизительно 800, приблизительно 850, приблизительно 900, приблизительно 950 или приблизительно 1000 мг цефподоксима проксетила. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит приблизительно 100 мг цефподоксима проксетила. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит приблизительно 200 мг цефподоксима проксетила. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит приблизительно 400 мг цефподоксима проксетила.

[0171] Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 4:1 до приблизительно 1:4 в массовом отношении соединения формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или фармацевтически приемлемой соли и сольвата к цефподоксима проксетилу.

[0172] Согласно некоторым вариантам осуществления суточная доза цефподоксима проксетила составляет от приблизительно 100 мг до приблизительно 1000 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления суточная доза цефподоксима проксетила составляет приблизительно 100, приблизительно 200, приблизительно 250, приблизительно 300, приблизительно 350, приблизительно 400, приблизительно 450, приблизительно 500, приблизительно 550, приблизительно 600, приблизительно 650, приблизительно 700, приблизительно 750, приблизительно 800, приблизительно 850, приблизительно 900, приблизительно 950 или приблизительно 1000 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления суточная доза цефподоксима проксетила составляет приблизительно 200 мг.

[0173] Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 100 до приблизительно 1000 мг цефдиторена пивоксила. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция

содержит от приблизительно 100 100 до приблизительно 500 мг цефдиторена пивоксила. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит приблизительно 100, приблизительно 200, приблизительно 250, приблизительно 300, приблизительно 350, приблизительно 400, приблизительно 450, приблизительно 500, приблизительно 550, приблизительно 600, приблизительно 650, приблизительно 700, приблизительно 750, приблизительно 800, приблизительно 850, приблизительно 900, приблизительно 950 или приблизительно 1000 мг цефдиторена пивоксила. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит приблизительно 100 мг цефдиторена пивоксила. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит приблизительно 200 мг цефдиторена пивоксила. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит приблизительно 400 мг цефдиторена пивоксила.

[0174] Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 4:1 до приблизительно 1:4 в массовом отношении соединения формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или фармацевтически приемлемой соли и сольвата к цефдиторена пивоксилу.

[0175] Согласно некоторым вариантам осуществления суточная доза цефдиторена пивоксил составляет от приблизительно 100 мг до приблизительно 1000 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления суточная доза цефдиторена пивоксил составляет приблизительно 100, приблизительно 200, приблизительно 250, приблизительно 300, приблизительно 350, приблизительно 400, приблизительно 450, приблизительно 500, приблизительно 550, приблизительно 600, приблизительно 650, приблизительно 700, приблизительно 750, приблизительно 800, приблизительно 850, приблизительно 900, приблизительно 950 или приблизительно 1000 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления суточная доза цефдиторена пивоксила составляет приблизительно 200 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления суточная доза цефдиторена пивоксила составляет приблизительно 400 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления суточная доза цефдиторена пивоксила составляет приблизительно 800 мг.

Способы лечения

[0176] В соответствии с настоящим раскрытием также предусмотрены способы ингибирования роста бактерий, например, путем снижения резистентности бактерий к бета-лактамным антибиотикам, при этом такие способы включают приведение культуры бактериальных клеток или культуры клеток, ткани или организма инфицированных бактериями, в контакт с соединением, раскрываемым в настоящем документе, его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или его фармацевтически приемлемой

солью и сольватом. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления бактерии, которые должны быть ингибированы введением соединения, раскрываемого в настоящем документе, его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или его фармацевтически приемлемой солью и сольватом, представляют собой бактерии, резистентные к бета-лактамным антибиотикам. Термин «резистентный» хорошо понимается специалистами в данной области техники (см., например, Payne et al., *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 38 767-772 (1994), Hanaki et al., *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 30 1120-1126 (1995)).

[0177] Эти способы пригодны для ингибирования роста бактерий в различных контекстах. В соответствии с определенными другими вариантами осуществления соединение формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемую соль, сольват или его фармацевтически приемлемую соль и сольват вводят млекопитающему, включая человека, для предупреждения роста резистентных к бета-лактамамам бактериям in vivo. Способ в соответствии с этим вариантом осуществления предусматривает введение терапевтически эффективного количества ингибитора бета-лактамазы в течение терапевтически эффективного периода времени млекопитающему, включая человека. Предпочтительно ингибитор бета-лактамазы вводится в форме фармацевтической композиции, как описано в настоящем документе. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антибиотик вводят одновременно с ингибитором бета-лактамазы. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антибиотик представляет собой бета-лактамный антибиотик. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления бета-лактамный антибиотик представляет собой цефтибутен. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления бета-лактамный антибиотик представляет собой цефиксим. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления бета-лактамный антибиотик представляет собой цефподоксим проксетил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления бета-лактамный антибиотик представляет собой цефдиторен пивоксил.

[0178] Согласно некоторым вариантам осуществления бета-лактамный антибиотик представляет собой амоксициллин. Согласно некоторым вариантам осуществления бета-лактамный антибиотик представляет собой цефаклор. Согласно некоторым вариантам осуществления бета-лактамный антибиотик представляет собой цефалексин. Согласно некоторым вариантам осуществления бета-лактамный антибиотик представляет собой цефдинир. Согласно некоторым вариантам осуществления бета-лактамный антибиотик представляет собой цефуроксим.

[0179] В настоящем изобретении раскрыт способ лечения бактериальной инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ предусматривает стадию, на которой субъекту вводят:

(i) (R)-2-гидрокси-3-пропионамидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновую кислоту или (R)-3-(2-бороно-2-пропионамидоэтил)-2-гидроксибензойную кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват; и

(ii) цефтибутен.

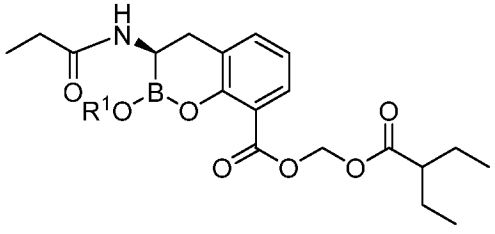
[0180] В настоящем изобретении раскрыт способ лечения бактериальной инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ предусматривает стадию, на которой субъекту доставляют:

(i) (R)-2-гидрокси-3-пропионамидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновую кислоту или (R)-3-(2-бороно-2-пропионамидоэтил)-2-гидроксибензойную кислоту; и

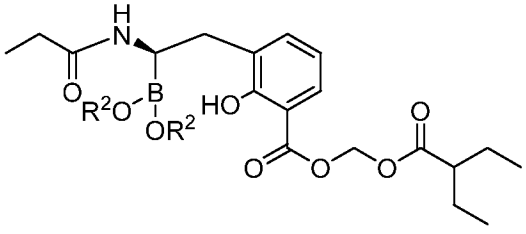
(ii) цефтибутен.

[0181] Согласно некоторым вариантам осуществления способа лечения бактериальной инфекции способ предусматривает стадии, на которых вводят субъекту при необходимости этого:

(i) соединение формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват:



формула (I);



формула (II);

где:

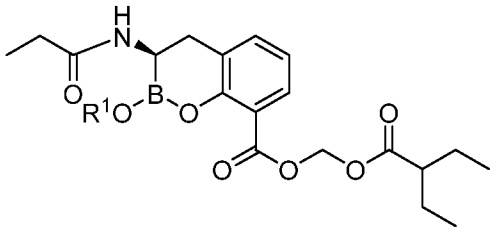
каждый R^1 и R^2 независимо представляет собой водород, C_1-C_6 алкил или -CO(C_1-C_6 алкил); каждый алкил необязательно замещен галогеном, -OH, -O(C_1-C_6 алкил), -NH_2, -NHC_1-C_6 алкилом, -N(C_1-C_6 алкил)$_2$, -COOH или -COO(C_1-C_6 алкил);

или два R^2 взяты вместе с образованием 4-8-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного оксо, галогеном, -OH, C_1-C_6 алкилом, -O(C_1-C_6 алкил), -NH_2, -NHC_1-C_6 алкилом, -N(C_1-C_6 алкил)$_2$, -COOH, -COO(C_1-C_6 алкил), -(C_1-C_6 алкилен)COOH или -(C_1-C_6 алкилен)COO(C_1-C_6 алкил); и

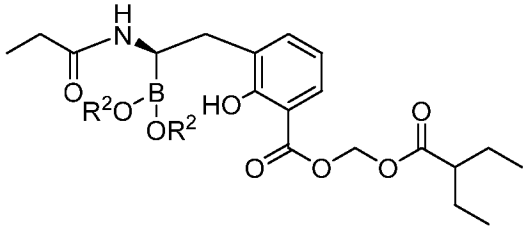
(ii) цефтибутен.

[0182] В настоящем изобретении раскрыт способ лечения бактериальной инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ предусматривает стадию, на которой субъекту вводят:

(i) соединение формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват:



формула (I);



формула (II);

где:

каждый R^1 и R^2 независимо представляет собой водород, C_1-C_6 алкил или -CO(C_1-C_6 алкил); каждый алкил необязательно замещен галогеном, -OH, -O(C_1-C_6 алкил), -NH_2, -NHC_1-C_6 алкилом, -N(C_1-C_6 алкил)$_2$, -COOH или -COO(C_1-C_6 алкил);

или два R^2 взяты вместе с образованием 4-8-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного оксо, галогеном, -OH, C_1-C_6 алкилом, -O(C_1-C_6 алкил), -NH_2, -NHC_1-C_6 алкилом, -N(C_1-C_6 алкил)$_2$, -COOH, -COO(C_1-C_6 алкил), -(C_1-C_6 алкилен)COOH или -(C_1-C_6 алкилен)COO(C_1-C_6 алкил); и

(ii) цефтибутен.

[0183] В настоящем изобретении раскрыт способ лечения бактериальной инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ предусматривает стадию, на которой субъекту вводят:

(i) (R)-2-гидрокси-3-пропионамидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновую кислоту или (R)-3-(2-бороно-2-пропионамидоэтил)-2-гидроксибензойную кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват; и

(ii) цефиксим.

[0184] В настоящем изобретении раскрыт способ лечения бактериальной инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ предусматривает стадию, на которой субъекту доставляют:

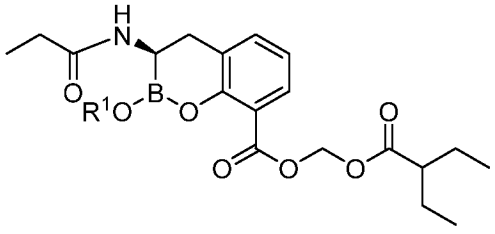
(i) (R)-2-гидрокси-3-пропионамидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-

8-карбоновую кислоту или (R)-3-(2-бороно-2-пропионамидоэтил)-2-гидроксибензойную кислоту; и

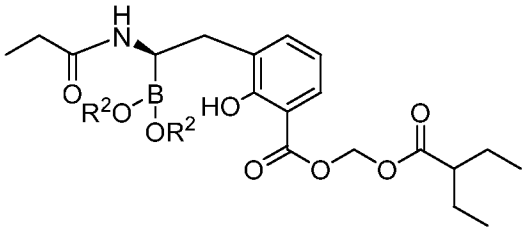
(ii) цефиксим.

[0185] Согласно некоторым вариантам осуществления способа лечения бактериальной инфекции способ предусматривает стадии, на которых вводят субъекту при необходимости этого:

(i) соединение формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват:



формула (I);



формула (II);

где:

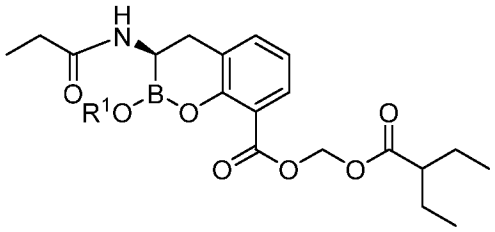
каждый R^1 и R^2 независимо представляет собой водород, C_1-C_6 алкил или -CO(C_1-C_6 алкил); каждый алкил необязательно замещен галогеном, -OH, -O(C_1-C_6 алкил), -NH_2, -NHC_1-C_6 алкилом, -N(C_1-C_6 алкил)$_2$, -COOH или -COO(C_1-C_6 алкил);

или два R^2 взяты вместе с образованием 4-8-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного оксо, галогеном, -OH, C_1-C_6 алкилом, -O(C_1-C_6 алкил), -NH_2, -NHC_1-C_6 алкилом, -N(C_1-C_6 алкил)$_2$, -COOH, -COO(C_1-C_6 алкил), -(C_1-C_6 алкилен)COOH или -(C_1-C_6 алкилен)COO(C_1-C_6 алкил); и

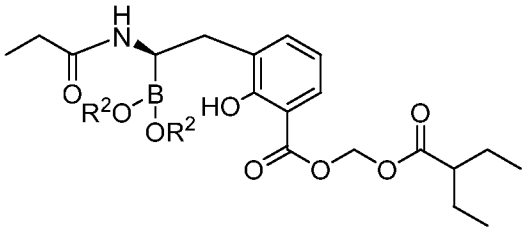
(ii) цефиксим.

[0186] В настоящем изобретении раскрыт способ лечения бактериальной инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ предусматривает стадию, на которой субъекту вводят:

(i) соединение формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват:



формула (I);



формула (II);

где:

каждый R^1 и R^2 независимо представляет собой водород, C_1-C_6 алкил или -CO(C_1-C_6 алкил); каждый алкил необязательно замещен галогеном, -OH, -O(C_1-C_6 алкил), -NH_2, -NHC_1-C_6 алкилом, -N(C_1-C_6 алкил)$_2$, -COOH или -COO(C_1-C_6 алкил);

или два R^2 взяты вместе с образованием 4-8-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного оксо, галогеном, -OH, C_1-C_6 алкилом, -O(C_1-C_6 алкил), -NH_2, -NHC_1-C_6 алкилом, -N(C_1-C_6 алкил)$_2$, -COOH, -COO(C_1-C_6 алкил), -(C_1-C_6 алкилен)COOH или -(C_1-C_6 алкилен)COO(C_1-C_6 алкил); и

(ii) цефиксим.

[0187] В настоящем изобретении раскрыт способ лечения бактериальной инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ предусматривает стадию, на которой субъекту вводят:

(i) (R)-2-гидрокси-3-пропионамидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновую кислоту или (R)-3-(2-бороно-2-пропионамидоэтил)-2-гидроксибензойную кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват; и

(ii) цефподоксима проксетил.

[0188] В настоящем изобретении раскрыт способ лечения бактериальной инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ предусматривает стадию, на которой субъекту доставляют:

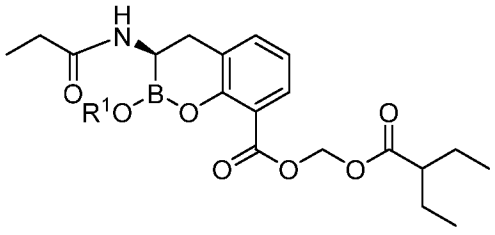
(i) (R)-2-гидрокси-3-пропионамидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновую кислоту или (R)-3-(2-бороно-2-пропионамидоэтил)-2-гидроксибензойную кислоту; и

(ii) цефподоксима проксетил.

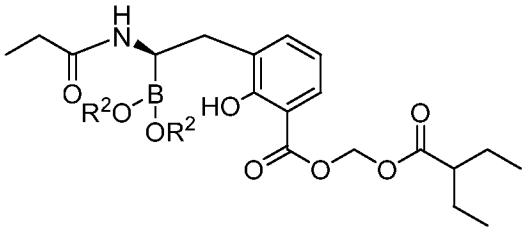
[0189] Согласно некоторым вариантам осуществления способа лечения бактериальной инфекции способ предусматривает стадии, на которых вводят субъекту при

необходимости этого:

(i) соединение формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват:



формула (I);



формула (II);

где:

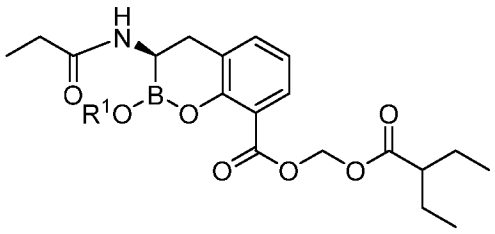
каждый R^1 и R^2 независимо представляет собой водород, C_1-C_6 алкил или -CO(C_1-C_6 алкил); каждый алкил необязательно замещен галогеном, -OH, -O(C_1-C_6 алкил), -NH_2, -NHC_1-C_6 алкилом, -N(C_1-C_6 алкил)$_2$, -COOH или -COO(C_1-C_6 алкил);

или два R^2 взяты вместе с образованием 4-8-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного оксо, галогеном, -OH, C_1-C_6 алкилом, -O(C_1-C_6 алкил), -NH_2, -NHC_1-C_6 алкилом, -N(C_1-C_6 алкил)$_2$, -COOH, -COO(C_1-C_6 алкил), -(C_1-C_6 алкилен)COOH или -(C_1-C_6 алкилен)COO(C_1-C_6 алкил); и

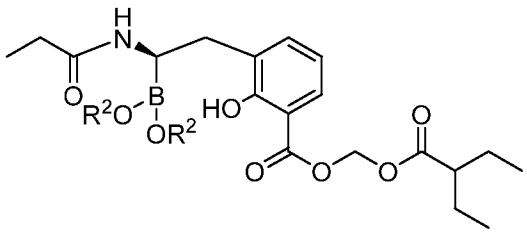
(ii) цефподоксима проксетил.

[0190] В настоящем изобретении раскрыт способ лечения бактериальной инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ предусматривает стадию, на которой субъекту вводят:

(i) соединение формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват:



формула (I);



формула (II);

где:

каждый R^1 и R^2 независимо представляет собой водород, C_1-C_6 алкил или -CO(C_1-C_6 алкил); каждый алкил необязательно замещен галогеном, -OH, -O(C_1-C_6 алкил), -NH_2, -NHC_1-C_6 алкилом, -N(C_1-C_6 алкил)$_2$, -COOH или -COO(C_1-C_6 алкил);

или два R^2 взяты вместе с образованием 4-8-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного оксо, галогеном, -OH, C_1-C_6 алкилом, -O(C_1-C_6 алкил), -NH_2, -NHC_1-C_6 алкилом, -N(C_1-C_6 алкил)$_2$, -COOH, -COO(C_1-C_6 алкил), -(C_1-C_6 алкилен)COOH или -(C_1-C_6 алкилен)COO(C_1-C_6 алкил); и

(ii) цефподоксима проксетил.

[0191] В настоящем изобретении раскрыт способ лечения бактериальной инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ предусматривает стадию, на которой субъекту вводят:

(i) (R)-2-гидрокси-3-пропионамидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновую кислоту или (R)-3-(2-бороно-2-пропионамидоэтил)-2-гидроксибензойную кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват; и

(ii) цефдиторена пивоксил.

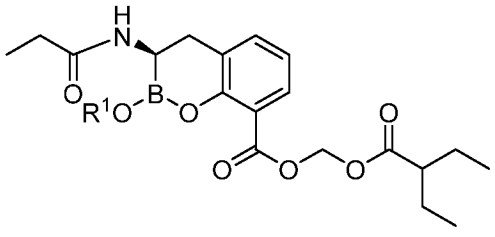
[0192] В настоящем изобретении раскрыт способ лечения бактериальной инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ предусматривает стадию, на которой субъекту доставляют:

(i) (R)-2-гидрокси-3-пропионамидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновую кислоту или (R)-3-(2-бороно-2-пропионамидоэтил)-2-гидроксибензойную кислоту; и

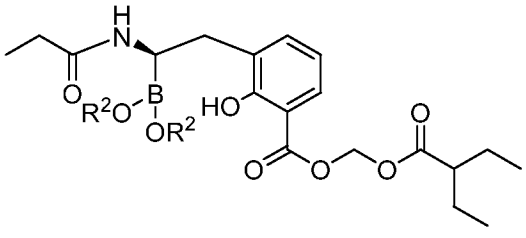
(ii) цефдиторена пивоксил.

[0193] Согласно некоторым вариантам осуществления способа лечения бактериальной инфекции способ предусматривает стадии, на которых вводят субъекту при необходимости этого:

(i) соединение формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват:



формула (I);



формула (II);

где:

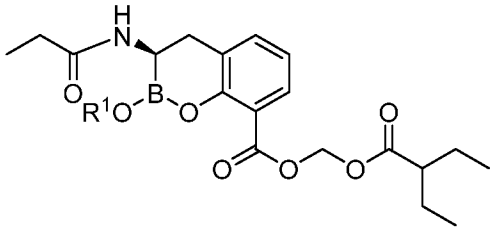
каждый R^1 и R^2 независимо представляет собой водород, C_1-C_6 алкил или -CO(C_1-C_6 алкил); каждый алкил необязательно замещен галогеном, -OH, -O(C_1-C_6 алкил), -NH_2, -NHC_1-C_6 алкилом, -N(C_1-C_6 алкил)$_2$, -COOH или -COO(C_1-C_6 алкил);

или два R^2 взяты вместе с образованием 4-8-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного оксо, галогеном, -OH, C_1-C_6 алкилом, -O(C_1-C_6 алкил), -NH_2, -NHC_1-C_6 алкилом, -N(C_1-C_6 алкил)$_2$, -COOH, -COO(C_1-C_6 алкил), -(C_1-C_6 алкилен)COOH или -(C_1-C_6 алкилен)COO(C_1-C_6 алкил); и

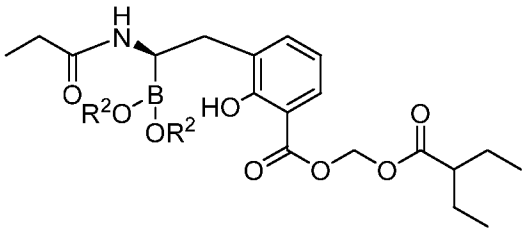
(ii) цефдиторена пивоксил.

[0194] В настоящем изобретении раскрыт способ лечения бактериальной инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ предусматривает стадию, на которой субъекту вводят:

(i) соединение формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват:



формула (I);



формула (II);

где:

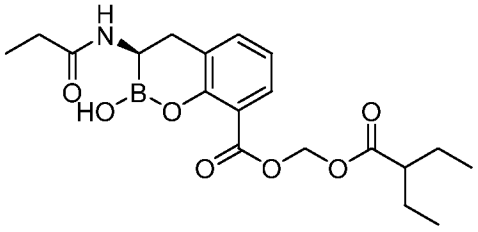
каждый R^1 и R^2 независимо представляет собой водород, C_1-C_6 алкил или -CO(C_1-C_6

алкил); каждый алкил необязательно замещен галогеном, -OH, -O(C_1-C_6 алкил), -NH_2, -NHC_1-C_6 алкилом, -N(C_1-C_6 алкил)$_2$, -COOH или -COO(C_1-C_6 алкил);

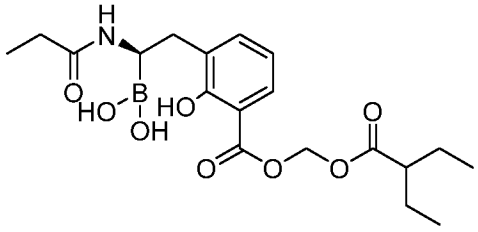
или два R^2 взяты вместе с образованием 4-8-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного оксо, галогеном, -OH, C_1-C_6 алкилом, -O(C_1-C_6 алкил), -NH_2, -NHC_1-C_6 алкилом, -N(C_1-C_6 алкил)$_2$, -COOH, -COO(C_1-C_6 алкил), -(C_1-C_6 алкилен)COOH или -(C_1-C_6 алкилен)COO(C_1-C_6 алкил); и

(ii) цефдиторена пивоксил.

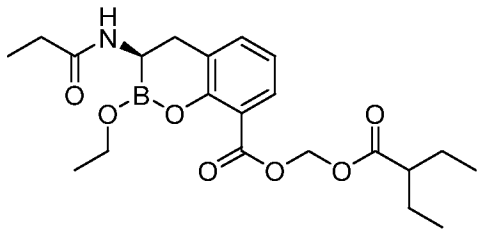
[0195] Согласно некоторым вариантам осуществления способа лечения бактериальной инфекции соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или фармацевтически приемлемая соль и сольват представляет собой:



или



[0196] Согласно некоторым вариантам осуществления способа лечения бактериальной инфекции соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или фармацевтически приемлемая соль и сольват представляет собой:



[0197] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления бактериальная инфекция вызвана Enterobacteriaceae, резистентными к карбапенемам (CRE), или грамотрицательными бактериями, продуцирующими бета-лактамазу расширенного спектра действия (ESBL).

[0198] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления инфекция, которую лечат или предупреждают, включает бактерии, которые включают Achromobacter xylosoxidans, Bacillus cereus, Bacillus anthrasis, Elizabethkingia meningoseptica, Pseudomonas aeruginosa, Pseudomonas fluorescens, Pseudomonas acidovorans, Pseudomonas alcaligenes, Pseudomonas putida, Stenotrophomonas maltophilia, Burkholderia cepacia, Aeromonas hydrophilia, Escherichia coli, Citrobacter freundii, Salmonella typhimurium, Salmonella typhi, Salmonella paratyphi, Salmonella enteritidis, Shigella dysenteriae, Shigella flexneri, Shigella sonnei, Enterobacter cloacae, Enterobacter aerogenes, Klebsiella pneumoniae, Klebsiella oxytoca,

Serratia marcescens, Francisella tularensis, Morganella morganii, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Providencia alcalifaciens, Providencia rettgeri, Providencia stuartii, Acinetobacter baumannii, Acinetobacter calcoaceticus, Acinetobacter haemolyticus, Yersinia enterocolitica, Yersinia pestis, Yersinia pseudotuberculosis, Yersinia intermedia, Bordetella pertussis, Bordetella parapertussis, Bordetella bronchiseptica, Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Haemophilus haemolyticus, Haemophilus parahaemolyticus, Haemophilus ducreyi, Pasteurella multocida, Pasteurella haemolytica, Branhamella catarrhalis, Helicobacter pylori, Campylobacter fetus, Campylobacter jejuni, Campylobacter coli, Borrelia burgdorferi, Vibrio cholerae, Vibrio parahaemolyticus, Legionella pneumophila, Listeria monocytogenes, Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, Kingella, Moraxella, Gardnerella vaginalis, Bacteroides fragilis, Bacteroides distasonis, группу гомологии Bacteroides 3452A, Bacteroides vulgatus, Bacteroides ovalus, Bacteroides thetaiotaomicron, Bacteroides uniformis, Bacteroides eggerthii, Bacteroides splanchnicus, Clostridium difficile, Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium avium, Mycobacterium intracellulare, Mycobacterium leprae, Corynebacterium diphtheriae, Corynebacterium ulcerans, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus agalactiae, Streptococcus pyogenes, Enterococcus faecalis, Enterococcus faecium, Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus saprophyticus, Staphylococcus intermedius, Staphylococcus hyicus subsp. hyicus, Staphylococcus haemolyticus, Staphylococcus hominis или Staphylococcus saccharolyticus.

[0199] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления инфекция, которую лечат или предупреждают, включает бактерии, которые включают Elizabethkingia meningoseptica, Pseudomonas aeruginosa, Pseudomonas fluorescens, Stenotrophomonas maltophilia, Escherichia coli, Citrobacter freundii, Salmonella typhimurium, Salmonella typhi, Salmonella paratyphi, Salmonella enteritidis, Shigella dysenteriae, Shigella flexneri, Shigella sonnei, Enterobacter cloacae, Enterobacter aerogenes, Klebsiella pneumoniae, Klebsiella oxytoca, Serratia marcescens, Acinetobacter calcoaceticus, Acinetobacter haemolyticus, Yersinia enterocolitica, Yersinia pestis, Yersinia pseudotuberculosis, Yersinia intermedia, Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Haemophilus haemolyticus, Haemophilus parahaemolyticus, Helicobacter pylori, Campylobacter fetus, Campylobacter jejuni, Campylobacter coli, Vibrio cholerae, Vibrio parahaemolyticus, Legionella pneumophila, Listeria monocytogenes, Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, Moraxella, Bacteroides fragilis, Bacteroides vulgatus, Bacteroides ovalus, Bacteroides thetaiotaomicron, Bacteroides uniformis, Bacteroides eggerthii или Bacteroides splanchnicus.

[0200] В соответствии с определенными вариантами осуществления комбинации, описанные в настоящем документе, пригодны при лечении бактериальных инфекций.

[0201] В соответствии с определенными вариантами осуществления комбинации, описанные в настоящем документе, пригодны при лечении острых бактериальных обострений хронического бронхита (ABECB), острого бактериального отита среднего уха, фарингита или тонзиллита. В соответствии с определенными вариантами осуществления комбинации, описанные в настоящем документе, пригодны при лечении пневмонии, инфекций мочевыводящих путей, энтерита или гастроэнтерита.

[0202] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления комбинации, описанные в настоящем документе, пригодны при лечении отита среднего уха, ангины, пневмонии, инфекций мочевыводящих путей, гонореи или болезни Лайма.

[0203] Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват и цефтибутен вводят последовательно. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват и цефтибутен вводят одновременно. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват и цефтибутен вводят в той же фармацевтической композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват и цефтибутен вводят в отдельных фармацевтических композициях. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемая соль, сольват или фармацевтически приемлемая соль и сольват и цефтибутен представлены в отдельных контейнерах. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемая соль, сольват или фармацевтически приемлемая соль и сольват и цефтибутен представлены в одном контейнере. Согласно некоторым вариантам осуществления контейнером является бутылка.

[0204] Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает введение приблизительно 400 мг цефтибутена и от приблизительно 100 мг до приблизительно 1600 мг соединения формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или фармацевтически приемлемой соли и сольвата; их вводили каждые 24 часа.

[0205] Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает введение приблизительно 600 мг цефтибутена и от приблизительно 150 мг до приблизительно 2400 мг соединения формулы (I) или (II), его фармацевтически

приемлемой соли, сольвата или фармацевтически приемлемой соли и сольвата; их вводили каждые 24 часа.

[0206] Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает введение приблизительно 800 мг цефтибутена и от приблизительно 200 мг до приблизительно 3200 мг соединения формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или фармацевтически приемлемой соли и сольвата; их вводили каждые 24 часа.

[0207] Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает введение приблизительно 200 мг цефтибутена и от приблизительно 50 мг до приблизительно 800 мг соединения формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или фармацевтически приемлемой соли и сольвата; их вводили каждые 12 часов.

[0208] Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает введение приблизительно 300 мг цефтибутена и от приблизительно 75 мг до приблизительно 1200 мг соединения формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или фармацевтически приемлемой соли и сольвата; их вводили каждые 12 часов.

[0209] Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает введение приблизительно 400 мг цефтибутена и от приблизительно 100 мг до приблизительно 1600 мг соединения формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или фармацевтически приемлемой соли и сольвата; их вводили каждые 12 часов.

[0210] Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает введение приблизительно 600 мг цефтибутена и от приблизительно 150 мг до приблизительно 2400 мг соединения формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или фармацевтически приемлемой соли и сольвата; их вводили каждые 12 часов.

[0211] Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает введение приблизительно 800 мг цефтибутена и от приблизительно 200 мг до приблизительно 3200 мг соединения формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или фармацевтически приемлемой соли и сольвата; их вводили каждые 12 часов.

[0212] Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает введение приблизительно 200 мг цефтибутена и от приблизительно 50 мг до приблизительно 800 мг соединения формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемой

соли, сольвата или фармацевтически приемлемой соли и сольвата; их вводили каждые 8 часов.

[0213] Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает введение приблизительно 300 мг цефтибутена и от приблизительно 75 мг до приблизительно 1200 мг соединения формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или фармацевтически приемлемой соли и сольвата; их вводили каждые 8 часов.

[0214] Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает введение приблизительно 400 мг цефтибутена и от приблизительно 100 мг до приблизительно 1600 мг соединения формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или фармацевтически приемлемой соли и сольвата; их вводили каждые 8 часов.

[0215] Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает введение приблизительно 600 мг цефтибутена и от приблизительно 150 мг до приблизительно 2400 мг соединения формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или фармацевтически приемлемой соли и сольвата; их вводили каждые 8 часов.

[0216] Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват и цефиксим вводят последовательно. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват и цефиксим вводят одновременно. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват и цефиксим вводят в той же фармацевтической композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват и цефиксим вводят в отдельных фармацевтических композициях. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемая соль, сольват или фармацевтически приемлемая соль и сольват и цефиксим представлены в отдельных контейнерах. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемая соль, сольват или фармацевтически приемлемая соль и сольват и цефиксим представлены в одном контейнере. Согласно некоторым вариантам осуществления контейнером является бутылка.

[0217] Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает введение приблизительно 400 мг цефиксима и от приблизительно 100 мг до приблизительно 1600 мг соединения формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или фармацевтически приемлемой соли и сольвата; их вводили каждые 24 часа.

[0218] Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает введение приблизительно 600 мг цефиксима и от приблизительно 150 мг до приблизительно 2400 мг соединения формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или фармацевтически приемлемой соли и сольвата; их вводили каждые 24 часа.

[0219] Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает введение приблизительно 800 мг цефиксима и от приблизительно 200 мг до приблизительно 3200 мг соединения формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или фармацевтически приемлемой соли и сольвата; их вводили каждые 24 часа.

[0220] Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает введение приблизительно 200 мг цефиксима и от приблизительно 50 мг до приблизительно 800 мг соединения формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или фармацевтически приемлемой соли и сольвата; их вводили каждые 12 часов.

[0221] Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает введение приблизительно 300 мг цефиксима и от приблизительно 75 мг до приблизительно 1200 мг соединения формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или фармацевтически приемлемой соли и сольвата; их вводили каждые 12 часов.

[0222] Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает введение приблизительно 400 мг цефиксима и от приблизительно 100 мг до приблизительно 1600 мг соединения формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или фармацевтически приемлемой соли и сольвата; их вводили каждые 12 часов.

[0223] Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает введение приблизительно 600 мг цефиксима и от приблизительно 150 мг до приблизительно 2400 мг соединения формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или фармацевтически приемлемой соли и сольвата; их вводили каждые 12 часов.

[0224] Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает введение приблизительно 800 мг цефиксима и от приблизительно 200 мг до приблизительно 3200 мг соединения формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или фармацевтически приемлемой соли и сольвата; их вводили каждые 12 часов.

[0225] Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает введение приблизительно 200 мг цефиксима и от приблизительно 50 мг до приблизительно 800 мг соединения формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемой соли, сольвата

или фармацевтически приемлемой соли и сольвата; их вводили каждые 8 часов.

[0226] Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает введение приблизительно 300 мг цефиксима и от приблизительно 75 мг до приблизительно 1200 мг соединения формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или фармацевтически приемлемой соли и сольвата; их вводили каждые 8 часов.

[0227] Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает введение приблизительно 400 мг цефиксима и от приблизительно 100 мг до приблизительно 1600 мг соединения формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или фармацевтически приемлемой соли и сольвата; их вводили каждые 8 часов.

[0228] Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает введение приблизительно 600 мг цефиксима и от приблизительно 150 мг до приблизительно 2400 мг соединения формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или фармацевтически приемлемой соли и сольвата; их вводили каждые 8 часов.

[0229] Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват и цефподоксима проксетил вводят последовательно. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват и цефподоксима проксетил вводят одновременно. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват и цефподоксима проксетил вводят в той же фармацевтической композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват и цефподоксима проксетил вводят в отдельных фармацевтических композициях. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемая соль, сольват или фармацевтически приемлемая соль и сольват и цефподоксима проксетил представлены в отдельных контейнерах. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемая соль, сольват или фармацевтически приемлемая соль и сольват и цефподоксима проксетил представлены в одном контейнере. Согласно некоторым вариантам осуществления контейнером является бутылка.

[0230] Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает введение приблизительно 400 мг цефподоксима проксетила и от приблизительно 100 мг до приблизительно 1600 мг соединения формулы (I) или (II), его фармацевтически

приемлемой соли, сольвата или фармацевтически приемлемой соли и сольвата; их вводили каждые 24 часа.

[0231] Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает введение приблизительно 600 мг цефподоксима проксетила и от приблизительно 150 мг до приблизительно 2400 мг соединения формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или фармацевтически приемлемой соли и сольвата; их вводили каждые 24 часа.

[0232] Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает введение приблизительно 800 мг цефподоксима проксетила и от приблизительно 200 мг до приблизительно 3200 мг соединения формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или фармацевтически приемлемой соли и сольвата; их вводили каждые 24 часа.

[0233] Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает введение приблизительно 200 мг цефподоксима проксетила и от приблизительно 50 мг до приблизительно 800 мг соединения формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или фармацевтически приемлемой соли и сольвата; их вводили каждые 12 часов.

[0234] Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает введение приблизительно 300 мг цефподоксима проксетила и от приблизительно 75 мг до приблизительно 1200 мг соединения формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или фармацевтически приемлемой соли и сольвата; их вводили каждые 12 часов.

[0235] Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает введение приблизительно 400 мг цефподоксима проксетила и от приблизительно 100 мг до приблизительно 1600 мг соединения формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или фармацевтически приемлемой соли и сольвата; их вводили каждые 12 часов.

[0236] Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает введение приблизительно 600 мг цефподоксима проксетила и от приблизительно 150 мг до приблизительно 2400 мг соединения формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или фармацевтически приемлемой соли и сольвата; их вводили каждые 12 часов.

[0237] Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает введение приблизительно 800 мг цефподоксима проксетила и от приблизительно 200 мг до приблизительно 3200 мг соединения формулы (I) или (II), его фармацевтически

приемлемой соли, сольвата или фармацевтически приемлемой соли и сольвата; их вводили каждые 12 часов.

[0238] Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает введение приблизительно 200 мг цефподоксима проксетила и от приблизительно 50 мг до приблизительно 800 мг соединения формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или фармацевтически приемлемой соли и сольвата; их вводили каждые 8 часов.

[0239] Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает введение приблизительно 300 мг цефподоксима проксетила и от приблизительно 75 мг до приблизительно 1200 мг соединения формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или фармацевтически приемлемой соли и сольвата; их вводили каждые 8 часов.

[0240] Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает введение приблизительно 400 мг цефподоксима проксетила и от приблизительно 100 мг до приблизительно 1600 мг соединения формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или фармацевтически приемлемой соли и сольвата; их вводили каждые 8 часов.

[0241] Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает введение приблизительно 600 мг цефподоксима проксетила и от приблизительно 150 мг до приблизительно 2400 мг соединения формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или фармацевтически приемлемой соли и сольвата; их вводили каждые 8 часов.

[0242] Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват и цефдиторена пивоксил вводят последовательно. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват и цефдиторена пивоксил вводят одновременно. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват и цефдиторена пивоксил вводят в той же фармацевтической композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват и цефдиторена пивоксил вводят в отдельных фармацевтических композициях. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемая соль, сольват или

фармацевтически приемлемая соль и сольват и цефдиторена пивоксил представлены в отдельных контейнерах. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемая соль, сольват или фармацевтически приемлемая соль и сольват и цефдиторена пивоксил представлены в одном контейнере. Согласно некоторым вариантам осуществления контейнером является бутылка.

[0243] Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает введение приблизительно 400 мг цефдиторена пивоксила и от приблизительно 100 мг до приблизительно 1600 мг соединения формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или фармацевтически приемлемой соли и сольвата; их вводили каждые 24 часа.

[0244] Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает введение приблизительно 600 мг цефдиторена пивоксила и от приблизительно 150 мг до приблизительно 2400 мг соединения формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или фармацевтически приемлемой соли и сольвата; их вводили каждые 24 часа.

[0245] Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает введение приблизительно 800 мг цефдиторена пивоксила и от приблизительно 200 мг до приблизительно 3200 мг соединения формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или фармацевтически приемлемой соли и сольвата; их вводили каждые 24 часа.

[0246] Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает введение приблизительно 200 мг цефдиторена пивоксила и от приблизительно 50 мг до приблизительно 800 мг соединения формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или фармацевтически приемлемой соли и сольвата; их вводили каждые 12 часов.

[0247] Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает введение приблизительно 300 мг цефдиторена пивоксила и от приблизительно 75 мг до приблизительно 1200 мг соединения формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или фармацевтически приемлемой соли и сольвата; их вводили каждые 12 часов.

[0248] Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает введение приблизительно 400 мг цефдиторена пивоксила и от приблизительно 100 мг до приблизительно 1600 мг соединения формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или фармацевтически приемлемой соли и сольвата; их вводили каждые 12 часов.

[0249] Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает введение приблизительно 600 мг цефдиторена пивоксила и от приблизительно 150 мг до приблизительно 2400 мг соединения формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или фармацевтически приемлемой соли и сольвата; их вводили каждые 12 часов.

[0250] Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает введение приблизительно 800 мг цефдиторена пивоксила и от приблизительно 200 мг до приблизительно 3200 мг соединения формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или фармацевтически приемлемой соли и сольвата; их вводили каждые 12 часов.

[0251] Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает введение приблизительно 200 мг цефдиторена пивоксила и от приблизительно 50 мг до приблизительно 800 мг соединения формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или фармацевтически приемлемой соли и сольвата; их вводили каждые 8 часов.

[0252] Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает введение приблизительно 300 мг цефдиторена пивоксила и от приблизительно 75 мг до приблизительно 1200 мг соединения формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или фармацевтически приемлемой соли и сольвата; их вводили каждые 8 часов.

[0253] Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает введение приблизительно 400 мг цефдиторена пивоксила и от приблизительно 100 мг до приблизительно 1600 мг соединения формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или фармацевтически приемлемой соли и сольвата; их вводили каждые 8 часов.

[0254] Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает введение приблизительно 600 мг цефдиторена пивоксила и от приблизительно 150 мг до приблизительно 2400 мг соединения формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или фармацевтически приемлемой соли и сольвата; их вводили каждые 8 часов.

[0255] Согласно некоторым вариантам осуществления (R)-2-гидрокси-3-пропионамидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновую кислоту или (R)-3-(2-бороно-2-пропионамидоэтил)-2-гидроксибензойную кислоту, ее фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват и цефтибутен вводят последовательно. Согласно некоторым вариантам осуществления (R)-2-гидрокси-3-

пропионамидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновую кислоту или (R)-3-(2-бороно-2-пропионамидоэтил)-2-гидроксибензойную кислоту, ее фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват и цефтибутен вводят одновременно. Согласно некоторым вариантам осуществления (R)-2-гидрокси-3-пропионамидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновую кислоту или (R)-3-(2-бороно-2-пропионамидоэтил)-2-гидроксибензойную кислоту, ее фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват и цефтибутен вводят в той же фармацевтической композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления (R)-2-гидрокси-3-пропионамидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновую кислоту или (R)-3-(2-бороно-2-пропионамидоэтил)-2-гидроксибензойную кислоту, ее фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват и цефтибутен вводят в отдельных фармацевтических композициях. Согласно некоторым вариантам осуществления (R)-2-гидрокси-3-пропионамидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновая кислота или (R)-3-(2-бороно-2-пропионамидоэтил)-2-гидроксибензойная кислота, ее фармацевтически приемлемая соль, сольват или фармацевтически приемлемая соль и сольват и цефтибутен представлены в отдельных контейнерах. Согласно некоторым вариантам осуществления (R)-2-гидрокси-3-пропионамидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновая кислота или (R)-3-(2-бороно-2-пропионамидоэтил)-2-гидроксибензойная кислота, ее фармацевтически приемлемая соль, сольват или фармацевтически приемлемая соль и сольват и цефтибутен представлены в одном контейнере. Согласно некоторым вариантам осуществления контейнером являлась бутылка.

[0256] Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает введение приблизительно 400 мг цефтибутена и от приблизительно 100 мг до приблизительно 1600 мг (R)-2-гидрокси-3-пропионамидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновой кислоты или (R)-3-(2-бороно-2-пропионамидоэтил)-2-гидроксибензойной кислоты, ее фармацевтически приемлемой соли, сольвата или фармацевтически приемлемой соли и сольвата; их вводили каждые 24 часа.

[0257] Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает введение приблизительно 600 мг цефтибутена и от приблизительно 150 мг до приблизительно 2400 мг (R)-2-гидрокси-3-пропионамидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновой кислоты или (R)-3-(2-бороно-2-пропионамидоэтил)-2-гидроксибензойной кислоты, ее фармацевтически приемлемой соли, сольвата или фармацевтически приемлемой соли и сольвата; их вводили каждые 24 часа.

[0258] Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает введение приблизительно 800 мг цефтибутена и от приблизительно 200 мг до приблизительно 3200 мг (R)-2-гидрокси-3-пропионамидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновой кислоты или (R)-3-(2-бороно-2-пропионамидоэтил)-2-гидроксибензойной кислоты, ее фармацевтически приемлемой соли, сольвата или фармацевтически приемлемой соли и сольвата; их вводили каждые 24 часа.

[0259] Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает введение приблизительно 200 мг цефтибутена и от приблизительно 50 мг до приблизительно 800 мг (R)-2-гидрокси-3-пропионамидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновой кислоты или (R)-3-(2-бороно-2-пропионамидоэтил)-2-гидроксибензойной кислоты, ее фармацевтически приемлемой соли, сольвата или фармацевтически приемлемой соли и сольвата; их вводили каждые 12 часов.

[0260] Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает введение приблизительно 300 мг цефтибутена и от приблизительно 75 мг до приблизительно 1200 мг (R)-2-гидрокси-3-пропионамидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновой кислоты или (R)-3-(2-бороно-2-пропионамидоэтил)-2-гидроксибензойной кислоты, ее фармацевтически приемлемой соли, сольвата или фармацевтически приемлемой соли и сольвата; их вводили каждые 12 часов.

[0261] Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает введение приблизительно 400 мг цефтибутена и от приблизительно 100 мг до приблизительно 1600 мг (R)-2-гидрокси-3-пропионамидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновой кислоты или (R)-3-(2-бороно-2-пропионамидоэтил)-2-гидроксибензойной кислоты, ее фармацевтически приемлемой соли, сольвата или фармацевтически приемлемой соли и сольвата; их вводили каждые 12 часов.

[0262] Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает введение приблизительно 600 мг цефтибутена и от приблизительно 150 мг до приблизительно 2400 мг (R)-2-гидрокси-3-пропионамидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновой кислоты или (R)-3-(2-бороно-2-пропионамидоэтил)-2-гидроксибензойной кислоты, ее фармацевтически приемлемой соли, сольвата или фармацевтически приемлемой соли и сольвата; их вводили каждые 12 часов.

[0263] Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает введение приблизительно 800 мг цефтибутена и от приблизительно 200 мг до приблизительно 3200 мг (R)-2-гидрокси-3-пропионамидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновой кислоты или (R)-3-(2-бороно-2-пропионамидоэтил)-2-гидроксибензойной кислоты, ее фармацевтически приемлемой соли,

сольвата или фармацевтически приемлемой соли и сольвата; их вводили каждые 12 часов.

[0264] Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает введение приблизительно 200 мг цефтибутена и от приблизительно 50 мг до приблизительно 800 мг (R)-2-гидрокси-3-пропионамидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновой кислоты или (R)-3-(2-бороно-2-пропионамидоэтил)-2-гидроксибензойной кислоты, ее фармацевтически приемлемой соли, сольвата или фармацевтически приемлемой соли и сольвата; их вводили каждые 8 часов.

[0265] Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает введение приблизительно 300 мг цефтибутена и от приблизительно 75 мг до приблизительно 1200 мг (R)-2-гидрокси-3-пропионамидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновой кислоты или (R)-3-(2-бороно-2-пропионамидоэтил)-2-гидроксибензойной кислоты, ее фармацевтически приемлемой соли, сольвата или фармацевтически приемлемой соли и сольвата; их вводили каждые 8 часов.

[0266] Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает введение приблизительно 400 мг цефтибутена и от приблизительно 100 мг до приблизительно 1600 мг (R)-2-гидрокси-3-пропионамидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновой кислоты или (R)-3-(2-бороно-2-пропионамидоэтил)-2-гидроксибензойной кислоты, ее фармацевтически приемлемой соли, сольвата или фармацевтически приемлемой соли и сольвата; их вводили каждые 8 часов.

[0267] Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает введение приблизительно 600 мг цефтибутена и от приблизительно 150 мг до приблизительно 2400 мг (R)-2-гидрокси-3-пропионамидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновой кислоты или (R)-3-(2-бороно-2-пропионамидоэтил)-2-гидроксибензойной кислоты, ее фармацевтически приемлемой соли, сольвата или фармацевтически приемлемой соли и сольвата; их вводили каждые 8 часов.

[0268] Согласно некоторым вариантам осуществления (R)-2-гидрокси-3-пропионамидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновую кислоту или (R)-3-(2-бороно-2-пропионамидоэтил)-2-гидроксибензойную кислоту, ее фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват и цефиксим вводят последовательно. Согласно некоторым вариантам осуществления (R)-2-гидрокси-3-пропионамидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновую кислоту или (R)-3-(2-бороно-2-пропионамидоэтил)-2-гидроксибензойную кислоту, ее фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват и цефиксим вводят одновременно. Согласно некоторым вариантам осуществления (R)-2-гидрокси-3-пропионамидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновую кислоту или (R)-3-

(2-бороно-2-пропионамидоэтил)-2-гидроксибензойную кислоту, ее фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват и цефиксим вводят в той же фармацевтической композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления (R)-2-гидрокси-3-пропионамидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновую кислоту или (R)-3-(2-бороно-2-пропионамидоэтил)-2-гидроксибензойную кислоту, ее фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват и цефиксим вводят в отдельных фармацевтических композициях. Согласно некоторым вариантам осуществления (R)-2-гидрокси-3-пропионамидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновая кислота или (R)-3-(2-бороно-2-пропионамидоэтил)-2-гидроксибензойная кислота, ее фармацевтически приемлемая соль, сольват или фармацевтически приемлемая соль и сольват и цефиксим представлены в отдельных контейнерах. Согласно некоторым вариантам осуществления (R)-2-гидрокси-3-пропионамидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновая кислота или (R)-3-(2-бороно-2-пропионамидоэтил)-2-гидроксибензойная кислота, ее фармацевтически приемлемая соль, сольват или фармацевтически приемлемая соль и сольват и цефиксим представлены в одном контейнере. Согласно некоторым вариантам осуществления контейнером являлась бутылка.

[0269] Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает введение приблизительно 400 мг цефиксима и

[0270] Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает введение приблизительно 400 мг цефиксима и от приблизительно 100 мг до приблизительно 1600 мг (R)-2-гидрокси-3-пропионамидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновой кислоты или (R)-3-(2-бороно-2-пропионамидоэтил)-2-гидроксибензойной кислоты, ее фармацевтически приемлемой соли, сольвата или фармацевтически приемлемой соли и сольвата; их вводили каждые 24 часа.

[0271] Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает введение приблизительно 600 мг цефиксима и от приблизительно 150 мг до приблизительно 2400 мг (R)-2-гидрокси-3-пропионамидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновой кислоты или (R)-3-(2-бороно-2-пропионамидоэтил)-2-гидроксибензойной кислоты, ее фармацевтически приемлемой соли, сольвата или фармацевтически приемлемой соли и сольвата; их вводили каждые 24 часа.

[0272] Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает введение приблизительно 800 мг цефиксима и от приблизительно 200 мг до приблизительно 3200 мг (R)-2-гидрокси-3-пропионамидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-

карбоновой кислоты или (R)-3-(2-бороно-2-пропионамидоэтил)-2-гидроксибензойной кислоты, ее фармацевтически приемлемой соли, сольвата или фармацевтически приемлемой соли и сольвата; их вводили каждые 24 часа.

[0273] Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает введение приблизительно 200 мг цефиксима и от приблизительно 50 мг до приблизительно 800 мг (R)-2-гидрокси-3-пропионамидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновой кислоты или (R)-3-(2-бороно-2-пропионамидоэтил)-2-гидроксибензойной кислоты, ее фармацевтически приемлемой соли, сольвата или фармацевтически приемлемой соли и сольвата; их вводили каждые 12 часов.

[0274] Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает введение приблизительно 300 мг цефиксима и от приблизительно 75 мг до приблизительно 1200 мг (R)-2-гидрокси-3-пропионамидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновой кислоты или (R)-3-(2-бороно-2-пропионамидоэтил)-2-гидроксибензойной кислоты, ее фармацевтически приемлемой соли, сольвата или фармацевтически приемлемой соли и сольвата; их вводили каждые 12 часов.

[0275] Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает введение приблизительно 400 мг цефиксима и от приблизительно 100 мг до приблизительно 1600 мг (R)-2-гидрокси-3-пропионамидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновой кислоты или (R)-3-(2-бороно-2-пропионамидоэтил)-2-гидроксибензойной кислоты, ее фармацевтически приемлемой соли, сольвата или фармацевтически приемлемой соли и сольвата; их вводили каждые 12 часов.

[0276] Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает введение приблизительно 600 мг цефиксима и от приблизительно 150 мг до приблизительно 2400 мг (R)-2-гидрокси-3-пропионамидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновой кислоты или (R)-3-(2-бороно-2-пропионамидоэтил)-2-гидроксибензойной кислоты, ее фармацевтически приемлемой соли, сольвата или фармацевтически приемлемой соли и сольвата; их вводили каждые 12 часов.

[0277] Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает введение приблизительно 800 мг цефиксима и от приблизительно 200 мг до приблизительно 3200 мг (R)-2-гидрокси-3-пропионамидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновой кислоты или (R)-3-(2-бороно-2-пропионамидоэтил)-2-гидроксибензойной кислоты, ее фармацевтически приемлемой соли, сольвата или фармацевтически приемлемой соли и сольвата; их вводили каждые 12 часов.

[0278] Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает введение приблизительно 200 мг цефиксима и от приблизительно 50 мг до приблизительно

800 мг (R)-2-гидрокси-3-пропионамидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновой кислоты или (R)-3-(2-бороно-2-пропионамидоэтил)-2-гидроксибензойной кислоты, ее фармацевтически приемлемой соли, сольвата или фармацевтически приемлемой соли и сольвата; их вводили каждые 8 часов.

[0279] Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает введение приблизительно 300 мг цефиксима и от приблизительно 75 мг до приблизительно 1200 мг (R)-2-гидрокси-3-пропионамидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновой кислоты или (R)-3-(2-бороно-2-пропионамидоэтил)-2-гидроксибензойной кислоты, ее фармацевтически приемлемой соли, сольвата или фармацевтически приемлемой соли и сольвата; их вводили каждые 8 часов.

[0280] Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает введение приблизительно 400 мг цефиксима и от приблизительно 100 мг до приблизительно 1600 мг (R)-2-гидрокси-3-пропионамидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновой кислоты или (R)-3-(2-бороно-2-пропионамидоэтил)-2-гидроксибензойной кислоты, ее фармацевтически приемлемой соли, сольвата или фармацевтически приемлемой соли и сольвата; их вводили каждые 8 часов.

[0281] Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает введение приблизительно 600 мг цефиксима и от приблизительно 150 мг до приблизительно 2400 мг (R)-2-гидрокси-3-пропионамидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновой кислоты или (R)-3-(2-бороно-2-пропионамидоэтил)-2-гидроксибензойной кислоты, ее фармацевтически приемлемой соли, сольвата или фармацевтически приемлемой соли и сольвата; их вводили каждые 8 часов.

[0282] Согласно некоторым вариантам осуществления (R)-2-гидрокси-3-пропионамидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновую кислоту или (R)-3-(2-бороно-2-пропионамидоэтил)-2-гидроксибензойную кислоту, ее фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват и цефподоксима проксетил вводят последовательно. Согласно некоторым вариантам осуществления (R)-2-гидрокси-3-пропионамидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновую кислоту или (R)-3-(2-бороно-2-пропионамидоэтил)-2-гидроксибензойную кислоту, ее фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват и цефподоксима проксетил вводят одновременно. Согласно некоторым вариантам осуществления (R)-2-гидрокси-3-пропионамидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновую кислоту или (R)-3-(2-бороно-2-пропионамидоэтил)-2-гидроксибензойную кислоту, ее фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват и

цефподоксима проксетил вводят в той же фармацевтической композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления (R)-2-гидрокси-3-пропионамидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновую кислоту или (R)-3-(2-бороно-2-пропионамидоэтил)-2-гидроксибензойную кислоту, ее фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват и цефподоксима проксетил вводят в отдельных фармацевтических композициях. Согласно некоторым вариантам осуществления (R)-2-гидрокси-3-пропионамидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновая кислота или (R)-3-(2-бороно-2-пропионамидоэтил)-2-гидроксибензойная кислота, ее фармацевтически приемлемая соль, сольват или фармацевтически приемлемая соль и сольват и цефподоксима проксетил представлены в отдельных контейнерах. Согласно некоторым вариантам осуществления, (R)-2-гидрокси-3-пропионамидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновая кислота или (R)-3-(2-бороно-2-пропионамидоэтил)-2-гидроксибензойная кислота, ее фармацевтически приемлемая соль, сольват или фармацевтически приемлемая соль и сольват и цефподоксима проксетил представлены в одном контейнере. Согласно некоторым вариантам осуществления контейнером являлась бутылка.

[0283] Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает введение приблизительно 400 мг цефподоксима проксетила и от приблизительно 100 мг до приблизительно 1600 мг (R)-2-гидрокси-3-пропионамидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновой кислоты или (R)-3-(2-бороно-2-пропионамидоэтил)-2-гидроксибензойной кислоты, ее фармацевтически приемлемой соли, сольвата или фармацевтически приемлемой соли и сольвата; их вводили каждые 24 часа.

[0284] Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает введение приблизительно 600 мг цефподоксима проксетила и от приблизительно 150 мг до приблизительно 2400 мг (R)-2-гидрокси-3-пропионамидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновой кислоты или (R)-3-(2-бороно-2-пропионамидоэтил)-2-гидроксибензойной кислоты, ее фармацевтически приемлемой соли, сольвата или фармацевтически приемлемой соли и сольвата; их вводили каждые 24 часа.

[0285] Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает введение приблизительно 800 мг цефподоксима проксетила и от приблизительно 200 мг до приблизительно 3200 мг (R)-2-гидрокси-3-пропионамидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновой кислоты или (R)-3-(2-бороно-2-пропионамидоэтил)-2-гидроксибензойной кислоты, ее фармацевтически приемлемой соли, сольвата или фармацевтически приемлемой соли и сольвата; их вводили каждые 24 часа.

[0286] Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает

введение приблизительно 200 мг цефподоксима проксетила и от приблизительно 50 мг до приблизительно 800 мг (R)-2-гидрокси-3-пропионамидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновой кислоты или (R)-3-(2-бороно-2-пропионамидоэтил)-2-гидроксибензойной кислоты, ее фармацевтически приемлемой соли, сольвата или фармацевтически приемлемой соли и сольвата; их вводили каждые 12 часов.

[0287] Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает введение приблизительно 300 мг цефподоксима проксетила и от приблизительно 75 мг до приблизительно 1200 мг (R)-2-гидрокси-3-пропионамидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновой кислоты или (R)-3-(2-бороно-2-пропионамидоэтил)-2-гидроксибензойной кислоты, ее фармацевтически приемлемой соли, сольвата или фармацевтически приемлемой соли и сольвата; их вводили каждые 12 часов.

[0288] Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает введение приблизительно 400 мг цефподоксима проксетила и от приблизительно 100 мг до приблизительно 1600 мг (R)-2-гидрокси-3-пропионамидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновой кислоты или (R)-3-(2-бороно-2-пропионамидоэтил)-2-гидроксибензойной кислоты, ее фармацевтически приемлемой соли, сольвата или фармацевтически приемлемой соли и сольвата; их вводили каждые 12 часов.

[0289] Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает введение приблизительно 600 мг цефподоксима проксетила и от приблизительно 150 мг до приблизительно 2400 мг (R)-2-гидрокси-3-пропионамидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновой кислоты или (R)-3-(2-бороно-2-пропионамидоэтил)-2-гидроксибензойной кислоты, ее фармацевтически приемлемой соли, сольвата или фармацевтически приемлемой соли и сольвата; их вводили каждые 12 часов.

[0290] Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает введение приблизительно 800 мг цефподоксима проксетила и от приблизительно 200 мг до приблизительно 3200 мг (R)-2-гидрокси-3-пропионамидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновой кислоты или (R)-3-(2-бороно-2-пропионамидоэтил)-2-гидроксибензойной кислоты, ее фармацевтически приемлемой соли, сольвата или фармацевтически приемлемой соли и сольвата; их вводили каждые 12 часов.

[0291] Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает введение приблизительно 200 мг цефподоксима проксетила и от приблизительно 50 мг до приблизительно 800 мг (R)-2-гидрокси-3-пропионамидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновой кислоты или (R)-3-(2-бороно-2-пропионамидоэтил)-2-гидроксибензойной кислоты, ее фармацевтически приемлемой соли, сольвата или фармацевтически приемлемой соли и сольвата; их вводили каждые 8 часов.

[0292] Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает введение приблизительно 300 мг цефподоксима проксетила и от приблизительно 75 мг до приблизительно 1200 мг (R)-2-гидрокси-3-пропионамидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновой кислоты или (R)-3-(2-бороно-2-пропионамидоэтил)-2-гидроксибензойной кислоты, ее фармацевтически приемлемой соли, сольвата или фармацевтически приемлемой соли и сольвата; их вводили каждые 8 часов.

[0293] Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает введение приблизительно 400 мг цефподоксима проксетила и от приблизительно 100 мг до приблизительно 1600 мг (R)-2-гидрокси-3-пропионамидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновой кислоты или (R)-3-(2-бороно-2-пропионамидоэтил)-2-гидроксибензойной кислоты, ее фармацевтически приемлемой соли, сольвата или фармацевтически приемлемой соли и сольвата; их вводили каждые 8 часов.

[0294] Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает введение приблизительно 600 мг цефподоксима проксетила и от приблизительно 150 мг до приблизительно 2400 мг (R)-2-гидрокси-3-пропионамидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновой кислоты или (R)-3-(2-бороно-2-пропионамидоэтил)-2-гидроксибензойной кислоты, ее фармацевтически приемлемой соли, сольвата или фармацевтически приемлемой соли и сольвата; их вводили каждые 8 часов.

[0295] Согласно некоторым вариантам осуществления (R)-2-гидрокси-3-пропионамидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновую кислоту или (R)-3-(2-бороно-2-пропионамидоэтил)-2-гидроксибензойную кислоту, ее фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват и цефдиторена пивоксил вводят последовательно. Согласно некоторым вариантам осуществления (R)-2-гидрокси-3-пропионамидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновую кислоту или (R)-3-(2-бороно-2-пропионамидоэтил)-2-гидроксибензойную кислоту, ее фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват и цефдиторена пивоксил вводят одновременно. Согласно некоторым вариантам осуществления (R)-2-гидрокси-3-пропионамидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновую кислоту или (R)-3-(2-бороно-2-пропионамидоэтил)-2-гидроксибензойную кислоту, ее фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват и цефдиторена пивоксил вводят в той же фармацевтической композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления (R)-2-гидрокси-3-пропионамидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновую кислоту или (R)-3-(2-бороно-2-пропионамидоэтил)-2-гидроксибензойную кислоту, ее фармацевтически приемлемую соль,

сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват и цефдиторена пивоксил вводят в отдельных фармацевтических композициях. Согласно некоторым вариантам осуществления (R)-2-гидрокси-3-пропионамидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновая кислота или (R)-3-(2-бороно-2-пропионамидоэтил)-2-гидроксибензойная кислота, ее фармацевтически приемлемая соль, сольват или фармацевтически приемлемая соль и сольват и цефдиторена пивоксил представлены в отдельных контейнерах. Согласно некоторым вариантам осуществления, (R)-2-гидрокси-3-пропионамидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновая кислота или (R)-3-(2-бороно-2-пропионамидоэтил)-2-гидроксибензойная кислота, ее фармацевтически приемлемая соль, сольват или фармацевтически приемлемая соль и сольват и цефдиторена пивоксил представлены в одном контейнере. Согласно некоторым вариантам осуществления контейнером являлась бутылка.

[0296] Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает введение приблизительно 400 мг цефдиторена пивоксила и от приблизительно 100 мг до приблизительно 1600 мг (R)-2-гидрокси-3-пропионамидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновой кислоты или (R)-3-(2-бороно-2-пропионамидоэтил)-2-гидроксибензойной кислоты, ее фармацевтически приемлемой соли, сольвата или фармацевтически приемлемой соли и сольвата; их вводили каждые 24 часа.

[0297] Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает введение приблизительно 600 мг цефдиторена пивоксила и от приблизительно 150 мг до приблизительно 2400 мг (R)-2-гидрокси-3-пропионамидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновой кислоты или (R)-3-(2-бороно-2-пропионамидоэтил)-2-гидроксибензойной кислоты, ее фармацевтически приемлемой соли, сольвата или фармацевтически приемлемой соли и сольвата; их вводили каждые 24 часа.

[0298] Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает введение приблизительно 800 мг цефдиторена пивоксила и от приблизительно 200 мг до приблизительно 3200 мг (R)-2-гидрокси-3-пропионамидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновой кислоты или (R)-3-(2-бороно-2-пропионамидоэтил)-2-гидроксибензойной кислоты, ее фармацевтически приемлемой соли, сольвата или фармацевтически приемлемой соли и сольвата; их вводили каждые 24 часа.

[0299] Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает введение приблизительно 200 мг цефдиторена пивоксила и от приблизительно 50 мг до приблизительно 800 мг (R)-2-гидрокси-3-пропионамидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновой кислоты или (R)-3-(2-бороно-2-пропионамидоэтил)-2-гидроксибензойной кислоты, ее фармацевтически приемлемой соли,

сольвата или фармацевтически приемлемой соли и сольвата; их вводили каждые 12 часов.

[0300] Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает введение приблизительно 300 мг цефдиторена пивоксила и от приблизительно 75 мг до приблизительно 1200 мг (R)-2-гидрокси-3-пропионамидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновой кислоты или (R)-3-(2-бороно-2-пропионамидоэтил)-2-гидроксибензойной кислоты, его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или фармацевтически приемлемой соли и сольвата; их вводили каждые 12 часов.

[0301] Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает введение приблизительно 400 мг цефдиторена пивоксила и от приблизительно 100 мг до приблизительно 1600 мг (R)-2-гидрокси-3-пропионамидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновой кислоты или (R)-3-(2-бороно-2-пропионамидоэтил)-2-гидроксибензойной кислоты, его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или фармацевтически приемлемой соли и сольвата; их вводили каждые 12 часов.

[0302] Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает введение приблизительно 600 мг цефдиторена пивоксила и от приблизительно 150 мг до приблизительно 2400 мг (R)-2-гидрокси-3-пропионамидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновой кислоты или (R)-3-(2-бороно-2-пропионамидоэтил)-2-гидроксибензойной кислоты, его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или фармацевтически приемлемой соли и сольвата; их вводили каждые 12 часов.

[0303] Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает введение приблизительно 800 мг цефдиторена пивоксила и от приблизительно 200 мг до приблизительно 3200 мг (R)-2-гидрокси-3-пропионамидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновой кислоты или (R)-3-(2-бороно-2-пропионамидоэтил)-2-гидроксибензойной кислоты, ее фармацевтически приемлемой соли, сольвата или фармацевтически приемлемой соли и сольвата; их вводили каждые 12 часов.

[0304] Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает введение приблизительно 200 мг цефдиторена пивоксила и от приблизительно 50 мг до приблизительно 800 мг (R)-2-гидрокси-3-пропионамидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновой кислоты или (R)-3-(2-бороно-2-пропионамидоэтил)-2-гидроксибензойной кислоты, ее фармацевтически приемлемой соли, сольвата или фармацевтически приемлемой соли и сольвата; их вводили каждые 8 часов.

[0305] Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает

введение приблизительно 300 мг цефдиторена пивоксила и от приблизительно 75 мг до приблизительно 1200 мг (R)-2-гидрокси-3-пропионамидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновой кислоты или (R)-3-(2-бороно-2-пропионамидоэтил)-2-гидроксибензойной кислоты, ее фармацевтически приемлемой соли, сольвата или фармацевтически приемлемой соли и сольвата; их вводили каждые 8 часов.

[0306] Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает введение приблизительно 400 мг цефдиторена пивоксила и от приблизительно 100 мг до приблизительно 1600 мг (R)-2-гидрокси-3-пропионамидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновой кислоты или (R)-3-(2-бороно-2-пропионамидоэтил)-2-гидроксибензойной кислоты, ее фармацевтически приемлемой соли, сольвата или фармацевтически приемлемой соли и сольвата; их вводили каждые 8 часов.

[0307] Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает введение приблизительно 600 мг цефдиторена пивоксила и от приблизительно 150 мг до приблизительно 2400 мг (R)-2-гидрокси-3-пропионамидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновой кислоты или (R)-3-(2-бороно-2-пропионамидоэтил)-2-гидроксибензойной кислоты, ее фармацевтически приемлемой соли, сольвата или фармацевтически приемлемой соли и сольвата; их вводили каждые 8 часов.

Определенные определения

[0308] Если не определено иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем описании, обладают тем же значением, что обычно является понятным специалисту настоящей области техники. Хотя любые способы и вещества, подобные или эквивалентные описанным в настоящем изобретении, могут быть использованы в практических или испытательных вариантах осуществления, описанных в настоящем изобретении, определенные предпочтительные способы, устройства и вещества описаны в настоящий момент.

[0309] Используемая в настоящем описании и формуле изобретения форма единственного числа включает в себя ссылку на множественное число, если в контексте четко не указано иное. Таким образом, например, ссылка на «вспомогательное вещество» представляет собой ссылку на одно или более вспомогательных веществ и их эквиваленты, известные специалистам настоящей области техники, и т. д.

[0310] Термин «приблизительно» использован для обозначения того, что значение включает в себя стандартный уровень погрешности устройства или способа, используемого для определения значения.

[0311] Применение термина «или» использовали для обозначения «и/или», если напрямую не указано, что он относится только к альтернативам или альтернативы являются

взаимоисключающими, хотя настоящее раскрытие относится к определению, которое относится только альтернативам и к «и/или».

[0312] Термины «содержит», «обладает» и «включает в себя» являются открытыми глаголами-связками. Любые формы или смыслы одного или более из этих глаголов, таких как «содержит», «содержащий», «обладает», «обладающий», «включает в себя» и «включающий в себя», также являются открытыми. Например, любой способ, который «содержит», «обладает» и «включает в себя» один или более стадий, не ограничен содержанием только такой одной или более стадий, и также охватывает другие не включенный в список стадии.

[0313] «Необязательный» или «необязательно» может означать, что описанная ниже структура, событие или обстоятельство могут происходить или не происходить, и что описание включает в себя случаи, в которых события происходят, и случаи, в которых события не происходят.

[0314] Используемый в настоящем описании термин «терапевтический» означает средство, используемое для лечения, борьбы, улучшения, предупреждения или снижения нежелательного состояния или заболевания у пациента.

[0315] «Введение» при использовании в связи с терапевтическим средством означает введение терапевтического средства системно или локально, непосредственно в или на целевую ткань или введение терапевтического средства пациенту, посредством которого терапевтическое средство положительно воздействует на ткань, на которую оно направлено. «Введение» фармацевтической композиции может быть осуществлено путем инъекции, местного введения и перорального введения или другими способами отдельно или в комбинации с другими известными методиками.

[0316] Используемый в настоящем описании термин «животное» включает в себя без ограничения людей и не относящихся к человеку позвоночных, таких как дикие, домашние и сельскохозяйственные животные. Предусмотрено, что используемые в настоящем описании термины «пациент», «субъект» и «индивидуум» включают в себя живые организмы, в которых определенные состояния, как описано в настоящем изобретении, могут встречаться. Примеры включают в себя людей, обезьян, коров, овец, коз, собак, кошек, мышей, крыс и их трансгенные виды. Согласно предпочтительному варианту осуществления пациентом является примат. Согласно определенным вариантам осуществления приматом или субъектом является человек. В определенных случаях человеком является взрослая особь. В определенных случаях человеком является ребенок. В дополнительных случаях человеку 12 лет или младше. В определенных случаях человеком является человек пожилого возраста. В других случаях человеку 60 лет или

старше. Другие примеры субъектов включают в себя экспериментальных животных, таких как мыши, крысы, собаки, кошки, козы, овцы, свиньи и коровы.

[0317] Под «фармацевтически приемлемым» подразумевается, что носитель, разбавитель или вспомогательное вещество должны быть совместимы с другими компонентами композиции и не вредными по отношению к их реципиентам.

[0318] Термин «фармацевтическая композиция» означает композицию, содержащую по меньшей мере одно активное средство, при этом композиция поддается исследованию для определенного, эффективного исхода у млекопитающего (например, без ограничения человека). Специалистам настоящей области техники будут понятны и отмечены техники, подходящие для определения того, обладает ли активный компонент требуемой эффективностью, исходя из потребностей специалиста.

[0319] Используемое в настоящем описании «терапевтически эффективное количество» или «эффективное количество» относится к количеству активного соединения или фармацевтического средства, которое вызывает биологический или медицинский ответ, обнаруживаемый в ткани, системе, животном, индивидууме или человеке исследователем, ветеринаром, лечащим врачом или другим клиницистом, что включает в себя одно или более из следующего: (1) предупреждение заболевания; например, предупреждение заболевания, состояния или нарушения у индивидуума, который может быть предрасположен к заболеванию, состоянию или нарушению, однако еще не испытывает или не демонстрирует патологии или симптоматики заболевания, (2) ингибирование заболевания; например, ингибирование заболевания, состояния или нарушения у индивидуума, который испытывает или демонстрирует патологию или симптоматику заболевания, состояния или нарушения (т. е., прерывание дальнейшего развития патологии и/или симптоматики), и (3) нормализацию заболевания; например, нормализацию заболевания, состояния или нарушения у индивидуума, который испытывает или демонстрирует патологию или симптоматику заболевания, состояния или нарушения (т. е., обращение патологии и/или симптоматики).

[0320] Термины «лечить», «получавший лечение», «лечение» или «осуществление лечения», используемые в настоящем документе, относятся как к терапевтическому лечению в соответствии с некоторыми вариантами осуществления, так и к профилактическим или превентивным мерам в соответствии с другими вариантами осуществления, в которых целью является предупреждение или замедление (уменьшение) нежелательного физиологического состояния, нарушения или заболевания, или для получения полезных или желательных клинических результатов. Для целей, описанных в настоящем документе, полезные или желаемые клинические результаты включают без

ограничения облегчение симптомов; уменьшение степени тяжести состояния, нарушения или заболевания; стабилизацию (т.е., не ухудшение) состояния тяжести состояния, нарушения или заболевания; задержку начала или замедление прогрессирования состояния, нарушения или заболевания; нормализацию состояния, нарушения или патологического состояния; и ремиссию (частичную или полную), обнаруживаемую или необнаруживаемую, или усиление или нормализацию состояния, нарушения или заболевания. Лечение включает получение клинически значимого ответа без чрезмерных побочных эффектов. Лечение также включает продление выживаемости по сравнению с ожидаемой выживаемостью при отсутствии лечения. Профилактический эффект лечения включает предупреждение состояния, замедление прогрессирования состояния, стабилизацию состояния или снижение вероятности возникновения состояния. Используемые в настоящем документе термины «лечить», «получавший лечение», «лечение» или «осуществление лечения» включают профилактику в соответствии с некоторыми вариантами осуществления. Используемые в настоящем документе термины «лечить», «получавший лечение», «лечение» или «осуществление лечения» не включают профилактику в соответствии с некоторыми вариантами осуществления.

[0321] Используемый в настоящем описании термин «эмульсия» относится к коллоидной дисперсии, содержащей воду и органические компоненты, включающие в себя гидрофобные (липофильные) органические компоненты. Обычно, традиционная эмульсия состоит из масляных капель (>приблизительно 200 нм), диспергированных в воде, что приводит к молочно-белой жидкости, которая не является стабильной.

[0322] Используемый в настоящем описании термин «микроэмульсия» относится к дисперсии, содержащей воду и органические компоненты, включающие в себя гидрофобные (липофильные) органические компоненты, где капли или частицы, образованные из органических компонентов, характеризуются средним максимальным размером менее чем приблизительно 200 нм.

[0323] «Алкил» относится к замещенному с неразветвленной цепью или разветвленной цепью насыщенному углеводородному монорадикалу, содержащему от одного до приблизительно десяти атомов углерода, от одного до шести атомов углерода или от одного до четырех атомов углерода. Примеры включают в себя без ограничения метил, этил, н-пропил, изопропил, 2-метил-1-пропил, 2-метил-2-пропил, 2-метил-1-бутил, 3-метил-1-бутил, 2-метил-3-бутил, 2,2-диметил-1-пропил, 2-метил-1-пентил, 3-метил-1-пентил, 4-метил-1-пентил, 2-метил-2-пентил, 3-метил-2-пентил, 4-метил-2-пентил, 2,2-диметил-1-бутил, 3,3-диметил-1-бутил, 2-этил-1-бутил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, неопентил, трет-амил и гексил, и более длинные

алкильные группы, такие как гептил, октил и т. п. Всякий раз, когда встречается в настоящем описании, область числовых значений, такая как «C_1-C_6 алкил», означает, что алкильная группа состоит из 1 атома углерода, 2 атомов углерода, 3 атомов углерода, 4 атомов углерода, 5 атомов углерода или 6 атомов углерода, хотя определение в настоящем описании также охватывает встречаемость термина «алкил», где не указана область числовых значений. Согласно некоторым вариантам осуществления алкил представляет собой C_1-C_{10} алкил, C_1-C_9 алкил, C_1-C_8 алкил, C_1-C_7 алкил, C_1-C_6 алкил, C_1-C_5 алкил, C_1-C_4 алкил, C_1-C_3 алкил, C_1-C_2 алкил или C_1 алкил.

[0324] «Гетероциклоалкил» относится к стабильному 3-24-членному частично или полностью насыщенному кольцевому радикалу, содержащему от 2 до 23 атомов углерода и от одного до 8 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из бора, азота, кислорода, фосфора и серы. Согласно некоторым вариантам осуществления гетероциклоалкил содержит от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из бора и кислорода. Если конкретно в описании не указано иное, гетероциклоалкильный радикал может быть моноциклической, бициклической, трициклической или тетрациклической кольцевой системой, которая может включать в себя конденсированные кольцевые системы (если конденсированы с арильным или гетероарильным кольцом, гетероциклоалкил связан через атом неароматического кольца) или кольцевые системы с мостиковыми связями; и атомы азота, углерода или серы в гетероциклоалкильном радикале могут быть необязательно окислены; атом азота может быть необязательно кватернизирован. Типичные гетероциклоалкилы включают в себя без ограничения гетероциклоалкилы, содержащие от двух до пятнадцати атомов углерода (C_2-C_{15} гетероциклоалкил), от двух до десяти атомов углерода (C_2-C_{10} гетероциклоалкил), от двух до восьми атомов углерода (C_2-C_8 гетероциклоалкил), от двух до шести атомов углерода (C_2-C_6 гетероциклоалкил), от двух до пяти атомов углерода (C_2-C_5 гетероциклоалкил) или от двух до четырех атомов углерода (C_2-C_4 гетероциклоалкил). Согласно некоторым вариантам осуществления гетероциклоалкил представляет собой 3-6-членный гетероциклоалкил. Согласно некоторым вариантам осуществления гетероциклоалкил представляет собой 5-6-членный гетероциклоалкил. Согласно некоторым вариантам осуществления гетероциклоалкил представляет собой 4-8-членный гетероциклоалкил. Примеры таких гетероциклоалкильных радикалов включают в себя без ограничения азиридинил, азетидинил, диоксоланил, тиенил[1,3]дитианил, декагидроизохинолил, имидазолинил, имидазолидинил, изотиазолидинил, изоксазолидинил, морфолинил, октагидроиндолил, октагидроизоиндолил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролидинил, оксазолидинил, пиперидинил, пиперазинил, 4-пиперидонил, пирролидинил, пиразолидинил,

хинуклидинил, тиазолидинил, тетрагидрофурил, тритианил, тетрагидропиранил, тиоморфолинил, тиаморфолинил, 1-оксотиоморфолинил, 1,1-диоксотиоморфолинил, 1,3-дигидроизобензофуран-1-ил, 3-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил, метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил и 2-оксо-1,3-диоксол-4-ил. Согласно некоторым вариантам осуществления гетероциклоалкил представляет собой 1,3,2-диоксаборолан, 1,3,2-диоксаборинан или 1,3,2-диоксаборокан.

Примеры

Пример 1. Экспериментальный способ анализов бета-лактамазеых ферментов.

Часть 1. Выделение бета-лактамаз.

[0325] Бактериальные клетки *E. coli* BL21 (DE3), несущие плазмиды экспрессии для отдельных бета-лактамаз (SHV-5, KPC-2, p99AmpC, CTX-M-15, CMY-2, IMP-1, NDM-1, VIM-2 , OXA-1 и OXA 48; экспрессируемых в виде нативных немаркированных белков) выращивали в 1 л Superbroth (Teknova Inc., Холлистер, Калифорния) с добавлением 100 мкг/мл селективного канамицина и 1× 5052 (0,5% глицерина, 0,05% глюкозы и 0,2% α-лактозы) при 35 °C в течение 18-20 часов. Клетки собирали с помощью центрифугирования (4000 × g, 4 °C, 20 мин.) и ресуспендировали в 50 мл 10 мМ HEPES pH 7,5 (1/20 от начального объема). Клетки лизировали ультразвуком (5 импульсов по 45 секунд) при 45 Вт на льду. Лизаты осветляли с помощью центрифугирования при 10000 × g в течение 40 минут при 4 °C. Образцы разбавляли в 5 раз в 50 мМ ацетате натрия, pH 5,0, хранили в течение ночи при 4 °C, после чего их центрифугировали при 10000 × g в течение 30 минут для осветления и фильтровали через фильтры с размером пор 0,45 мкм. Образцы загружали на 5 мл катионообменную колонку с сефарозой Capto S (GE Healthcare), предварительно уравновешенную 50 мМ ацетатом натрия, pH 5,0. Колонку промывали 5 объемами колонки 50 мМ ацетата натрия, pH 5,0 с вымыванием несвязанного белка, и использовали линейный градиент NaCl (от 0 до 500 мМ) для элюирования белка (более 16 CV) из колонки. Фракции анализировали в отношении активности бета-лактамазы с использованием Centa (Calbiochem, Гибстаун, Нью-Джерси) или нитроцефина (EMD Millipore Chemicals, Дармштадт, Германия) в качестве репортерного субстрата бета-лактамазы для определения активности в выделенных фракциях. Активные фракции объединяли, концентрировали и дополнительно очищали гель-фильтрационной хроматографией на колонке для гель-фильтрации Superdex 75 (GE Healthcare, Пискатауэй, Нью-Джерси), предварительно уравновешенной 50 мМ Hepes pH 7,5, 150 мМ NaCl. Активные фракции объединяли, концентрировали, количественно определяли с помощью определения белка BCA (Thermo Scientific, Рокфорд, Иллинойс), диализовали в PBS и замораживали при -80 °C в 20% глицерине до использования.

[0326] Для металло-бета-лактамазы VIM-2 процедура была идентична за следующими исключениями: во-первых, pH белка не доводили до pH 5 с помощью 50 мМ ацетата натрия, во-вторых, стадию хроматографии изменяли в отношении Q-сефарозой анионообменной колонки объемом 5 мл, предварительно уравновешенной 50 мМ Hepes pH 7,5, и элюирование белка достигали с использованием линейного градиента NaCl (0-600 мМ). Наконец, для очистки VIM-2 требовался второй цикл (3-я стадия) на Q-сефарозой анионообменной колонке для достижения приемлемой чистоты (> 90%).

Часть 2. Ингибирование различных бета-лактамаз.

[0327] Для определения уровня ингибирования бета-лактамазеых ферментов соединение 2 разбавляли в PBS при pH 7,4 с получением концентраций в диапазоне от 100 до 0,00005 мкМ в 96-луночных микротитровальных планшетах. Добавляли равный объем разбавленного исходного раствора фермента, и планшеты инкубировали при 37 °C в течение 15 минут. Нитроцефин использовали в качестве субстрата для p99 AmpC, CMY-2, IMP-1, VIM-2, OXA-1 и OXA-48 и распределяли в каждую лунку до конечной концентрации 100 мкМ. Поглощение при 486 нм немедленно контролировали в течение 10 минут с помощью микропланшетного спектрофотометра Biotek Powerwave XS2 с использованием пакета программного обеспечения GEN5 (Biotek Instruments, Уинуски, Вермонт). Аналогичным образом имипенем использовали в качестве субстрата для KPC-2, а цефотаксим использовали для CTX-M-15 и SHV-5, в то время как изменения оптической плотности при гидролизе бета-лактамного кольца отслеживали при 300 и 260 нм соответственно в УФ-прозрачных 96-луночных микротитровальных планшетах для анализа. Максимальные скорости гидролиза сравнивали с таковыми в контрольных лунках (без ингибиторов), и процент ингибирования фермента рассчитывали для каждой концентрации ингибитора. Концентрацию ингибитора, необходимую для снижения начальной скорости гидролиза субстрата на 50% (IC_{50}), рассчитывали как остаточную активность бета-лактамазы при 486 нм с использованием программного пакета GraFit версии 7 для кинетики (Erithacus Software, Суррей, Великобритания).

[0328] Используя методологию, описанную выше, соединение 2 оценивали в отношении способности ингибировать бета-лактамазные ферменты из всех четырех классификаций Амблера (от A до D). Результаты этих анализов приведены в Табл. 1 для типичных ферментов разных подтипов (примечание: SHV-5 представляет бета-лактамазы расширенного спектра действия класса A по Ambler, KPC-2 представляет карбапенемазу класса A, AmpC представляет хромосомный класс C, OXA-1 и OXA-48 представляют собой оксациллиназы класса D, а VIM-2, NDM-1 и IMP-1 представляют цинк-зависимые металло-бета-лактамазы класса B, также обладающие карбапенемазной активностью).

[0329] Кинетические параметры устойчивого состояния для обратимого ингибирования гидролиза бета-лактамов соединением 2 определяли с использованием подсовокупности ферментов (Табл. 2). Начало ингибирования или скорость образования ковалентных комплексов (k_2/K_i) определяли путем отслеживания протекания гидролиза бета-лактамов соответствующими ферментами в присутствии возрастающих концентраций соединения 2. Анализы (конечный объем 200 мкл) проводили в PBS в трех повторностях с использованием 96-луночных микротитровальных планшетов. Цефалотин использовали в качестве субстрата для p99 AmpC и CTX-M-15 (50 мкМ для p99 AmpC; 75 мкМ для CTX-M-15), и реакции инициировали добавлением фермента (0,2 нМ p99 AmpC; 3 нМ CTX-M-15). Уменьшение оптической плотности при λ 260 нм непрерывно регистрировали на микропланшет-ридере BioTek Powerwave XS2. Исследуемые концентрации соединения 2 составляли: 20 мкМ, 10 мкМ, 5 мкМ, 2,5 мкМ, 1,25 мкМ, 0,625 мкМ, 0,313 мкМ, 0,156 мкМ, 0,0781 мкМ, 0,0391 мкМ, 0,0195 мкМ и 0 мкМ. Реакции SHV-5 инициировали 40 нМ фермента с использованием цефотаксима (100 мкМ) в качестве субстрата. Концентрации соединения 2 были такими, как указано выше, и ход реакции непрерывно отслеживали, измеряя снижение оптической плотности при λ 260 нм. Для KPC-2 в качестве субстрата использовали имипенем (75 мкМ), и реакции инициировали с помощью 3 нМ фермента. Ход реакции отслеживали, непрерывно измеряя снижение оптической плотности при λ 300 нм. Исследуемые концентрации соединения 2 составляли: 10 мкМ, 5 мкМ, 2,5 мкМ, 1,25 мкМ, 0,625 мкМ, 0,313 мкМ, 0,156 мкМ, 0,0781 мкМ, 0,0391 мкМ, 0,0195 мкМ, 0,0098 мкМ и 0 мкМ. Динамика протекания реакции соответствовала следующему уравнению с использованием Prism 7.04 (GraphPad Software, Ла-Хойа, США) с получением k_{obs}:

$$A_i=A_0+v_st+(v_0-v_s)\left[\frac{1-e^{-k_{obs}t}}{k_{obs}}\right]$$

[0330] В приведенном выше уравнении A*i* представляет собой наблюдаемое поглощение, A_0 представляет собой начальное поглощение, v^0 представляет собой начальную скорость, v_s представляет собой скорость устойчивого состояния и t представляет собой время. Впоследствии k_2/K_i вычисляли с использованием следующего уравнения, где [I] представляет собой концентрацию соединения 2, [S] представляет собой концентрацию субстрата и K_m представляет собой константу Михаэлиса для субстрата:

$$k_{obs}=k_{-2}+\frac{k_2}{K_i}\left[\frac{[I]}{1+\frac{[S]}{K_m}}\right]$$

[0331] Скорости диссоциации для соединения 2 при использовании различных бета-лактамаз определяли экспериментами со скачкообразным разбавлением, проводимыми в трех повторностях. Фермент и ингибитор инкубировали при комнатной температуре в

течение 10 минут. Комплексы фермент:ингибитор затем разбавляли в 800 раз в реакционном буфере (50 мМ Hepes, pH 7,0, 0,1 мг/мл BSA) и сразу же добавляли 20 мкл разбавленной реакционной смеси к 180 мкл 110 мкМ нитроцефина в 96-луночном микротитровальном планшет, а оптическую плотность при λ 486 нм непрерывно измеряли на микропланшет-ридере для BioTek Powerwave XS2. Полученные кривые прогресса соответствовали одной экспоненте, из которой был получен k_{off}. Период полураспада определялся с использованием:

$$t_{1/2} = \frac{0.693}{k_{off}}$$

[0332] Для определения K_i графики зависимости концентрации ингибитора от обратной начальной скорости подгоняли под линейное уравнение, а наблюдаемое значение K_i корректировали в отношении концентрации субстрата и аффинности с помощью:

$$K_i = \frac{K_{i\ observed}}{1 + \frac{[S]}{K_m}}$$

Таблица 1. Ингибирование соединения 2 ферментами в отношении типичных бета-лактамазных ферментов из классов A, B, C и D по Ambler.

Класс по Amber	**Фермент**	**IC_{50} (мкМ)**
Класс A (на основе серина)	CTX-M-15	0,018
	KPC-2	0,08
	SHV-5	0,368
Класс C (на основе серина)	p99 AmpC	0,014
	CMY-2	0,014
Класс D (на основе серина)	OXA-1	0,066
	OXA-48	0,317
Класс B (на основе металла)	VIM-2	9,04
	NDM-1	38,1
	IMP-1	>100

Таблица 2 Кинетические параметры ингибирования бета-лактамаз соединением 2.

Фермент	**k_2/K_i (10^4 M^{-1} c^{-1})**	**k_{-2} (10^{-4} c^{-1})**	**$t_{1/2}$ (мин.)**	**K_i (мкМ)**
KPC-2	2,9 ± 0,07	2,5 ± 0,1	46 ± 2,0	0,11
CTX-M-15	4,8 ± 0,9	4,5 ± 0,1	26 ± 0,6	0,01

Фермент	k_2/K_i (10^4 M^{-1} c^{-1})	k_{-2} (10^{-4} c^{-1})	$t_{1/2}$ (мин.)	K_i (мкМ)
SHV-5	1,1 ± 0,16	12,7 ± 0,07	6,5 ± 0,04	0,041
p99 AmpC	6,0 ± 0,6	24 ± 0,5	5,0 ± 0,1	0,02

Пример 2: Антибактериальные анализы in vitro, демонстрирующие усиление действия бета-лактамных антибиотиков вследствие ингибирования бета-лактамаз.

[0333] Для определения способности исследуемых соединений усиливать антибактериальную активность различных пероральных цефалоспоринов в отношении Enterobacteriaceae, экспрессирующих бета-лактамазы, использовали классические клеточные анализы определения MIC с использованием микроразведения в бульоне. Использовали панель из 40 *E. coli* и *K. pneumoniae* с повышенными значениями MIC цефалоспоринов. Эти изоляты характеризовали на молекулярном уровне, и было известно, что они продуцируют различные бета-лактамазы расширенного спектра действия класса A по Ambler (ESBL). Анализ проводили в бульоне Мюллера-Хинтона со стандартизированным содержанием катионов (CAMHB, № в BD 212322, BD Diagnostic Systems, Спаркс, Мэриленд). Штаммы бактерий выращивали в течение 3-5 часов в бульоне CAMBH. Цефтибутен (№ SML0037-50MG, Sigma, Сэнт-Луис, Миссури), цефиксим (№ 1097658, USP, Роквилл, Мэриленд), цефдинир (№ C7118-1G, Sigma, Сэнт-Луис, Миссури), цефалексин (№ 15085, MP Biomedicals, Солон, Огайо), цефподоксим (№ 1098027, Роквилл, Мэриленд) добавляли либо отдельно в микротитровальеый планшет в 2-кратных серийных разведениях в CAMHB, либо в комбинации с ингибиторами бета-лактамазы (BLI) в фиксированной концентрации. Соединение 2 добавляли к каждому исследуемому цефалоспорину при фиксированных концентрациях 1 мкг/мл, 2 мкг/мл и 4 мкг/мл, а клавулановую кислоту добавляли в концентрации 4 мкг/мл. После добавления исследуемых препаратов планшеты можно инокулировать в соответствии с методом микроразведения в бульоне CLSI. После инокуляции планшеты инкубировали в течение 16-20 часов при 37 °C, затем визуально определяли минимальную ингибирующую концентрацию (MIC) исследуемого соединения. Сравнение данных MIC для одного антибиотика с комбинацией BLI-цефалоспорин выступало в качестве показателя потенцирования.

[0334] В Табл. 3 приведены данные MIC для цефтибутена, дозы которого подбирали в отношении совокупности из сорока ESBL-продуцирующих штаммов Enterobacteriaceae, отдельно и в комбинации с соединением 2 или клавулановой кислотой в фиксированных перечисленных концентрациях. В Табл. 4 представлено содержание бета-лактамаз для этой совокупности штаммов.

Таблица 3. Минимальные ингибирующие концентрации цефтибутена (CTB) в комбинации с соединением 2 (фиксированные концентрации на уровне 1, 2 или 4 мкг/мл) или клавулановой кислотой (4 мкг/мл) в панели Enterobacteriaceae, продуцирующих ESBL.

Вид	**Штамм**	**Соединение 2 (фиксированная концентрация)**			**Клавулановая кислота**	**CTB отдельно**
		1 мкг/мл	**2 мкг/мл**	**4 мкг/мл**	**4 мкг/мл**	
E. coli	1924	0,125	0,25	0,125	0,5	0,5
E. coli	2150	0,125	0,125	0,06	0,5	0,5
E. coli	2806	0,06	0,125	0,125	0,25	2
E. coli	3174	0,125	0,25	0,25	0,5	0,5
E. coli	3327	0,25	0,25	0,25	1	8
E. coli	BAS 1	1	1	0,5	>32	>32
E. coli	ESBL 2	0,125	0,125	0,125	4	8
E. coli	ESBL4	0,25	0,125	0,25	0,5	>32
E. coli	ESBL5	0,25	0,125	0,125	0,5	>32
E. coli	SI-AIRT-4	0,06	0,06	0,06	0,5	0,5
E. coli	Si-FDL-GES	0,125	0,125	0,125	0,25	0,5
E. coli	SI-LP377	0,125	0,125	0,125	0,125	4
E. coli	SI-M004	0,25	0,125	0,125	0,5	32
E. coli	SI-NO36	0,06	0,125	0,06	0,25	0,5
E. coli	SI-PBLII	0,125	0,125	0,125	0,5	0,5
E. coli	SI-V502	0,25	0,25	0,125	0,5	0,5
E. coli	25922	0,125	0,06	0,06	0,5	0,25
K. oxytoca	169219	0,03	0,0149	0,0149	0,0149	4
K. oxytoca	176877	0,5	0,125	0,25	0,125	4
K. oxytoca	496 №2	0,125	0,125	0,125	0,125	8
K. pneumoniae	3151	1	0,25	0,25	0,06	>32
K. pneumoniae	115468	0,06	0,06	0,06	0,25	8
K. pneumoniae	153239	0,06	0,125	0,06	0,06	0,25
K. pneumoniae	170375	0,06	0,06	0,06	0,06	32
K. pneumoniae	304487	0,25	0,25	0,25	0,125	8
K. pneumoniae	319478	0,125	0,25	0,125	0,06	>32

Вид	**Штамм**	**Соединение 2 (фиксированная концентрация)**			**Клавулановая кислота**	**СТВ отдельно**
		1 мкг/мл	**2 мкг/мл**	**4 мкг/мл**	**4 мкг/мл**	
K. pneumoniae	329633	0,06	0,06	0,06	0,03	16
K. pneumoniae	11/23 LF №2	0,25	0,25	0,125	0,25	2
K. pneumoniae	ESBL 10	0,25	0,25	0,25	0,125	16
K. pneumoniae	ESBL 7 №1	0,25	0,25	0,125	0,125	32
K. pneumoniae	ESBL 8 №1	0,25	0,125	0,06	0,03	16
K. pneumoniae	ESBL 8 №2	0,125	0,125	0,06	0,06	16
K. pneumoniae	ESBL7 №2	4	2	1	>32	>32
K. pneumoniae	KI (KC1)	0,125	0,06	0,125	0,06	1
K. pneumoniae	KP 3	0,25	0,25	0,125	0,125	2
K. pneumoniae	KP 4	0,25	0,125	0,125	2	32
K. pneumoniae	KP 8	0,06	0,03	0,03	0,06	0,25
K. pneumoniae	KPN 508	0,125	0,125	0,06	0,06	32
K. pneumoniae	SI-KP NO30	0,06	0,06	0,06	0,06	0,25
K. pneumoniae	BAA 1705	0,5	0,5	0,25	8	32

Таблица 4. Бета-лактамазы, экспрессируемые в исследуемой совокупности штаммов Enterobacteriaceae.

Вид	**Штамм**	**Фермент**
E. coli	1924	TEM-12
E. coli	2150	SHV-3, TEM-1
E. coli	2806	SHV-12, TEM-1
E. coli	3174	TEM-1, CTXM-15
E. coli	3327	TEM-1, SHV-12
E. coli	BAS 1	Не обнаружено
E. coli	ESBL 2	TEM-1
E. coli	ESBL4	CTX-M15, TEM-1
E. coli	ESBL5	CTX-M15, TEM-1
E. coli	SI-AIRT-4	TEM-1
E. coli	Si-FDL-GES	GES-5
E. coli	SI-LP377	CTX-M2

Вид	**Штамм**	**Фермент**
E. coli	SI-M004	SHV-2, GES-12
E. coli	SI-NO36	SHV-11, TEM-1
E. coli	SI-PBLII	CTX-M2, TEM-1
E. coli	SI-V502	TEM-29, CTX-M15
E. coli	25922	Не обнаружено
K. oxytoca	169219	TEM-1, CTXM-15
K. oxytoca	176877	SHV-105
K. oxytoca	496 №2	SHV-105, TEM-1
K. pneumoniae	3151	SHV-12, TEM-1
K. pneumoniae	115468	TEM-1
K. pneumoniae	153239	SHV-11, TEM-1
K. pneumoniae	170375	SHV-12, CTX-M15 и TEM-1
K. pneumoniae	304487	SHV-12, TEM-1
K. pneumoniae	319478	SHV-12, CTX-M3 и TEM-1
K. pneumoniae	329633	SHV-5, TEM-1
K. pneumoniae	11/23 LF №2	SHV-11, GES-5
K. pneumoniae	ESBL 10	SHV-12, TEM-1
K. pneumoniae	ESBL 7 №1	SHV-12, TEM-1
K. pneumoniae	ESBL 8 №1	TEM-1, SHV-12
K. pneumoniae	ESBL 8 №2	SHV-12, TEM-1
K. pneumoniae	ESBL7 №2	SHV-12, CTX-M15, TEM-1
K. pneumoniae	KI (KC1)	TEM-10
K. pneumoniae	KP 3	SHV-1, TEM-1
K. pneumoniae	KP 4	SHV-2a, SHV-5, TEM-1
K. pneumoniae	KP 8	TEM-10, TEM-1, CTX-M15
K. pneumoniae	KPN 508	SHV-7, TEM-1
K. pneumoniae	SI-KP NO30	TEM-26b, SHV-60, SHV-26

[0335] В Табл. 5 приведены данные MIC для цефдинира в комбинации с соединением 2 или клавулановой кислотой в этой панели ESBL Enterobacteriaceae.

Таблица 5. Минимальные ингибирующие концентрации цефдинира (CDR) в комбинации с соединением 2 (фиксированные концентрации на уровне 1, 2 или 4 мкг/мл)

или клавулановой кислотой (4 мкг/мл) в панели ESBL Enterobacteriaceae.

Вид	**Штамм**	**Соединение 2 (фиксированная концентрация)**			**Клавулановая кислота**	**CDR отдельно**
		1 мкг/мл	**2 мкг/мл**	**4 мкг/мл**	**4 мкг/мл**	
E. coli	1924	0,5	0,25	0,25	0,5	2
E. coli	2150	1	0,5	0,5	0,5	>32
E. coli	2806	0,125	0,125	0,25	0,25	4
E. coli	3174	0,25	0,25	0,125	0,25	1
E. coli	3327	0,5	0,5	0,5	0,5	16
E. coli	BAS 1	1	1	2	16	>32
E. coli	ESBL 2	0,5	0,5	0,25	>32	>32
E. coli	ESBL4	2	1	0,5	1	>32
E. coli	ESBL5	8	2	2	1	>32
E. coli	SI-AIRT-4	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
E. coli	Si-FDL-GES	0,5	0,5	0,5	1	>32
E. coli	SI-LP377	4	1	1	1	>32
E. coli	SI-M004	0,5	0,5	0,5	0,5	32
E. coli	SI-NO36	0,125	0,125	0,25	0,25	4
E. coli	SI-PBLII	0,25	0,25	0,25	0,5	2
E. coli	SI-V502	1	0,5	0,5	1	2
E. coli	25922	0,125	0,125	0,125	0,25	0,5
K. oxytoca	169219	1	0,5	0,5	0,25	>32
K. oxytoca	176877	2	2	1	2	8
K. oxytoca	496 №2	0,25	0,25	0,06	0,06	16
K. pneumoniae	3151	2	1	0,5	0,125	>32
K. pneumoniae	115468	0,5	0,25	0,125	0,06	8
K. pneumoniae	153239	0,5	0,25	0,25	0,25	2
K. pneumoniae	170375	8	4	2	1	>32
K. pneumoniae	304487	1	1	2	0,5	8
K. pneumoniae	319478	4	2	2	0,5	>32
K. pneumoniae	329633	0,25	0,25	1	0,25	16

Вид	**Штамм**	**Соединение 2 (фиксированная концентрация)**			**Клавулановая кислота**	**CDR отдельно**
		1 мкг/мл	**2 мкг/мл**	**4 мкг/мл**	**4 мкг/мл**	
K. pneumoniae	11/23 LF №2	0,25	0,5	0,25	0,5	2
K. pneumoniae	ESBL 10	1	1	0,5	0,5	16
K. pneumoniae	ESBL 7 №1	0,5	1	0,5	0,5	32
K. pneumoniae	ESBL 8 №1	0,25	0,125	0,25	0,06	16
K. pneumoniae	ESBL 8 №2	0,5	0,25	0,25	0,125	16
K. pneumoniae	ESBL7 №2	>32	32	16	>32	>32
K. pneumoniae	KI (KC1)	0,125	0,125	0,125	0,125	1
K. pneumoniae	KP 3	0,5	0,25	0,5	1	4
K. pneumoniae	KP 4	0,5	0,5	0,125	0,125	8
K. pneumoniae	KP 8	0,25	0,125	0,125	0,125	0,5
K. pneumoniae	KPN 508	0,5	0,25	0,5	0,125	32
K. pneumoniae	SI-KP NO30	0,125	0,25	0,125	0,125	0,5
K. pneumoniae	BAA 1705	4	2	1	>32	>32

[0336] В Табл. 6 приведены данные MIC для цефалексина в комбинации с соединением 2 или клавулановой кислотой в этой панели ESBL Enterobacteriaceae.

Таблица 6. Минимальные ингибирующие концентрации цефалексина (LEX) в комбинации с соединением 2 (фиксированные концентрации на уровне 1, 2 или 4 мкг/мл) или клавулановой кислотой (4 мкг/мл) в панели ESBL Enterobacteriaceae.

Вид	**Штамм**	**Соединение 2 (фиксированная концентрация)**			**Клавулановая кислота**	**LEX отдельно**
		1 мкг/мл	**2 мкг/мл**	**4 мкг/мл**	**4 мкг/мл**	
E. coli	1924	0,5	0,25	0,25	0,5	2

Вид	**Штамм**	**Соединение 2 (фиксированная концентрация)**			**Клавулановая кислота**	**LEX отдельно**
		1 мкг/мл	**2 мкг/мл**	**4 мкг/мл**	**4 мкг/мл**	
E. coli	2150	1	0,5	0,5	0,5	>32
E. coli	2806	0,125	0,125	0,25	0,25	4
E. coli	3174	0,25	0,25	0,125	0,25	1
E. coli	3327	0,5	0,5	0,5	0,5	16
E. coli	BAS 1	1	1	2	16	>32
E. coli	ESBL 2	0,5	0,5	0,25	>32	>32
E. coli	ESBL4	2	1	0,5	1	>32
E. coli	ESBL5	8	2	2	1	>32
E. coli	SI-AIRT-4	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
E. coli	Si-FDL-GES	0,5	0,5	0,5	1	>32
E. coli	SI-LP377	4	1	1	1	>32
E. coli	SI-M004	0,5	0,5	0,5	0,5	32
E. coli	SI-NO36	0,125	0,125	0,25	0,25	4
E. coli	SI-PBLII	0,25	0,25	0,25	0,5	2
E. coli	SI-V502	1	0,5	0,5	1	2
E. coli	25922	0,125	0,125	0,125	0,25	0,5
K. oxytoca	169219	1	0,5	0,5	0,25	>32
K. oxytoca	176877	2	2	1	2	8
K. oxytoca	496 №2	0,25	0,25	0,06	0,06	16
K. pneumoniae	3151	2	1	0,5	0,125	>32
K. pneumoniae	115468	0,5	0,25	0,125	0,06	8
K. pneumoniae	153239	0,5	0,25	0,25	0,25	2
K. pneumoniae	170375	8	4	2	1	>32
K. pneumoniae	304487	1	1	2	0,5	8
K. pneumoniae	319478	4	2	2	0,5	>32
K. pneumoniae	329633	0,25	0,25	1	0,25	16
K. pneumoniae	11/23 LF №2	0,25	0,5	0,25	0,5	2
K. pneumoniae	ESBL 10	1	1	0,5	0,5	16
K. pneumoniae	ESBL 7 №1	0,5	1	0,5	0,5	32
K. pneumoniae	ESBL 8 №1	0,25	0,125	0,25	0,06	16

Вид	**Штамм**	**Соединение 2 (фиксированная концентрация)**			**Клавулановая кислота**	**LEX отдельно**
		1 мкг/мл	**2 мкг/мл**	**4 мкг/мл**	**4 мкг/мл**	
K. pneumoniae	ESBL 8 №2	0,5	0,25	0,25	0,125	16
K. pneumoniae	ESBL7 №2	>32	32	16	>32	>32
K. pneumoniae	KI (KC1)	0,125	0,125	0,125	0,125	1
K. pneumoniae	KP 3	0,5	0,25	0,5	1	4
K. pneumoniae	KP 4	0,5	0,5	0,125	0,125	8
K. pneumoniae	KP 8	0,25	0,125	0,125	0,125	0,5
K. pneumoniae	KPN 508	0,5	0,25	0,5	0,125	32
K. pneumoniae	SI-KP NO30	0,125	0,25	0,125	0,125	0,5
K. pneumoniae	BAA 1705	4	2	1	>32	>32

[0337] В Табл. 7 приведены данные MIC для цефиксима в комбинации с соединением 2 или клавулановой кислотой в этой панели ESBL Enterobacteriaceae.

Таблица 7. Минимальные ингибирующие концентрации цефиксим (CFM) в комбинации с соединением 2 (фиксированные концентрации на уровне 1, 2 или 4 мкг/мл) или клавулановой кислотой (4 мкг/мл) в панели ESBL Enterobacteriaceae.

Вид	**Штамм**	**Соединение 2 (фиксированная концентрация)**			**Клавулановая кислота**	**CFM отдельно**
		1 мкг/мл	**2 мкг/мл**	**4 мкг/мл**	**4 мкг/мл**	
E. coli	1924	0,5	0,5	0,25	1	2
E. coli	2150	0,5	0,5	0,25	1	>32
E. coli	2806	0,25	0,125	0,125	1	32
E. coli	3174	0,06	0,125	0,06	0,5	0,5
E. coli	3327	1	0,5	0,5	2	>32
E. coli	BAS 1	8	2	1	>32	>32
E. coli	ESBL 2	0,25	0,25	0,125	32	>32
E. coli	ESBL4	0,5	0,25	0,25	1	>32
E. coli	ESBL5	1	1	0,5	1	>32
E. coli	SI-AIRT-4	0,125	0,125	0,06	0,25	0,5

Вид	**Штамм**	**Соединение 2 (фиксированная концентрация)**			**Клавулановая кислота**	**CFM отдельно**
		1 мкг/мл	**2 мкг/мл**	**4 мкг/мл**	**4 мкг/мл**	
E. coli	Si-FDL-GES	0,25	0,125	0,125	0,5	2
E. coli	SI-LP377	0,5	0,25	0,125	0,5	>32
E. coli	SI-M004	4	4	1	1	>32
E. coli	SI-NO36	0,5	0,25	0,5	0,5	1
E. coli	SI-PBLII	0,25	0,25	0,25	1	1
E. coli	SI-V502	0,25	0,5	0,25	1	2
E. coli	25922	0,125	0,06	0,06	0,5	1
K. oxytoca	169219	0,25	0,125	0,125	0,125	>32
K. oxytoca	176877	1	0,5	0,5	0,25	>32
K. oxytoca	496 №2	0,25	0,125	0,06	0,03	32
K. pneumoniae	3151	16	8	2	0,125	>32
K. pneumoniae	115468	2	0,5	0,5	0,125	>32
K. pneumoniae	153239	0,125	0,5	0,25	0,25	0,5
K. pneumoniae	170375	1	1	1	0,5	>32
K. pneumoniae	304487	1	1	0,5	0,25	>32
K. pneumoniae	319478	2	2	1	0,5	>32
K. pneumoniae	329633	1	0,5	0,5	0,03	>32
K. pneumoniae	11/23 LF №2	4	2	1	2	>32
K. pneumoniae	ESBL 10	2	1	0,5	0,125	>32
K. pneumoniae	ESBL 7 №1	4	4	1	0,25	>32
K. pneumoniae	ESBL 8 №1	2	0,5	0,25	0,06	>32
K. pneumoniae	ESBL 8 №2	2	1	0,5	0,03	>32
K. pneumoniae	ESBL7 №2	8	8	1	>32	>32
K. pneumoniae	KI (KC1)	1	1	0,25	0,125	32
K. pneumoniae	KP 3	4	4	2	0,5	>32
K. pneumoniae	KP 4	2	0,5	0,25	0,125	>32
K. pneumoniae	KP 8	0,25	0,125	0,125	0,06	>32
K. pneumoniae	KPN 508	4	1	0,5	0,25	>32
K. pneumoniae	SI-KP NO30	0,5	0,25	0,25	0,06	>32
K. pneumoniae	BAA 1705	0,5	0,5	0,25	>32	>32

[0338] Обобщенные данные касательно MIC (MIC_{50}, концентрация, ингибирующая рост 50% штаммов в панели, и MIC_{90}, концентрация, ингибирующая рост 90% штаммов) представлены в Табл. 8. Эти данные указывают на то, что соединение 2 в комбинации с цефтибутеном обеспечивает превосходную антибактериальную активность среди всего спектра Enterobacteriaceae, продуцирующих ESBL.

Таблица 8. Обобщенные данные касательно минимальных ингибирующих концентраций цефалоспоринов в комбинациях с соединением 2 (фиксированные концентрации на уровне 1, 2 или 4 мкг/мл) или клавулановой кислотой (4 мкг/мл) для 50% (MIC_{50}, мкг/мл) и 90% (MIC_{90}, мкг/мл) исследуемых штаммов Enterobacteriaceae.

Антибиотик		**Ингибитор (фиксированная концентрация)**				
		Соединение 2 (1 мкг/мл)	**Соединение 2 (2 мкг/мл)**	**Соединение 2 (4 мкг/мл)**	**Клавулановая кислота (4 мкг/мл)**	**Без BLI**
Цефтибутен	MIC_{50}	0,125	0,125	0,125	0,25	8
	MIC_{90}	0,5	0,25	0,25	2	>32
Цефиксим	MIC_{50}	1	0,5	0,25	0,5	>32
	MIC_{90}	4	4	1	2	>32
Цефдинир	MIC_{50}	0,5	0,5	0,5	0,5	16
	MIC_{90}	4	2	2	2	>32
Цефалексин	MIC_{50}	8	8	8	16	>32
	MIC_{90}	32	32	16	32	>32
Цефподоксим	MIC_{50}	1	1	1	0,5	>32
	MIC_{90}	8	2	2	4	>32

Пример 3. Эффективность in vivo в мышиной модели септицемической инфекции.

[0339] Исследования эффективности соединения 1 in vivo проводили (д-р В. Вайс, Центр медицинских наук Северного Техаса) на летальной мышиной модели септицемии с использованием штамма *K. pneumoniae* (UNT-023), экспрессирующего KPC-2 (по аналогии с процедурой, описанной в работе Endimiani, A., et al., *Antimicrob. Agents Chemother.* **2011**, *55*(1), pp 82-85). Дозу инокулята для штамма подбирали с получением 100% смертности через пять дней после внутрибрюшинной инокуляции. Мышам вводили соединения через 1 ч после инокуляции.

В группах введения (пять животных в группе) сравнивали цефтибутен отдельно, вводимый через желудочный зонд в дозе 8-128 мг/кг, с цефтибутеном плюс соединение 1, вводимые через желудочный зонд в соотношении 1:1 (2-32 мг/кг). В Табл. 9 показано, что соединение 1 продемонстрировало значительное сохранение цефтибутена в этой летальной модели септицемии с представленными значениями 50% эффективной дозы (EC_{50}). Результаты подтверждают, что соединение 1, вводимое перорально в комбинации с цефтибутеном, эффективно в отношении Enterobacteriaceae, продуцирующих бета-лактамаз класса A.

Таблица 9. Доказательство концепции – сохранение цефтибутена in vivo с помощью соединения 1 в летальной мышиной септицемической модели инфекции – *K. pneumoniae* (продуцирующая UNT-023, KPC-2).

Группа введения (перорально)	**MIC (мкг/мл) в отношении *K. pneumoniae* UNT-023 (KPC-2)**	**ED_{50} (мг/кг п/о)**	**95% доверительный интервал**
CTB отдельно	>128	>128	--
CTB + соединение 1	0,5	12,9	9,8-17,2

Пример 4: Эффективность in vivo в мышиной модели инфекции мочевыводящих путей.

[0340] Исследования эффективности соединения 2in vivo проводили (д-р В. Вайс, Центр медицинских наук Северного Техаса) на мышиной модели пиелонефрита, с использованием штамма *E. coli* (UNT-204-1), экспрессирующего бета-лактамазы TEM-1 и CTX-M-15 (осуществляемые в соответствии с процедурой, описанной в Weiss, W.J., et al., *Antimicrob. Agents Chemother.* **2018**, 62(1), e01439-17). Для получения модели восходящей UTI, самок мышей C3H/HeJ помещали в 5% водный раствор глюкозы в течение 6 дней, а затем трансуретрально инфицировали приблизительно 9 $\log_{10}$ CFU каждого бактериального изолята для получения инфекции почек. Обработку начинали в день 5 после инокуляции, и в группах введения (по пять животных в группе) сравнивали цефтибутен отдельно (3-300 мг/кг), цефтибутен плюс соединение 2 в соотношении 1:1 (3-300 мг/кг) и амоксициллин-клавуланат в соотношении 2:1 (10-300 мг/кг амоксициллина, 5-150 мг/кг клавуланата), вводимые подкожно дважды в день в течение 3 дней. Животных умерщвляли через 2 часа после последней дозы исследуемого препарата в день 7 после инокуляции, и определяли количество бактерий в почках, мочевом пузыре и моче и сравнивали между группами введения и необработанными контролями. В Табл. 10 показано, что соединение 2 продемонстрировало значительное сохранение цефтибутена в этой модели. В почках

цефтибутен (100 мг/кг) плюс соединение 2 (100 мг/кг) снижали бактериальную нагрузку в среднем на 3,17 $\log_{10}$ CFU по сравнению со снижением на 2,11 $\log_{10}$ CFU для цефтибутена отдельно (100 мг/кг) или 1,55 $\log_{10}$ CFU для амоксициллин-клавуланата (100 мг/кг + 50 мг/кг соответственно). Аналогичные улучшения в отношении снижения количества бактерий в мочевом пузыре и моче наблюдали для комбинации соединения 2 с цефтибутеном. Результаты показывают, что соединение 2, доставляемое в комбинации с цефтибутеном, эффективно в отношении Enterobacteriaceae, продуцирующих бета-лактамаз класса A, в модели инфекций мочевыводящих путей.

[0341] Проводили эффективности in vivo цефтибутена с соединением 2 и без него было проведено (д-р В. Вайс, Центр медицинских наук Северного Техаса) в мышиной модели восходящей UTI с тремя штаммами *E. coli*, экспрессирующими TEM-1 + CTX-M-15, CTX-M-15 и KPC-2 + SHV-12. В первой части исследования MIC цефтибутена и цефтибутена с соединением 2 при фиксированной концентрации 4 мкг/мл определяли в отношении исследуемых штаммов. MIC цефтибутена снижались с 8-64 мкг/мл до <0,06-0,12 мкг/мл с использованием соединения 2.

[0342] Животных готовили в соответствии с процедурой, описанной у Weiss, W.J., et al., *Antimicrob. Agents Chemother.* **2018**, 62(1), e01439-17. Лечение цефтибутеном отдельно, цефтибутеном с соединением 2 в различных соотношениях доз и амоксициллин-клавуланатом (2:1) (используемым в качестве средства сравнения) начинали через четыре дня после инфицирования и вводили подкожно каждые 12 часов в течение 3 дней. Бактериальную нагрузку в почках, мочевом пузыре и моче через 18 часов после последней дозы количественно определяли путем посева с серийными разведениями и сравнивали с таковой для необработанных контролей.

[0343] В день 7 день после инфицирования средние титры бактерий для трех бактериальных штаммов составляли от 6,5 до 7,1 $\log_{10}$ CFU/г в почках, от 5,7 до 6,8 $\log_{10}$ CFU/г в мочевом пузыре и от 5,9 до 7,2 $\log_{10}$ CFU/мл в моче для необработанных контролей. Введение одного цефтибутена в дозе от 1 до 300 мг/кг приводило к дозозависимости. Наблюдали минимальное снижение CFU в почках и снижение титров до 2 $\log_{10}$ CFU в мочевом пузыре и моче при дозах цефтибутена 100 и 300 мг/кг. Добавление соединения 2 к обработке цефтибутеном приводило к повышению эффективности, при этом титры бактерий титры были на до 2 $\log_{10}$ CFU/г ниже в почках (Фиг. 5A, Фиг. 5B и Фиг. 5C), на 3,2 $\log_{10}$ CFU/г ниже в мочевом пузыре (Фиг. 6A, Фиг. 6B и Фиг. 6C) и на до 4 $\log_{10}$ CFU/мл ниже в моче (Фиг. 7A, Фиг. 7B и Фиг. 7C), чем для цефтибутена отдельно в дозах 3, 10, 30, 100 и 300 мг/кг.

[0344] В этом исследовании UTI с изолятами *E. coli*, экспрессирующими ESBL, или комбинацией ESBL и карбапенемазы KPC, совместное введение соединения 2 (1:1) дополнительно снижало титры бактерий в почках, мочевом пузыре и моче по сравнению с цефтибутеном отдельно.

Результаты демонстрируют, что соединение 2 сохраняет активность цефтибутена в модели UTI в отношении уропатогенных штаммов *E. coli*, экспрессирующих TEM-1 + CTX-M-15, CTX-M-15 или KPC-2 + SHV-12.

Таблица 10. Сохранение цефтибутена (CTB) in vivo с помощью соединения 2 в мышиной модели инфекции пиелонефрита – *E. coli* (продуцирующей UNT-204-1, TEM-1 плюс CTX-M-15).

Исследуемый препарат	**Группа введения (мг/кг, п/к, 2 р./день, 3 дня)**	**Изменение Log_{10} CFU/образец по сравнению с необработанными контролями, день 7**		
		Почки	**Мочевой пузырь**	**Моча**
CTB отдельно	300	-2,14	-1,83	-3,37
	100	-2,11	-2,26	-2,54
	30	-1,57	-2,08	-2,28
	10	-1,55	-1,51	-0,59
	3	-0,44	-0,03	-1,24
CTB + соединение 2	300:300	-2,99	-1,93	-3,99
	100:100	-3,17	-2,75	-3,53
	30:30	-2,93	-2,65	-3,67
	10:10	-2,59	-2,12	-3,71
	3:3	-2,37	-1,77	-3,42
Амоксициллин-клавуланат	300:150	-3,01	-1,62	-2,41
	100:50	-1,55	-1,17	-1,34
	30:15	-1,48	-0,96	-0,28
	10:5	-0,77	-0,87	-0,46

Пример 5. Анализы кинетики время-уничтожение для соединения 2.

[0345] Соединение 2 оценивали в отношении его способности восстанавливать цефтибутен до бактерицидного эффекта (≤ 3 $1og_{10}$ уничтожения) с использованием экспериментов анализа время-уничтожение. Активность определяли в отношении четырех Enterobacteriaceae, экспрессирующих бета-лактамазы (1 KPC, 1 p99, 1 CTX-M-15 и 1 OXA-48). Цефтибутен разводили в формате макроразведения либо отдельно, либо с фиксированной концентрацией соединения 2 на уровне 4 мкг/мл в диапазоне концентраций, определяемом его MIC в отношении этого конкретного штамма. Пробирки для макроразведения инкубировали при встряхивании и количество бактерий определяли количественно через 0,

2, 4, 6, 8 и 24 часа путем ограничения разведений. Амоксициллин/клавулановую кислоту (2:1) использовали в качестве перорального антибактериального средства сравнения. Данные для всех 4 штаммов изображены на Фиг. 1A, Фиг. 1B, Фиг. 1C и Фиг. 1D, и они показывают, что соединение 2 было способно сохранять цефтибутен до бактерицидной конечной точки в течение 24 часов. Аналогичные ответы наблюдали у всех исследуемых штаммов, даже у резистентных к карбапенемам. Результаты демонстрируют, что соединение 2 возвращает бета-лактамный цефтибутен к полной активности в экспериментах по анализу время-уничтожение.

Пример 6. Синергизм и антагонизм соединения 2 плюс цефтибутен.

[0346] Потенциал синергизма или антагонизма между соединением 2 и рядом антибактериальных средств оценивали путем измерения значений фракционной ингибирующей концентрации (FIC) in vitro с использованием панели «шахматная доска» для микроразведений в бульоне, в которой комбинированные средства исследовали как по отдельности, так и вместе при различных соотношениях концентраций. В этом исследовании дозу цефтибутена подбирали в присутствии и в отсутствие соединения 2 (в фиксированной концентрации на уровне 4 мкг/мл) и сравнивали с линезолидом, рифампицином, левофлоксацином, нитрофурантоином и триметоприм-сульфаметоксазолом в отношении шести штаммов Enterobacteriaceae (5, экспрессирующих бета-лактамазы, и 1 дикого типа). Кроме того, цефтибутен/соединение 2 исследовали в комбинации с метронидазолом в отношении трех типичных анаэробных штаммов бактерий и в комбинации с флуконазолом у трех типичных штаммов дрожжей. Результаты показаны в Табл. 11-13, где FICI $\leq$ 0,5 = синергия; > 0,5 – 4 = аддитивный/индифферентный эффект; > 4 = антагонизм. Важно отметить, что антагонизма между цефтибутеном/соединением 2 и другими исследуемыми средствами не наблюдали.

Таблица 11. Индекс фракционной ингибирующей концентрации (FICI) для цефтибутена/соединения 2 в комбинации с антибактериальными средствами линезолидом (LZD), левофлоксацином (LVX), рифампицином (RIF), нитрофурантоином (NIT) или триметоприм-сульфаметоксазолом (SXT).

Вид	**ID штамма**	**Содержание фермента**	**FICI**				
			LZD	**RIF**	**LVX**	**NIT**	**SXT**
E. coli	ATCC 25922	Отсутствует	0,48	1,34	1,33	1,03	1,22
K. pneumoniae	ATCC BAA 1705	KPC-2	1,00	1,15	0,71	1,00	1,00

K. pneumoniae	ATCC 700603	SHV-18	2,00	0,74	1,12	1,03	1,03
E. coli	VER	OXA-48	0,50	1,12	1,21	1,08	1,47
E. coli	ESBL 4	CTX-M-15	0,50	0,86	1,10	0,72	1,33
E. cloacae	SI-ECL01	p99	0,42	0,58	0,98	0,96	1,05

Таблица 12. Индекс фракционной ингибирующей концентрации (FICI) для цефтибутена/соединения 2 в комбинации с метронидазолом у анаэробов.

Вид	**ID штамма**	**Содержание фермента**	**FICI цефтибутена/соединения 2 с метронидазолом**
B. fragilis	ATCC 25285	Отсутствует	0,55
C. difficile	ATCC 700057	Отсутствует	1,00
B. thetaiotaomicron	ATCC 29741	Отсутствует	1,00

Таблица 13. Индекс фракционной ингибирующей концентрации (FICI) для цефтибутена/соединения 2 в комбинации с флуконазолом у типичных штаммов дрожжей.

Вид	**ID штамма**	**FICI цефтибутена/соединения 2 с флуконазолом**
Candida albicans	ATCC 90028	0,88
Candida tropicalis	ATCC 750	0,85
Candida krusei	ATCC 6258	0,75

Пример 7. Влияние концентрации на способность соединения 2 сохранять цефтибутен в Enterobacteriaceae, экспрессирующих бета-лактамазные ферменты классов A, C и D.

[0347] Минимальные ингибирующие концентрации (MIC) определяли методом микроразведения в бульоне в соответствии с рекомендациями CLSI. Исследуемые штаммы представляли собой резистентные к цефтибутену Enterobacteriaceae, экспрессирующие ESBL (n = 20), KPC (n = 20), OXA-48 (n = 20) и/или бета-лактамазы класса C (n = 20). Для каждого изолята готовили один микротитровальный планшет и форматировали в виде шахматной доски с BLI (соединение 2 или клавулановая кислота), титрованным по планшету, и цефтибутеном, титрованным по планшету. Каждое средство также исследовали отдельно. MIC определяли в виде лунки с самой низкой концентрацией

цефтибутена без видимого роста при каждой концентрации BLI.

Таблица 14. Обобщенные данные касательно MIC цефтибутена (мкг/мл) для каждой совокупности изолятов, экспрессирующих ферменты, с соединением 2 или клавулановой кислотой (CLA) в концентрации 4 мкг/мл.

	BLI	**ESBL**	**KPC**	**OXA-48**	**Класс C**	**Все**
MIC_{50} CTB	**Соединение 2**	0,25	0,25	0,125	0,25	0,25
	CLA	0,5	8	8	2	4
MIC_{90} CTB	**Соединение 2**	0,5	1	0,5	1	1
	CLA	2	32	>32	>32	32

Пример 8. Фармакокинетические исследования соединения 1 у крыс.

[0348] Фармакокинетические параметры однократной дозы в плазме крови оценивали для соединения 2 после перорального введения через желудочный зонд соединения 1 крысам Sprague-Dawley натощак и не натощак, а также после внутривенного болюсного введения соединения 2. Результаты обобщены в Табл. 15.

Таблица 15. Средние фармакокинетические параметры в плазме крови для соединения 2 после внутривенного введения соединения 2 или перорального введения соединения 1 самцам крыс Sprague-Dawley.

Группа	**Количество крыс (n)**	**C_{max} (нг/мл)**	**AUC_{∞} (нг*ч/мл)**	**F (%)**
Соединение 2 5 мг/кг в/в	10	7 095	3 711	Н/п
Соединение 1 5 мг/кг п/о, натощак	10	1 441	1 735	70
Соединение 1 5 мг/кг п/о, не натощак	10	574	2 263	91

Сокращения: C_{max} = максимальная концентрация в плазме крови; AUC_{∞} = площадь под кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени от времени 0 до бесконечности; F = пероральная биодоступность с поправкой на разницу молекулярной массы между соединением 1 и соединением 2; Н/п = не применимо.

Пример 9. Фармакокинетические исследования соединения 1 у собак.

[0349] Фармакокинетические параметры однократной дозы в плазме крови оценивали для соединения 2 после перорального введения через желудочный зонд

соединения 1 самцам собак бигль натощак и не натощак, а также после внутривенного болюсного введения соединения 2. Результаты обобщены в Табл. 16.

Таблица 16. Средние фармакокинетические параметры в плазме крови для соединения 2 после внутривенного введения соединения 2 или перорального введения соединения 1 самцам собак бигль.

Группа	**Количество собак (n)**	**C_{max} (нг/мл)**	**AUC_{∞} (нг*ч/мл)**	**F (%)**
Соединение 2 5 мг/кг в/в	10	22 404	25 467	Н/п
Соединение 1 5 мг/кг п/о, натощак	5	3 540	9 875	58
Соединение 1 5 мг/кг п/о, не натощак	15	3 960	10 939	64

Сокращения: C_{max} = максимальная концентрация в плазме крови; AUC_{∞} = площадь под кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени от времени 0 до бесконечности; F = пероральная биодоступность с поправкой на разницу молекулярной массы между соединением 1 и соединением 2; Н/п = не применимо.

Пример 10. Фармакокинетические исследования соединения 1 у обезьян.

[0350] Фармакокинетические параметры однократной дозы в плазме крови оценивали для соединения 2 после перорального введения через желудочный зонд соединения 1 самцам яванских макаков натощак и не натощак, а также после внутривенного болюсного введения соединения 2. Результаты обобщены в Табл. 17.

Таблица 17. Средние фармакокинетические параметры в плазме крови для соединения 2 после внутривенного введения соединения 2 или перорального введения соединения 1 самцам яванским макакам.

Группа	**Количество обезьян (n)**	**C_{max} (нг/мл)**	**AUC_{∞} (нг*ч/мл)**	**F (%)**
Соединение 2 5 мг/кг в/в	10	38 575	38 399	Н/п
Соединение 1 5 мг/кг п/о, натощак	10	4 794	10 224	42
Соединение 1	15	6 186	15 392	63

5 мг/кг п/о, не натощак				

Сокращения: C_{max} = максимальная концентрация в плазме крови; AUC∞ = площадь под кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени от времени 0 до бесконечности; F = пероральная биодоступность с поправкой на разницу молекулярной массы между соединением 1 и соединением 2; Н/п = не применимо.

Пример 11. Фармакокинетика однократной возрастающей дозы у крыс.

[0351] Фармакокинетику однократной дозы и пропорциональность дозы соединения 2 оценивали у самцов крыс Sprague-Dawley не натощак после перорального введения соединения 1 через желудочный зонд, а также внутривенного болюсного введения соединения 2. Состав для введения соединения 1 готовили в смеси Solutol HS-15:вода (20:80 об./об.) для перорального введения (гомогенный и химически стабильный раствор до концентрации до 60 мг/мл; физически и химически стабильная эмульсия в диапазоне концентраций 61-200 мг/мл). Это исследование включало концентрации доз в диапазоне от 2 до 120 мг/мл. Данные представлены в Табл. 18.

Таблица 18. Средние фармакокинетические параметры в плазме крови для соединения 2 после внутривенного введения соединения 2 или перорального введения соединения 1 самцам крыс Sprague-Dawley (n = 5/группа) с использованием состава смеси Solutol HS-15:вода (20:80).

Группа	**Рассчитанная доза соединения 2 (мг/кг)**	**C_{max} (мкг/мл)**	**AUC_{∞} (мкг*ч/мл)**	**F (%)**
Соединение 2 10 мг/кг в/в	10	23,7	6,7	Н/п
Соединение 1 10 мг/кг п/о[a]	6,7	1,25	2,42	53
Соединение 1 100 мг/кг п/о[a]	67,1	8,90	36,1	80
Соединение 1 300 мг/кг п/о[a]	201	19,2	90,3	67
Соединение 1 600 мг/кг п/о[a]	403	17,7	129	58
Соединение 1	671	19,6	240	64

1000 мг/кг п/о[b]				

Сокращения: C_{max} = максимальная концентрация в плазме крови; AUC∞ = площадь под кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени от времени 0 до бесконечности; F = пероральная биодоступность с поправкой на разницу молекулярной массы между соединением 1 и соединением 2; Н/п = не применимо; [a]объем дозы = 5 мл/кг; [b]объем дозы = 10 мл/кг

Пример 12. Фармакокинетика однократной возрастающей дозы у собак.

[0352] Фармакокинетику однократной дозы и пропорциональность дозы соединения 2 оценивали у собак бигль не натощак после перорального введения соединения 1 через желудочный зонд, а также внутривенного болюсного введения соединения 2. Состав для введения соединения 1 готовили в смеси Solutol HS-15:вода (10:90 об./об.), который обеспечивал составы для введения соединения 1 в виде раствора (гомогенного и химически стабильного до концентрации 30 мг/мл) и в виде эмульсии (физически и химически стабильной при концентрациях в диапазоне от 31 до 100 мг/мл), при этом концентрации доз находились в диапазоне от 2 до 60 мг/мл. Данные представлены в Табл. 19.

Таблица 19. Средние фармакокинетические параметры в плазме крови для соединения 2 после внутривенного введения соединения 2 или перорального введения соединения 1 самцам собак бигль (n = 4/группа) с использованием состава смеси Solutol HS-15:вода (10:90).

Группа	**Рассчитанная доза соединения 2 (мг/кг)**	**C_{max} (мкг/мл)**	**AUC_{∞} (мкг*ч/мл)**	**F (%)**
Соединение 2 10 мг/кг в/в	10	54,5	39,3	Н/п
Соединение 1 10 мг/кг п/о, не натощак	6,7	6,40	26,4	100
Соединение 1 30 мг/кг п/о, не натощак	20,1	19,2	68,2	86
Соединение 1 100 мг/кг п/о, не натощак	67,1	58,4	228	86
Соединение 1 300 мг/кг п/о, не натощак	201	57,1	298	38[a]
Соединение 1 100 мг/кг п/о, натощак	67,1	74,4	199	75

Сокращения: C_{max} = максимальная концентрация в плазме крови; AUC∞ = площадь под кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени от времени 0 до бесконечности; F = пероральная биодоступность с поправкой на разницу молекулярной массы между соединением 1 и соединением 2; Н/п = не применимо; [a]значение ниже вследствие того, что у 3 из 4 собак наблюдалась рвота, у одной собаки без признаков рвоты наблюдали F = 79%.

Пример 13. Фармакокинетика однократной возрастающей дозы у яванских макаков.

[0353] Фармакокинетику однократной дозы и пропорциональность дозы соединения 2 оценивали у яванских макаков не натощак после перорального введения соединения 1 через желудочный зонд, а также внутривенного болюсного введения соединения 2. Состав для введения соединения 1 готовили в смеси Solutol HS-15:вода (20:80 об./об.) для перорального введения (гомогенный и химически стабильный раствор до концентрации до 60 мг/мл; физически и химически стабильная эмульсия в диапазоне концентраций 61-200 мг/мл). Это исследование включало концентрации доз в диапазоне от 2 до 120 мг/мл. Данные представлены в Табл. 20.

Таблица 20. Средние фармакокинетические параметры в плазме крови для соединения 2 после внутривенного введения соединения 2 или перорального введения соединения 1 яванским макакам (n = 4/группа) с использованием состава смеси Solutol HS-15:вода (20:80).

Группа	**Рассчитанная доза соединения 2 (мг/кг)**	**C_{max} (мкг/мл)**	**AUC_{∞} (мкг*ч/мл)**	**F (%)**
Соединение 2 1 мг/кг в/в	1	26,0	10,0	Не определено
Соединение 1 10 мг/кг п/о, не натощак	6,7	12,4	64,0	95
Соединение 1 30 мг/кг п/о, не натощак	20,1	20,3	131	65
Соединение 1 100 мг/кг п/о, не натощак	67,1	61,4	445	66
Соединение 1 300 мг/кг п/о, не натощак	201	86,9	1107	55

Соединение 1 600 мг/кг п/о, не натощак	403	90,9	1667	41
Соединение 1 1000 мг/кг п/о, не натощак	671	97,3	1555	23
Соединение 1 100 мг/кг п/о, натощак	67,1	62,3	461	69

Сокращения: C_{max} = максимальная концентрация в плазме крови; AUC∞ = площадь под кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени от времени 0 до бесконечности; F = пероральная биодоступность с поправкой на разницу молекулярной массы между соединением 1 и соединением 2; Н/п = не применимо;

Пример 14: Оценка метаболической стабильности соединений 1 и 2 в S9 печени, S9 кишечника и плазме крови у разных видов.

[0354] Стабильность как соединения 1, так и соединения 2 в S9 кишечника, S9 печени и плазме крови определяли для пяти видов: человека, яванского макака, собаки бигль, крысы Sprague-Dawley® и мыши CD-1® с использованием методов UPLC/MS-MS. На основании скорости исчезновения соединения 1 определяли период полураспада в каждой матрице. Скорости расщепления соединения 1 сравнивали со скоростью расщепления цефподоксима проксетила, перорального биодоступного антибиотика класса цефалоспоринов, который также подвергается биотрансформации in vivo. Данные представлены в Табл. 21.

Таблица 21. Метаболическая стабильность соединений 1 и 2 в S9 печени, S9 кишечника и плазме крови от пяти видов.

Исследуемый лекарственный препарат	**Исследуемая конц.**	**Вид**	**Плазма крови Период полужизни (мин.)**	**S9 печени Период полужизни (мин.)**	**S9 кишечника Период полужизни (мин.)**
Соединение 1	3 мкМ	Человек	10,7	1,0	2,9
		Обезьяна	22,0	0,8	11,2
		Собака	43,9	0,5	49,0

		Крыса	1,6	2,3	3,9
		Мышь	4,6	1,2	1,1
Соединение 2	3 мкМ	Человек	>120	>120	>120
		Обезьяна	>120	>120	>120
		Собака	>120	>120	>120
		Крыса	>120	>120	>120
		Мышь	>120	>120	>120
Цефподоксим проксетил	3 мкМ	Человек	4,8	3,4	35,6
		Обезьяна	12,4	4,3	16,9
		Собака	26,2	4,7	>120
		Крыса	0,8	10,2	7,4
		Мышь	0,6	2,4	2,5

Пример 15: Предлагаемое клиническое исследование соединения 1 или этанолата соединения 1 в комбинации с цефтибутеном для лечения инфекций Enterobacteriaceae, продуцирующих ESBL.

[0355] Для возможных комбинаций соединения 1 и цефтибутена будет проводиться фаза I исследования лекарственного взаимодействия (DDI) с целью гарантирования безопасности и соответствующей фармакокинетики различных комбинаций. Такие исследования будут проводиться в двух частях: 1) рандомизированное перекрестное исследование лекарственных взаимодействий (часть 1) и 2) исследование безопасности повторных доз и PK (часть 2). Часть 1 будет состоять из однократной дозы данной комбинации, а часть 2 будет проводиться в течение 7-10 дней с повторными дозами данной комбинации и схемы введения. После завершения этих исследований DDI будут проведены исследования эпителиальной жидкости легких и почечной недостаточности с использованием доз и схем, полученных на основе результатов исследований DDI.

[0356] Соединение формулы (I) или (II) и цефтибутен будут вводить перорально. Исследование повторных доз будут проводить каждые 8, 12 или 24 часа. Предлагаемые соотношения лекарственных средств, дозы и схемы введения описаны ниже:

[0357] Для введения каждые 24 часа:

Цефтибутен	Соединение формулы (I) или (II)
приблизительно 400 мг	от приблизительно 100 мг до приблизительно 1600 мг
приблизительно 600	от приблизительно 150 мг до приблизительно 2400 мг

мг	
приблизительно 800 мг	от приблизительно 200 мг до приблизительно 3200 мг

[0358] Для введения каждые 12 часов:

Цефтибутен	Соединение формулы (I) или (II)
приблизительно 200 mg	от приблизительно 50 мг до приблизительно 800 мг
приблизительно 300 mg	от приблизительно 75 мг до приблизительно 1200 мг
приблизительно 400 mg	от приблизительно 100 мг до приблизительно 1600 мг
приблизительно 600 mg	от приблизительно 150 мг до приблизительно 2400 мг
приблизительно 800 mg	от приблизительно 200 мг до приблизительно 3200 мг

[0359] Для введения каждые 8 часов:

Цефтибутен	Соединение формулы (I) или (II)
приблизительно 200 mg	от приблизительно 50 мг до приблизительно 800 мг
приблизительно 300 mg	от приблизительно 75 мг до приблизительно 1200 мг
приблизительно 400 mg	от приблизительно 100 мг до приблизительно 1600 мг
приблизительно 600 mg	от приблизительно 150 мг до приблизительно 2400 мг

Пример 16. Скрининговое исследование наполнителей

[0360] Растворимость этанолата соединения 1 оценивали в серии фармацевтически приемлемых наполнителей, которые обычно используются для приготовления самоэмульгирующихся систем доставки лекарственных средств (SEDDS) для пероральной доставки лекарственных средств. Этот класс составов приводит к твердому раствору лекарственной субстанции и наполнителей, которые обеспечивают доставку лекарственной субстанции и предупреждение осаждения при контакте с водной средой (т.е., желудком).

[0361] Указанное количество этанолата соединения 1 отвешивали в стеклянный флакон на 3 мл с завинчивающейся крышкой, снабженный магнитной мешалкой. Флакон переносили в блок нагрева с контролируемой температурой и добавляли аликвоты по 100 мкл каждого наполнителя при перемешивании. После каждого добавления образец оценивали в отношении растворения лекарственной субстанции и добавляли дополнительные аликвоты наполнителя до получения прозрачного бесцветного раствора. В Табл. 22 приведены результаты скрининга растворимости 25 наполнителей.

Таблица 22: Растворимость этанолата соединения 1 в наполнителях

Флакон №	**Вспомогательное средство**	**Этанолат соединения 1 (мг)**	**Наполнитель (мкл)**	**Темп.**	**Растворимость**		
1	Gelucire 44/14 (глицериды лауроилполиоксила-32)	113,8	400	50°C	>	284,5	мг/мл
2	Полисорбат 80 (полиоксиэтилен (20) сорбитанмоноолеат)	95,4	400	50°C	>	238,5	мг/мл
3	Myrj 52 (PEG-40 стеарат)	110,9	400	50°C	>	277,3	мг/мл
4	Kolliphor EL (гидрогенизированное касторовое масло в полиоксиле 35)	112,8	300	50°C	>	376	мг/мл
5	Kolliphor RH (гидрогенизированное касторовое масло в PEG-40)	103,1	600	50°C	~	171,8	мг/мл
6	Полоксамер 188	112,7	500	65°C	>	225,4	мг/мл
7	Span 20 (монолаурат сорбитана)	113,6	500	50°C	>	227,2	мг/мл
8	TPGS	68,6	300	50°C	>	228,7	мг/мл

9	Лабразол (глицериды каприлокапроилполиоксила-8)	117	200	50°C	>	585	мг/мл
10	Labrafil M1944CS (глицериды олеоилполиоксила-6)	112,1	800	50°C	>	140,1	мг/мл
11	Labrafil M2125CS (глицериды линолеоилполиоксила-6)	121,2	800	50°C	>	151,5	мг/мл
12	Пецеол (моноолеат глицерина)	124	300	50°C	>	413,3	мг/мл
13	Лаурогликоль (монолаурат пропиленгликоля)	145,9	500	50°C	>	291,8	мг/мл
14	Plurol Oleique CC497 (полиглицерил-3 диолеат)	112,4	300	50°C	>	374,7	мг/мл
15	Maisine CC (глицерина монолинолеат)	110,4	300	50°C	>	368	мг/мл
16	Пропиленгликоль	121,4	100	50°C	>	1214	мг/мл
17	Глицерин	111,6	2000	50°C	<	55,8	мг/мл
18	PEG-3350	111,8	400	65°C	>	279,5	мг/мл
19	PEG-1500	114,6	300	50°C	>	382	мг/мл
20	PEG-400	99,7	200	50°C	>	498,5	мг/мл
21	Этанол	113,6	200	50°C	>	568	мг/мл
22	Триацетин (триацетат глицерина)	92,6	1100	50°C	>	84,18	мг/мл
23	Phosal 50 PG (50% PC и	83,8	200	50°C	>	419	мг/м

	пропиленгликоль)						л
24	Capmul MCM (каприловые/ каприновые моно- и диглицериды)	70,2	200	50°C	>	351	мг/мл
25	Span 80	82,9	300	50°C	>	276,3	мг/мл

Пример 17: Приготовление состава SEDDS этанолата соединения 1.

[0362] Смесь 1:1 по массе PEG 1500 и Myrj 52 получали путем отвешивания 5,0 г Myrj 52 в чистый стакан на 50 мл. Добавляли магнитную мешалку и в химический стакан отвешивали 5,0 г расплавленного PEG 1500. Эту смесь перемешивали на горячей плите с температурой ~ 55 °C до получения однородного раствора. Аликвоту 6,5 мл этой смеси наполнителей добавляли в сцинтилляционный флакон, содержащий 2,002 г этанолата соединения 1 (~ 280 мг/мл этанолата соединения 1). Затем смесь перемешивали при ~ 55 °C на горячей плите с помощью магнитной мешалки до получения прозрачного гомогенного раствора.

Пример 18: Приготовление и растворение капсул HPMC этанолата соединения 1.

[0363] Исходный состав 280 мг/мл этанолата соединения 1 PEG 1500/Myrj 52 (из Примера 17) повторно расплавляли на горячей плите с температурой ~55 °C при перемешивании. Полученным прозрачным раствором заполняли белую непрозрачную капсулу HPMC размера 0, добавляя 0,55 мл жидкости к корпусу капсулы с использованием пипетки с принудительным вытеснением. Капсулу закрывали крышкой и давали ей затвердеть при комнатной температуре перед переносом в среду при 2-8 °C для хранения. Профиль растворения собирали для капсулы 150 мг этанолата соединения 1 с использованием условий USP Apparatus II (50 об./мин., 450 мл воды, pH 2, 38 °C) в режиме временных импульсов, устанавливаемых вручную. Образцы удаляли при t = 0, 5, 10, 15, 20, 30, 45 и 60 минут, фильтровали через шприц-фильтр с размером пор 0,22 мкм и анализировали с помощью HPLC. Профиль растворения капсулы 150 мг этанолата соединения 1 показан на Фиг. 2.

Пример 19: Приготовление и растворение капсул HPMC с комбинацией этанолат соединения 1/цефтибутен в фиксированных дозах.

[0364] Исходный состав 280 мг/мл этанолата соединения 1 PEG 1500/Myrj 52 (из Примера

17) повторно расплавляли на горячей плите с температурой ~55 °C при перемешивании. Полученным прозрачным раствором заполняли белую непрозрачную капсулу HPMC размера 2, добавляя 0,353 мл жидкости к корпусу капсулы с использованием пипетки с принудительным вытеснением. Капсулу закрывали крышкой и давали ей затвердеть при комнатной температуре перед переносом в среду при 2-8 °C для хранения. Капсулу этанолата соединения 1 помещали в корпус белой непрозрачной капсулы HPMC размера 00, и 100 мг цефтибутена заполняли вокруг меньшей капсулы, а большую капсулу закрывали крышкой с получением комбинированного продукта в одной капсуле размера 00. Профиль растворения собирали для капсулы 100 мг этанолата соединения 1/100 мг цефтибутена с использованием условий USP Apparatus II (50 об./мин., 450 мл воды, pH 8, буфер PBS, 38 °C) в режиме временных импульсов, устанавливаемых вручную. Образцы удаляли при t = 0, 5, 10, 15, 20, 30, 45 и 60 минут, фильтровали через шприц-фильтр с размером пор 0,22 мкм и анализировали с помощью HPLC. Профиль растворения комбинированного продукта показан на Фиг. 3.

Пример 20: Антибактериальные анализы in vitro, демонстрирующие усиление действия бета-лактамных антибиотиков вследствие ингибирования бета-лактамаз.

[0365] Анализы минимальной ингибирующей концентрации при микроразведении в бульоне проводили в соответствии со способами CLSI с амоксициллином, цефаклором, цефалексином, цефдиниром, цефдитореном, цефиксимом, цефподоксимом, цефтибутеном и цефуроксимом отдельно или в комбинации с соединением 2 при фиксированной концентрации на уровне 4 мг/л. Левофлоксацин и амоксициллин-клавуланат также исследовали в качестве препаратов сравнения.

[0366] Использовали сто типичных изолятов Enterobacteriaceae, экспрессирующих ферменты ESBL класса A (n = 25), KPC класса A (n = 25), класса C (n = 25) и класса D OXA-48 (n = 25). Гены бета-лактамаз проверяли с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР), а экспрессию этих генов определяли фенотипически.

[0367] Коммерчески доступные бета-лактамные антибиотики для перорального применения титровали (исследуемый диапазон от 0,016 до 32 мг/л) на 96-луночных микротитровальных планшетах и смешивали либо с бульоном Мюллера-Хинтона со стандартизированным содержанием катионов (CAMHB), либо с CAMHB с добавлением соединения 2 в концентрации 4 мг/л. Также исследовали левофлоксацин и амоксициллин-клавуланат (соотношение 2:1) (диапазон от 0,016 до 32 мг/л и от 0,06 до 128 мг/л соответственно). Использовали бактериальный инокулят в конечной концентрации 2-5 × 0^5 CFU/мл. Микротитровальные планшеты инкубировали в аэробных условиях при 37 °C в течение 18-20 часов, и MIC считывали визуально. В Табл. 23a и 23b показаны результаты MIC_{50}

и MIC_{90}:

Таблица 23а. Обобщенные данные касательно MIC_{50} и MIC_{90} для комбинаций соединения 2 и бета-лактамных антибиотиков.

		Все		**ESBL**		**KPC**	
Бета-лактам	**BLI**	**MIC_{50}**	**MIC_{90}**	**MIC_{50}**	**MIC_{90}**	**MIC_{50}**	**MIC_{90}**
Цефтибутен	- Соединение 2	16 0,125	≥64 1	4 0,125	≥64 0,25	16 0,125	≥64 1
Амоксициллин	Клавуланат	64	≥256	16	≥64	≥64	≥256
Левофлоксацин	-	16	≥64	8	32	≥64	≥64
Амоксициллин	- Соединение 2	≥256 64	≥256 ≥256	≥256 64	≥256 ≥256	≥64 ≥64	≥256 ≥256
Цефаклор	- Соединение 2	≥64 2	≥64 ≥64	≥64 1	≥64 2	≥64 4	≥64 ≥64
Цефалексин	- Соединение 2	≥64 8	≥64 ≥64	≥64 8	≥64 16	≥64 16	≥64 ≥64
Цефдинир	- Соединение 2	≥64 0,5	≥64 16	32 0,5	≥64 1	≥64 0,5	≥64 16
Цефдиторен	- Соединение 2	≥64 0,5	≥64 2	≥64 0,5	≥64 1	≥64 0,5	≥64 4
Цефексим	- Соединение 2	≥64 0,5	≥64 2	≥64 0,5	≥64 2	≥64 0,5	≥64 2
Цефподоксим	- Соединение 2	≥64 1	≥64 8	≥64 0,5	≥64 2	≥64 1	≥64 8

		Все		ESBL		KPC	
Бета-лактам	**BLI**	**MIC$_{50}$**	**MIC$_{90}$**	**MIC$_{50}$**	**MIC$_{90}$**	**MIC$_{50}$**	**MIC$_{90}$**
Цефуроксим	- Соединение 2	≥64 8	≥64 ≥64	≥64 8	≥64 16	≥64 16	≥64 ≥64

Таблица 23b. Обобщенные данные касательно MIC$_{50}$ и MIC$_{90}$ для комбинаций соединения 2 и бета-лактамных антибиотиков по сравнению со штаммами, продуцирующими бета-лактамазы классов C и D.

		OXA		Класс C	
Бета-лактам	**BLI**	**MIC$_{50}$**	**MIC$_{90}$**	**MIC$_{50}$**	**MIC$_{90}$**
Цефтибутен	- Соединение 2	16 0,125	≥64 1	16 0,125	≥64 1
Амоксициллин	Клавуланат	≥256	≥256	32	≥256
Левофлоксацин	-	32	≥64	4	32
Амоксициллин	- Соединение 2	≥256 ≥256	≥256 ≥256	≥256 64	≥256 ≥256
Цефаклор	- Соединение 2	≥64 4	≥64 ≥64	≥64 2	≥64 32
Цефалексин	- Соединение 2	≥64 16	≥64 ≥64	≥64 8	≥64 ≥64
Цефдинир	- Соединение 2	≥64 2	≥64 32	32 0,25	≥64 2
Цефдиторен	- Соединение	≥64 1	≥64 4	≥64 0,5	≥64 0,2

		OXA		Класс C	
Бета-лактам	**BLI**	**MIC_{50}**	**MIC_{90}**	**MIC_{50}**	**MIC_{90}**
	2				
Цефексим	- Соединение 2	≥64 0,5	≥64 2	≥64 0,5	≥64 4
Цефподоксим	- Соединение 2	≥64 1	≥64 8	≥64 0,5	≥64 8
Цефуроксим	- Соединение 2	≥64 8	≥64 ≥64	≥64 8	≥64 ≥64

Пример 21: Сравнение in vitro цефтибутена /соединения 2 для перорального применения с в/в терапевтическими средствами в отношении MDR Enterobacteriaceae

[0368] Анализы минимальной ингибирующей концентрации (MIC) при микроразведении в бульоне проводили в соответствии с рекомендациями CLSI. BLI фиксировали в концентрации 4 мг/л (соединение 2, тазобактам и авибактам) или 8 мг/л (ваборбактам). Антибактериальную активность соединения 2 в комбинации с цефтибутеном сравнивали с цефтибутеном отдельно, меропенемом, пиперациллином/тазобактамом, цефтазидимом/авибактамом, меропенемом/ваборбактамом, тобрамицином и тигециклином у 193 штаммов Enterobacteriaceae, экспрессирующих ферменты ESBL класса A (N=33), KPC класса A (N = 77), OXA-48 класса D (39) и класса C (44). Гены бета-лактамаз проверяли с помощью полимеразной цепной реакции, а экспрессию генов определяли фенотипически. Результаты MIC интерпретировали с использованием границ классификации устойчивости микроорганизмов CLSI M100 Ed. 29 (2019) или EUCAST v9.0 (2019). В табл. 24a-24d и на Фиг. 4 представлены результаты.

Таблица 24a: MIC цефтибутена/соединения 2 и препаратов сравнения у Enterobacteriaceae, экспрессирующих ESBL (n = 33).

			Количество штаммов при значении MIC (мг/л)									
Исследуемый	MIC_5	MIC_9	≤	0,12	0,2	0,5	1	2	4	8	16	≥32

препарат	0 , мг/л	0 , мг/л	0,06	5	5							
Цефтибутен	4	≥ 32	0	2	3	2	4	2	8	5	1	6
Цефтибутен + соединение 2 (4 мг/л)	0,125	0,25	12	15	4	1	1	0	0	0	0	0
Цефтазидим + авибактам (4 мг/л)	0,5	0,5	2	4	10	15	1	0	0	0	1	0
Меропенем + ваборбактам (8 мг/л)	≤ 0,06	≤ 0,06	31	2	0	0	0	0	0	0	0	0
Пиперацилли н + тазобактам (4 мг/мл)	16	≥ 32	0	0	0	0	0	5	7	3	3	15
Тобрамицин	≥ 32	≥ 32	0	0	0	3	5	2	1	1	4	17
Тигециклин	0,5	2	0	4	10	11	3	3	2	0	0	0
Меропенем	≤ 0,06	0,125	29	1	0	0	1	1	0	1	0	0

Совокупность штаммов, состоящая из *C. freundii* (1), *E. coli* (11), *K. oxytoca* (3) и *K. pneumoniae* (18)

Таблица 24b: MIC цефтибутена/соединения 2 и препаратов сравнения у Enterobacteriaceae, экспрессирующих KPC (n = 77).

			Количество штаммов при значении MIC (мг/л)									
Исследуемый препарат	MIC_{50}, мг/л	MIC_{90}, мг/л	≤ 0,06	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	≥32
Цефтибутен	16	≥ 32	0	0	0	2	2	4	7	13	24	25
Цефтибутен + соединение 2 (4 мг/л)	0,25	1	10	20	17	22	4	0	2	1	0	1
Цефтазидим + авибактам (4 мг/л)	1	8	0	0	2	10	27	19	7	10	1	1

Меропенем + ваборбактам (8 мг/л)	≤ 0,06	2	40	6	6	7	9	5	3	1	0	0
Пиперациллин + тазобактам (4 мг/мл)	≥ 32	≥ 32	0	0	0	0	0	0	1	0	0	76
Тобрамицин	≥ 32	≥ 32	0	0	1	3	0	2	0	3	3	65
Тигециклин	1	2	0	0	4	19	34	15	5	0	0	0
Меропенем	≥ 32	≥ 32	1	0	0	1	0	3	4	11	13	44

Совокупность штаммов, состоящая из *E. cloacae* (4), *E. coli* (4), *K. pneumoniae* (67) и *K. oxytoca* (2)

Таблица 24c: MIC цефтибутена/соединения 2 и препаратов сравнения у Enterobacteriaceae, экспрессирующих OXA-48 (n = 39).

			Количество штаммов при значении MIC (мг/л)									
Исследуемый лекарственный препарат	MIC_{50}, мг/л	MIC_{90}, мг/л	≤ 0,06	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	≥32
Цефтибутен	16	≥ 32	1	0	0	1	0	0	2	4	13	18
Цефтибутен + соединение 2 (4 мг/л)	0,125	2	8	15	6	2	3	1	1	2	0	1
Цефтазидим + авибактам (4 мг/л)	0,5	2	0	1	9	13	10	4	1	0	0	1
Меропенем + ваборбактам (8 мг/л)	2	8	0	2	1	9	3	11	5	4	2	2
Пиперациллин + тазобактам (4 мг/мл)	≥ 32	≥ 32	0	0	0	0	0	0	1	0	1	37
Тобрамицин	16	≥ 32	0	0	0	3	4	6	1	1	6	18

Тигециклин	0,5	2	0	1	4	16	11	4	1	2	0	0
Меропенем	2	8	1	1	4	6	6	10	3	4	2	2

Совокупность штаммов, состоящая из *E. cloacae* (1), *E. coli* (15), *K. pneumoniae* (22) и *M. morgannii* (1)

Таблица 24d: MIC цефтибутена/соединения 2 и препаратов сравнения у Enterobacteriaceae, экспрессирующих AmpC/CMY (n = 44).

			Количество штаммов при значении MIC (мг/л)									
Исследуемый лекарственный препарат	MIC_{50}, мг/л	MIC_{90}, мг/л	≤ 0,06	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	≥32
Цефтибутен	≥ 32	≥ 32	1	0	0	0	1	5	3	7	7	20
Цефтибутен + соединение 2 (4 мг/л)	0,25	2	13	6	8	8	2	3	3	0	1	0
Цефтазидим + авибактам (4 мг/л)	0,5	2	2	2	6	12	14	4	3	1	0	0
Меропенем + ваборбактам (8 мг/л)	≤ 0,06	0,25	37	1	3	1	2	0	0	0	0	0
Пиперациллин + тазобактам (4 мг/мл)	≥ 32	≥ 32	0	1	1	0	3	5	5	4	1	24
Тобрамицин	≥ 32	≥ 32	0	0	0	2	2	0	3	3	6	28
Тигециклин	1	4	0	4	6	8	10	10	4	2	0	0
Меропенем	≤ 0,06	0,5	34	2	2	2	1	0	3	0	0	0

Совокупность штаммов, состоящая из *C. freundii* (2), *E. aerogenes* (5), *E. cloacae* (5), *E. coli* (8), *K. oxytoca* (2), *K. pneumoniae* (10), *P. mirabilis* (1), *Salmonella spp.* (2) и *S. marcescens* (9)

Пример 22: PK/PD in vivo в модели нейтропенической инфекции бедра у мышей

[0369] Исследование эффективности цефтибутена с соединением 2 и без него in vivo проводили на модели нейтропенической инфекции бедра у мышей (д-р Дэвид Николау,

Хартфордская больница, Хартфорд, Коннектикут) с использованием в общей сложности 21 штамма Enterobacteriaceae, экспрессирующих различные бета-лактамазы (11 ESBL, 1 ESBL + OXA, 5 KPC, 3 OXA-48 и 1 AmpC). При исследовании MIC соединение 2 при фиксированной концентрации на уровне 4 мг/л, снижало MIC цефтибутена с ≥32 мкг/мл до ≤2 мкг/мл. Было продемонстрировано, что все штаммы росли в бедре мышей с нейтропенией в присутствии гуманизированной схемы введения цефтибутена, вводимого трижды по 300 мг в течение 24 часов.

[0370] Исследования фракционирования доз проводили для определения индекса PK/PD для соединения 2, который лучше всего описывает его эффективность в комбинации с цефтибутеном. Исследовали шесть штаммов. Мышам вводили схему, имитирующую человеческую (HSR), цефтибутена 300 мг каждые 8 часов с соединением 2 в дозах 1,2, 4 или 12 мг/кг/сутки (2 линии) или 4, 12 или 38 мг/кг/сутки (4 линии). Принцип, лежащий в основе этих анализов, показан в Табл. 25 ниже. Если минимально эффективная доза соединения 2, введенная в виде однократной дозы, демонстрирует максимальную эффективность, то Cmax является преобладающим фактором эффективности. Если 4 разделенных дозы демонстрируют максимальную эффективность, то предпочтение отдается времени, превышающему пороговое значение. Если все фракции дозы приводят к аналогичной эффективности, то вероятным фактором эффективности BLI является содержание препарата (AUC).

Таблица 25. Интерпретирующие критерии эффективности для исследований фракционирования дозы.

	Результат эффективности		
	Cmax	Время выше порогового значения	AUC
Однократная доза	+++	+	+++
Две разделенные дозы	++	++	+++
Четыре разделенные дозы	+	+++	+++

+++ максимальная эффективность; ++ промежуточная эффективность; + минимальная эффективность

[0371] Как изображено на Фиг. 8 и Фиг. 9 в случае *E. coli* 617, экспрессирующей

AmpC, TEM-1, CTXM-15, SHV-5 и SHV-1, и *E. coli* C11-23, экспрессирующей AmpC, TEM-1 и CTXM-15 соответственно, сохранение активности цефтибутена с помощью соединения 2 было аналогичным независимо от способа фракционирования дозы соединения 2. Таким образом, результаты подтверждают, что AUC является определяющим фактором PK/PD для эффективности BLI.

[0372] Исследования диапазона доз проводили для оценки способности различных доз соединения 2 усиливать бактерицидную активность in vivo гуманизированного содержания цефтибутена в отношении этих 21 штамма Enterobacteriaceae, продуцирующих бета-лактамазы, и 1 штамма Enterobacteriaceae дикого типа. Все группы обработки получали цефтибутен в дозе 300 мг 1 р./8 ч по схеме, имитируемой человеческую, отдельно или в комбинации с соединением 2 1 р./8 ч при соотношении цефтибутен:соединение 2 10:1, 3,16:1, 1:1, 1:3,16 или 1:10 (примерно соответствующем цефтибутен 300:соединение 2 по 30, 95, 300, 950 или 3000 мг соответственно). Соединение 2 сохраняло активность цефтибутена у всех 21 штаммов, экспрессирующих бета-лактамазу. Суммарную задержку роста бактерий достигали при медианном содержании соединения 2 8,98 мг*ч/л с межквартильным диапазоном 3,06-18,56 мг*ч/л.

Таблица 26. Содержание свободного соединения 2, индексированного в отношении комбинации MIC (fAUC$_{0-24}$/MIC), необходимой для достижения суммарной задержки роста бактерий для цефтибутена 300 мг 1 р./8ч. *f*AUC$_{0-24}$ единиц мг*ч/л.

Изолят (MIC, мг/л)[a]	**Фермент (ферменты)**	**Соединение 2 Содержание препарата, необходимое для достижения остановки роста**	
		***f*AUC$_{0-24}$/MIC (мг·ч/л)[a]**	**R^2**
EC 614 (1)	OXA-48	0,72	0,816
EC 617 (0,5)	AmpC, CTX-M-15, SHV-5, SHV-1, TEM-1	7,61	0,825
EC 636 (0,125)	CTX-M-15	18,89	0,972
EC 639 (0,125)	CTX-M-15, TEM-1	18,23	0,961
EC C11-23	AmpC, CTX-M-15, TEM-1	0,13	0,915

(0.5)			
ECL 138 (1)	KPC	5,92	0,810
ECL 139 (1)	AmpC (p99), CTX-M-3, TEM-1	193,55	0,851
ECL 150 (0,25)	CTX-M-15	43,22	0,586
KP 630 (0.5)	CTX-M-15, SHV-WT, TEM-WT	1,53	0,929
KP 631 (0.5)	CTX-M-15, SHV-WT, TEM-WT	14,91	0,831
KP 774 (1)	KPC	0,55	0,921
KP 776 (1)	KPC	30,90	0,816
KP 780 (2)	KPC	8,98	0,843
KP 783 (2)	CMY-2, TEM-1	4,59	0,872
KP 785 (0,25)	OXA-204	0,10	0,843
KP 786 (0,5)	OXA-48	17,10	0,949
KP 787 (1)	KPC	6,43	0,634
KP 813 (0,125)	CTX-M-15, OXA-48, SHV-12, TEM-1	8,95	0,913
KP 814 (0,125)	SHV-12, TEM-1	15,82	0,950
KP 816 (0,125)	CTX-M-3, SHV-12, TEM-1	28,63	0,930
KP 819 (0,25)	SHV-12	13,78	0,930
Медиана (межквартильный диапазон)		8,98 (3,06-18,56)	

[a] На основании MIC комбинации цефтибутен/соединение 2 при фиксированной концентрации соединения 2 на уровне 4 мг/л.

Пример 23. Приготовление состава SEDDS 560 мг/мл соединения 1 на основе пропиленгликоля/Peg 400/Imwitor® 742/TPGS.

[0373] Исходный раствор пропиленгликоля (PG), PEG 400, Imwitor® 742 и TPGS в соотношении 20/45/10/25 об. % готовили путем пипетирования 2,0 мл пропиленгликоля и 4,5 мл PEG 400 в чистый сцинтилляционный флакон объемом 20 мл с использованием пипетки прямого вытеснения. Добавляли магнитную мешалку, и флакон перемешивали при ~60°C на перемешивающем планшете. Imwitor® 742 и TPGS расплавляли в ~60°C печи и тщательно перемешивали в соответствии с инструкциями производителя перед добавлением к раствору PG/PEG 400. Imwitor® 742 добавляли пипеткой в количестве 1,0 мл расплавленного наполнителя с использованием пипетки прямого вытеснения. Как

только получали однородный раствор, добавляли TPGS путем пипетирования 2,5 мл с использованием пипетки прямого вытеснения. Эту смесь перемешивали на горячей плите с температурой ~ 60°C до получения однородного раствора. Аликвоту этого исходного раствора объемом 0,5 мл добавляли в стеклянный флакон, содержащий 700 мг этанолата соединения 1, и смесь затем перемешивали при ~ 60 °C на горячей плите с использованием магнитной мешалки до получения прозрачного гомогенного раствора. Конечный раствор анализировали с помощью HPLC против стандарта соединения 1 и обнаружили, что он составляет 563,2 мг/мл. Дозу капсулы на 50 мг этого состава получали путем пипетирования 89 мкл в белую непрозрачную капсулу HPMC размера 2.

Пример 24. Приготовление состава SEDDS 350 мг/мл соединения 1 на основе Peg 3350/Imwitor® 742/TPGS.

[0374] Исходный раствор PEG 3350, Imwitor® 742 и TPGS в соотношении 55/20/25 об. % готовили путем пипетирования 5,5 мл PEG 3350 в чистый сцинтилляционный флакон объемом 20 мл с использованием пипетки прямого вытеснения. Добавляли магнитную мешалку, и флакон перемешивали при ~60°C на перемешивающем планшете. Imwitor® 742 и TPGS расплавляли в ~60°C печи и тщательно перемешивали в соответствии с инструкциями производителя перед добавлением к PEG 3350. Imwitor® 742 добавляли пипеткой в количестве 2,0 мл расплавленного наполнителя с использованием пипетки прямого вытеснения. Как только получали однородный раствор, добавляли TPGS путем пипетирования 2,5 мл с использованием пипетки прямого вытеснения. Эту смесь перемешивали на горячей плите с температурой ~ 60°C до получения однородного раствора. Аликвоту этого исходного раствора объемом 0,5 мл добавляли в стеклянный флакон, содержащий 700 мг этанолата соединения 1, и смесь затем перемешивали при ~ 60 °C на горячей плите с использованием магнитной мешалки. Через ~ 30 минут состав фильтровали через шприцевой фильтр из PTFE с размером пор 0,45 мкм с удалением нерастворенного VNR-7145. Полученный прозрачный гомогенный раствор анализировали с помощью HPLC против стандарта соединения 1 и обнаружили, что он составляет 355 мг/мл. Дозу капсулы на 50 мг этого состава получали путем пипетирования 141 мкл в белую непрозрачную капсулу HPMC размера 2.

Пример 25. Приготовление состава SEDDS 400 мг/мл соединения 1 на основе пропиленгликоля/Peg 400/TPGS.

[0375] Исходный раствор PEG 3350, Imwitor® 742 и TPGS в соотношении 20/20/60 об. % готовили путем пипетирования 5,5 мл PEG 3350 в чистый сцинтилляционный флакон объемом 20 мл с использованием пипетки прямого вытеснения. Добавляли магнитную мешалку, и флакон перемешивали при ~60°C на перемешивающем планшете. Imwitor® 742 и

TPGS расплавляли в ~60°C печи и тщательно перемешивали в соответствии с инструкциями производителя перед добавлением к PEG 3350. Imwitor® 742 добавляли пипеткой в количестве 2,0 мл расплавленного наполнителя с использованием пипетки прямого вытеснения. Как только получали однородный раствор, добавляли TPGS путем пипетирования 2,5 мл с использованием пипетки прямого вытеснения. Эту смесь перемешивали на горячей плите с температурой ~ 60°C до получения однородного раствора. Аликвоту этого исходного раствора объемом 0,5 мл добавляли в стеклянный флакон, содержащий 700 мг этанолата соединения 1, и смесь затем перемешивали при ~ 60 °C на горячей плите с использованием магнитной мешалки. Через ~ 30 минут состав фильтровали через шприцевой фильтр из PTFE с размером пор 0,45 мкм с удалением нерастворенного этанолата соединения 1. Полученный прозрачный гомогенный раствор анализировали с помощью HPLC против стандарта соединения 1 и обнаружили, что он составляет 355 мг/мл. Дозу капсулы на 50 мг этого состава получали путем пипетирования 141 мкл в белую непрозрачную капсулу HPMC размера 2.

Пример 26. Приготовление состава SEDDS 350 мг/мл соединения 1 на основе Peg 1500/TPGS.

[0376] Исходный раствор PEG 1500 и TPGS с соотношение 25/75 об.% готовили путем исходного плавления наполнителей в ~60°C печи и тщательного перемешивания в соответствии с инструкциями производителя. Исходный носитель готовили путем пипетирования 5,0 мл PEG 1500 и 15,0 мл PEG 1500 в чистый сцинтилляционный флакон на 20 мл с использованием пипетки прямого вытеснения. Эту смесь перемешивали на горячей плите с температурой ~ 60°C до получения однородного раствора. Партию ~ 5 мл 350 мг/мл соединения 1 готовили путем объединения 2,1 г этанолата соединения 1 и 2,6 г исходного носителя в стеклянном флаконе, снабженном магнитной мешалкой, и перемешивания при ~ 60 °C на горячей плите до получения прозрачного гомогенного раствора. Конечный раствор анализировали с помощью HPLC против стандарта соединения 1 и обнаружили, что он составляет 346,6 мг/мл. Дозу капсулы на 250 мг этого состава получали путем пипетирования 622 мкл в белую непрозрачную капсулу HPMC размера 00. Капсулы закрывали крышкой и давали ей затвердеть при комнатной температуре перед переносом в среду при 2-8 °C для хранения. Профиль растворения собирали для капсулы 250 мг соединения 1 с использованием условий USP Apparatus II (50 об./мин., 450 мл воды, pH 2, 38 °C) в режиме временных импульсов, устанавливаемых вручную. Образцы удаляли при t = 0, 5, 10, 15, 20, 30, 45 и 60 минут, фильтровали через шприц-фильтр с размером пор 0,22 мкм и анализировали с помощью HPLC. Профиль растворения капсулы 250 мг соединения 1 показан на Фиг. 10.

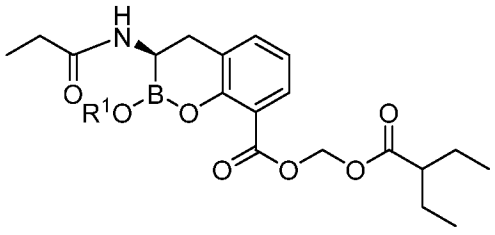
Пример 27. Приготовление и растворение капсул HPMC 250 мг соединения 1.

[0377] Исходный раствор пропиленгликоля (PG), PEG 400 и TPGS в соотношении 20/20/60 об. % готовили путем пипетирования 4,0 мл пропиленгликоля и 4,4 мл PEG 400 в чистый сцинтилляционный флакон объемом 50 мл стакан с использованием пипетки прямого вытеснения. Добавляли магнитную мешалку, и стакан перемешивали при ~60°C на перемешивающем планшете. TPGS расплавляли в ~60°C печи и тщательно перемешивали в соответствии с инструкциями производителя перед добавлением к раствору PG/PEG 400. TPGS добавляли пипеткой в количестве 12,0 мл с использованием пипетки прямого вытеснения. Этот исходный носитель перемешивали на горячей плите с температурой ~ 60°C до получения однородного раствора. Партию ~ 20 мл 400 мг/мл соединения 1 готовили путем объединения 8,71 г этанолата соединения 1 и 12,3 г исходного носителя в круглодонной колбе на 100 мл, снабженной магнитной мешалкой, и перемешивания при ~ 60 °C на горячей плите до получения прозрачного гомогенного раствора. Конечный раствор анализировали с помощью HPLC против стандарта соединения 1 и обнаружили, что он составляет 401,7 мг/мл. Дозу капсулы на 250 мг этого состава получали путем пипетирования 622 мкл в белую непрозрачную капсулу HPMC размера 0. Капсулы закрывали крышкой и давали ей затвердеть при комнатной температуре перед переносом в среду при 2-8 °C для хранения. Профиль растворения собирали для капсулы 250 мг соединения 1 с использованием условий USP Apparatus II (75 об./мин., 900 мл воды, pH 2, 38 °C) в режиме временных импульсов, устанавливаемых вручную. Образцы удаляли при t = 0, 5, 10, 15, 20, 30, 45 и 60 минут, фильтровали через шприц-фильтр с размером пор 0,22 мкм и анализировали с помощью HPLC. Профиль растворения капсулы 250 мг соединения 1 показан на Фиг. 11.

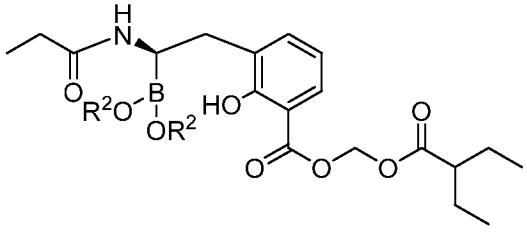
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, содержащая:

(i) соединение формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват:



формула (I);



формула (II);

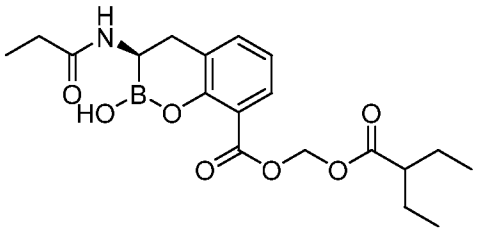
где:

каждый R^1 и R^2 независимо представляет собой водород, C_1-C_6 алкил или -CO(C_1-C_6 алкил); каждый алкил необязательно замещен галогеном, -OH, -O(C_1-C_6 алкил), -NH_2, -NHC_1-C_6 алкилом, -N(C_1-C_6 алкил)$_2$, -COOH или -COO(C_1-C_6 алкил);

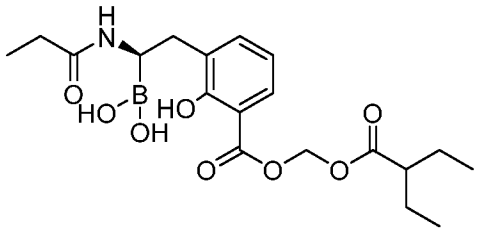
или два R^2 взяты вместе с образованием 4-8-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного оксо, галогеном, -OH, C_1-C_6 алкилом, -O(C_1-C_6 алкил), -NH_2, -NHC_1-C_6 алкилом, -N(C_1-C_6 алкил)$_2$, -COOH, -COO(C_1-C_6 алкил), -(C_1-C_6 алкилен)COOH или -(C_1-C_6 алкилен)COO(C_1-C_6 алкил); и

(ii) цефтибутен.

2. Фармацевтическая композиция по п. 1, где соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или фармацевтически приемлемая соль и сольват представляет собой:



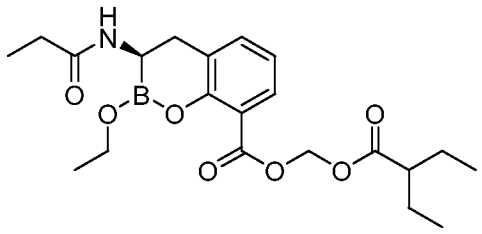
или



.

3. Фармацевтическая композиция по п. 1, где соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или фармацевтически приемлемая соль и

сольват представляет собой:



4. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-3, где фармацевтическая композиция составлена для перорального введения.

5. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-4, где фармацевтическая композиция составлена в виде эмульсии.

6. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-4, где фармацевтическая композиция составлена в виде микроэмульсии.

7. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-4, где фармацевтическая композиция составлена в виде самоэмульгирующейся системы лекарственной доставки (SEDDS).

8. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-7, которая дополнительно включает в себя гидрофильный солюбилизатор.

9. Фармацевтическая композиция по п. 8, где гидрофильный солюбилизатор представляет собой гидрофильный полимер.

10. Фармацевтическая композиция по п. 9, где гидрофильный полимер представляет собой полиэтиленгликоль.

11. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-10, которая дополнительно включает в себя поверхностно-активное вещество.

12. Фармацевтическая композиция по п. 11, где поверхностно-активное вещество представляет собой полиоксиэтиленстеарат.

13. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-11, которая дополнительно включает в себя фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

14. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-7, которая дополнительно включает в себя полиэтиленгликоль, каприловые/каприновые глицериды и токоферила полиэтиленгликольсукцинат.

15. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-7, которая дополнительно включает в себя пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и токоферила полиэтиленгликольсукцинат.

16. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-15, где фармацевтическая композиция составлена в виде капсулы.

17. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-15, где фармацевтическая композиция составлена в виде таблетки.

18. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-15, где фармацевтическая композиция составлена в виде порошка для растворения.

19. Фармацевтическая композиция по п. 18, где порошок для растворения растворен в жидком носителе с образованием пероральной суспензии.

20. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-15, где фармацевтическая композиция составлена в виде раствора.

21. Фармацевтическая композиция, содержащая:

(i) (R)-2-гидрокси-3-пропионамидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновую кислоту или (R)-3-(2-бороно-2-пропионамидоэтил)-2-гидроксибензойную кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват; и

(ii) цефтибутен.

22. Способ лечения бактериальной инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ предусматривает стадию, на которой субъекту вводят:

(i) (R)-2-гидрокси-3-пропионамидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновую кислоту или (R)-3-(2-бороно-2-пропионамидоэтил)-2-гидроксибензойную кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват; и

(ii) цефтибутен.

23. Способ лечения бактериальной инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ предусматривает стадию, на которой субъекту доставляют:

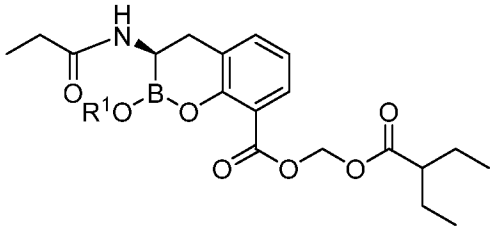
(i) (R)-2-гидрокси-3-пропионамидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновую кислоту или (R)-3-(2-бороно-2-пропионамидоэтил)-2-гидроксибензойную кислоту; и

(ii) цефтибутен.

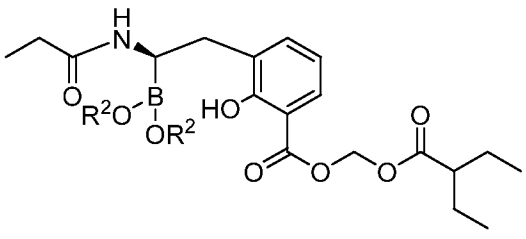
24. Способ по п. 23, при котором бактериальная инфекция вызвана карбапенем-резистентными энтеробактериями (CRE) или бета-лактамазой расширенного спектра (ESBL) с образованием грамотрицательных бактерий.

25. Способ по пп. 23 или 24, при котором способ предусматривает стадию, на которой вводят субъекту при необходимости этого:

(i) соединение формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват:



формула (I);



формула (II);

где:

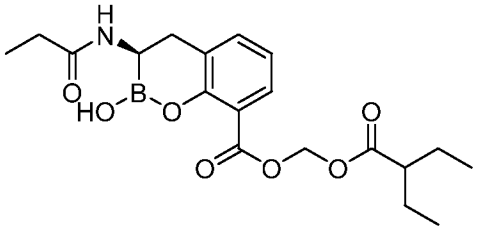
каждый R^1 и R^2 независимо представляет собой водород, C_1-C_6 алкил или -CO(C_1-C_6 алкил); каждый алкил необязательно замещен галогеном, -OH, -O(C_1-C_6 алкил), -NH_2, -NHC_1-C_6 алкилом, -N(C_1-C_6 алкил)$_2$, -COOH или -COO(C_1-C_6 алкил);

или два R^2 взяты вместе с образованием 4-8-членного гетероциклоалкила,

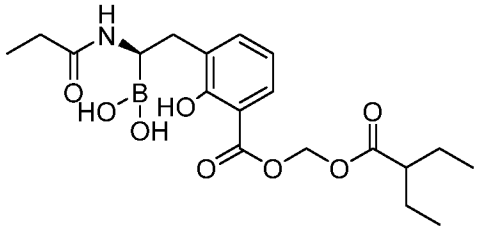
необязательно замещенного оксо, галогеном, -OH, C_1-C_6 алкилом, -O(C_1-C_6 алкил), -NH_2, -NHC_1-C_6 алкилом, -N(C_1-C_6 алкил)$_2$, -COOH, -COO(C_1-C_6 алкил), -(C_1-C_6 алкилен)COOH или -(C_1-C_6 алкилен)COO(C_1-C_6 алкил); и

(ii) цефтибутен.

26. Способ по п. 25, при котором соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или фармацевтически приемлемая соль и сольват представляет собой:

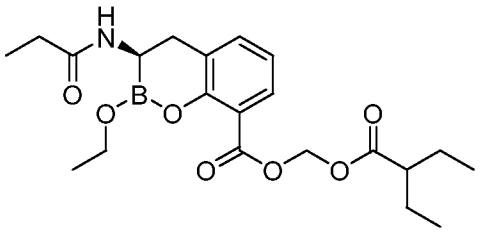


или



.

27. Способ по п. 25, при котором соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или фармацевтически приемлемая соль и сольват представляет собой:



.

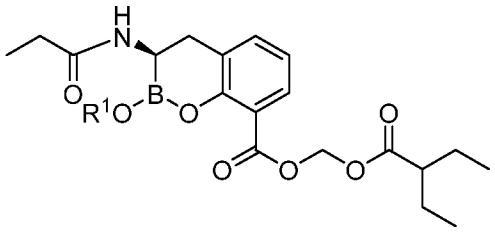
28. Способ по любому из пп. 25-27, при котором соединение формулы (I) или (II) и цефтибутен составлены для перорального введения.

29. Способ по любому из пп. 25-28, при котором соединение формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват и цефтибутен вводят последовательно.

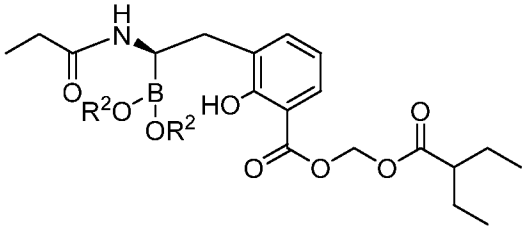
30. Способ по любому из пп. 25-28, при котором соединение формулы (I) или (II) его фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват и цефтибутен вводят одновременно.

31. Способ лечения бактериальной инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ предусматривает стадию, на которой субъекту вводят:

(i) соединение формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват:



формула (I);



формула (II);

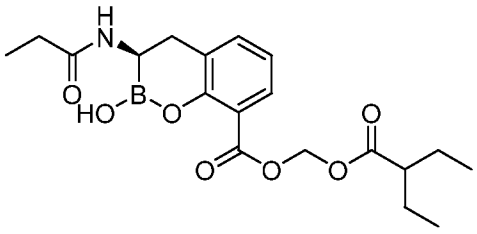
где:

каждый R^1 и R^2 независимо представляет собой водород, C_1-C_6 алкил или -CO(C_1-C_6 алкил); каждый алкил необязательно замещен галогеном, -OH, -O(C_1-C_6 алкил), -NH_2, -NHC_1-C_6 алкилом, -N(C_1-C_6 алкил)$_2$, -COOH или -COO(C_1-C_6 алкил);

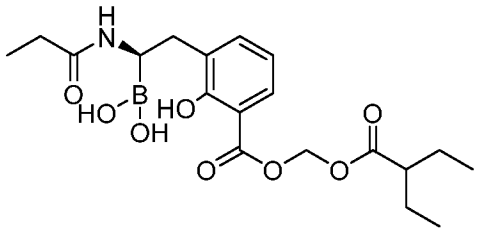
или два R^2 взяты вместе с образованием 4-8-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного оксо, галогеном, -OH, C_1-C_6 алкилом, -O(C_1-C_6 алкил), -NH_2, -NHC_1-C_6 алкилом, -N(C_1-C_6 алкил)$_2$, -COOH, -COO(C_1-C_6 алкил), -(C_1-C_6 алкилен)COOH или -(C_1-C_6 алкилен)COO(C_1-C_6 алкил); и

(ii) цефтибутен.

32. Способ по п. 31, где соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или фармацевтически приемлемая соль и сольват представляет собой:

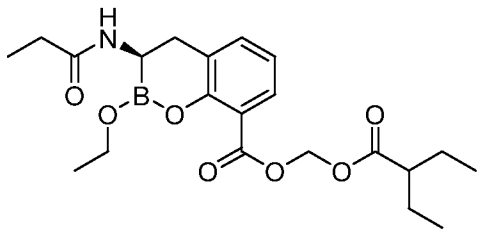


или



.

33. Способ по п. 31, где соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или фармацевтически приемлемая соль и сольват представляет собой:



34. Способ по любому из пп. 31-33, при котором бактериальная инфекция вызвана карбапенем-резистентными энтеробактериями (CRE) или бета-лактамазой расширенного спектра (ESBL) с образованием грамотрицательных бактерий.

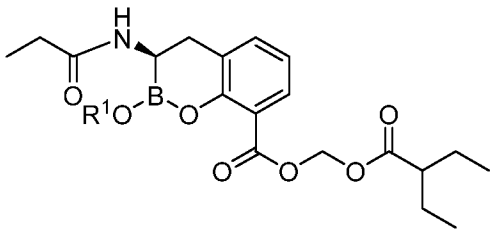
35. Способ по любому из пп. 31-34, при котором соединение формулы (I) или (II) и цефтибутен составлены для перорального введения.

36. Способ по любому из пп. 31-35, при котором соединение формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват и цефтибутен вводят последовательно.

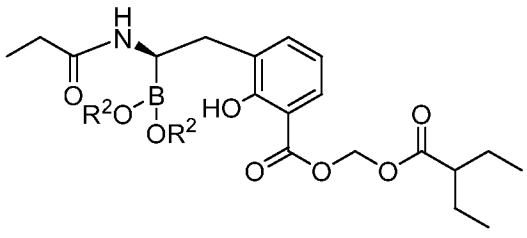
37. Способ по любому из пп. 31-35, при котором соединение формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват и цефтибутен вводят одновременно.

38. Фармацевтическая композиция, содержащая:

(i) соединение формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват:



формула (I);



формула (II);

где:

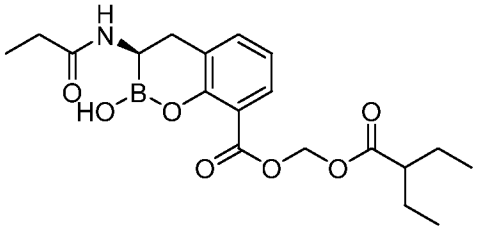
каждый R^1 и R^2 независимо представляет собой водород, C_1-C_6 алкил или -CO(C_1-C_6

алкил); каждый алкил необязательно замещен галогеном, -OH, -O(C_1-C_6 алкил), -NH_2, -NHC_1-C_6 алкилом, -N(C_1-C_6 алкил)$_2$, -COOH или -COO(C_1-C_6 алкил);

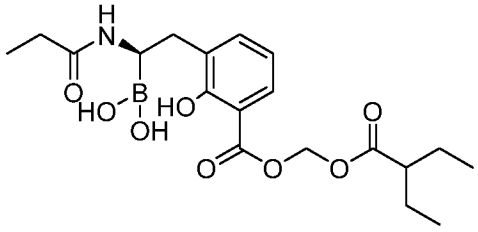
или два R^2 взяты вместе с образованием 4-8-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного оксо, галогеном, -OH, C_1-C_6 алкилом, -O(C_1-C_6 алкил), -NH_2, -NHC_1-C_6 алкилом, -N(C_1-C_6 алкил)$_2$, -COOH, -COO(C_1-C_6 алкил), -(C_1-C_6 алкилен)COOH или -(C_1-C_6 алкилен)COO(C_1-C_6 алкил); и

(ii) цефиксим.

39. Фармацевтическая композиция по п. 38, где соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или фармацевтически приемлемая соль и сольват представляет собой:

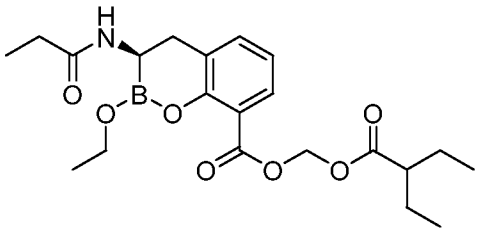


или



.

40. Фармацевтическая композиция по п. 38, где соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или фармацевтически приемлемая соль и сольват представляет собой:



.

41. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 38-40, где фармацевтическая композиция составлена для перорального введения.

42. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 38-41, где фармацевтическая композиция составлена в виде эмульсии.

43. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 38-41, где фармацевтическая композиция составлена в виде микроэмульсии.

44. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 38-41, где

фармацевтическая композиция составлена в виде самоэмульгирующейся системы лекарственной доставки (SEDDS).

45. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 38-43, которая дополнительно включает в себя гидрофильный солюбилизатор.

46. Фармацевтическая композиция по п. 45, где гидрофильный солюбилизатор представляет собой гидрофильный полимер.

47. Фармацевтическая композиция по п. 46, где гидрофильный полимер представляет собой полиэтиленгликоль.

48. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 38-47, которая дополнительно включает в себя поверхностно-активное вещество.

49. Фармацевтическая композиция по п. 48, где поверхностно-активное вещество представляет собой полиоксиэтиленстеарат.

50. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 38-49, которая дополнительно включает в себя фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

51. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 38-44, которая дополнительно включает в себя полиэтиленгликоль, каприловые/каприновые глицериды и токоферила полиэтиленгликольсукцинат.

52. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 38-44, которая дополнительно включает в себя пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и токоферила полиэтиленгликольсукцинат.

53. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 38-52, где фармацевтическая композиция составлена в виде капсулы.

54. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 38-52, где фармацевтическая композиция составлена в виде таблетки.

55. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 38-52, где фармацевтическая композиция составлена в виде порошка для растворения.

56. Фармацевтическая композиция по п. 55, где порошок для растворения растворен в жидком носителе с образованием пероральной суспензии.

57. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 38-52, где фармацевтическая композиция составлена в виде раствора.

58. Фармацевтическая композиция, содержащая:

(i) (R)-2-гидрокси-3-пропионамидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновую кислоту или (R)-3-(2-бороно-2-пропионамидоэтил)-2-гидроксибензойную кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват; и

(ii) цефиксим.

59. Способ лечения бактериальной инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ предусматривает стадию, на которой субъекту вводят:

(i) (R)-2-гидрокси-3-пропионамидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновую кислоту или (R)-3-(2-бороно-2-пропионамидоэтил)-2-гидроксибензойную кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват; и

(ii) цефиксим.

60. Способ лечения бактериальной инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ предусматривает стадию, на которой субъекту доставляют:

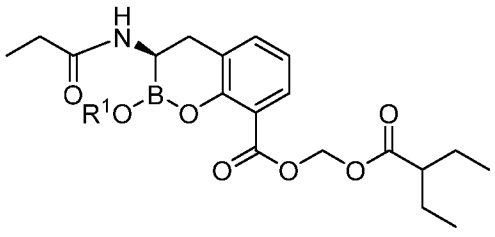
(i) (R)-2-гидрокси-3-пропионамидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновую кислоту или (R)-3-(2-бороно-2-пропионамидоэтил)-2-гидроксибензойную кислоту; и

(ii) цефиксим.

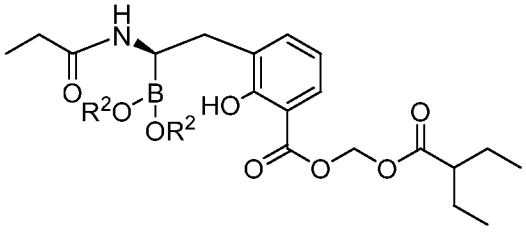
61. Способ по п. 60, при котором бактериальная инфекция вызвана карбапенем-резистентными энтеробактериями (CRE) или бета-лактамазой расширенного спектра (ESBL) с образованием грамотрицательных бактерий.

62. Способ по пп. 60 или 61, при котором способ предусматривает стадию, на которой вводят субъекту, нуждающемуся в этом:

(i) соединение формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват:



формула (I);



формула (II);

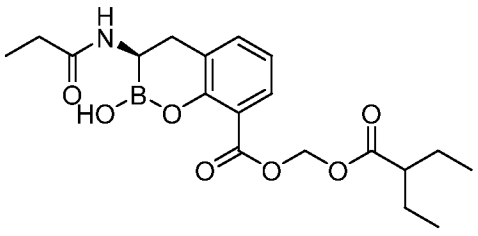
где:

каждый R^1 и R^2 независимо представляет собой водород, C_1-C_6 алкил или -CO(C_1-C_6 алкил); каждый алкил необязательно замещен галогеном, -OH, -O(C_1-C_6 алкил), -NH_2, -NHC_1-C_6 алкилом, -N(C_1-C_6 алкил)$_2$, -COOH или -COO(C_1-C_6 алкил);

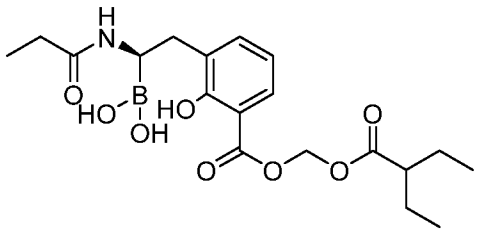
или два R^2 взяты вместе с образованием 4-8-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного оксо, галогеном, -OH, C_1-C_6 алкилом, -O(C_1-C_6 алкил), -NH_2, -NHC_1-C_6 алкилом, -N(C_1-C_6 алкил)$_2$, -COOH, -COO(C_1-C_6 алкил), -(C_1-C_6 алкилен)COOH или -(C_1-C_6 алкилен)COO(C_1-C_6 алкил); и

(ii) цефиксим.

63. Способ по п. 62, при котором соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или фармацевтически приемлемая соль и сольват представляет собой:

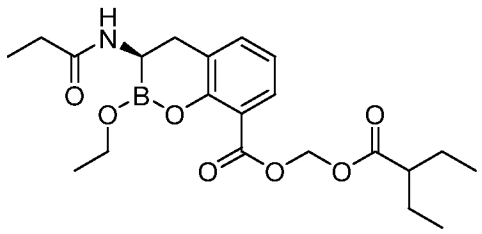


или



.

64. Способ по п. 62, при котором соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или фармацевтически приемлемая соль и сольват представляет собой:



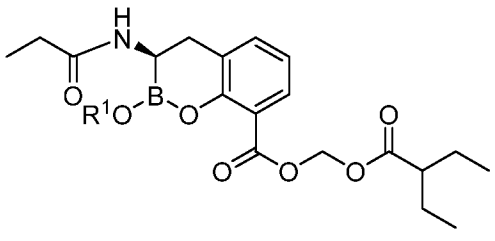
65. Способ по любому из пп. 62-64, при котором соединение формулы (I) или (II) и цефиксим составлены для перорального введения.

66. Способ по любому из пп. 62-65, при котором соединение формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват и цефиксим вводят последовательно.

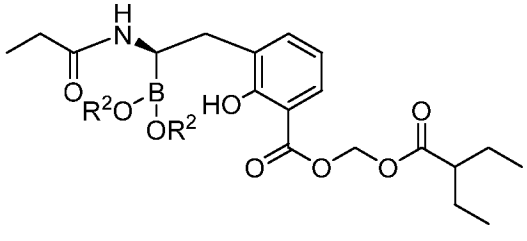
67. Способ по любому из пп. 62-65, при котором соединение формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват и цефиксим вводят одновременно.

68. Способ лечения бактериальной инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ предусматривает стадию, на которой субъекту вводят:

(i) соединение формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват:



формула (I);



формула (II);

где:

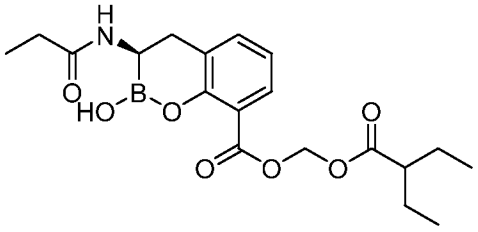
каждый R^1 и R^2 независимо представляет собой водород, C_1-C_6 алкил или -CO(C_1-C_6 алкил); каждый алкил необязательно замещен галогеном, -OH, -O(C_1-C_6 алкил), -NH_2, -NHC_1-C_6 алкилом, -N(C_1-C_6 алкил)$_2$, -COOH или -COO(C_1-C_6 алкил);

или два R^2 взяты вместе с образованием 4-8-членного гетероциклоалкила,

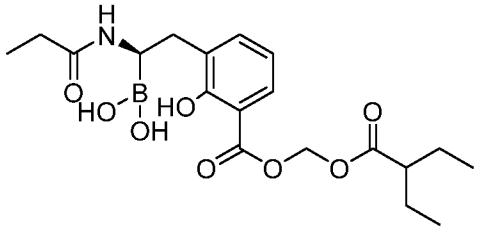
необязательно замещенного оксо, галогеном, -OH, C_1-C_6 алкилом, -O(C_1-C_6 алкил), -NH_2, -NHC_1-C_6 алкилом, -N(C_1-C_6 алкил)$_2$, -COOH, -COO(C_1-C_6 алкил), -(C_1-C_6 алкилен)COOH или -(C_1-C_6 алкилен)COO(C_1-C_6 алкил); и

(ii) цефиксим.

69. Способ по п. 68, при котором соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или фармацевтически приемлемая соль и сольват представляет собой:

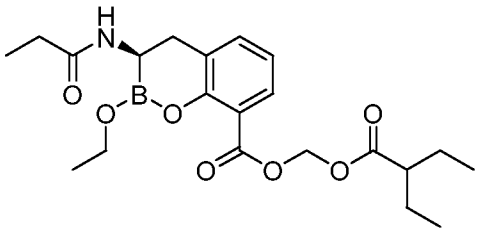


или



.

70. Способ по п. 68, при котором соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или фармацевтически приемлемая соль и сольват представляет собой:



.

71. Способ по любому из пп. 68-70, при котором бактериальная инфекция вызвана карбапенем-резистентными энтеробактериями (CRE) или бета-лактамазой расширенного спектра (ESBL) с образованием грамотрицательных бактерий.

72. Способ по любому из пп. 68-71, при котором соединение формулы (I) или (II) и цефиксим составлены для перорального введения.

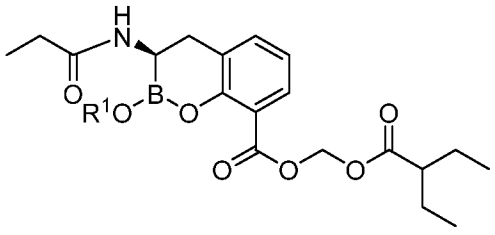
73. Способ по любому из пп. 68-72, при котором соединение формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват и цефиксим вводят последовательно.

74. Способ по любому из пп. 68-72, при котором соединение формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и

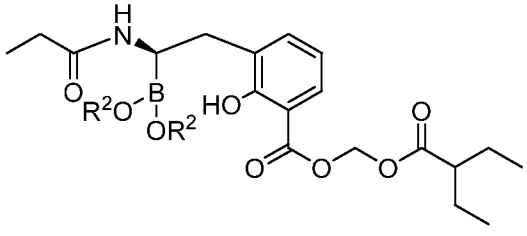
сольват и цефиксим вводят одновременно.

75. Фармацевтическая композиция, содержащая:

(i) соединение формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват:



формула (I);



формула (II);

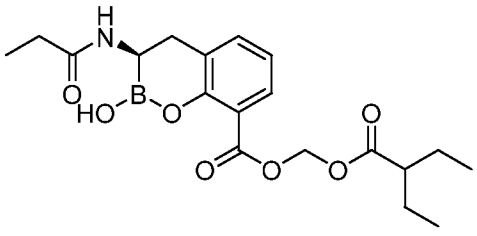
где:

каждый R^1 и R^2 независимо представляет собой водород, C_1-C_6 алкил или -CO(C_1-C_6 алкил); каждый алкил необязательно замещен галогеном, -OH, -O(C_1-C_6 алкил), -NH_2, -NHC_1-C_6 алкилом, -N(C_1-C_6 алкил)$_2$, -COOH или -COO(C_1-C_6 алкил);

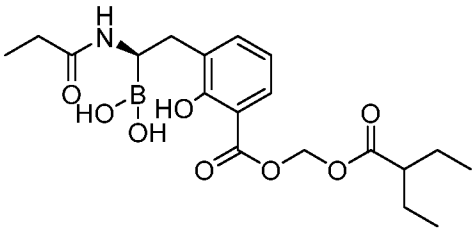
или два R^2 взяты вместе с образованием 4-8-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного оксо, галогеном, -OH, C_1-C_6 алкилом, -O(C_1-C_6 алкил), -NH_2, -NHC_1-C_6 алкилом, -N(C_1-C_6 алкил)$_2$, -COOH, -COO(C_1-C_6 алкил), -(C_1-C_6 алкилен)COOH или -(C_1-C_6 алкилен)COO(C_1-C_6 алкил); и

(ii) цефдиторена пивоксил.

76. Фармацевтическая композиция по п. 75, где соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или фармацевтически приемлемая соль и сольват представляет собой:



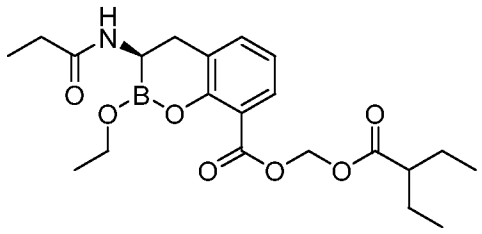
или



.

77. Фармацевтическая композиция по п. 75, где соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или фармацевтически приемлемая соль и

сольват представляет собой:



78. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 75-77, где фармацевтическая композиция составлена для перорального введения.

79. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 75-78, где фармацевтическая композиция составлена в виде эмульсии.

80. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 75-78, где фармацевтическая композиция составлена в виде микроэмульсии.

81. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 75-78, где фармацевтическая композиция составлена в виде самоэмульгирующейся системы лекарственной доставки (SEDDS).

82. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 75-81, которая дополнительно включает в себя гидрофильный солюбилизатор.

83. Фармацевтическая композиция по п. 82, где гидрофильный солюбилизатор представляет собой гидрофильный полимер.

84. Фармацевтическая композиция по п. 83, где гидрофильный полимер представляет собой полиэтиленгликоль.

85. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 75-84, которая дополнительно включает в себя поверхностно-активное вещество.

86. Фармацевтическая композиция по п. 85, где поверхностно-активное вещество представляет собой полиоксиэтиленстеарат.

87. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 75-86, которая дополнительно включает в себя фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

88. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 75-81, которая дополнительно включает в себя полиэтиленгликоль, каприловые/каприновые глицериды и токоферила полиэтиленгликольсукцинат.

89. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 75-81, которая дополнительно включает в себя пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и токоферила полиэтиленгликольсукцинат.

90. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 75-89, где фармацевтическая композиция составлена в виде капсулы.

91. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 75-89, где фармацевтическая композиция составлена в виде таблетки.

92. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 75-89, где фармацевтическая композиция составлена в виде порошка для растворения.

93. Фармацевтическая композиция по п. 92, при этом порошок для растворения растворен в жидком носителе с образованием пероральной суспензии.

94. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 75-89, где фармацевтическая композиция составлена в виде раствора.

95. Фармацевтическая композиция, содержащая:

(i) (R)-2-гидрокси-3-пропионамидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновую кислоту или (R)-3-(2-бороно-2-пропионамидоэтил)-2-гидроксибензойную кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват; и

(ii) цефдиторена пивоксил.

96. Способ лечения бактериальной инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ предусматривает стадию, на которой субъекту вводят:

(i) (R)-2-гидрокси-3-пропионамидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновую кислоту или (R)-3-(2-бороно-2-пропионамидоэтил)-2-гидроксибензойную кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват; и

(ii) цефдиторена пивоксил.

97. Способ лечения бактериальной инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ предусматривает стадию, на которой субъекту доставляют:

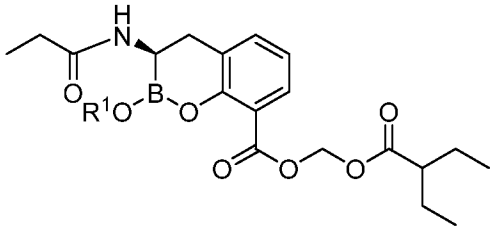
(i) (R)-2-гидрокси-3-пропионамидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновую кислоту или (R)-3-(2-бороно-2-пропионамидоэтил)-2-гидроксибензойную кислоту; и

(ii) цефдиторена пивоксил.

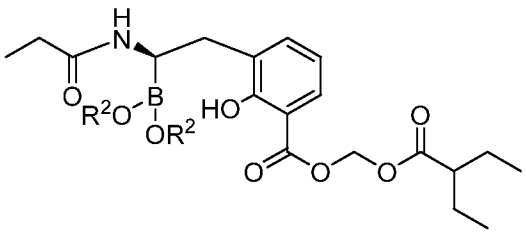
98. Способ по п. 97, при котором бактериальная инфекция вызвана карбапенем-резистентными энтеробактериями (CRE) или бета-лактамазой расширенного спектра (ESBL) с образованием грамотрицательных бактерий.

99. Способ по пп. 97 или 98, при котором способ предусматривают стадию, на которой вводят субъекту, нуждающемуся в этом:

(i) соединение формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват:



формула (I);



формула (II);

где:

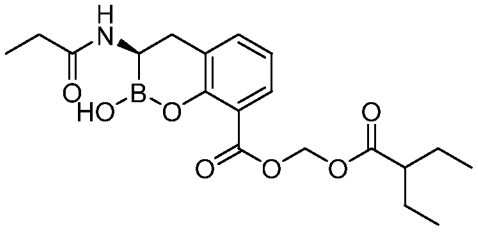
каждый R^1 и R^2 независимо представляет собой водород, C_1-C_6 алкил или -CO(C_1-C_6 алкил); каждый алкил необязательно замещен галогеном, -OH, -O(C_1-C_6 алкил), -NH_2, -NHC_1-C_6 алкилом, -N(C_1-C_6 алкил)$_2$, -COOH или -COO(C_1-C_6 алкил);

или два R^2 взяты вместе с образованием 4-8-членного гетероциклоалкила,

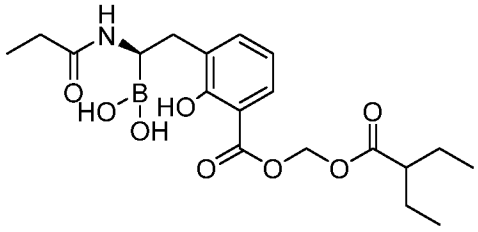
необязательно замещенного оксо, галогеном, -OH, C_1-C_6 алкилом, -O(C_1-C_6 алкил), -NH_2, -NHC_1-C_6 алкилом, -N(C_1-C_6 алкил)$_2$, -COOH, -COO(C_1-C_6 алкил), -(C_1-C_6 алкилен)COOH или -(C_1-C_6 алкилен)COO(C_1-C_6 алкил); и

(ii) цефдиторена пивоксил.

100. Способ по п. 99, где соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или фармацевтически приемлемая соль и сольват представляет собой:

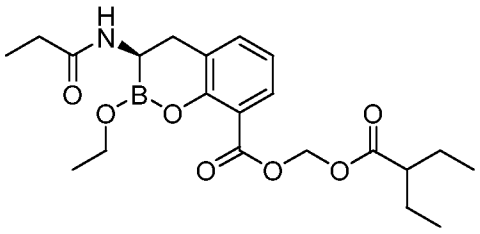


или



.

101. Способ по п. 99, где соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или фармацевтически приемлемая соль и сольват представляет собой:



.

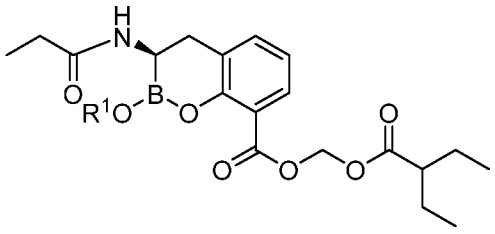
102. Способ по любому из пп. 99-101, где соединение формулы (I) или (II) и цефдиторена пивоксил составлены для перорального введения.

103. Способ по любому из пп. 99-102, где соединение формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват и цефдиторена пивоксил вводят последовательно.

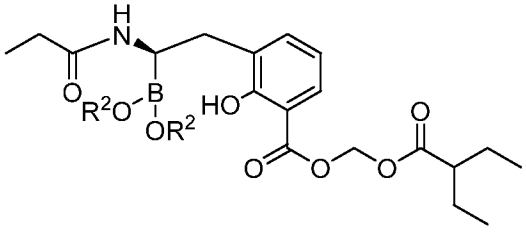
104. Способ по любому из пп. 99-103, где соединение формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват и цефдиторена пивоксил вводят одновременно.

105. Способ лечения бактериальной инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ предусматривает стадию, на которой субъекту вводят:

(i) соединение формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват:



формула (I);



формула (II);

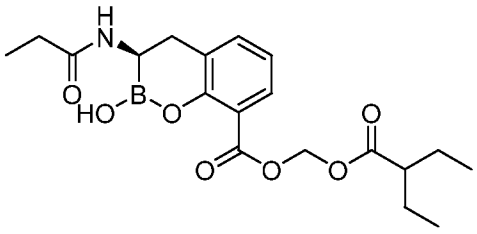
где:

каждый R^1 и R^2 независимо представляет собой водород, C_1-C_6 алкил или -CO(C_1-C_6 алкил); каждый алкил необязательно замещен галогеном, -OH, -O(C_1-C_6 алкил), -NH_2, -NHC_1-C_6 алкилом, -N(C_1-C_6 алкил)$_2$, -COOH или -COO(C_1-C_6 алкил);

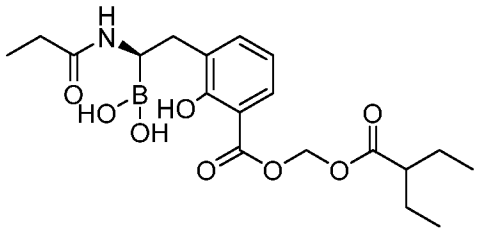
или два R^2 взяты вместе с образованием 4-8-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного оксо, галогеном, -OH, C_1-C_6 алкилом, -O(C_1-C_6 алкил), -NH_2, -NHC_1-C_6 алкилом, -N(C_1-C_6 алкил)$_2$, -COOH, -COO(C_1-C_6 алкил), -(C_1-C_6 алкилен)COOH или -(C_1-C_6 алкилен)COO(C_1-C_6 алкил); и

(ii) цефдиторена пивоксил.

106. Способ по п. 105, где соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или фармацевтически приемлемая соль и сольват представляет собой:

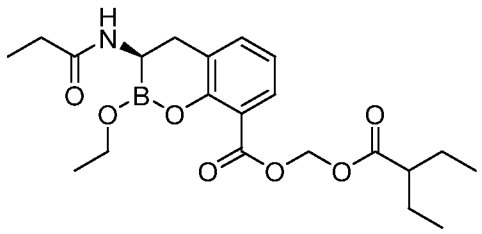


или



.

107. Способ по п. 105, где соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или фармацевтически приемлемая соль и сольват представляет собой:



108. Способ по любому из пп. 105-107, при котором бактериальная инфекция вызвана карбапенем-резистентными энтеробактериями (CRE) или бета-лактамазой расширенного спектра (ESBL) с образованием грамотрицательных бактерий.

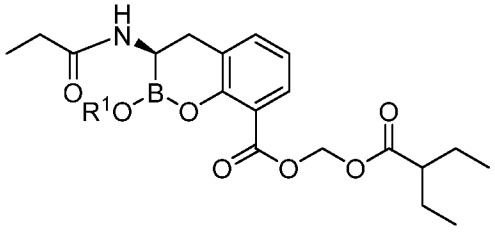
109. Способ по любому из пп. 105-108, при котором соединение формулы (I) или (II) и цефдиторена пивоксил составлены для перорального введения.

110. Способ по любому из пп. 105-109, при котором соединение формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват и цефдиторена пивоксил вводят последовательно.

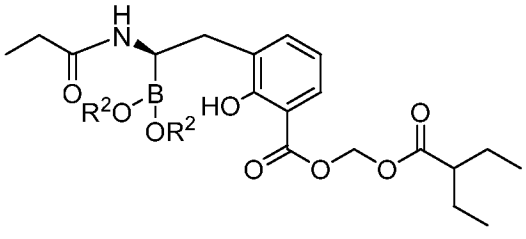
111. Способ по любому из пп. 105-109, где соединение формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват и цефдиторена пивоксил вводят одновременно.

112. Фармацевтическая композиция, содержащая:

(i) соединение формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват:



формула (I);



формула (II);

где:

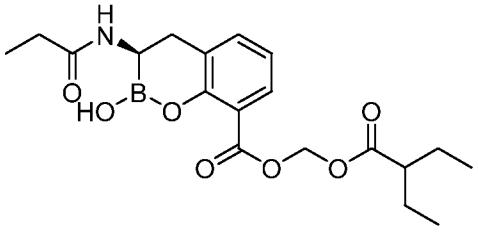
каждый R^1 и R^2 независимо представляет собой водород, C_1-C_6 алкил или -CO(C_1-C_6

алкил); каждый алкил необязательно замещен галогеном, -OH, -O(C_1-C_6 алкил), -NH_2, -NHC_1-C_6 алкилом, -N(C_1-C_6 алкил)$_2$, -COOH или -COO(C_1-C_6 алкил);

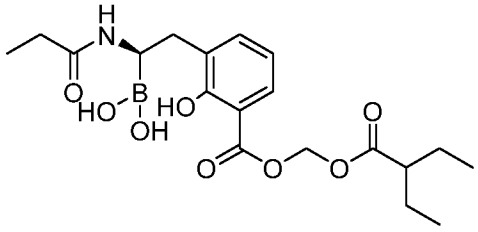
или два R^2 взяты вместе с образованием 4-8-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного оксо, галогеном, -OH, C_1-C_6 алкилом, -O(C_1-C_6 алкил), -NH_2, -NHC_1-C_6 алкилом, -N(C_1-C_6 алкил)$_2$, -COOH, -COO(C_1-C_6 алкил), -(C_1-C_6 алкилен)COOH или -(C_1-C_6 алкилен)COO(C_1-C_6 алкил); и

(ii) цефподоксима проксетил.

113. Фармацевтическая композиция по п. 112, где соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или фармацевтически приемлемая соль и сольват представляет собой:

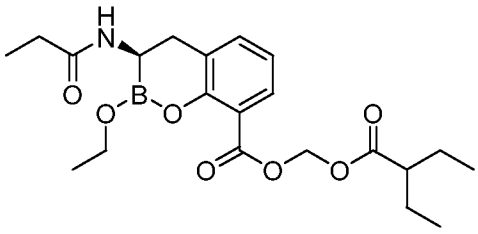


или



.

114. Фармацевтическая композиция по п. 112, где соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или фармацевтически приемлемая соль и сольват представляет собой:



.

115. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 112-114, где фармацевтическая композиция составлена для перорального введения.

116. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 112-115, где фармацевтическая композиция составлена в виде эмульсии.

117. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 112-115, где фармацевтическая композиция составлена в виде микроэмульсии.

118. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 112-115, где

фармацевтическая композиция составлена в виде самоэмульгирующейся системы лекарственной доставки (SEDDS).

119. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 112-118, которая дополнительно включает в себя гидрофильный солюбилизатор.

120. Фармацевтическая композиция по п. 119, где гидрофильный солюбилизатор представляет собой гидрофильный полимер.

121. Фармацевтическая композиция по п. 120, где гидрофильный полимер представляет собой полиэтиленгликоль.

122. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 112-121, которая дополнительно включает в себя поверхностно-активное вещество.

123. Фармацевтическая композиция по п. 122, где поверхностно-активное вещество представляет собой полиоксиэтиленстеарат.

124. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 112-123, которая дополнительно включает в себя фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

125. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 112-118, которая дополнительно включает в себя полиэтиленгликоль, каприловые/каприновые глицериды и токоферила полиэтиленгликольсукцинат.

126. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 112-118, которая дополнительно включает в себя пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и токоферила полиэтиленгликольсукцинат.

127. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 112-126, где фармацевтическая композиция составлена в виде капсулы.

128. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 112-126, где фармацевтическая композиция составлена в виде таблетки.

129. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 112-126, где фармацевтическая композиция составлена в виде порошка для растворения.

130. Фармацевтическая композиция по п. 129, где порошок для растворения растворен в жидком носителе с образованием пероральной суспензии.

131. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 112-126, где фармацевтическая композиция составлена в виде раствора.

132. Фармацевтическая композиция, содержащая:

(i) (R)-2-гидрокси-3-пропионамидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновую кислоту или (R)-3-(2-бороно-2-пропионамидоэтил)-2-гидроксибензойную кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват; и

(ii) цефподоксима проксетил.

133. Способ лечения бактериальной инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ предусматривает стадию, на которой субъекту вводят:

(i) (R)-2-гидрокси-3-пропионамидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновую кислоту или (R)-3-(2-бороно-2-пропионамидоэтил)-2-гидроксибензойную кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват; и

(ii) цефподоксима проксетил.

134. Способ лечения бактериальной инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ предусматривает стадию, на которой субъекту доставляют:

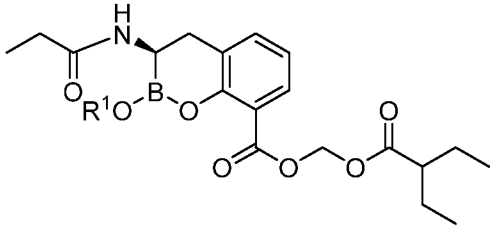
(i) (R)-2-гидрокси-3-пропионамидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновую кислоту или (R)-3-(2-бороно-2-пропионамидоэтил)-2-гидроксибензойную кислоту; и

(ii) цефподоксима проксетил.

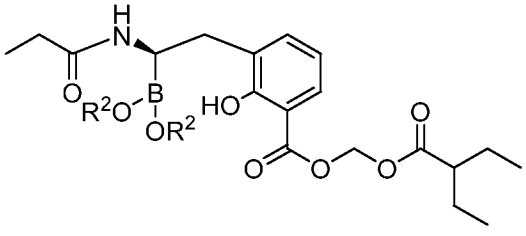
135. Способ по п. 134, при котором бактериальная инфекция вызвана карбапенем-резистентными энтеробактериями (CRE) или бета-лактамазой расширенного спектра (ESBL) с образованием грамотрицательных бактерий.

136. Способ по пп. 134 или 135, при этом способ предусматривает стадию, на которой вводят субъекту, нуждающемуся в этом:

(i) соединение формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват:



формула (I);



формула (II);

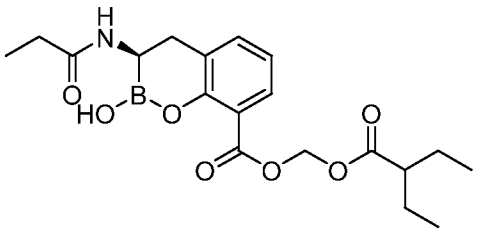
где:

каждый R^1 и R^2 независимо представляет собой водород, C_1-C_6 алкил или -CO(C_1-C_6 алкил); каждый алкил необязательно замещен галогеном, -OH, -O(C_1-C_6 алкил), -NH_2, -NHC_1-C_6 алкилом, -N(C_1-C_6 алкил)$_2$, -COOH или -COO(C_1-C_6 алкил);

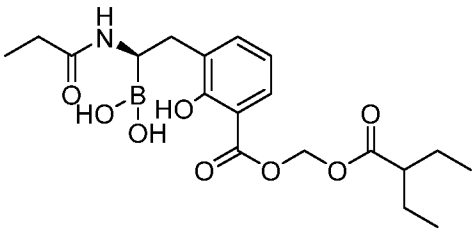
или два R^2 взяты вместе с образованием 4-8-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного оксо, галогеном, -OH, C_1-C_6 алкилом, -O(C_1-C_6 алкил), -NH_2, -NHC_1-C_6 алкилом, -N(C_1-C_6 алкил)$_2$, -COOH, -COO(C_1-C_6 алкил), -(C_1-C_6 алкилен)COOH или -(C_1-C_6 алкилен)COO(C_1-C_6 алкил); и

(ii) цефподоксима проксетил.

137. Способ по п. 136, где соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или фармацевтически приемлемая соль и сольват представляет собой:

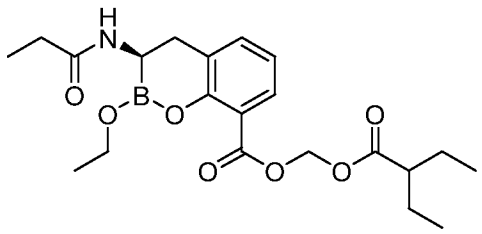


или



.

138. Способ по п. 136, где соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или фармацевтически приемлемая соль и сольват представляет собой:



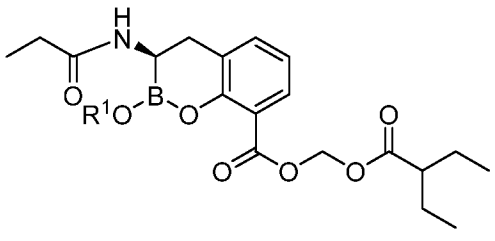
139. Способ по любому из пп. 134-138, где соединение формулы (I) или (II) и цефподоксима проксетил составлены для перорального введения.

140. Способ по любому из пп. 134-139, где соединение формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват и цефподоксима проксетил вводят последовательно.

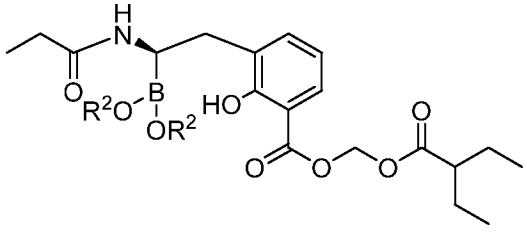
141. Способ по любому из пп. 134-139, где соединение формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват и цефподоксима проксетил вводят одновременно.

142. Способ лечения бактериальной инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ предусматривает стадию, на которой субъекту вводят:

(i) соединение формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват:



формула (I);



формула (II);

где:

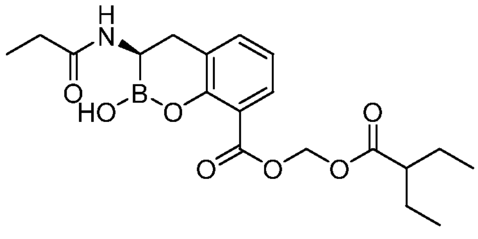
каждый R^1 и R^2 независимо представляет собой водород, C_1-C_6 алкил или -CO(C_1-C_6 алкил); каждый алкил необязательно замещен галогеном, -OH, -O(C_1-C_6 алкил), -NH_2, -NHC_1-C_6 алкилом, -N(C_1-C_6 алкил)$_2$, -COOH или -COO(C_1-C_6 алкил);

или два R^2 взяты вместе с образованием 4-8-членного гетероциклоалкила,

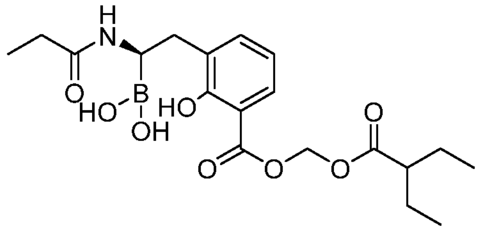
необязательно замещенного оксо, галогеном, -OH, C_1-C_6 алкилом, -O(C_1-C_6 алкил), -NH_2, -NHC_1-C_6 алкилом, -N(C_1-C_6 алкил)$_2$, -COOH, -COO(C_1-C_6 алкил), -(C_1-C_6 алкилен)COOH или -(C_1-C_6 алкилен)COO(C_1-C_6 алкил); и

(ii) цефподоксима проксетил.

143. Способ по п. 142, где соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или фармацевтически приемлемая соль и сольват представляет собой:

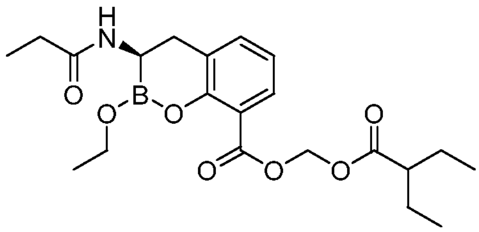


или



.

144. Способ по п. 143, где соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или фармацевтически приемлемая соль и сольват представляет собой:



.

145. Способ по любому из пп. 142-144, при котором бактериальная инфекция вызвана карбапенем-резистентными энтеробактериями (CRE) или бета-лактамазой расширенного спектра (ESBL) с образованием грамотрицательных бактерий.

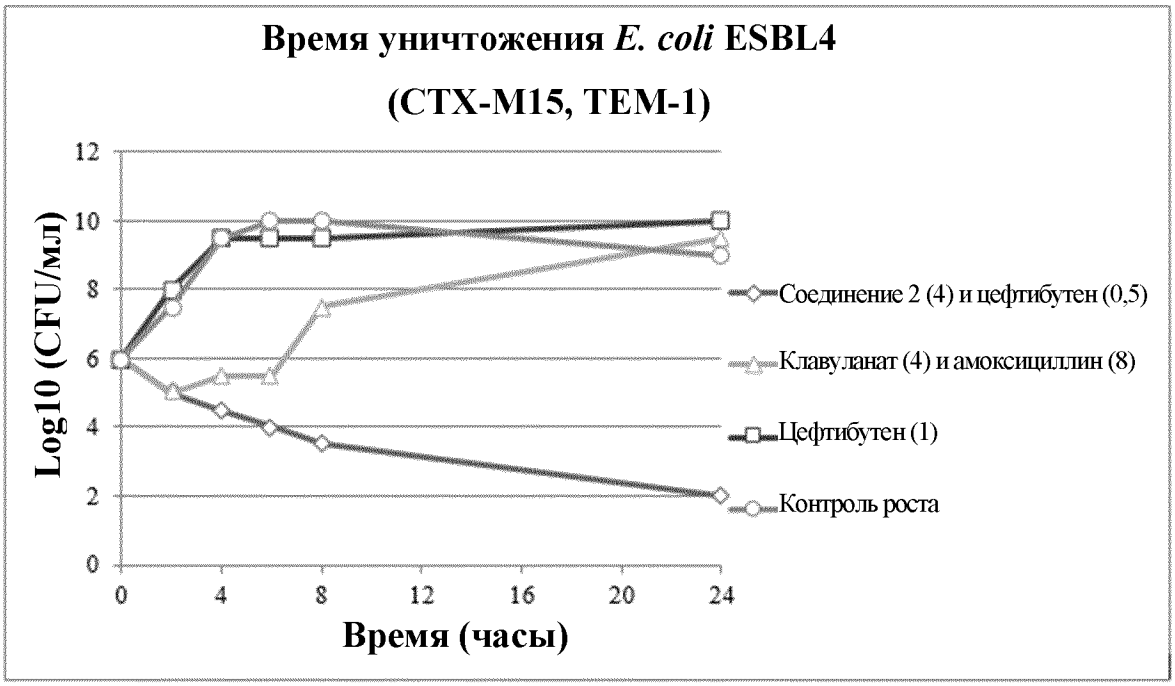
146. Способ по любому из пп. 142-145, где соединение формулы (I) или (II) и цефподоксима проксетил составлены для перорального введения.

147. Способ по любому из пп. 142-146, где соединение формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват и цефподоксима проксетил вводят последовательно.

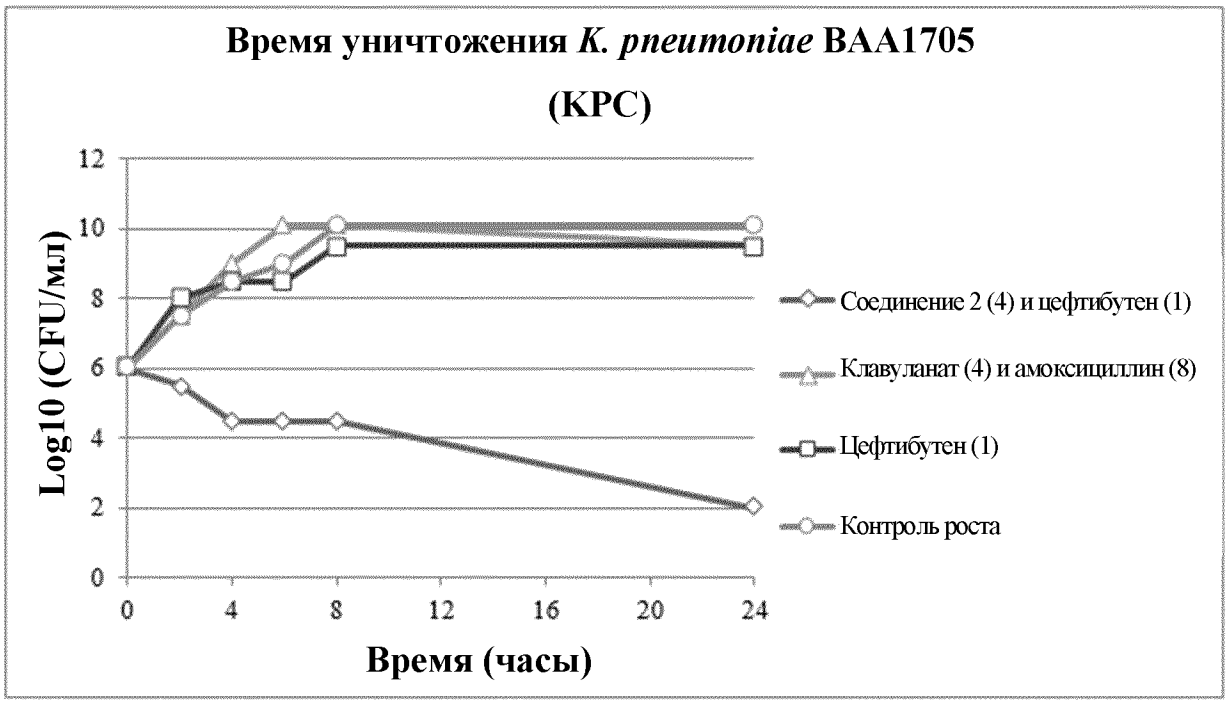
148. Способ по любому из пп. 142-146, где соединение формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и

сольват и цефподоксима проксетил вводят одновременно.

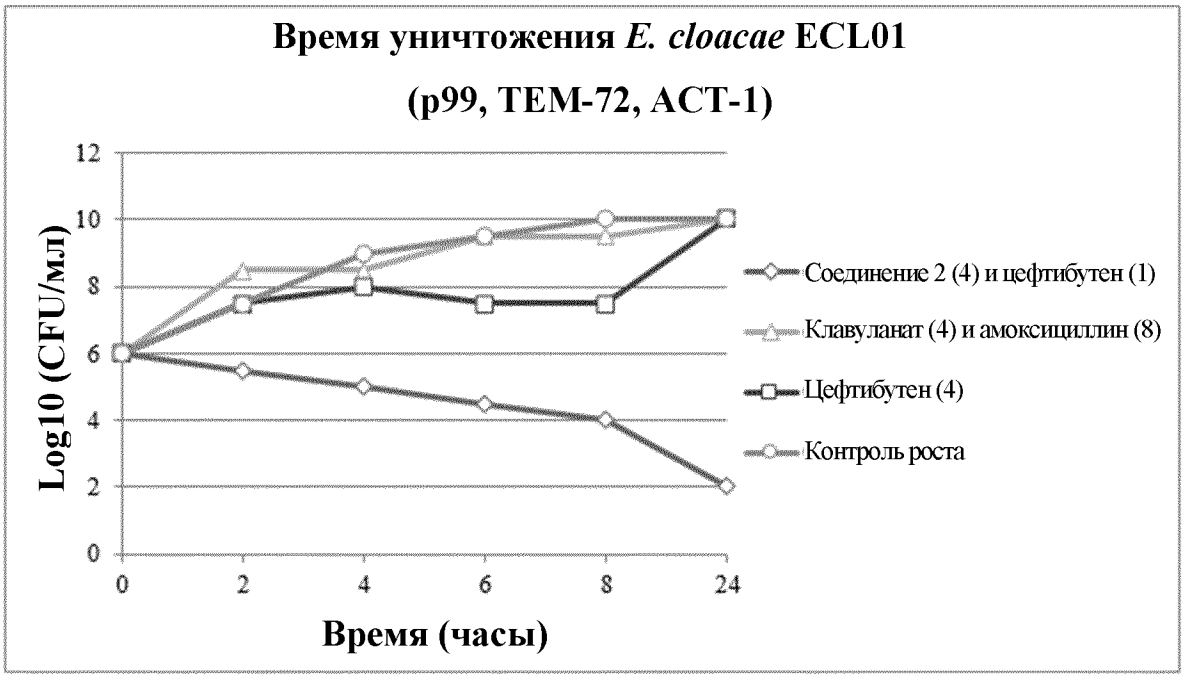
Фиг. 1A


Время уничтожения *E. coli* ESBL4
(CTX-M15, TEM-1)
Log10 (CFU/мл)
12
10
8
6
4
2
0
0
4
8
12
16
20
24
Время (часы)
Соединение 2 (4) и цефтибутен (0,5)
Клавуланат (4) и амоксициллин (8)
Цефтибутен (1)
Контроль роста

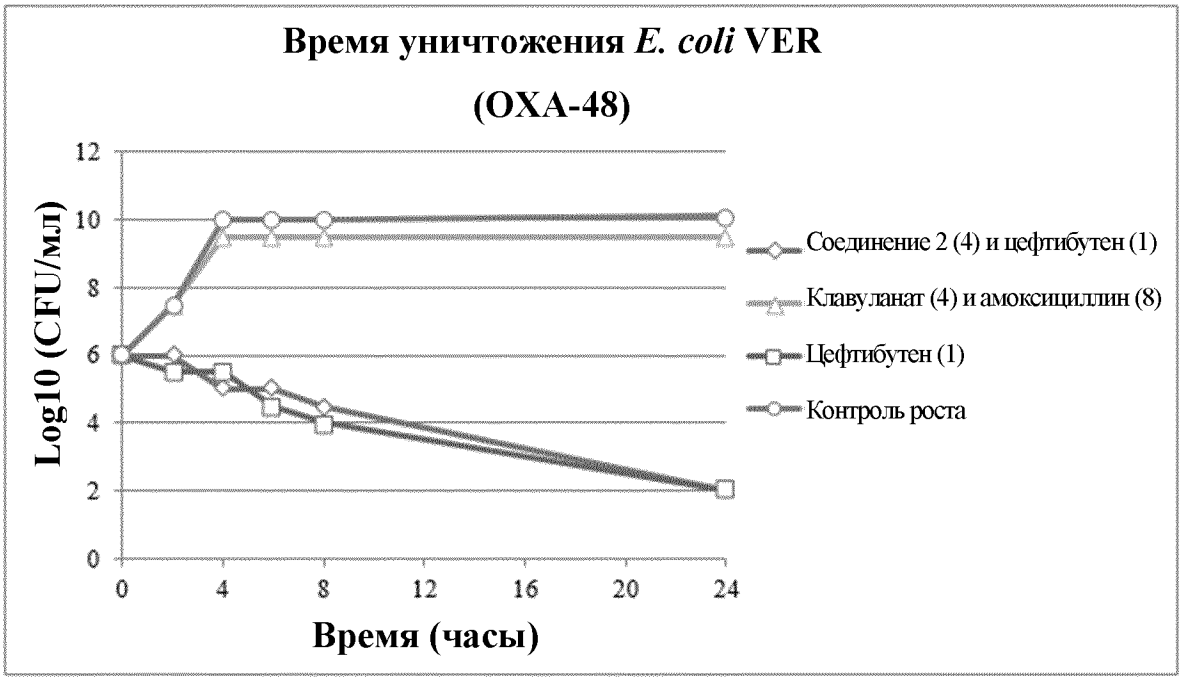
Фиг. 1B


Время уничтожения *K. pneumoniae* BAA1705
(KPC)
Log10 (CFU/мл)
12
10
8
6
4
2
0
0
4
8
12
16
20
24
Время (часы)
Соединение 2 (4) и цефтибутен (1)
Клавуланат (4) и амоксициллин (8)
Цефтибутен (1)
Контроль роста

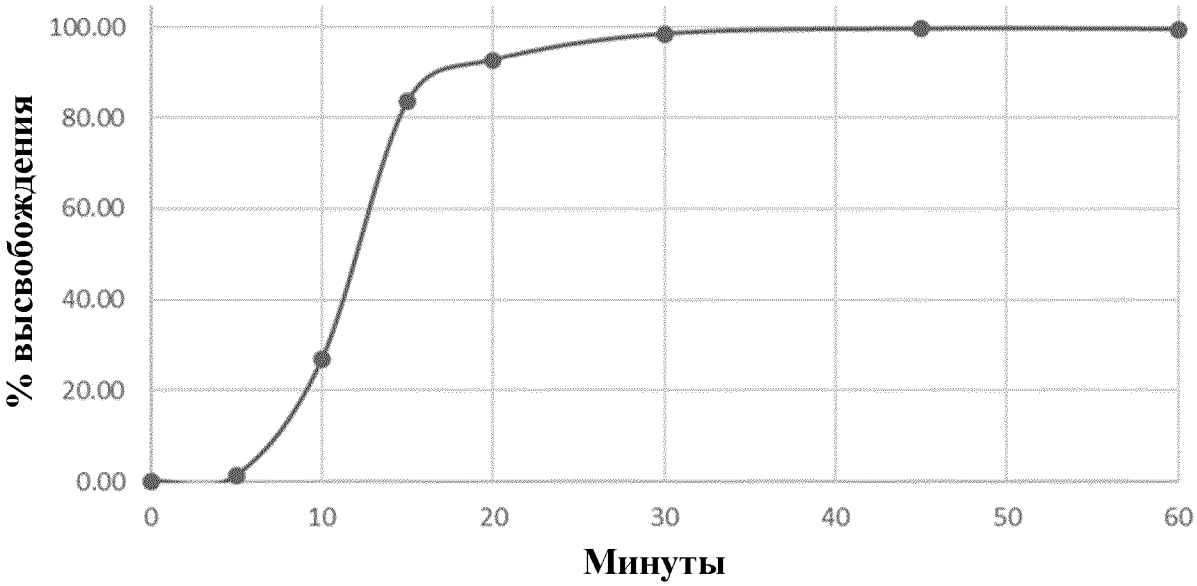
Фиг. 1C


Время уничтожения *E. cloacae* ECL01
(p99, TEM-72, ACT-1)
Log10 (CFU/мл)
12
10
8
6
4
2
0
0
2
4
6
8
24
Время (часы)
Соединение 2 (4) и цефтибутен (1)
Клавуланат (4) и амоксициллин (8)
Цефтибутен (4)
Контроль роста

Фиг. 1D

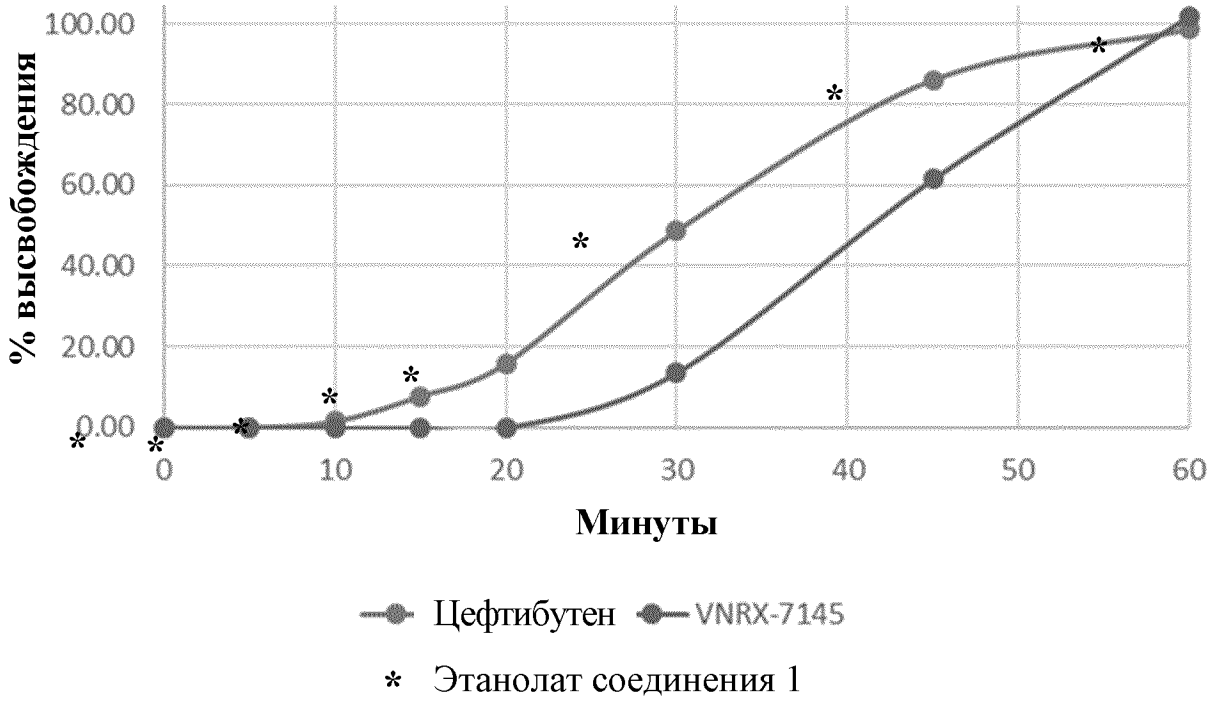

Время уничтожения *E. coli* VER
(OXA-48)
Log10 (CFU/мл)
12
10
8
6
4
2
0
0
4
8
12
16
20
24
Время (часы)
Соединение 2 (4) и цефтибутен (1)
Клавуланат (4) и амоксициллин (8)
Цефтибутен (1)
Контроль роста

Фиг. 2

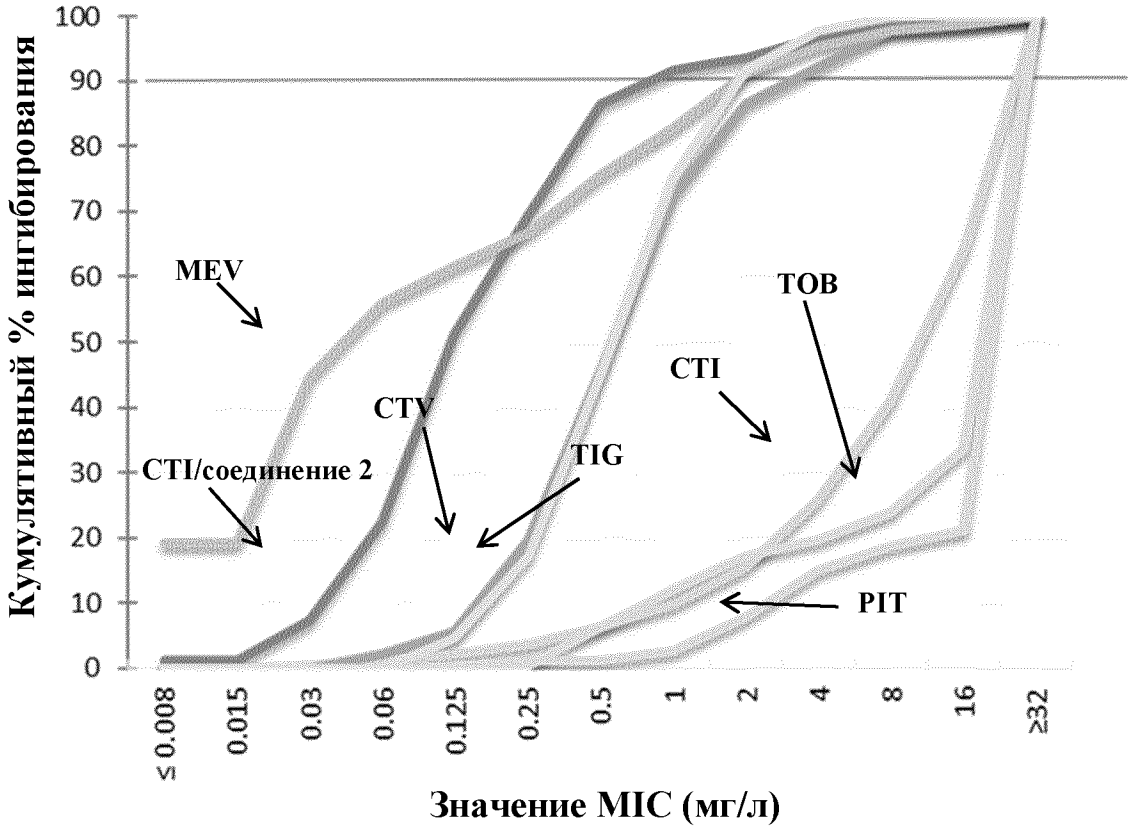


Этанолат соединения 1

Фиг. 3


100.00
80.00
60.00
40.00
20.00
0.00
% высвобождения
0
10
20
30
40
50
60
Минуты
Цефтибутен
VNRX-7145
* Этанолат соединения 1

Фиг. 4



CTI/соединение 2 = цефтибутен + соединение 2 в фиксированной концентрации 4 мг/л

CTI = цефтибутен

CTV = цефтазидим-авибактам

MEV = меропенем-варобактам

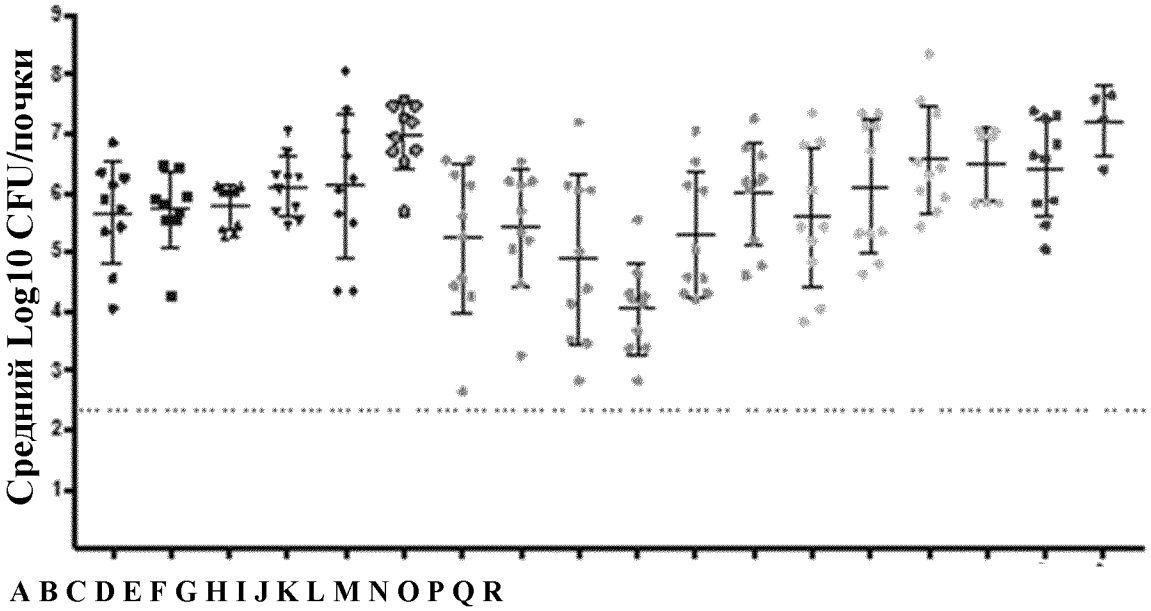
PIT = пиперациллин-тазобактам

TOB = тобрамицин

TIG = тигециклин

Фиг. 5A

E. coli UNT 057-1 (CTX-M-15); почки



A = Цефтибутен – 300 мг/кг

B = Цефтибутен – 100 мг/кг

C = Цефтибутен – 30 мг/кг

D = Цефтибутен – 10 мг/кг

E = Цефтибутен – 3 мг/кг

F = Цефтибутен – 1 мг/кг

G = Цефтибутен:соединение 2, 1:1 (300 мг/кг:300 мг/кг)

H = Цефтибутен: соединение 2, 1:1 (100 мг/кг:100 мг/кг)

I = Цефтибутен: соединение 2, 1:1 (30 мг/кг:30 мг/кг)

J = Цефтибутен: соединение 2, 1:1 (10 мг/кг:10 мг/кг)

K = Цефтибутен: соединение 2, 1:1 (3 мг/кг:3 мг/кг)

L = Цефтибутен: соединение 2, 1:1 (1 мг/кг:1 мг/кг)

M = Амоксициллин:клавуланат, 2:1 (300 мг/кг:150 мг/кг)

N = Амоксициллин:клавуланат, 2:1 (100 мг/кг:50 мг/кг)

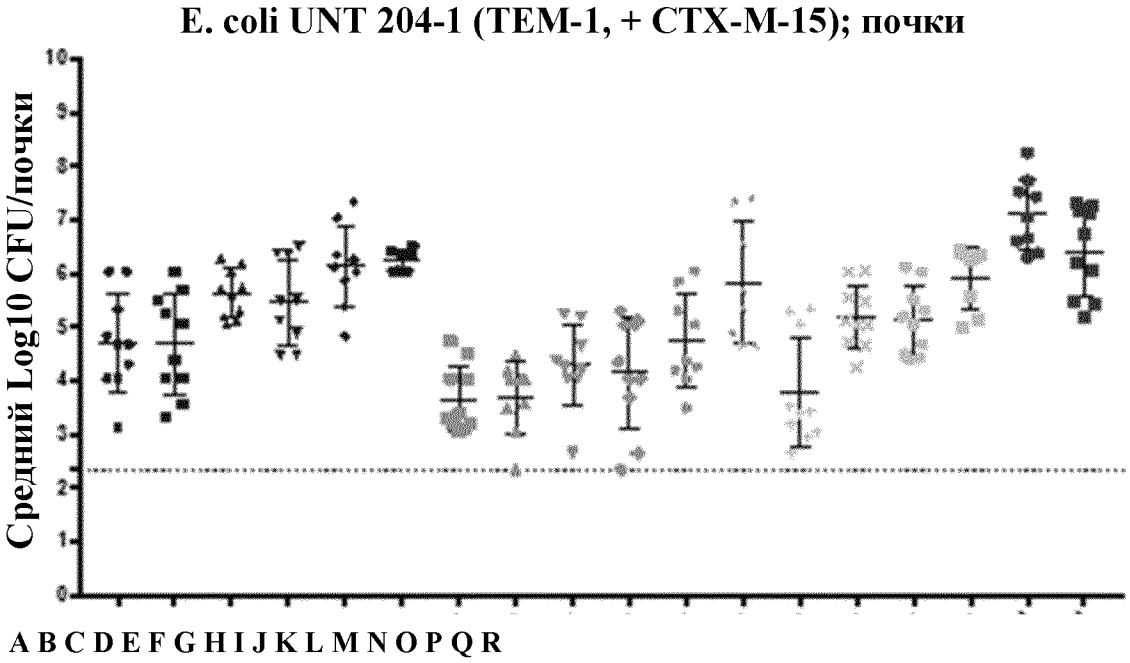
O = Амоксициллин:клавуланат, 2:1 (30 мг/кг:15 мг/кг)

P = Амоксициллин:клавуланат, 2:1 (10 мг/кг:5 мг/кг)

Q = контроль, день 7

R = контроль, день 4

Фиг. 5B



A = Цефтибутен – 300 мг/кг

B = Цефтибутен – 100 мг/кг

C = Цефтибутен – 30 мг/кг

D = Цефтибутен – 10 мг/кг

E = Цефтибутен – 3 мг/кг

F = Цефтибутен – 1 мг/кг

G = Цефтибутен:соединение 2, 1:1 (300 мг/кг:300 мг/кг)

H = Цефтибутен: соединение 2, 1:1 (100 мг/кг:100 мг/кг)

I = Цефтибутен: соединение 2, 1:1 (30 мг/кг:30 мг/кг)

J = Цефтибутен: соединение 2, 1:1 (10 мг/кг:10 мг/кг)

K = Цефтибутен: соединение 2, 1:1 (3 мг/кг:3 мг/кг)

L = Цефтибутен: соединение 2, 1:1 (1 мг/кг:1 мг/кг)

M = Амоксициллин:клавуланат, 2:1 (300 мг/кг:150 мг/кг)

N = Амоксициллин:клавуланат, 2:1 (100 мг/кг:50 мг/кг)

O = Амоксициллин:клавуланат, 2:1 (30 мг/кг:15 мг/кг)

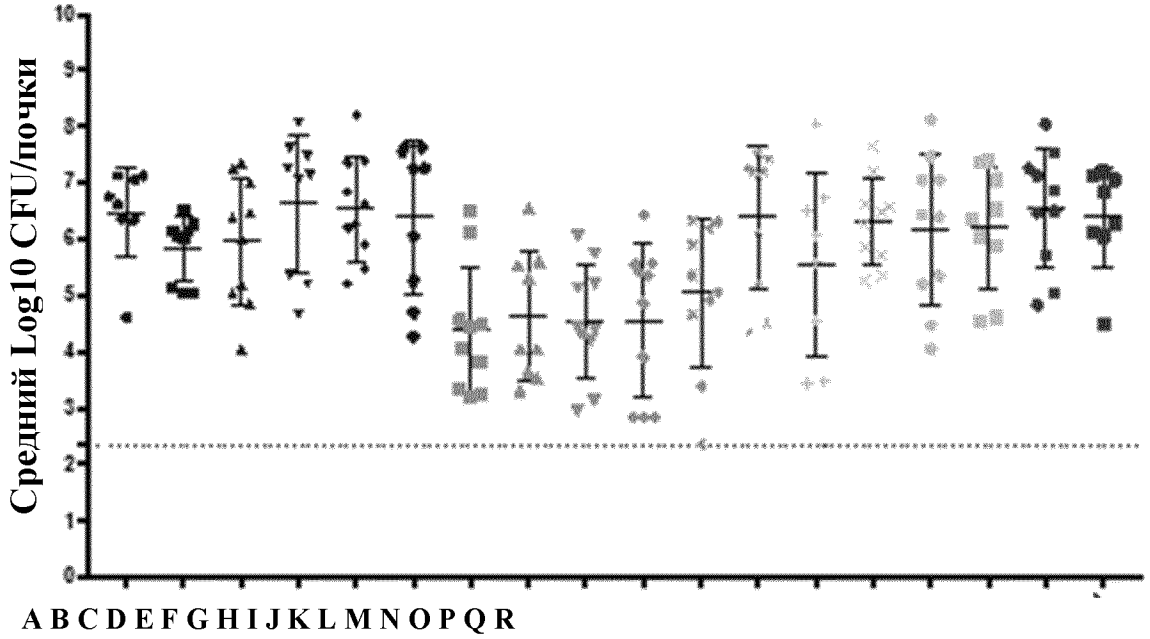
P = Амоксициллин:клавуланат, 2:1 (10 мг/кг:5 мг/кг)

Q = контроль, день 7

R = контроль, день 4

Фиг. 5C

E. coli UNT 167-1 (KPC-2 + SHV-12); почки



A = Цефтибутен – 300 мг/кг

B = Цефтибутен – 100 мг/кг

C = Цефтибутен – 30 мг/кг

D = Цефтибутен – 10 мг/кг

E = Цефтибутен – 3 мг/кг

F = Цефтибутен – 1 мг/кг

G = Цефтибутен:соединение 2, 1:1 (300 мг/кг:300 мг/кг)

H = Цефтибутен: соединение 2, 1:1 (100 мг/кг:100 мг/кг)

I = Цефтибутен: соединение 2, 1:1 (30 мг/кг:30 мг/кг)

J = Цефтибутен: соединение 2, 1:1 (10 мг/кг:10 мг/кг)

K = Цефтибутен: соединение 2, 1:1 (3 мг/кг:3 мг/кг)

L = Цефтибутен: соединение 2, 1:1 (1 мг/кг:1 мг/кг)

M = Амоксициллин:клавуланат, 2:1 (300 мг/кг:150 мг/кг)

N = Амоксициллин:клавуланат, 2:1 (100 мг/кг:50 мг/кг)

O = Амоксициллин:клавуланат, 2:1 (30 мг/кг:15 мг/кг)

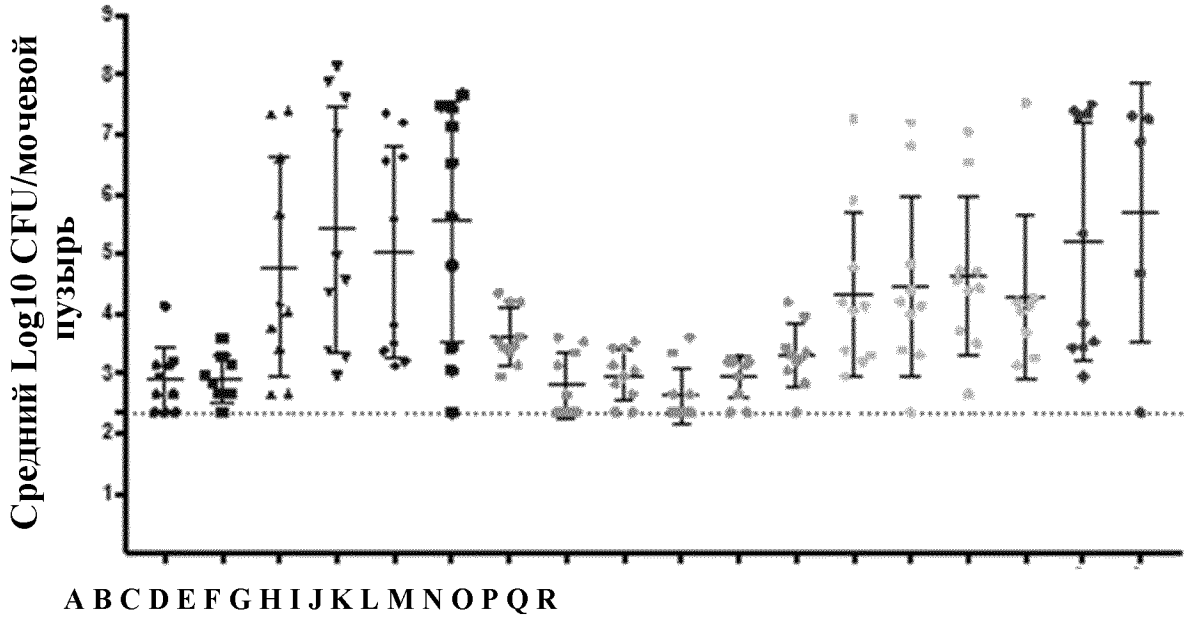
P = Амоксициллин:клавуланат, 2:1 (10 мг/кг:5 мг/кг)

Q = контроль, день 7

R = контроль, день 4

Фиг. 6A

E. coli UNT 057-1 (CTX-M-15); мочевой пузырь



A = Цефтибутен – 300 мг/кг

B = Цефтибутен – 100 мг/кг

C = Цефтибутен – 30 мг/кг

D = Цефтибутен – 10 мг/кг

E = Цефтибутен – 3 мг/кг

F = Цефтибутен – 1 мг/кг

G = Цефтибутен:соединение 2, 1:1 (300 мг/кг:300 мг/кг)

H = Цефтибутен: соединение 2, 1:1 (100 мг/кг:100 мг/кг)

I = Цефтибутен: соединение 2, 1:1 (30 мг/кг:30 мг/кг)

J = Цефтибутен: соединение 2, 1:1 (10 мг/кг:10 мг/кг)

K = Цефтибутен: соединение 2, 1:1 (3 мг/кг:3 мг/кг)

L = Цефтибутен: соединение 2, 1:1 (1 мг/кг:1 мг/кг)

M = Амоксициллин:клавуланат, 2:1 (300 мг/кг:150 мг/кг)

N = Амоксициллин:клавуланат, 2:1 (100 мг/кг:50 мг/кг)

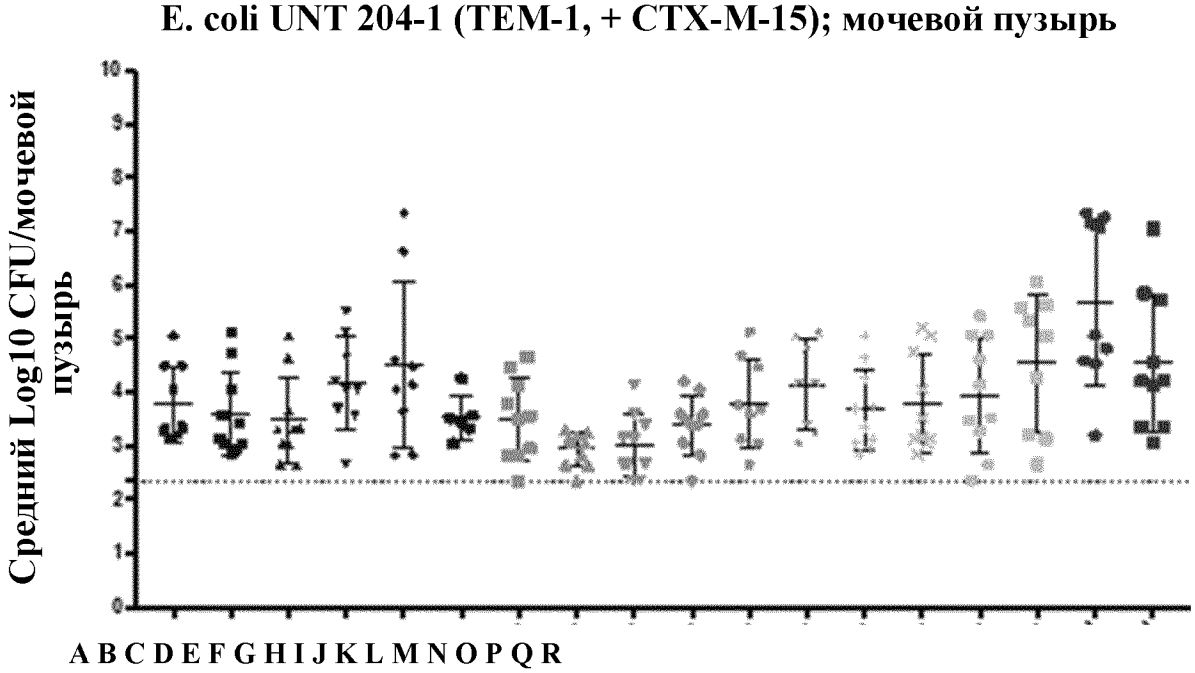
O = Амоксициллин:клавуланат, 2:1 (30 мг/кг:15 мг/кг)

P = Амоксициллин:клавуланат, 2:1 (10 мг/кг:5 мг/кг)

Q = контроль, день 7

R = контроль, день 4

Фиг. 6B



A = Цефтибутен – 300 мг/кг

B = Цефтибутен – 100 мг/кг

C = Цефтибутен – 30 мг/кг

D = Цефтибутен – 10 мг/кг

E = Цефтибутен – 3 мг/кг

F = Цефтибутен – 1 мг/кг

G = Цефтибутен:соединение 2, 1:1 (300 мг/кг:300 мг/кг)

H = Цефтибутен: соединение 2, 1:1 (100 мг/кг:100 мг/кг)

I = Цефтибутен: соединение 2, 1:1 (30 мг/кг:30 мг/кг)

J = Цефтибутен: соединение 2, 1:1 (10 мг/кг:10 мг/кг)

K = Цефтибутен: соединение 2, 1:1 (3 мг/кг:3 мг/кг)

L = Цефтибутен: соединение 2, 1:1 (1 мг/кг:1 мг/кг)

M = Амоксициллин:клавуланат, 2:1 (300 мг/кг:150 мг/кг)

N = Амоксициллин:клавуланат, 2:1 (100 мг/кг:50 мг/кг)

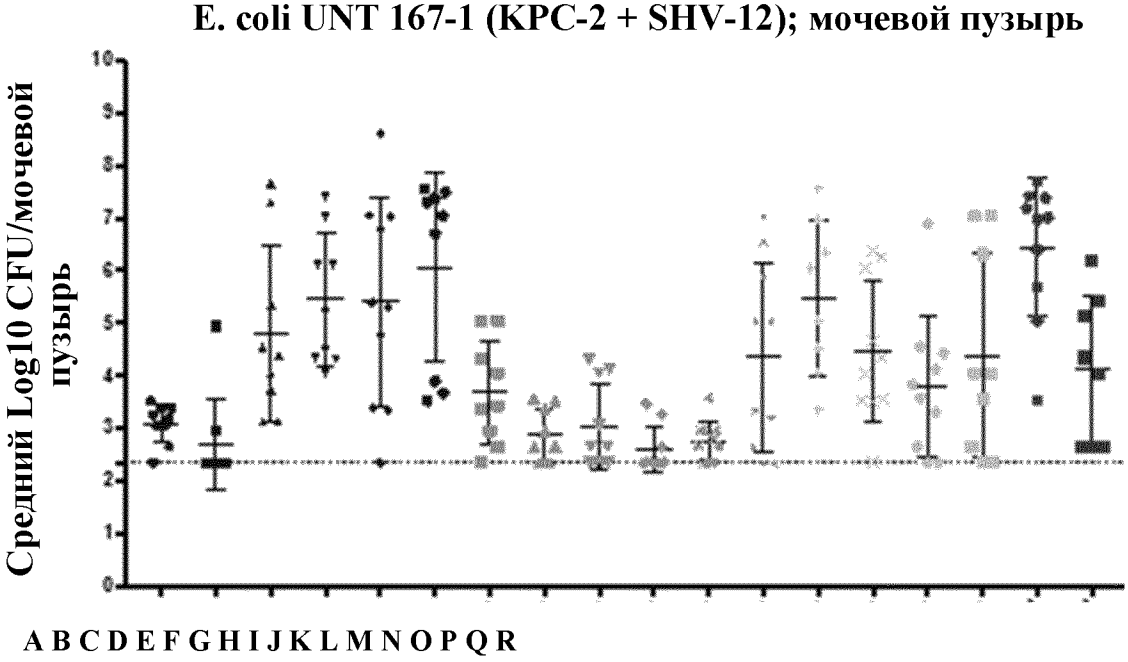
O = Амоксициллин:клавуланат, 2:1 (30 мг/кг:15 мг/кг)

P = Амоксициллин:клавуланат, 2:1 (10 мг/кг:5 мг/кг)

Q = контроль, день 7

R = контроль, день 4

Фиг. 6C



A = Цефтибутен – 300 мг/кг

B = Цефтибутен – 100 мг/кг

C = Цефтибутен – 30 мг/кг

D = Цефтибутен – 10 мг/кг

E = Цефтибутен – 3 мг/кг

F = Цефтибутен – 1 мг/кг

G = Цефтибутен:соединение 2, 1:1 (300 мг/кг:300 мг/кг)

H = Цефтибутен: соединение 2, 1:1 (100 мг/кг:100 мг/кг)

I = Цефтибутен: соединение 2, 1:1 (30 мг/кг:30 мг/кг)

J = Цефтибутен: соединение 2, 1:1 (10 мг/кг:10 мг/кг)

K = Цефтибутен: соединение 2, 1:1 (3 мг/кг:3 мг/кг)

L = Цефтибутен: соединение 2, 1:1 (1 мг/кг:1 мг/кг)

M = Амоксициллин:клавуланат, 2:1 (300 мг/кг:150 мг/кг)

N = Амоксициллин:клавуланат, 2:1 (100 мг/кг:50 мг/кг)

O = Амоксициллин:клавуланат, 2:1 (30 мг/кг:15 мг/кг)

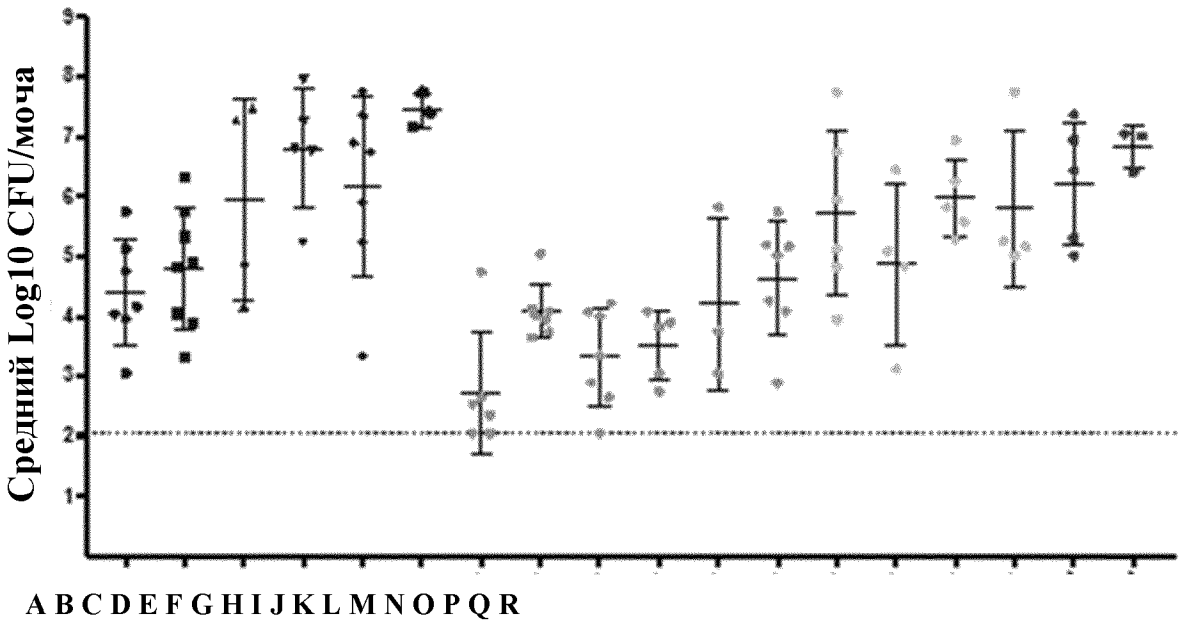
P = Амоксициллин:клавуланат, 2:1 (10 мг/кг:5 мг/кг)

Q = контроль, день 7

R = контроль, день 4

Фиг. 7A

E. coli UNT 057-1 (CTX-M-15); моча



A = Цефтибутен – 300 мг/кг

B = Цефтибутен – 100 мг/кг

C = Цефтибутен – 30 мг/кг

D = Цефтибутен – 10 мг/кг

E = Цефтибутен – 3 мг/кг

F = Цефтибутен – 1 мг/кг

G = Цефтибутен:соединение 2, 1:1 (300 мг/кг:300 мг/кг)

H = Цефтибутен: соединение 2, 1:1 (100 мг/кг:100 мг/кг)

I = Цефтибутен: соединение 2, 1:1 (30 мг/кг:30 мг/кг)

J = Цефтибутен: соединение 2, 1:1 (10 мг/кг:10 мг/кг)

K = Цефтибутен: соединение 2, 1:1 (3 мг/кг:3 мг/кг)

L = Цефтибутен: соединение 2, 1:1 (1 мг/кг:1 мг/кг)

M = Амоксициллин:клавуланат, 2:1 (300 мг/кг:150 мг/кг)

N = Амоксициллин:клавуланат, 2:1 (100 мг/кг:50 мг/кг)

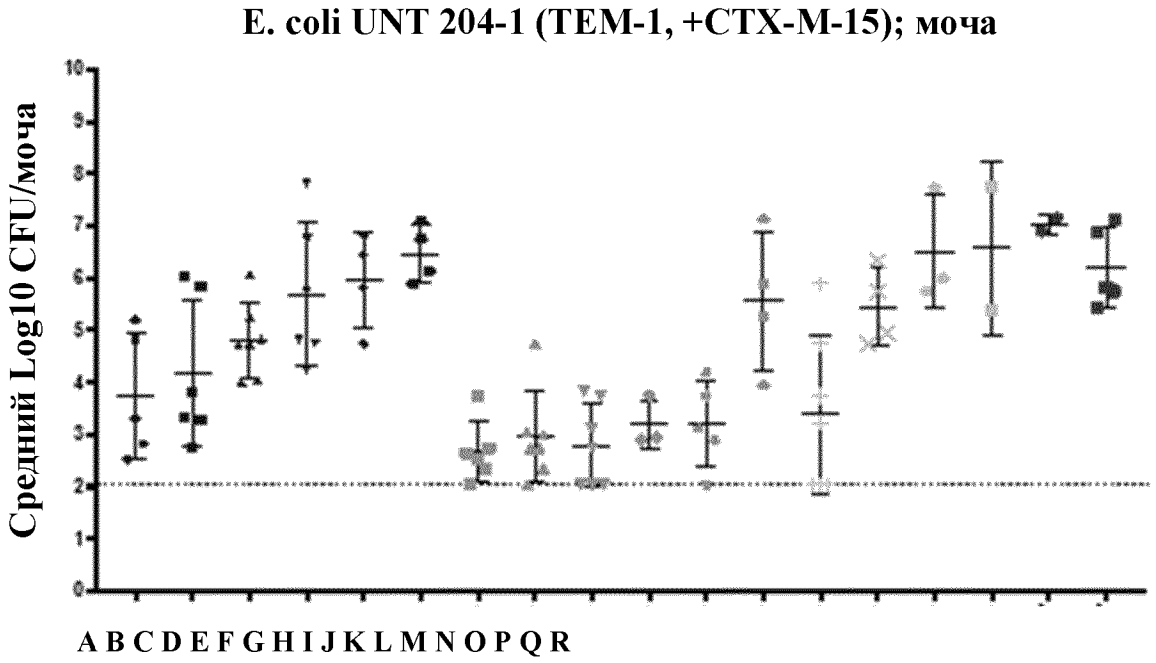
O = Амоксициллин:клавуланат, 2:1 (30 мг/кг:15 мг/кг)

P = Амоксициллин:клавуланат, 2:1 (10 мг/кг:5 мг/кг)

Q = контроль, день 7

R = контроль, день 4

Фиг. 7B



A = Цефтибутен – 300 мг/кг

B = Цефтибутен – 100 мг/кг

C = Цефтибутен – 30 мг/кг

D = Цефтибутен – 10 мг/кг

E = Цефтибутен – 3 мг/кг

F = Цефтибутен – 1 мг/кг

G = Цефтибутен:соединение 2, 1:1 (300 мг/кг:300 мг/кг)

H = Цефтибутен: соединение 2, 1:1 (100 мг/кг:100 мг/кг)

I = Цефтибутен: соединение 2, 1:1 (30 мг/кг:30 мг/кг)

J = Цефтибутен: соединение 2, 1:1 (10 мг/кг:10 мг/кг)

K = Цефтибутен: соединение 2, 1:1 (3 мг/кг:3 мг/кг)

L = Цефтибутен: соединение 2, 1:1 (1 мг/кг:1 мг/кг)

M = Амоксициллин:клавуланат, 2:1 (300 мг/кг:150 мг/кг)

N = Амоксициллин:клавуланат, 2:1 (100 мг/кг:50 мг/кг)

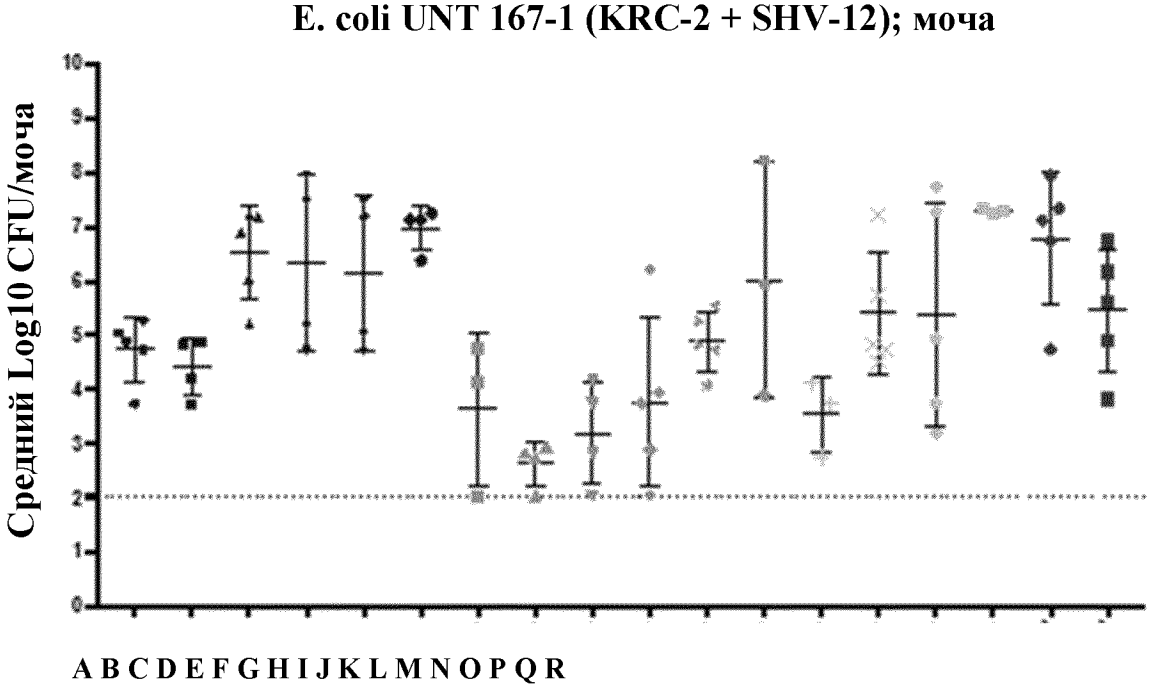
O = Амоксициллин:клавуланат, 2:1 (30 мг/кг:15 мг/кг)

P = Амоксициллин:клавуланат, 2:1 (10 мг/кг:5 мг/кг)

Q = контроль, день 7

R = контроль, день 4

Фиг. 7C



A = Цефтибутен – 300 мг/кг

B = Цефтибутен – 100 мг/кг

C = Цефтибутен – 30 мг/кг

D = Цефтибутен – 10 мг/кг

E = Цефтибутен – 3 мг/кг

F = Цефтибутен – 1 мг/кг

G = Цефтибутен:соединение 2, 1:1 (300 мг/кг:300 мг/кг)

H = Цефтибутен: соединение 2, 1:1 (100 мг/кг:100 мг/кг)

I = Цефтибутен: соединение 2, 1:1 (30 мг/кг:30 мг/кг)

J = Цефтибутен: соединение 2, 1:1 (10 мг/кг:10 мг/кг)

K = Цефтибутен: соединение 2, 1:1 (3 мг/кг:3 мг/кг)

L = Цефтибутен: соединение 2, 1:1 (1 мг/кг:1 мг/кг)

M = Амоксициллин:клавуланат, 2:1 (300 мг/кг:150 мг/кг)

N = Амоксициллин:клавуланат, 2:1 (100 мг/кг:50 мг/кг)

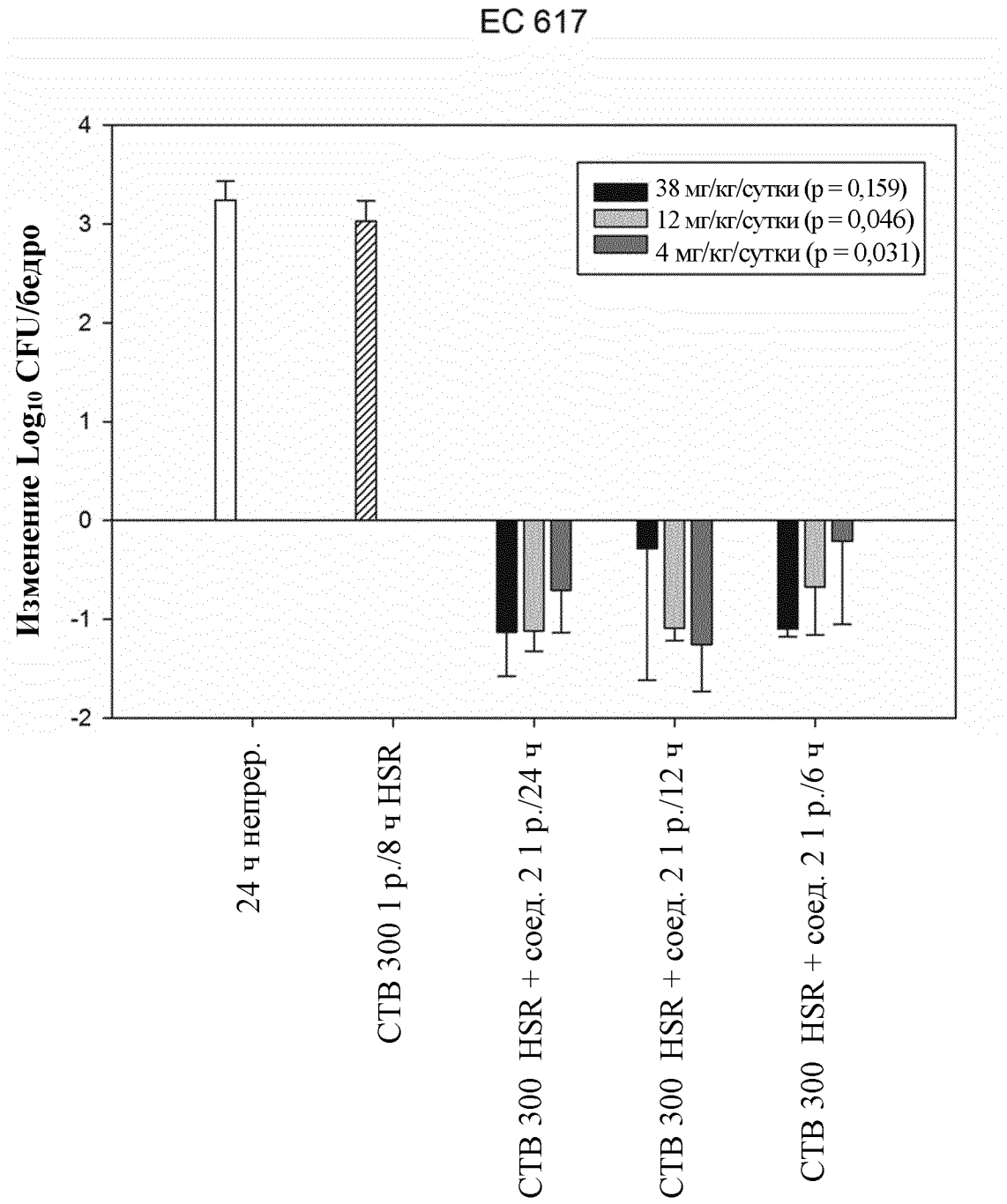
O = Амоксициллин:клавуланат, 2:1 (30 мг/кг:15 мг/кг)

P = Амоксициллин:клавуланат, 2:1 (10 мг/кг:5 мг/кг)

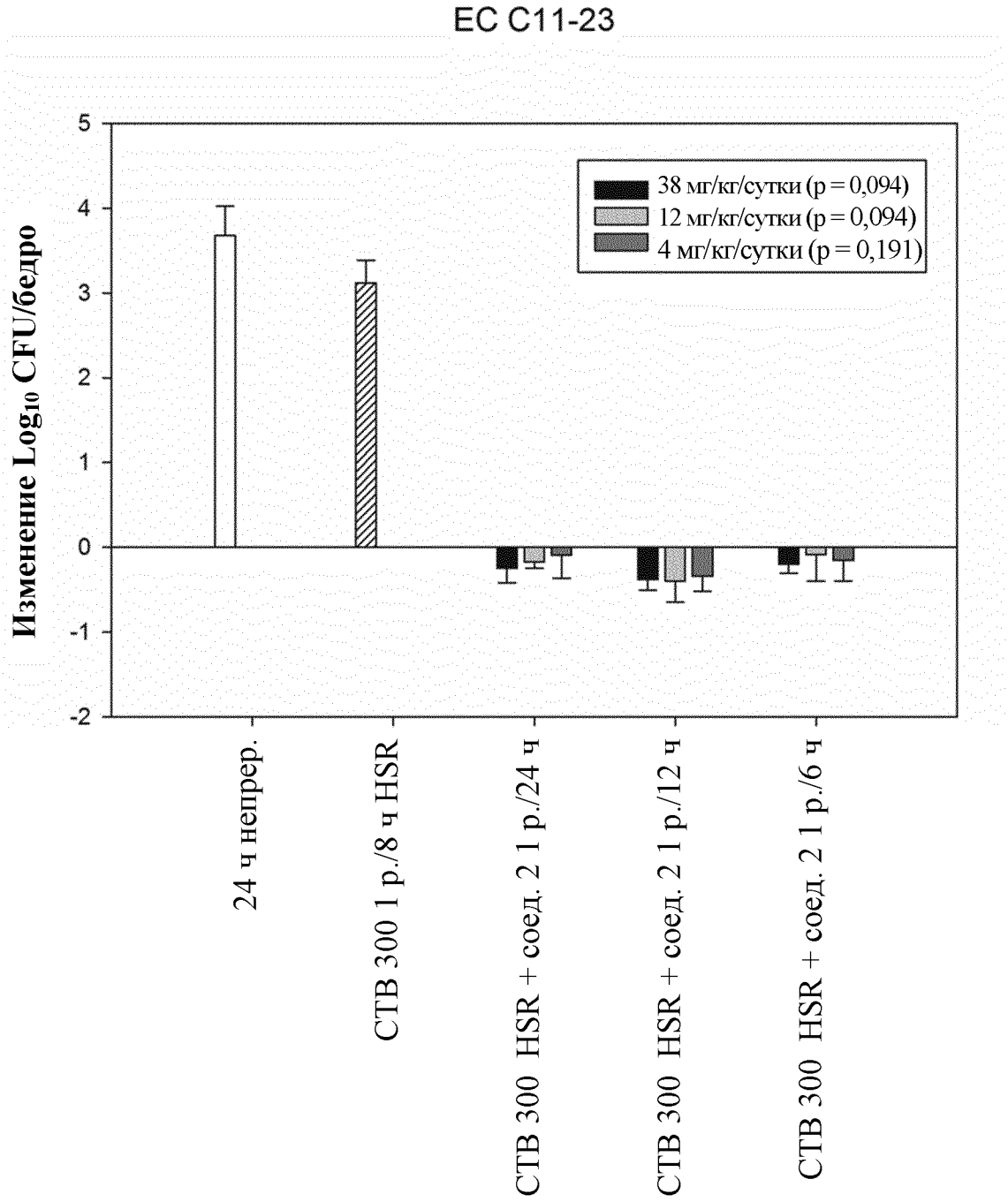
Q = контроль, день 7

R = контроль, день 4

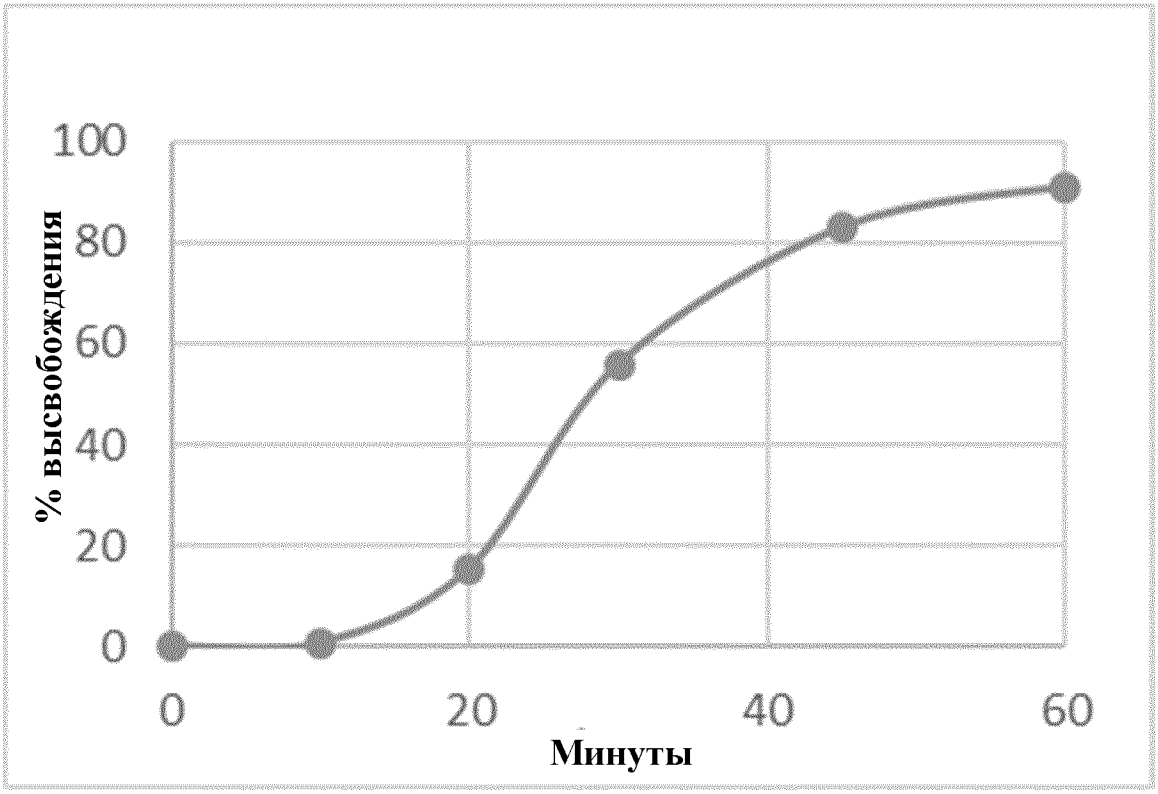
Фиг. 8


EC 617
Изменение Log10 CFU/бедро
4
3
2
1
0
-1
-2
38 мг/кг/сутки (p = 0,159)
12 мг/кг/сутки (p = 0,046)
4 мг/кг/сутки (p = 0,031)
24 ч непрер.
СТВ 300 1 р./8 ч HSR
СТВ 300 HSR + соед. 2 1 р./24 ч
СТВ 300 HSR + соед. 2 1 р./12 ч
СТВ 300 HSR + соед. 2 1 р./6 ч

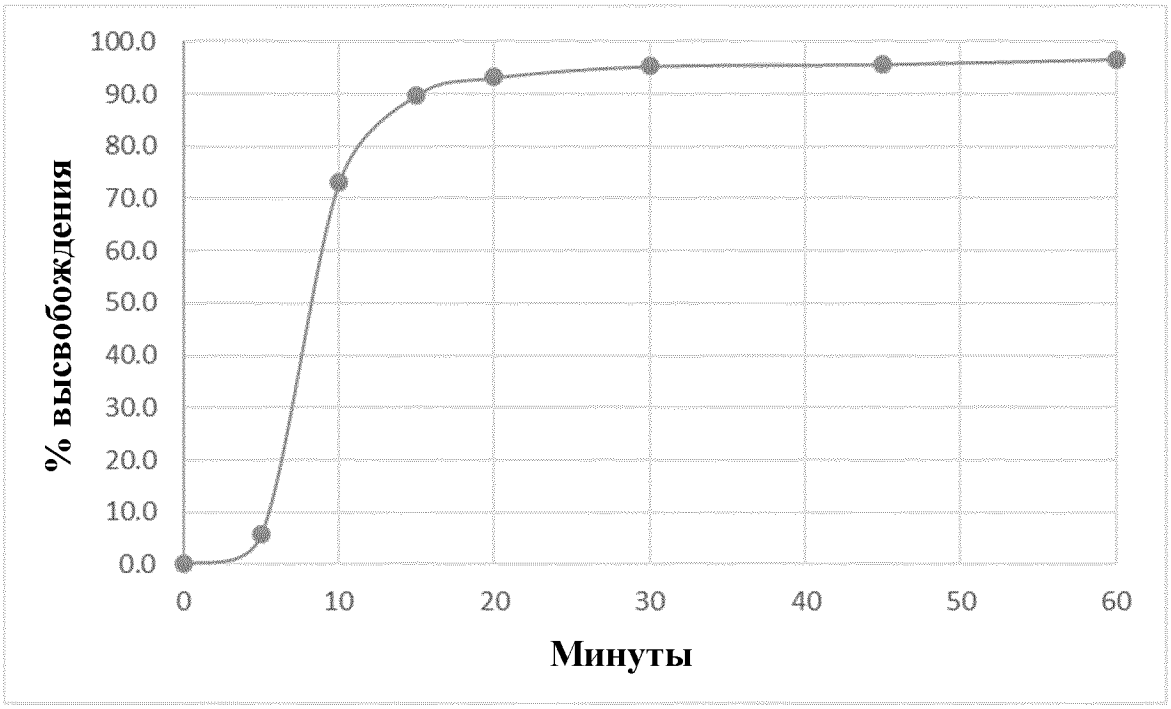
Фиг. 9


EC C11-23
Изменение Log10 CFU/бедро
5
4
3
2
1
0
-1
-2
38 мг/кг/сутки (p = 0,094)
12 мг/кг/сутки (p = 0,094)
4 мг/кг/сутки (p = 0,191)
24 ч непрер.
СТВ 300 1 р./8 ч HSR
СТВ 300 HSR + соед. 2 1 р./24 ч
СТВ 300 HSR + соед. 2 1 р./12 ч
СТВ 300 HSR + соед. 2 1 р./6 ч

Фиг. 10


100
80
60
40
20
0
% высвобождения
0
20
40
60
Минуты

Фиг. 11


100.0
90.0
80.0
70.0
60.0
50.0
40.0
30.0
20.0
10.0
0.0
% высвобождения
0
10
20
30
40
50
60
Минуты