



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **114469** (13) **C2**
(51) МПК (2017.01)

A61K 31/421 (2006.01)

A61K 31/4192 (2006.01)

A61K 47/30 (2006.01)

A61P 31/00

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2013 06779	(72) Винахідник(и):	Б'юрак Ерік С. (US), Лі Данпін (US), Дресбек Девід С. (US)
(22) Дата подання заявки:	01.11.2011	(73) Власник(и):	МЕЛІНТА ТЕРАП'ЮТИКС, ІНК., 300 George Street, Suite 301, New Haven, CT 06511, United States of America (US)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	26.06.2017	(74) Представник:	Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	61/408,830	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	US 2009/0061009 A1, 05.03.2009 WO 03/004001 A1, 16.01.2003 US 2003/0077297 A1, 24.04.2003 US 2007/0208069 A1, 06.09.2007 PARK J. ET AL.: 'Physical properties of Gelucire-based solid dispersions containing lacidipine and release profiles.' J. KOR. PHARM. SCI. vol. 40, no. 1, February 2010, pages 9-14
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	01.11.2010		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US		
(41) Публікація відомостей про заявку:	10.09.2013, Бюл.№ 17		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	26.06.2017, Бюл.№ 12		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/US2011/058743, 01.11.2011		

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, ЩО МІСТИТЬ ПРОТИМІКРОБНИЙ АГЕНТ

(57) Реферат:

Винахід стосується фармацевтичної композиції, яка містить протимікробний агент, фармацевтичний носій, емульгатор і полімерну речовину, яка сприяє розчиненню, при цьому протимікробний агент вибирають з оксазолідинонових сполук, зокрема лінезоліду, еперезоліду тощо, емульгатор вибирають з групи, яка складається з поліглікозилованих гліцеридів, d- α -токоферилполіетиленгліколю 1000 сукцинату, полксамерів і лецитину, і полімерну речовину, яка сприяє розчиненню, вибирають з групи, що включає в себе полімери 1-етеніл-2-піролідинону, полімери поліаміну N-оксиду, співполімери N-вінілпіролідону і N-вінілімідазолу, полівінілоксазолідони і полівінілімідазоли або їх суміші.

UA 114469 C2

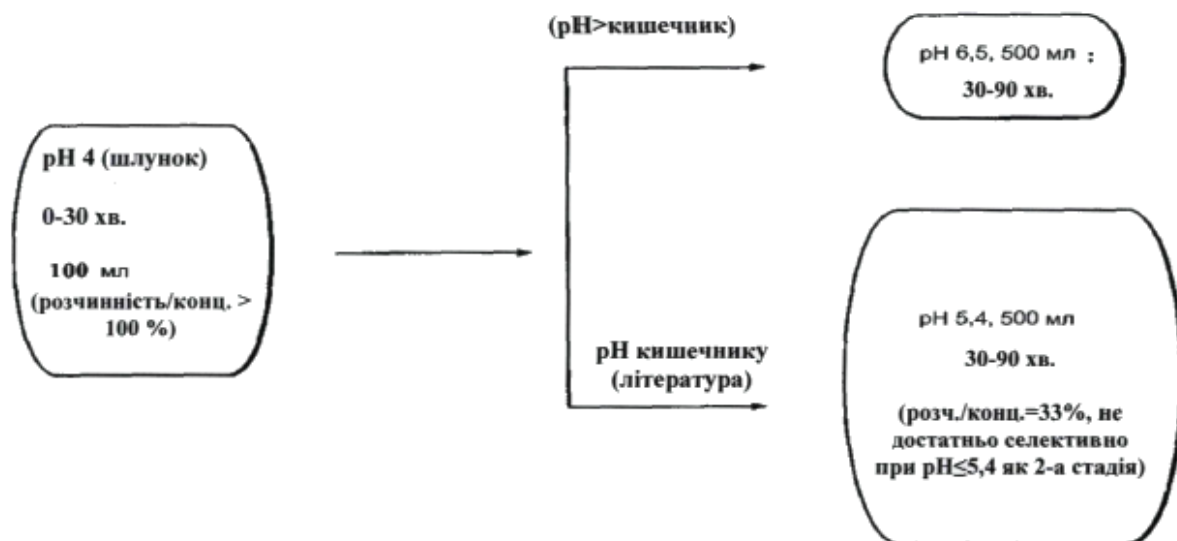


Fig. 1

Перехресне посилання на споріднені заявки

У даній заявці заявлений пріоритет і заявляються переваги відносно попередньої заявки США № 61/408830, поданої 1 листопада 2010 року, зміст якої включений тут посиланням у всій повноті.

5 Галузь техніки, якої стосується винахід

Даний винахід стосується систем носіїв, застосовних для фармацевтичних композицій. Ці носії включають в себе емульгатор. У подальших варіантах здійснення дані носії включають в себе також полімерну речовину, яка сприяє розчиненню. Дані носії застосовні для доставки активних фармацевтичних речовин, таких як протимікробні агенти. Даний винахід стосується також фармацевтичних композицій, які включають в себе протимікробний агент, способів отримання фармацевтичних композицій, і способів лікування, попередження або зниження ризику мікробних інфекцій.

Попередній рівень техніки

15 Прийнятна система фармацевтичного носія звичайно є необхідною умовою для безпечної і ефективною доставки фармацевтичної діючої речовини. Фармацевтична композиція загалом, тобто, активна фармацевтична лікарська речовина в сполученні з фармацевтичним носієм, здатна впливати на біодоступність, а також фармакокінетику і фармакодинаміку діючої речовини. Тому важливо, щоб фармацевтична композиція була ретельно розроблена і вироблена для доставки бажаної активної фармацевтичної речовини безпечним і ефективним чином.

20 Доставка протимікробних агентів для лікування мікробних інфекцій може представляти особливі проблеми. Для надавання терапевтичної ефективності звичайно бажано, щоб протимікробний агент вводили пацієнту для досягнення системних концентрацій в кровотоці або цільових органах, які перевищують мінімальну інгібуючу концентрацію (тобто, MIC), і протягом достатнього періоду часу, проти конкретного мікробного організму або організмів, які є мішенями. Отже, протимікробний агент, який в іншому випадку виявляє ефективний протимікробний профіль *in vitro*, може виявитися неефективним, або навіть шкідливим, у випадку, якщо на його основі не складена правильна рецептура для введення *in vivo*.

25 Тому розробка і отримання прийнятних систем фармацевтичного носія і фармацевтичних композицій для безпечної і ефективною доставки діючих речовин фармацевтичних препаратів, зокрема, протимікробних агентів, є важливими і постійними потребами.

Короткий опис винаходу

30 Даний винахід стосується систем носіїв, застосовних для фармацевтичних композицій. Даний винахід стосується фармацевтичного носія, який містить емульгатор, а в подальших варіантах здійснення, який містить також полімерну речовину, яка сприяє розчиненню. Крім того, даний винахід стосується фармацевтичної композиції, яка містить також активну фармацевтичну речовину. Даний винахід також стосується фармацевтичної композиції, в якій вказана активна фармацевтична речовина являє собою протимікробний агент. Даний винахід також стосується способів отримання фармацевтичних носіїв і композицій.

40 У даному винаході наданий спосіб лікування мікробної інфекції у пацієнта, який включає в себе введення фармацевтично ефективною кількості фармацевтичної композиції даного винаходу. У даному винаході наданий спосіб попередження мікробної інфекції у пацієнта, який включає в себе введення профілактично ефективною кількості фармацевтичної композиції даного винаходу. У даному винаході наданий спосіб зниження ризику мікробної інфекції у пацієнта, який включає в себе введення профілактично ефективною кількості фармацевтичної композиції даного винаходу.

45 У даному винаході надані композиції, застосовні для лікування, попередження або зниження ризику мікробної інфекції у пацієнта.

50 У даному винаході надане застосування протимікробного агента для отримання фармацевтичної композиції або лікарського препарату, застосовного для лікування, попередження або зниження ризику мікробної інфекції у пацієнта.

У даному винаході наданий спосіб, композиція або застосування, де дана композиція, в порівнянні з контрольною композицією, забезпечує щонайменше 5 %-ве поліпшення при розчиненні в двостадійній системі тестування розчинення.

55 У даному винаході наданий спосіб, композиція або застосування, де дана композиція, в порівнянні з контрольною композицією, забезпечує щонайменше 5 %-ве поліпшення при розчиненні в двостадійній системі тестування розчинення, в якій двостадійна система тестування включає в себе вимірювання розчинення на першій стадії в штучному шлунковому середовищі з рН близько 4 протягом 30 хвилин, з подальшим визначенням розчинення на другій

стадії в штучному шлунковому середовищі з рН від близько 5,4 до близько 6,5 протягом приблизно 60 хвилин.

Наступні і інші аспекти і втілення даного винаходу можна зрозуміти більш повно з посиланням на подальший докладний опис і формулу винаходу.

5 Короткий опис креслень

Фіг. 1. На фігурі 1 схематично зображене двостадійне тестування розчинності лікарського препарату в модельованій шлунково-кишковій системі, описане в розділі С прикладу тестування розчинності в модельованій шлунково-кишковій системі.

10 Фіг. 2. На фігурі 2 представлені отримані за допомогою мікроскопа фотографії агрегатів лікарського препарату в присутності хлориду-іона, які стосуються дослідження на собаках *in vivo*.

15 Фіг. 3. На фігурі 3 представлені результати 2-стадійного тесту на розчинність, проведеного способом 1. Розчинення RX-лікарського препарату вивчали в буферному розчині при рН 4,0 протягом 0-30 хвилин, а потім після перенесення в буферний розчин з рН 5,4, протягом 30-90 хвилин.

Фіг. 4. На фігурі 4 представлені результати 2-стадійного тесту на розчинність, проведеного способом 2. Розчинення RX-лікарського препарату вивчали в буферному розчині при рН 4,0 протягом 0-30 хвилин, а потім після перенесення в буферний розчин з рН 6,5, протягом 30-90 хвилин.

20 Фіг. 5. На фігурі 5 представлені результати 2-стадійного тесту на розчинність, проведеного способом 3. Розчинення RX-лікарського препарату вивчали в буферному розчині при рН 4,0 протягом 0-30 хвилин, а потім після перенесення в буферний розчин з рН 6,5, протягом 30-90 хвилин. У обох буферних розчинах містилося 0,9 % NaCl. 2-Стадійне розчинення в присутності 0,9 % NaCl використовували для моделювання ефекту загального іона.

25 Фіг. 6. На фігурі 6 представлені результати 2-стадійного тесту на розчинність, проведеного способом 4. Розчинення RX-лікарського препарату вивчали в буферному розчині при рН 4, який містить NaCl, протягом 0-30 хвилин, а потім переносили в буферний розчин з рН 6,5, який містить сіль жовчної кислоти, поверхнево-активну речовину і KCl, протягом 30-90 хвилин.

30 Фіг. 7. На фігурі 7 зображений РК профіль складів RX-лікарського препарату для собак породи бігль (n=3).

Докладний опис винаходу

35 Даний винахід стосується систем носіїв, застосовних для фармацевтичних композицій. Даний винахід стосується системи носія для фармацевтичної композиції, яка містить емульгатор, а в подальших варіантах здійснення, яка містить також полімерну речовину, яка сприяє розчиненню.

Визначення

40 Терміни "носій" або "система носія" означають одну або більше сумісних речовин, які підходять для доставки, утримування або "транспортування" активної фармацевтичної речовини для введення пацієнту або суб'єкту.

Використані в даному описі терміни "пацієнт" або "суб'єкт" означають людину або тварину (у випадку тварини, звичайно, ссавець, такий як домашній ссавець, або тварини, такі як домашня птиця і риби або інші морські або прісноводні істоти, які вживаються в їжу), які потребують фармацевтичних композицій даного винаходу або способів лікування, попередження або зниження ризику мікробної інфекції.

45 Використаний в даному описі термін "ефективна кількість" стосується кількості фармацевтично активної сполуки, або комбінації сполук, наприклад, протимікробного агента або агентів, при введенні окремо або в комбінації, для лікування, попередження або зниження ризику хворобливого стану або порушення, наприклад, мікробної інфекції. Даний термін також стосується кількості фармацевтичної композиції, яка містить активну сполуку або комбінацію сполук. Наприклад, ефективна кількість стосується такої кількості сполук, яка знаходиться в препараті, який дають пацієнту або суб'єкту, який одержує, якої достатньо для того, щоб викликати біологічну активність, наприклад, протиінфекційну активність, наприклад, таку як протимікробна активність або антибактеріальна активність.

50 Використаний в даному описі вираз "фармацевтично прийнятний" стосується таких активних сполук, речовин, композицій, носіїв і/або лікарських форм, які, в рамках винесеного медичного висновку, підходять для застосування в контакт з тканинами людей і тварин без надмірної токсичності, подразнення, алергічної реакції або інших проблем або ускладнень, пропорційно прийнятному співвідношенню користь/ризик.

60 Використаний в даному описі термін "фармацевтично ефективна кількість" стосується кількості активної фармацевтичної сполуки, або комбінації сполук, наприклад, протимікробного

агента або агентів, які вводяться окремо або в комбінації, для лікування, попередження або зниження ризику хворобливого стану або порушення, наприклад, мікробної інфекції. Даний термін також стосується кількості фармацевтичної композиції, яка містить активну сполуку або комбінацію сполук. Наприклад, фармацевтично ефективна кількість стосується такої кількості

5 активної фармацевтичної сполуки, яка знаходиться в фармацевтичній композиції або препараті даного винаходу, або в медичному пристрої, який містить композицію або препарат даного винаходу, який дають пацієнту або суб'єкту, який одержує, якої достатньо для того, щоб виявити біологічну активність, наприклад, активність проти мікробної інфекції.

10 Термін "профілактично ефективна кількість" означає ефективну кількість активної фармацевтичної сполуки або комбінації сполук, наприклад, протимікробного агента або агентів, при введенні окремо або в комбінації, для лікування, попередження або зниження ризику хворобливого стану або порушення, наприклад, мікробної інфекції - іншими словами, кількість для отримання превентивного або профілактичного ефекту. Даний термін також стосується кількості фармацевтичної композиції, яка містить активну сполуку або комбінацію сполук.

15 Використаний в даному описі термін "лікування" означає лікування хворобливого стану, який вже є або порушення, наприклад, мікробної інфекції у пацієнта або суб'єкта. Лікування може також включати інгібування, тобто, зупинку розвитку хворобливого стану або порушення, наприклад, мікробної інфекції, і ослаблення або поліпшення, тобто, викликання регресу хворобливого стану або порушення, наприклад, мікробної інфекції.

20 Використаний в даному описі термін "попередження" означає повну або майже повну зупинку виникнення хворобливого стану або порушення, наприклад, мікробної інфекції, у пацієнта або суб'єкта, особливо у випадку, коли даний пацієнт або суб'єкт схильний до цього або до ризику контакту з хворобливим станом або порушенням, наприклад, мікробною інфекцією. Попередження може також включати інгібування, тобто, затримку розвитку

25 хворобливого стану або порушення, наприклад, мікробної інфекції, і ослаблення або поліпшення, тобто, викликання регресу хворобливого стану або порушення, наприклад, мікробної інфекції, наприклад, у випадку, коли хворобливий стан або порушення, наприклад, мікробна інфекція, можуть вже мати місце.

Використаний в даному описі термін "зниження ризику" означає зменшення імовірності або можливості виникнення хворобливого стану або порушення, наприклад, мікробної інфекції, у пацієнта або суб'єкта, особливо у випадку, коли даний пацієнт або суб'єкт схильний до цього, або має ризик контакту з хворобливим станом або порушенням, наприклад, мікробною інфекцією.

30 Фахівцям в даній галузі буде зрозуміло, що визначення "лікування", "попередження" або "зниження ризику" в деякій мірі співпадають.

Мається на увазі, що використаний в даному описі термін "таблетка" включає в себе пресовані фармацевтичні дозовані препарати всіх форм і розмірів незалежно від того, чи мають вони покриття чи ні.

40 Мається на увазі, що використаний в даному описі термін "капсула" включає в себе фармацевтичні лікарські форми, взяті в оболонку, наприклад, желатинову оболонку, таку як м'яка желатинова або тверда желатинова капсула.

Описані в даному описі хімічні сполуки можуть мати асиметричні центри. Сполуки даного винаходу, які містять асиметрично заміщений атом, можна виділити в оптично активній або рацемічній формах. У даній галузі добре відомі способи отримання оптично активних форм, наприклад, шляхом розділення рацемічних форм або за допомогою синтезу з оптично активних вихідних речовин. У описаних в даному описі хімічних сполуках може також існувати багато геометричних ізомерів олефінів, C=N подвійних зв'язків і так далі, і всі подібні стійкі ізомери включені в даний винахід. Цис- і транс-геометричні ізомери сполук даного винаходу описані і можуть бути виділені у вигляді суміші ізомерів або у вигляді індивідуальних ізомерних форм. Всі

45 хіральні, діастереомерні, рацемічні і геометричні ізомерні форми якої-небудь структури включені, якщо тільки не вказана конкретна стереохімічна структура або ізомерна форма. Всі способи, використані для отримання сполук даного винаходу і проміжних сполук, отриманих для них, де це доречно, вважаються частиною даного винаходу. Всі таутомери представлених або описаних сполук також, де це доречно, вважаються частиною даного винаходу.

50 Якщо показано, що зв'язок із замісником перетинає зв'язок, який з'єднує два атоми циклу, то тоді цей замісник може бути зв'язаний з будь-яким атомом даного циклу. Якщо замісник даний без вказівки атома, через який даний замісник зв'язаний із залишком сполуки приведеної формули, тоді подібний замісник може бути зв'язаний через будь-який атом в такому заміснику. Допустимі комбінації замісників і/або змінні, то тільки в тому випадку, якщо подібні комбінації

60 приводять до стійких сполук.

Як використано в даному описі, "фармацевтично прийнятні солі" стосуються похідних активних фармацевтичних сполук, в яких вихідну сполуку модифікують, отримуючи з неї солі кислоти або основи. Приклади фармацевтично прийнятних солей включають в себе, але не обмежуються, солями мінеральних або органічних кислот з основними залишками, такими як аміни, лужними або органічними солями кислотних залишків, такими як карбонові кислоти і так далі. Фармацевтично прийнятні солі включають в себе звичайні нетоксичні солі або четвертинні амонієві солі вихідної сполуки, отримані, наприклад, з нетоксичними неорганічними або органічними кислотами. Наприклад, подібні звичайні нетоксичні солі включають в себе, але не обмежуються, солями, отриманими з неорганічних і органічних кислот, вибраних з 2-ацетоксibenзойної, 2-гідроксietансульфонової, оцтової, аскорбінової, бензолсульфонової, бензойної, дивугільної, вугільної, лимонної, етилендіамінотетраоцтової, етандисульфонової, етансульфонової, фумарової, глюкoгептонової, глюконової, глутамінової, гліколевої, глікольарсанілової, гексилрезорцинової, гідрабамінової, бромистоводневої, хлористоводневої, йодистоводневої, гідроксималеїнової, гідроксинафтоїної, ізетінової, молочної, лактобіонової, лаурилсульфонової, малеїнової, яблучної, мигдалевої, метансульфонової, напислової, азотної, щавлевої, памової, пантотенової, фенілоцтової, фосфорної, полігалактурунової, пропіонової, саліцилової, стеаринової, надоцтової, янтарної, сульфамової, сульфанілової, сірчаної, дубильної, винної, толуолсульфонової, і які часто зустрічаються амінокислотами, наприклад, гліцином, аланіном, фенілаланіном, аргініном і так далі.

Фармацевтично прийнятні солі даного винаходу можна синтезувати з вихідної сполуки, яка містить основну або кислотну функціональну групу, стандартними хімічними способами. Як правило, подібні солі можна отримати, вводячи у взаємодію форми вільної кислоти або основи даних сполук із стехіометричною кількістю відповідної основи або кислоти у воді або в органічному розчиннику, або в суміші їх обох; звичайно віддають перевагу неводним середовищам на зразок ефіру, етилацетату, етанолу, ізопропанолу, або ацетонітрилу. Перелік прийнятних солей приведений в Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed. (Mack Publishing Company, 1990) and Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins, 2000, які включені в даний опис посиланням у всій повноті. Наприклад, солі можуть включати в себе, але не обмежуються, які містять аліфатичний амін, гідроксиламінівмісними і імінвмісними гідрохлоридними і ацетатними солями сполук даного винаходу.

Крім того, сполуки даного винаходу, наприклад, солі даних сполук, можуть існувати або в гідратованій або негідратованій (безводній) формі, або у вигляді сольватів з молекулами інших розчинників. Необмежувальні приклади гідратів включають в себе моногідрати, дигідрати і так далі. Необмежувальні приклади сольватів включають сольвати з етанолом, сольвати з ацетоном і так далі.

Сполуки даного винаходу можна також отримати у вигляді складних ефірів, наприклад, фармацевтично прийнятних складних ефірів. Наприклад, функціональну групу карбонової кислоти в сполуці можна перевести в її відповідний складний ефір, наприклад, метиловий, етиловий або інший складний ефір. Крім того, спиртову групу в сполуці можна перевести в її відповідний складний ефір, наприклад, ацетатний, пропіонатний або інший складний ефір.

Сполуки даного винаходу можна також отримати у вигляді проліків, наприклад, фармацевтично прийнятних проліків. Оскільки відомо, що проліки підвищують численні бажані якості фармацевтичних препаратів (наприклад, розчинність, біодоступність, оброблюваність і так далі), сполуки даного винаходу можна доставляти в формі проліків. Таким чином, мається на увазі, що даний винахід включає в себе проліки на основі заявлених в даному винаході сполук, способи їх доставки і композиції, які їх містять. Мається на увазі, що "проліки" включають в себе будь-які ковалентно зв'язані носії, які вивільняють активну вихідну лікарську речовину даного винаходу *in vivo* при введенні подібної лікарської речовини ссавцеві суб'єкту. Проліки даного винаходу отримують шляхом модифікації функціональних груп, присутніх в сполуці, таким чином, що дані модифікації відщеплюються, або за допомогою стандартних маніпуляцій, або *in vivo*, з утворенням вихідної сполуки. Проліки включають в себе сполуки даного винаходу, в яких гідрокси-, аміно- або тіолова група зв'язані з будь-якою групою, яка, при введенні даних проліків даного винаходу ссавцеві суб'єкту, відщеплюється з утворенням вільної гідрокси-, аміно- або тіолової групи, відповідно. Приклади проліків включають в себе, але не обмежуються, ацетатними, форміатними і бензоатними похідними спиртових і аміних функціональних груп в сполуках даного винаходу.

Мається на увазі, що "стабільна сполука" і "стабільна структура" означають сполуку, досить стійку, щоб витримати виділення і, у випадку необхідності, очищення з реакційної суміші, і складання з неї ефективного терапевтичного агента.

У даному описі форми однини включають в себе також множину, якщо в контексті зрозуміло не указано інакше. Якщо не визначено інакше, всі використані в даному описі технічні і наукові терміни мають таке ж значення, як і звичайно розуміються фахівцем в галузі, якої стосується даний винахід. У випадку суперечності, регулювання здійснюється даним описом.

5 Якщо не указано інакше, всі процентні частки і співвідношення є масовими.

Протягом всього опису, якщо композицію описують як таку, яка має, включає в себе або містить конкретні компоненти, мається на увазі, що дана композиція також складається по суті, або складається, з вказаних компонентів. Аналогічним чином, у випадку, коли способи або процеси описані як такі, які мають, включають в себе, або містять конкретні стадії процесу, дані процеси також складаються по суті, або складаються, з вказаних стадій процесу. Крім того, потрібно розуміти, що порядок стадій або порядок здійснення певних дій несуттєвий доти, поки даний винахід залишається здійснюваним. Більше того, дві або більше стадій дій можна проводити одночасно.

2. Композиції даного винаходу

15 Носії композицій даного винаходу включають в себе наступні основні і необов'язкові компоненти. Композиції даного винаходу включають в себе також активну фармацевтичну сполуку, яка описана далі.

Прийнятні компоненти носіїв описані, наприклад, у

20 Eds. R.C. Rowe, et al., Handbook of Pharmaceutical Excipients, Fifth Edition, Pharmaceutical Press (2006); Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed. (Mack Publishing Company, 1990); and Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins, 2000, які включені в даний опис посиланням у всій повноті. Навіть незважаючи на те, що для багатьох з даних компонентів носія можна надати функціональну категорію, подібна функціональна категорія не має на увазі обмеження функції або рамок даного компонента, оскільки фахівець в даній галузі зрозуміє, що який-небудь компонент може стосуватися більше ніж однієї функціональної категорії, і що вміст конкретного компонента і наявність інших компонентів може впливати на функціональні властивості компонента.

а. Емульгатор

Композиції даного винаходу в подальших варіантах здійснення також містять емульгатор. 30 Застосовний емульгатор включає в себе полігліколізовані гліцериди (відомі також як полігліколізовані гліцериди). Як правило, дані речовини є поверхнево-активними і, залежно від свого точного складу, мають інтервал температури плавлення і інтервали гідрофільного/ліпофільного балансу (ГЛБ). Дані речовини часто додатково з'єднують з багатоатомним спиртом, таким як гліцерин. Полігліколізовані гліцериди являють собою суміші гліцеридів жирних кислот і складних ефірів поліоксіетиленів з жирними кислотами. У цих сумішах жирні кислоти звичайно являють собою насичені або ненасичені C₈-C₂₂, наприклад, C₈-C₁₂ або C₁₆-C₂₀. Гліцериди звичайно являють собою моногліцериди, дигліцериди або тригліцериди або їх суміші в будь-яких співвідношеннях. Полігліколізовані гліцериди продає, наприклад, компанія Gattefosse під торговими марками лабрафіл, лабразол і гелюцир. 40 Полігліколізовані гліцериди марки гелюцир часто вказуються з температурою плавлення і ГЛБ. Наприклад, гелюцир 53/10 стосується речовини з температурою плавлення 53°C і ГЛБ, що дорівнює 10. Застосовні в даному винаході речовини гелюцир включають в себе гелюцир 44/14 і гелюцир 50/13. Інші емульгатори, застосовні в даному винаході, включають в себе вітамін Е TPGS, полоксамери і лецитин. Вітамін Е TPGS відомий також як d-α-токоферилполіетиленгліколь 1000 сукцинат. 45

Полоксамери відомі під торговими марками Pluronic, і вони являють собою неіонні триблокові співполімери, які складаються з центрального гідрофобного ланцюга поліоксипропілен(полі(пропіленоксиду)) з двома бічними гідрофільними ланцюгами поліоксіетилен(полі(етиленоксиду)).

50 Емульгатор може складати від близько 0,1 % до близько 99,9 % від композицій даного винаходу. У інших варіантах здійснення емульгатор може складати від близько 1 % до близько 20 %, від близько 1 % до близько 15 %, і від близько 1 % до близько 10 %, від композицій даного винаходу.

б. Полімерні речовини, які сприяють розчиненню

55 Композиції даного винаходу містять полімерні речовини, які сприяють розчиненню. Подібні полімерні речовини, які сприяють розчиненню, включають в себе полімери 1-етеніл-2-піролідінону, полімери поліамін N-оксиду, співполімери N-вінілпіролідону і N-вінілімідазолу, полівінілоксазолідони і полівінілімідазоли або їх суміші. Особливо застосовні полімери 1-етеніл-2-піролідінону, особливо, гомополімер. Як правило, даний гомополімер має молекулярну масу приблизно від 2500 до 3000000. Такий гомополімер відомий як полівінілпіролідон, ПВП, або 60

повідон, і в інших випадках здатний виступати як речовина, яка сприяє підвищенню розчинності, розпушувач, суспендуючий агент або зв'язувальна речовина.

Полімерна речовина, яка сприяє розчиненню, може складати від близько 0,1 % до близько 99,9 % від композицій даного винаходу. У інших варіантах здійснення полімерна речовина, яка сприяє розчиненню, може складати від близько 1 % до близько 10 %, від близько 1 % до близько 5 %, і від близько 1 % до близько 2,5 %, від композицій даного винаходу.

с. Зв'язувальна речовина

Композиції даного винаходу можуть також містити зв'язувальну речовину або зв'язувальний агент. Прикладами зв'язувальних речовин є целюлоза, мікрокристалічна целюлоза, водорозчинні похідні целюлоза низької в'язкості, такі як мікрокристалічна целюлоза, гідроксипропілцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза (HPMC), гідроксietилцелюлоза, етилцелюлоза, метилцелюлоза і карбоксиметилцелюлоза натрію, похідні альгінової кислоти, полівінілпіролідон, алюмосилікат магнію, крохмаль, такий як кукурудзяний крохмаль і картопляний крохмаль, желатин і трагакант. Переважною зв'язувальною речовиною є HPMC. Переважно, зв'язувальна речовина становить від близько 1 до близько 10 %. Переважно, зв'язувальна речовина становить від близько 1 до близько 4 % від маси композиції.

d. Модифікатор pH

Композиції даного винаходу можуть також містити модифікатор pH. Приклади модифікаторів pH звичайно являють собою кислі або основні речовини, які можна застосовувати для модифікації або регулювання pH препарату або його навколишнього середовища. Необмежувальні приклади модифікаторів pH, застосованих в даному винаході, включають в себе аспарагінову кислоту, лимонну кислоту, етансульфонову кислоту, фумарову кислоту, молочну кислоту, метансульфонову кислоту, винну кислоту і їх суміші.

e. Наповнювач

Композиції даного винаходу можуть також містити наповнювач. Приклади наповнювачів являють собою мікрокристалічну целюлозу, глюкозу, лактозу, декстрозу, маніт, сорбіт, сахарозу, крохмаль, високодисперсний діоксид кремнію, солі, такі як карбонат натрію і карбонат кальцію, і поліолі, такі як пропіленгліколь. Переважно, наповнювачі присутні в кількості від близько 0 % до близько 50 % від маси композиції, або індивідуально, або в комбінації. Більш переважно, вони присутні в кількості від близько 5 % до близько 20 % від маси композиції.

f. Диспергуючий або зволожувальний агент

Композиції даного винаходу можуть також містити диспергуючий або зволожувальний агент. Прикладами диспергуючих або зволожувальних агентів є полімери, такі як поліетиленполіпропілен, і поверхнево-активні речовини, такі як лаурилсульфат натрію. Переважно, диспергуючий або зволожувальний агент присутній в кількості від близько 0 % до близько 50 масових %, або індивідуально, або в комбінації. Більш переважно, вони присутні в кількості від близько 5 % до близько 20 % від маси композиції.

g. Розпушувач

Композиції даного винаходу можуть також містити розпушувач. Прикладами розпушувачів є модифікований крохмаль або модифіковані полімери целюлози, наприклад, гліколят крохмалю натрію. Інші розпушувачі включають в себе агар-агар, альгінову кислоту і її натрієву сіль, шипучі суміші (наприклад, комбінація кислоти, такої як винна кислота або лимонна кислота, і основної солі, такої як гідрокарбонат натрію або калію, яка при контакті з водним навколишнім середовищем взаємодіє, утворюючи пухирці вуглекислого газу, які допомагають розділити на більш дрібні частини, або розпушити композицію), кроскармелозу, кросповідон, карбоксиметилкрохмаль натрію, гліколят крохмалю натрію, глини і іонообмінні смоли. Переважно, розпушувач присутній в кількості від близько 0 % до близько 50 % від маси композиції, або індивідуально, або в комбінації. Більш переважно, розпушувач присутній в кількості від близько 5 % до близько 20 % від маси композиції.

h. Масильна речовина

Композиції даного винаходу можуть також містити масильну речовину. Як правило, масильну речовину вибирають з довголанцюжкової жирної кислоти або солі довголанцюжкової жирної кислоти. Прикладами прийнятних масильних речовин є тверді масильні речовини, які включають в себе діоксид кремнію, тальк, стеаринову кислоту і її магнієві солі і кальцієві солі, сульфат кальцію, і рідкі масильні речовини, такі як поліетиленгліколь, і рослинні олії, такі як арахісова олія, олія насіння бавовнику, кунжутна олія, оливкова олія, кукурудзяна олія і олія какао. Переважно, масильна речовина присутня в кількості від близько 0 % до близько 50 % від маси композиції, або окремо, або в комбінації. Більш переважно, масильна речовина присутня в кількості від близько 5 % до близько 20 % від маси композиції.

Додаткові компоненти

Композиції даного винаходу можуть також містити один або більше додаткових компонентів, вибраних з великої різноманітності ексципієнтів, відомих в галузі фармацевтичних препаратів. Відповідно до бажаних властивостей таблетки або капсули, можна вибрати будь-яке число інгредієнтів, окремих або в комбінації, виходячи з їх відомих застосувань при отриманні композицій даного винаходу. Подібні інгредієнти включають в себе, але не обмежені, водою, неводними розчинниками (наприклад, етанолом), покриттями, капсульними оболонками, барвниками, воском, желатином, смаковими добавками, консервантами (наприклад, метилпарабеном, бензоатом натрію і бензоатом калію), антиоксидантами [наприклад, бутилгідроксианізолом ("BHA"), бутилгідрокситолуолом ("BHT"), і вітаміном Е і складними ефірами вітаміну Е, такими як токоферолацетат], підсилювачами смаку, підсолоджувачами (наприклад, аспартамом і сахарином), речовинами, що полегшують пресування, поверхнево-активними речовинами і так далі.

3. Активні фармацевтичні речовини і протимікробні агенти даного винаходу

Фармацевтичні композиції даного винаходу містять фармацевтичний носій і одну або більше активних фармацевтичних речовин. Можна використовувати широкий ряд активних фармацевтичних речовин залежно від бажаного терапевтичного класу і захворювання або стану, що підлягає лікуванню, попередженню, або ризик якого бажано знизити. Фармацевтично прийнятні солі, складні ефіри і проліки на основі даних активних фармацевтичних речовин розглядаються як такі, що входять в рамки даного винаходу.

У одному з варіантів здійснення даного винаходу активна фармацевтична речовина являє собою протимікробний агент або сполуку. У способах, композиціях і застосуваннях даного винаходу можна застосовувати широкий ряд протимікробних агентів. Дані протимікробні агенти можуть надати свою терапевтичну дію за рахунок множини біохімічних або біофізичних механізмів. Подібні агенти, застосовні в даному винаході, можуть включати в себе агенти, які зв'язують, або модулюють, рибосомну РНК, наприклад, бактеріальну рибосомну РНК. Подібні агенти, також застосовні в даному винаході, можуть включати в себе агенти, що зв'язують, або модулюють, велику рибосомну субчастинку, наприклад, велику рибосомну субчастинку бактеріального організму. Подібні агенти, також застосовні в даному винаході, можуть включати в себе агенти, що зв'язують, або модулюють, ДНК-топоізомерази, наприклад, бактеріальні ДНК-топоізомерази. Подібні агенти, також застосовні в даному винаході, можуть включати в себе агенти, що зв'язують, або модулюють, бактеріальну ДНК-гіразу, наприклад, бактеріальну ДНК-гіразу, тобто, гіразу, яка є прикладом топоізомерази. Подібні агенти, також застосовні в даному винаході, можуть включати в себе агенти, що зв'язують, або модулюють, бактеріальну топоізомеразу IV.

Застосовні протимікробні агенти включають в себе антибактеріальні агенти, протигрибкові агенти, противірусні агенти і протипаразитарні агенти. Застосовні хімічні класи сполук включають в себе сполук, вибрані з оксазолідинонів (наприклад, лінезолід, еперезолід, N-[3-(2-фтор-4'-[[[3Н-[1,2,3]триазол-4-ілметил]аміно]метил]дифеніл-4-іл)-2-оксооксазолідин-5-(S)-ілметил]ацетамід і інші оксазолідинони), макролідів, кетолідів, стрептограміну As, стрептограміну Bs, хлорамфеніколу і похідних хлорамфеніколу, фторфеніколу і похідних фторфеніколу, глікопептидів, плевомутилінів, аміноглікозидів, бета-лактамів і карбапенемів (включаючи карбапенеми з 7-ацилованою імідазо[5-1, b]тіазол-2-ільною групою, безпосередньо зв'язаною з карбапенемним фрагментом C-2 положення), цефалоспоринів, лінкозамідів, хінолінів і фторхінолінів (наприклад, похідних піридонкарбонових кислот, гареноксацину, гатифлоксацину, геміфлоксацину, левофлоксацину, моксифлоксацину і так далі), бензогетероциклічних сполук, амінометилциклінових сполук, далбаванцину, даптоміцину, оритаванцину, телеванцину, і їх сумішей. Потрібно зазначити, що у деяких випадках сполук, застосовні в даному винаході, можна класифікувати більше ніж одним способом. Мається на увазі, що опис або класифікація якої-небудь сполуки або сполук не обмежує дану сполуку або сполуки, але зроблений для зручності.

Сполуки, застосовні в даному винаході, можуть включати в себе свої фармацевтично прийнятні солі, складні ефіри або проліки. У даному винаході надані також способи синтезу будь-якої зі сполук даного винаходу. У даному винаході надані також фармацевтичні композиції, що містять ефективну кількість однієї або більше сполук даного винаходу, і фармацевтично прийнятний носій. У даному винаході надані також способи отримання даних сполук, носіїв і фармацевтичних композицій.

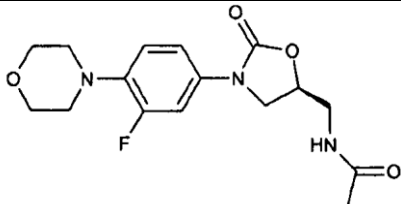
Оксазолідинони

У способах, композиціях і застосуваннях даного винаходу можна застосовувати оксазолідинони і їх фармацевтично прийнятні солі, складні ефіри або проліки. Лінезолід, тобто, (N-[[[(5S)-3-[3-фтор-4-(4-морфолініл)феніл]-2-оксо-5-оксазолідиніл]метил]ацетамід), який

продається під торговою маркою або патентованою назвою Zyvox, є оксазолідиноном, який продається комерційно. Див. патент США № 6559305 B1, виданий Bergren, опублікований 6 травня 2003 року, патент США № 5688792, виданий Barbychan et al., опублікований 18 листопада 1997 року, і M.R. Barbychan et al., "Development of Linezolid: Oxazolidinone Structure-Activity Relationships Leading to Linezolid", Angew. Chem. Int. Ed., 42, pp. 2010-2023 (2003). Інші оксазолідинони і інші сполук, застосовні в даних способах, композиціях і застосуваннях даного винаходу, описані в патенті США № 6969726 B2, отриманому Lou et al., виданому 29 листопада 2005 року, РСТ заявці № WO 2006/022794, Rib-X Pharmaceuticals, Inc., опублікований 2 березня 2006 року, РСТ заявці № WO 2005/070904, Rib-X Pharmaceuticals, Inc., опублікований 4 серпня 2005 року, РСТ заявці № WO 2005/061468, Rib-X Pharmaceuticals, Inc., опублікований 7 липня 2005 року, РСТ заявці № WO 2005/019211, Rib-X Pharmaceuticals, Inc., опублікований 3 березня 2005 року, РСТ заявці № WO 2005/012271, Rib-X Pharmaceuticals, Inc., опублікований 10 лютого 2005 року, публікації патентної заявки США № US 2005/0042317 A1, Zhou et al., опублікованої 24 лютого 2005 року, публікації патентної заявки США № US 2005/0153971 A1, Chen et al., опублікованої 14 липня 2005 року, патенті США № 5654435, отриманому Barbachyn et al., виданому 5 серпня 1997 року, і РСТ заявці № WO 2001/094342, Dong A Pharm. Co., Ltd., опублікований 13 грудня 2001 року, і РСТ заявці № WO 01/081350, AstraZeneca AB і AstraZeneca UK Limited, опублікований 1 листопада 2001 року.

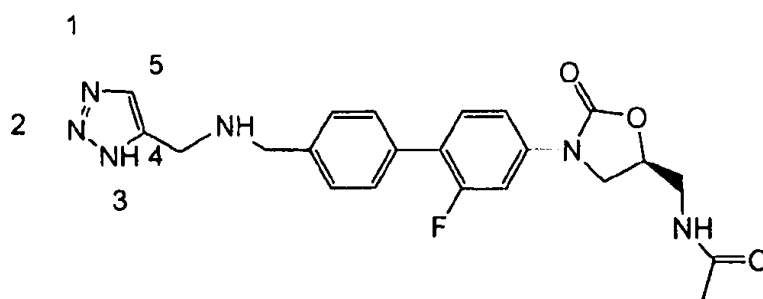
Необмежувальні приклади оксазолідинонів включають в себе оксазолідинони, вибрані з групи, яка складається з наступних сполук

A	
B	
C	
D	

E	
	Лінезолід або (S)-N-[[3-[3-фтор-4-(4-морфолініл)феніл]-2-оксо-5-оксазолідиніл]метил]ацетамід

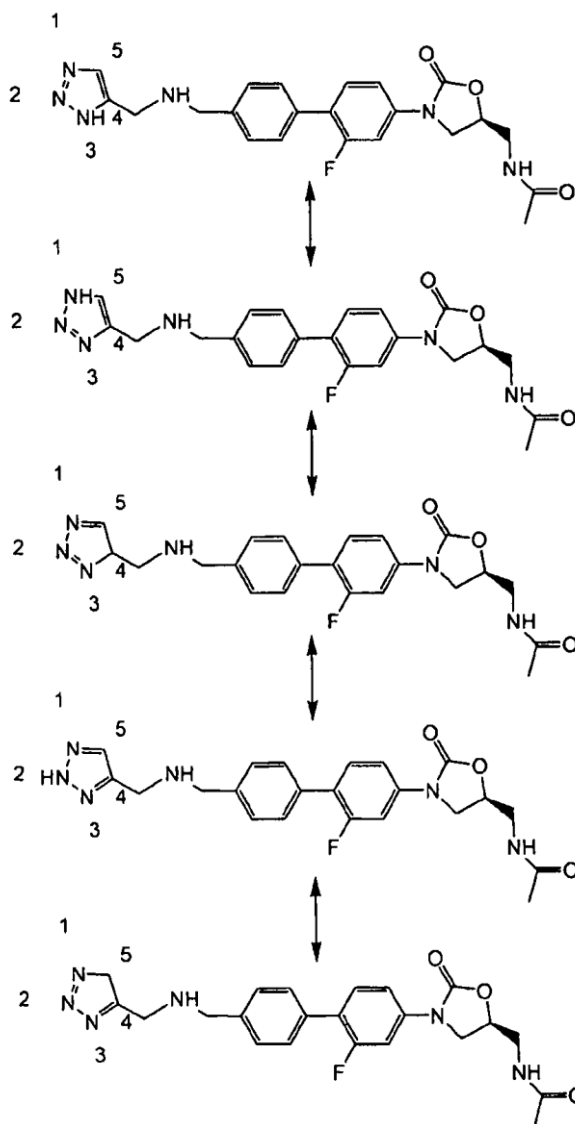
або їх фармацевтично прийнятної солі, складного ефіру або проліків. Прикладом солі могла б стати моногідроклоридна сіль згаданих вище оксазолідинонів А, В, С і D.

- У випадку приведеної вище сполуки С, можна використовувати наступне правило нумерації, в якому триазольний цикл зв'язаний з "4" положенням залишку даної сполуки, і в якому атом вуглецю, що залишається в положенні "5" триазольного циклу є незаміщеним, тобто, в якому він містить атом водню, що являє собою наступне:



сполука С

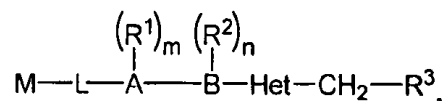
- Потрібно розуміти, що триазольний цикл являє собою 5-членний гетероароматичний цикл, і що положення подвійного зв'язку, показане на більшості зображень, є довільним зображенням однієї з множини структур, які можна зобразити, і використовується для зручності і не означає обмеження. Фактично, для зображення 1,2,3-триазолу можна намалювати п'ять різних структур. Дані таутомерні структури можна показати двонаправленими стрілками між кожною структурою, вказуючи, що представлені таким чином молекули знаходяться в рівновазі одна з одною. Наприклад, для сполук С можна зобразити наступні таутомерні структури:



таутомерні структури для сполуки С

Подальше розкриття застосовних в даному винаході оксазолідинонів і сполук, таких як оксазолідинони С і D, приведене в патенті США № 6969726 В2, отриманому Lou et al., виданому 29 листопада 2005 року, який цитований вище. Сполука С відома також під своєю хімічною назвою: N-[[[(5S)-3-(2-фтор-4'-[[[1H-1,2,3-триазол-4-ілметил)аміно]метил][1,1'-дифеніл]-4-іл)-2-оксо-5-оксазолідиніл]метил]ацетамід, і має реєстраційний номер CAS 869884-78-6. Моногідроклоридна сіль сполука С також відома під своєю хімічною назвою: моногідроклорид N-[[[(5S)-3-(2-фтор-4'-[[[1H-1,2,3-триазол-4-ілметил)аміно]метил][1,1'-дифеніл]-4-іл)-2-оксо-5-оксазолідиніл]метил]ацетамід, і має реєстраційний номер CAS 869884-77-5.

Дані і інші оксазолідинони стосуються сполуки формули:



або її фармацевтично прийнятної солі, складного ефіру або проліків, де

A вибирають з групи, яка включає в себе:

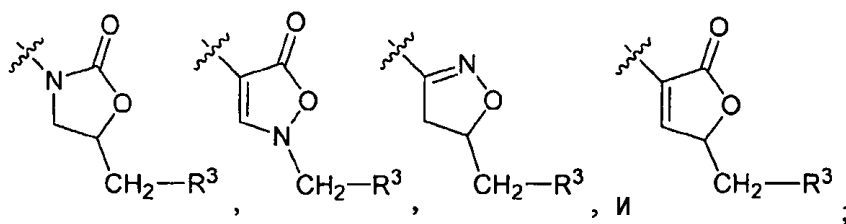
феніл, піридил, піразиніл, піримідиніл і піридазиніл,

B вибирають з групи, яка включає в себе:

феніл, піридил, піразиніл, піримідиніл і піридазиніл,

Het-CH₂-R³ вибирають з групи, яка включає в себе:

i



М вибирають з групи, яка включає в себе:

а) насичений, ненасичений або ароматичний C_{3-14} карбоцикл, і б) насичений, ненасичений або ароматичний 3-14-членний гетероцикл, що містить один або більше гетероатомів, вибраних з групи, що включає в себе азот, кисень і сірку,

в якій а) або б) необов'язково заміщений однією або більше R^5 групами,

М-Л вибирають з групи, що включає в себе:

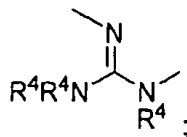
а) М-Х, б) М- L^1 , с) М- L^1 -Х, d) М-Х- L^2 , е) М- L^1 -Х- L^2 , f) М-Х- L^1 -Х- L^2 , g) М- L^1 -Х- L^2 -Х, h) М-Х-Х, і) М- L^1 -Х-Х, j) М-Х-Х- L^2 і k) М- L^1 -Х-Х- L^2 ,

в якій

Х, при кожній появі, незалежно вибирають з групи, що включає в себе:

а) -О-, б) - NR^4 -, с) -N(O)-, d) -N(OR^4)-, е) -S(O_p)-, f) -SO₂- NR^4 -, g) - NR^4 -SO₂-, h) - NR^4 -N=, і) =N- NR^4 -, j) -O-N=, k) =N-O-, l) -N=, m) =N-, n) - NR^4 - NR^4 -, o) - NR^4 C(O)O-, p) -OC(O) NR^4 -, q) - NR^4 C(O) NR^4 -, r) - NR^4 C(NR^4) NR^4 - і

s)



L^1 вибирають з групи, що включає в себе:

а) C_{1-6} алкіл, б) C_{2-6} алкеніл і с) C_{2-6} алкініл,

в яких будь-який з а)-с) необов'язково заміщений однією або більше R^5 групами, і

L^2 вибирають з групи, що включає в себе:

а) C_{1-6} алкіл, б) C_{2-6} алкеніл і с) C_{2-6} алкініл,

в яких будь-який з а)-с) необов'язково заміщений однією або більше R^5 групами, і

R^1 , при кожній появі, незалежно вибирають з групи, що включає в себе:

а) F, б) Cl, с) Br, d) I, е) -CF₃-, f) -OR⁴-, g) CN, h) -NO₂, і) - NR^4 R⁴, j) -C(O)R⁴, k) -C(O)OR⁴, l) -OC(O)R⁴, m) -C(O) NR^4 R⁴, n) - NR^4 C(O)R⁴, o) -OC(O) NR^4 R⁴, p) - NR^4 C(O)OR⁴, q) - NR^4 C(O) NR^4 R⁴, r) -C(S)R⁴, s) -C(S)OR⁴, t) -OC(S)R⁴, u) -C(S) NR^4 R⁴, v) - NR^4 C(S)R⁴, w) -OC(S) NR^4 R⁴, x) - NR^4 C(S)OR⁴, y) - NR^4 C(S) NR^4 R⁴, z) - NR^4 C(NR^4) NR^4 R⁴, aa) -S(O_p)R⁴, bb) -SO₂ NR^4 R⁴ і cc) R⁴,

R^2 , при кожній появі, незалежно вибирають з групи, що включає в себе:

а) F, б) Cl, с) Br, d) I, е) -CF₃-, f) -OR⁴-, g) CN, h) -NO₂, і) - NR^4 R⁴, j) -C(O)R⁴, k) -C(O)OR⁴, l) -OC(O)R⁴, m) -C(O) NR^4 R⁴, n) - NR^4 C(O)R⁴, o) -OC(O) NR^4 R⁴, p) - NR^4 C(O)OR⁴, q) - NR^4 C(O) NR^4 R⁴, r) -C(S)R⁴, s) -C(S)OR⁴, t) -OC(S)R⁴, u) -C(S) NR^4 R⁴, v) - NR^4 C(S)R⁴, w) -OC(S) NR^4 R⁴, x) - NR^4 C(S)OR⁴, y) - NR^4 C(S) NR^4 R⁴, z) - NR^4 C(NR^4) NR^4 R⁴, aa) -S(O_p)R⁴, bb) -SO₂ NR^4 R⁴ і cc) R⁴,

R^3 вибирають з групи, що включає в себе:

а) -OR⁴-, б) - NR^4 R⁴-, с) -C(O)R⁴-, d) -C(O)OR⁴-, е) -OC(O)R⁴-, f) -C(O) NR^4 R⁴-, g) - NR^4 C(O)R⁴-, h) -OC(O) NR^4 R⁴-, і) - NR^4 C(O)OR⁴-, j) - NR^4 C(O) NR^4 R⁴-, k) -C(S)R⁴-, l) -C(S)OR⁴-, m) -OC(S)R⁴-, n) -C(S) NR^4 R⁴-, o) - NR^4 C(S)R⁴-, p) -OC(S) NR^4 R⁴-, q) - NR^4 C(S)OR⁴-, r) - NR^4 C(S) NR^4 R⁴-, s) - NR^4 C(NR^4) NR^4 R⁴-, t) -S(O_p)R⁴-, u) -SO₂ NR^4 R⁴ і v) R⁴,

R^4 , при кожній появі, незалежно вибирають з групи, що включає в себе:

а) H, б) C_{1-6} алкіл, с) C_{2-6} алкеніл, d) C_{2-6} алкініл, е) C_{3-14} насичений, ненасичений або ароматичний карбоцикл, f) 3-14-членний насичений, ненасичений або ароматичний гетероцикл, що містить один або більше гетероатомів, вибраних з групи, яка включає в себе азот, кисень і сірку, g) -C(O)- C_{1-6} алкіл, h) -C(O)- C_{2-6} алкеніл, і) -C(O)- C_{2-6} алкініл, j) -C(O)- C_{3-14} насичений, ненасичений або ароматичний карбоцикл, k) -C(O)-3-14-членний насичений, ненасичений або ароматичний гетероцикл, що містить один або більше гетероатомів, вибраних з групи, що включає в себе азот, кисень і сірку, l) -C(O)O- C_{1-6} алкіл, m) -C(O)O- C_{2-6} алкеніл, n) -C(O)O- C_{2-6} алкініл, o) -C(O)O- C_{3-14} насичений, ненасичений або ароматичний карбоцикл, і p) -C(O)O-3-14-членний насичений, ненасичений або ароматичний гетероцикл, що містить один або більше гетероатомів, вибраних з групи, що включає в себе азот, кисень і сірку,

де будь-який з б)-р) необов'язково заміщений однією або більше групами R^5 ;

R^5 , при кожній появі, незалежно вибирають з групи, що включає в себе:

- a) F, b) Cl, c) Br, d) I, e) =O, f) =S, g) =NR⁶, h) =NOR⁶, i) =N-NR⁶R⁶, j) -CF₃, k) -OR⁶, l) -CN, m) -NO₂, n) -NR⁶R⁶, o) -C(O)R⁶, p) -C(O)OR⁶, q) -OC(O)R⁶, r) -C(O)NR⁶R⁶, s) -NR⁶C(O)R⁶, t) -OC(O)NR⁶R⁶, u) -NR⁶C(O)OR⁶, v) -NR⁶C(O)NR⁶R⁶, w) -C(S)R⁶, x) -C(S)OR⁶, y) -OC(S)R⁶, z) -C(S)NR⁶R⁶, aa) -NR⁶C(S)R⁶, bb) -OC(S)NR⁶R⁶, cc) -NR⁶C(S)OR⁶, dd) -NR⁶C(S)NR⁶R⁶, ee) -NR⁶C(NR⁶)NR⁶R⁶, ff) -S(O)_pR⁶, gg) -SO₂NR⁶R⁶ i hh) R⁶,

R⁶, при кожній появі, незалежно вибирають з групи, що включає в себе:

- a) H, b) C₁₋₆ алкіл, c) C₂₋₆ алкеніл, d) C₂₋₆ алкініл, e) C₃₋₁₄ насичений, ненасичений або ароматичний карбоцикл, f) 3-14-членний насичений, ненасичений або ароматичний гетероцикл, що містить один або більше гетероатомів, вибраних з групи, що включає в себе азот, кисень і сірку, g) -C(O)-C₁₋₆ алкіл, h) -C(O)-C₂₋₆ алкеніл, i) -C(O)-C₂₋₆ алкініл, j) -C(O)-C₃₋₁₄ насичений, ненасичений або ароматичний карбоцикл, k) -C(O)-3-14-членний насичений, ненасичений або ароматичний гетероцикл, що містить один або більше гетероатомів, вибраних з групи, що включає в себе азот, кисень і сірку, l) -C(O)O-C₁₋₆ алкіл, m) -C(O)O-C₂₋₆ алкеніл, n) -C(O)O-C₂₋₆ алкініл, o) -C(O)O-C₃₋₁₄ насичений, ненасичений або ароматичний карбоцикл, i p) -C(O)O-3-14-членний насичений, ненасичений або ароматичний гетероцикл, що містить один або більше гетероатомів, вибраних з групи, що включає в себе азот, кисень і сірку,

де будь-який з b)-p) необов'язково заміщений однією або більше групами R⁷;

R⁷, при кожній появі, незалежно вибирають з групи, що включає в себе:

- a) F, b) Cl, c) Br, d) I, e) =O, f) =S, g) =NR⁸, h) =NOR⁸, i) =N-NR⁸R⁸, j) -CF₃, k) -OR⁸, l) -CN, m) -NO₂, n) -NR⁸R⁸, o) -C(O)R⁸, p) -C(O)OR⁸, q) -OC(O)R⁸, r) -C(O)NR⁸R⁸, s) -NR⁸C(O)R⁸, t) -OC(O)NR⁸R⁸, u) -NR⁸C(O)OR⁸, v) -NR⁸C(O)NR⁸R⁸, w) -C(S)R⁸, x) -C(S)OR⁸, y) -OC(S)R⁸, z) -C(S)NR⁸R⁸, aa) -NR⁸C(S)R⁸, bb) -OC(S)NR⁸R⁸, cc) -NR⁸C(S)OR⁸, dd) -NR⁸C(S)NR⁸R⁸, ee) -NR⁸C(NR⁸)NR⁸R⁸, ff) -S(O)_pR⁸, gg) -SO₂NR⁸R⁸, hh) C₁₋₆ алкіл, ii) C₂₋₆ алкеніл, jj) C₂₋₆ алкініл, kk) C₃₋₁₄ насичений, ненасичений, або ароматичний карбоцикл, i ll) 3-14-членний насичений, ненасичений, або ароматичний гетероцикл, що містить один або більше гетероатомів, вибраних з групи, що включає в себе азот, кисень і сірку,

- де будь-який з hh)-ll) необов'язково заміщений однією або більше групами, вибраними з групи, що включає в себе R⁸, F, Cl, Br, I, -CF₃, -OR⁸, -SR⁸, -CN, -NO₂, -NR⁸R⁸, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -OC(O)R⁸, -C(O)NR⁸R⁸, -NR⁸C(O)R⁸, -OC(O)NR⁸R⁸, -NR⁸C(O)OR⁸, -NR⁸C(O)NR⁸R⁸, -C(S)R⁸, -C(S)OR⁸, -OC(S)R⁸, -C(S)NR⁸R⁸, -NR⁸C(S)R⁸, -OC(S)NR⁸R⁸, -NR⁸C(S)OR⁸, -NR⁸C(S)NR⁸R⁸, -NR⁸C(NR⁸)NR⁸R⁸, -SO₂NR⁸R⁸, i -S(O)_pR⁸,

R⁸, при кожній появі, незалежно вибирають з групи, що включає в себе:

- a) H, b) C₁₋₆ алкіл, c) C₂₋₆ алкеніл, d) C₂₋₆ алкініл, e) C₃₋₁₄ насичений, ненасичений або ароматичний карбоцикл, f) 3-14-членний насичений, ненасичений або ароматичний гетероцикл, що містить один або більше гетероатомів, вибраних з групи, що включає в себе азот, кисень і сірку, g) -C(O)-C₁₋₆ алкіл, h) -C(O)-C₂₋₆ алкеніл, i) -C(O)-C₂₋₆ алкініл, j) -C(O)-C₃₋₁₄ насичений, ненасичений або ароматичний карбоцикл, k) -C(O)-3-14-членний насичений, ненасичений або ароматичний гетероцикл, що містить один або більше гетероатомів, вибраних з групи, що включає в себе азот, кисень і сірку, l) -C(O)O-C₁₋₆ алкіл, m) -C(O)O-C₂₋₆ алкеніл, n) -C(O)O-C₂₋₆ алкініл, o) -C(O)O-C₃₋₁₄ насичений, ненасичений або ароматичний карбоцикл, i p) -C(O)O-3-14-членний насичений, ненасичений або ароматичний гетероцикл, що містить один або більше гетероатомів, вибраних з групи, що включає в себе азот, кисень і сірку,

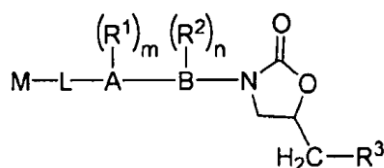
- де будь-який з b)-p) необов'язково заміщений однією або більше групами, вибраними з групи, що включає в себе F, Cl, Br, I, -CF₃, -OH, -OCH₃, -SH, -SCH₃, -CN, -NO₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)CH₃, -C(O)OCH₃, -C(O)NH₂, -NHC(O)CH₃, -SO₂NH₂, -SO₂NHCH₃, -SO₂N(CH₃)₂ i -S(O)_pCH₃,

m, при кожній появі, незалежно дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4,

n, при кожній появі, незалежно дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4, i

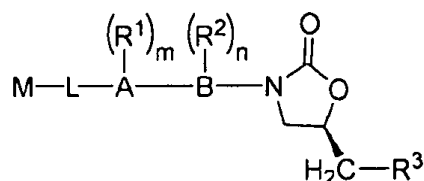
p, при кожній появі, незалежно дорівнює 0, 1 або 2.

- Конкретні варіанти здійснення даного винаходу включають в себе сполуки формули:



або їх фармацевтично прийнятну сіль, складний ефір або проліки, в яких A, B, L, M, R¹, R², R³, m i n визначені вище.

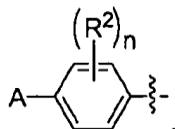
Інші варіанти здійснення включають в себе сполуки формули:



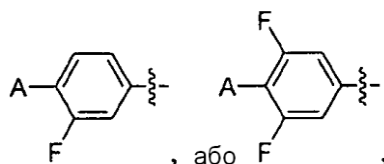
або їх фармацевтично прийнятну сіль, складний ефір або проліки, в яких A, B, L, M, R¹, R², R³, m і n визначені вище.

- Конкретні сполуки включають в себе сполуки, в яких A вибирають з групи, що включає в себе феніл і піридил, B вибирають з групи, що включає в себе феніл і піридил, m дорівнює 0, 1 або 2, і n дорівнює 0, 1 або 2.

У інших варіантах здійснення A-B являє собою:

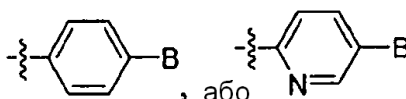


де A, R² і n визначені вище. У конкретних варіантах здійснення A-B являє собою:



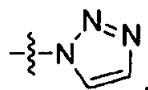
де A такий, як описано вище.

У різних варіантах здійснення A-B являє собою:

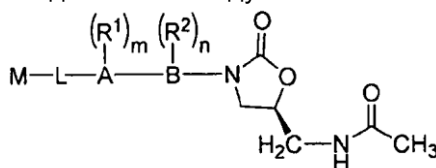


де B такий, як описано вище.

У деяких варіантах здійснення R³ являє собою -NHC(O)R⁴. Конкретні сполуки згідно з даними варіантами здійснення включають в себе сполуки, в яких R⁴ являє собою -CH₃. У інших варіантах здійснення R³ являє собою:

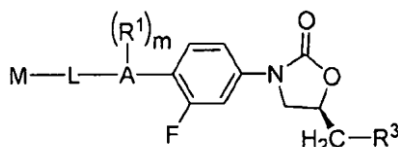


Конкретні варіанти здійснення даного винаходу включають в себе сполуки формули:



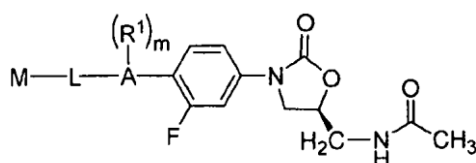
або їх фармацевтично прийнятну сіль, складний ефір або проліки, в яких A, B, L, M, R¹, R², m і n визначені, як описано вище.

Інші варіанти здійснення даного винаходу включають в себе сполуки формули:



або їх фармацевтично прийнятну сіль, складний ефір або проліки, в яких A, L, M, R¹, R³ і m визначені, як описано вище.

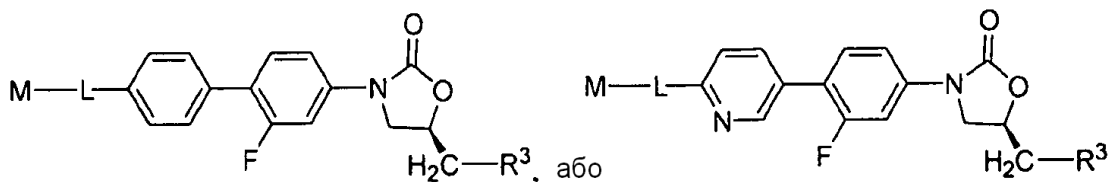
Ще одні варіанти здійснення даного винаходу в себе сполуки, в яких формули:



або їх фармацевтично прийнятну сіль, складний ефір або проліки, в яких A, L, M і R¹ і m визначені, як описано вище.

Деякі варіанти здійснення даного винаходу включають в себе сполуки формули:

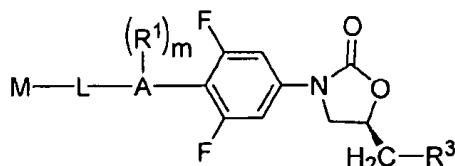
5



або їх фармацевтично прийнятну сіль, складний ефір або проліки, в яких L, M і R³ визначені, як описано вище. Конкретні сполуки згідно з даними варіантами здійснення включають в себе сполуки, в яких R³ являє собою -NHC(O)CH₃.

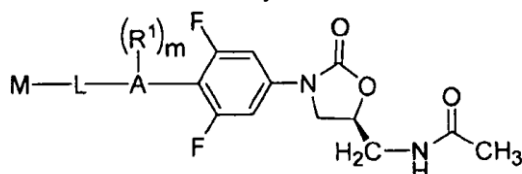
10

Інші варіанти здійснення даного винаходу включають в себе сполуки формули:



або їх фармацевтично прийнятну сіль, складний ефір або проліки, в яких A, L, M, R¹, R³ і m визначені, як описано вище.

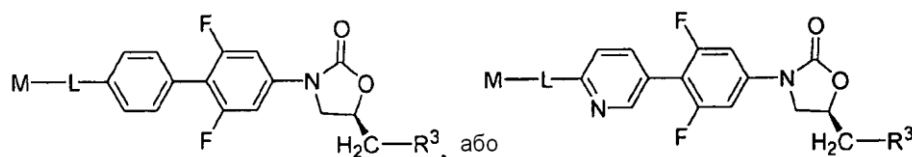
Ще одні варіанти здійснення даного винаходу включають в себе сполуки формули:



15

або їх фармацевтично прийнятну сіль, складний ефір або проліки, в яких A, L, M, R¹ і m визначені, як описано вище.

Ще одні варіанти здійснення даного винаходу включають в себе сполуки формули:



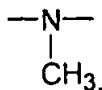
20

або їх фармацевтично прийнятну сіль, складний ефір або проліки, в яких L, M, і R³ визначені, як описано вище. Конкретні сполуки згідно з даними варіантами здійснення включають в себе сполуки, в яких R³ являє собою -NHC(O)CH₃.

У деяких варіантах здійснення M-L являє собою M-L¹, а L¹ являє собою C₁₋₆ алкіл. У конкретних варіантах здійснення M-L¹ являє собою M-CH₂-.

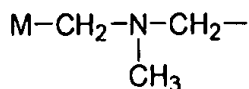
25

У інших варіантах здійснення M-L являє собою M-L¹-X-L², а X являє собою -NR⁴-. В конкретних сполуках згідно з даними варіантами здійснення X є -NH-, -N(O)- і -N(OR⁴)-, де R⁴ являє собою H або C₁₋₆ алкіл. Інші сполуки включають в себе сполуки, в яких X являє собою



30

У певних сполуках згідно з даними варіантами здійснення L¹ являє собою C₁₋₆ алкіл, і L² являє собою C₁₋₆ алкіл. У деяких варіантах здійснення L¹ являє собою -CH₂-, і L² являє собою -CH₂-. Конкретні приклади сполук згідно з даними варіантами здійснення включають в себе сполуки, в яких M-L являє собою M-CH₂-NH-CH₂- або



У ще одних варіантах здійснення M-L являє собою M-S-L¹-NR⁴-L², де L¹ являє собою C₁₋₆ алкіл, і L² являє собою C₁₋₆ алкіл. У конкретних сполуках згідно з даними варіантами здійснення M-L являє собою M-S-CH₂CH₂-NH-CH₂-.

5 У конкретних варіантах здійснення, M вибирають з групи, що включає в себе:

а) феніл, b) піридил, c) піразиніл, d) піримідиніл, e) піридазиніл, f) оксираніл, g) азиридиніл, h) фураніл, i) тіофеніл, j) піроліл, k) оксазоліл, l) ізооксазоліл, m) імідазоліл, n) піразоліл, o) ізотіазоліл, p) тіазоліл, q) триазоліл, r) тетразоліл, s) індоліл, t) пуриніл, u) бензофураніл, v) бензоксазоліл, w) бензізоксазоліл, x) хінолініл, y) ізохінолініл, z) хіноксалініл, aa) хіназолініл, bb) цинолініл, cc) циклопропіл, dd) циклобутил, ee) циклопентил, ff) циклогексил, gg) циклогептил, hh) оксетаніл, ii) тетрагідрофураніл, jj) тетрагідропіраніл, kk) азетидиніл, ll) піролідиніл, mm) піперидиніл, nn) тіетаніл, oo) тетрагідротіофеніл, pp) тетрагідротіопіраніл, qq) піперазиніл, rr) хінуклідиніл, ss) 1-азабіцикло[2.2.1]гептаніл, tt) морфолініл, uu) тіоморфолініл, vv) тіооксоморфолініл, ww) тіодіоксоморфолініл і xx) бензотіофеніл,

15 в яких будь-який з a)-xx) необов'язково заміщений однією або більше R⁵ групами. У конкретних варіантах здійснення M являє собою 4-ізоксазоліл, [1,2,3]-триазол-1-іл, 3H-[1,2,3]-триазол-4-іл, 1H-тетразол-5-іл, піперидин-1-іл або піролідин-1-іл.

У переважних варіантах здійснення A являє собою феніл, заміщений феніл, піридил або заміщений піридил. У певних обставинах, коли A являє собою піридил-4-іл, заміщений M-L по 2-му положенню, M-L не є (імідазол-1-іл)метилом або (морфолін-4-іл)метилом.

20 У переважних варіантах здійснення B являє собою феніл або заміщений феніл. Більш переважно, B являє собою заміщений феніл. Переважні замісники включають в себе галогени і, зокрема, фтор. У певних обставинах, коли B являє собою незаміщений феніл, M-L вибирають з групи, що включає в себе M-X, M-L¹-X, M-L¹-X-L², M-X-L¹-X-L², M-X-X, M-L¹-X-X, M-X-X-L² і M-L¹-X-X-L². У певних обставинах, коли B являє собою піридин-2-іл, заміщений A по 5-му положенню, M-L вибирають з групи, що включає в себе M-X, M-L¹-X, M-L¹-X-L², M-L¹-X-L²-X, M-X-X, M-X-X-L² і M-L¹-X-X-L².

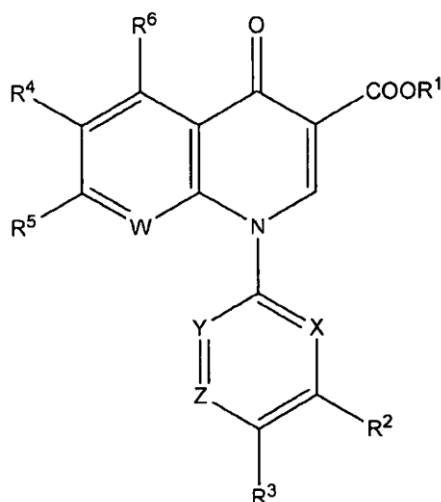
Хінолони і фторхінолони

30 Застосовні в даному винаході похідні хінолонів, такі як похідні піридонкарбонової кислоти, описані, включаючи їх синтез, препарати і застосування, в патенті США № 6156903, отриманому Yazaki et al., виданому 5 грудня 2000 року, і в його списку помічених рукарських помилок від 11 грудня 2001 року, патенті США № 6133284, отриманому Yazaki et al., виданому 17 жовтня 2000 року, патенті США № 5998436, отриманому Yazaki et al., виданому 7 грудня 1999 року, і його списку помічених рукарських помилок від 23 січня 2001 року і 17 грудня 2002 року, заявці РСТ № WO 2006/042034, Abbott Laboratories, опублікованій 20 квітня 2006 року, заявці РСТ № WO 2006/015194, Abbott Laboratories, опублікованій 9 лютого 2006 року, заявці РСТ № WO 01/34595, Wakunaga Pharmaceutical Co., Ltd., опублікованій 17 травня 2001 року, і заявці РСТ № WO 97/11068, Wakunaga Pharmaceutical Co., Ltd., опублікованій 27 березня 1997 року.

40 Похідні піридонкарбонової кислоти згідно зі способами, композиціями і застосуваннями даного винаходу включають в себе сполуки, які відповідають наступній структурі

(Похідне піридонкарбонової кислоти 1)

Похідне піридонкарбонової кислоти 1



де R¹ являє собою атом водню або захисну групу для карбоксилу, R² являє собою гідроксильну групу, нижчу алкільну групу, або заміщену або незаміщену аміногрупу, R³ являє собою атом водню або атом галогену, R⁴ являє собою атом водню або атом галогену, R⁵ являє собою атом галогену або необов'язково заміщену насичену циклічну аміногрупу, R⁶ являє собою атом водню, атом галогену, нітрогрупу або необов'язково захищену аміногрупу, X, Y і Z можуть бути однаковими або різними і, відповідно, являють собою атом азоту, СН або CR⁷ (де R⁷ являє собою нижчу алкільну групу, атом галогену, або ціаногрупу), при умові, що щонайменше один з X, Y і Z являє собою атом азоту, а W являє собою атом азоту, або CR⁸ (де R⁸ являє собою атом водню, атом галогену або нижчу алкільну групу), і при умові, що коли R¹ являє собою атом водню, R² являє собою аміногрупу, R³ і R⁴ являють собою атом фтору, R⁶ являє собою атом водню, X являє собою атом азоту, Y являє собою CR⁷ (де R⁷ являє собою атом фтору), Z являє собою СН, а W являє собою CR⁸ (де R⁸ являє собою атом хлору), то R⁵ не є 3-гідроксіазетидин-1-ільною групою,

або його фармацевтично прийнятна сіль, складний ефір або проліки.

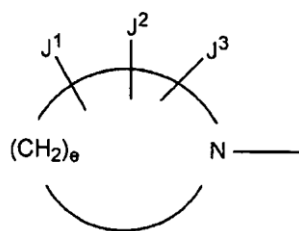
Як описано в попередньому абзаці, у випадку, коли R¹ є захисною групою для карбоксилу, вона може являти собою будь-який залишок карбоксилатного складного ефіру, який легко відщеплюється, утворюючи відповідну вільну карбоксильну групу. Ілюстративні захисні групи для карбоксилу включають в себе захисні групи, які можна зняти шляхом гідролізу, каталітичного відновлення і інших обробок в м'яких умовах, такі як нижчі алкільні групи, такі як метильна група, етильна група, н-пропільна група, ізопропільна група, н-бутильна група, ізобутильна група, трет-бутильна група, пентильна група, гексильна група і гептильна група; нижчі алкенільні групи, такі як вінільна група, алільна група, 1-пропенільна група, бутенільна група, пентенільна група, гексенільна група і гептенільна група; аралкільні групи, такі як бензильна група; і арилні групи, такі як фенільна група і нафтильна група; і групи, які можна легко видалити в організмі, такі як нижчі алканойлокси нижчі алкільні групи, такі як ацетоксиметильна група і півалоїлоксиметильна група; нижчі алкоксикарбонілокси нижча алкільна група, така як метоксикарбонілоксиметильна група і 1-етоксикарбонілоксиметильна група; нижча алкоксиметильна група, така як метоксиметильна група; лактонільна група, така як фталідильная; ди-нижчий алкіламіно нижча алкільна група, така як 1-диметиламіноетильна група, і (5-метил-2-оксо-1,3-діоксол-4-іл)метильна група.

Потрібно зазначити, що замісники R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, A, J¹, J², J³, W, X, Y, Z, e, f і g визначені в даному описі для зручності відносно хімічної структури у випадку похідних піридонкарбонової кислоти, наприклад, похідне піридонкарбонової кислоти 1, і не стосується інших замісників у випадку інших сполук даного винаходу.

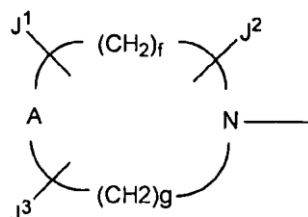
У інших варіантах здійснення даний винахід стосується способу, композиції або застосування похідного піридонкарбонової кислоти структури похідного піридонкарбонової кислоти 1, в якому W являє собою CR⁸, де R⁸ являє собою атом водню, атом галогену або нижчу алкільну групу.

У інших варіантах здійснення даний винахід стосується способу, композиції, або застосування похідного піридонкарбонової кислоти структури похідного піридонкарбонової кислоти 1, в якому R⁵ є групою, представленою наступною формулою (а) або (б):

(a)



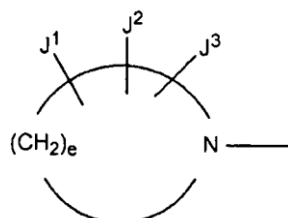
(b)



- 5 в яких А являє собою атом кисню, атом сірки, або NR^9 (де R^9 являє собою атом водню або нижчу алкільну групу), е являє собою число від 3 до 5, f являє собою число від 1 до 3, g являє собою число від 0 до 2, J^1 , J^2 і J^3 , які можуть бути однаковими або відрізнятися один від одного, являють собою атом водню, гідроксильну групу, нижчу алкільну групу, аміно нижчу алкільну групу, аміногрупу, нижчу алкіламіногрупу, нижчу алкоксигрупу або атом галогену.

У інших варіантах здійснення даний винахід стосується способу, композиції або застосування похідного піридонкарбонової кислоти структури похідного піридонкарбонової кислоти 1, в якому R^5 є групою, представленою формулою (a):

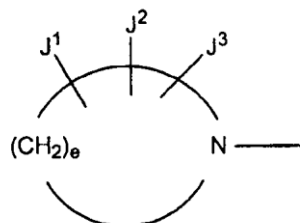
(a)



10

У інших варіантах здійснення даний винахід стосується способу, композиції, або застосування похідного піридонкарбонової кислоти структури похідного піридонкарбонової кислоти 1, в якому e в формулі (a) дорівнює 3 або 4.

(a)



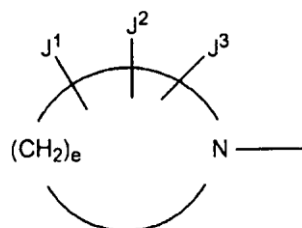
15

У інших варіантах здійснення даний винахід стосується способу, композиції, або застосування похідного піридонкарбонової кислоти структури похідного піридонкарбонової кислоти 1, в якому R^1 являє собою атом водню, R^2 являє собою аміногрупу, нижчу алкіламіногрупу, або ди-нижчу алкіламіногрупу, R^3 являє собою атом галогену, R^4 являє собою атом галогену, R^6 являє собою атом водню, X являє собою атом азоту, Y і Z є CH або CR^7 (де R^7 являє собою нижчу алкільну групу, або атом галогену), а W являє собою CR^8 (де R^8 являє собою атом галогену або нижчу алкільну групу).

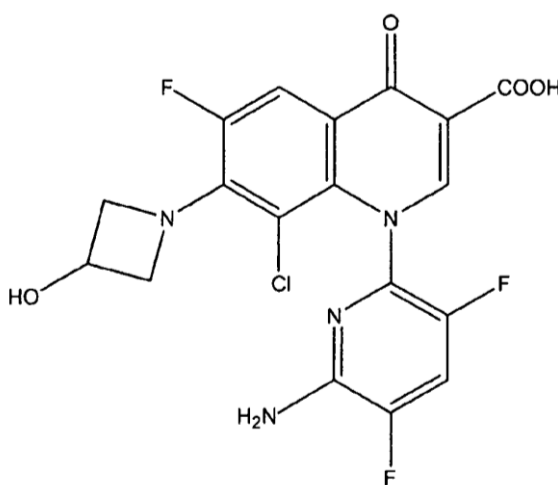
20

У інших варіантах здійснення даний винахід стосується способу, композиції, або застосування похідного піридонкарбонової кислоти структури похідного піридонкарбонової кислоти 1, в якому R^2 являє собою аміногрупу, R^3 являє собою атом фтору, R^4 являє собою атом фтору, Y являє собою CF, Z являє собою CH, W являє собою CR^8 (де R^8 являє собою атом хлору, атом бром або метильну групу), а e в формулі (a) дорівнює 3.

(a)



У інших варіантах здійснення даний винахід стосується способу, композиції, або застосування, в якому вказана піридонкарбонова кислота має наступну структуру:



або її фармацевтично прийнятна сіль, складний ефір або проліки. Дана описана вище піридонкарбонова кислота, відома також під публічно розкритими кодовими назвами ABT-492 і WQ 3034, а також під хімічною назвою 1-(6-аміно-3,5-дифтор-2-піридиніл)-8-хлор-6-фтор-1,4-дигідро-7-(3-гідрокси-1-азетидиніл)-4-оксо-3-хінолінкарбонова кислота або 1-(6-аміно-3,5-дифтор-2-піридиніл)-8-хлор-6-фтор-1,4-дигідро-7-(3-гідроксиазетидин-1-іл)-4-оксо-3-хінолінкарбонова кислота. Ця форма карбонової кислоти даної сполуки відповідає реєстраційному номеру CAS 189279-58-1. Крім того, в цитованому вище WO 2006/042034 описана сіль даної сполуки з D-глюцитом [1-(6-аміно-3,5-дифтор-2-піридиніл)-8-хлор-6-фтор-1,4-дигідро-7-(3-гідрокси-1-азетидиніл)-4-оксо-3-хінолінкарбоксилат (сіль) D-глюциту] і тригідрат солі даної сполуки з D-глюцитом [тригідрат (солі) 1-(6-аміно-3,5-дифтор-2-піридиніл)-8-хлор-6-фтор-1,4-дигідро-7-(3-гідрокси-1-азетидиніл)-4-оксо-3-хінолінкарбоксилату D-глюциту]. Сіль D-глюциту і тригідрат солі D-глюциту відповідають реєстраційним номерам CAS 352458-37-8 і 883105-02-0, відповідно. D-глюцит відповідає реєстраційному номеру CAS 6284-40-8. У WO 2006/042034 описана також кристалічна форма солі D-глюциту, що характеризується, при вимірюванні приблизно при 25°C при Cu-Ka випромінюванні, порошковою рентгенограмою, показаною на фігурі 1 WO 2006/042034, і кристалічна форма тригідрату солі D-глюциту, що характеризується, при вимірюванні приблизно при 25°C при Cu-Ka випромінюванні, порошковою рентгенограмою, показаною на фігурі 2 WO 2006/042034. Дані солі D-глюциту застосовні в даному винаході. Крім того, див. A.R.Haight et al., "Synthesis of the Quinolone ABT-492: Crystallizations for Optimal Processing", Organic Process Research & Development (2006), 10(4), 751-756.

Інші хінолонові сполуки, застосовні в даному винаході, включають в себе фторхінолони, такі як гареноксацин, гатифлоксацин, геміфлоксацин, левофлоксацин і моксифлоксацин.

У способах, композиціях і застосуваннях даного винаходу можна використовувати гареноксацин і його фармацевтично прийнятні солі, складні ефіри і проліки. Гареноксацин також відомий як моногідрат метансульфонату 1-циклопропіл-8-(диформетокси)-7-(1R)-(1-метил-2,3-дигідро-1H-5-ізоіндоліл)-4-оксо-1,4-дигідро-3-хінолінкарбонової кислоти і під публічно

розкритими кодовими назвами T-3811 і BM 284756. Див. M. Takahata et al., "In Vitro and In Vivo Antimicrobial Activities of T-3811ME, a Novel Des-F(6)-Quinolone", Antimicrobial Agents and Chemotherapy, vol. 43, no. 5, pp. 1077-1084 (1999); патент США № 6025370, отриманий Todo et al, виданий 15 лютого 2000 року, і патент США № 5935952, отриманий Todo et al, виданий 10

5 серпня 1999 року, і його список помічених друкарських помилок від 5 грудня 2000 року.
У способах, композиціях і застосуваннях даного винаходу можна використовувати гатифлоксацин і його фармацевтично прийнятні солі, складні ефіри і проліки. Гатифлоксацин продають під торговою маркою або патентованою назвою Tequin. Див. патент США № 6589955 B2, отриманий Raghavan et al., виданий 8 липня 2003 року, патент США № 5880283, отриманий

10 Matsumoto et al., виданий 9 березня 1999 року, і патент США № 4980470, отриманий Masuzawa et al., виданий 25 грудня 1990 року і його список помічених друкарських помилок від 11 серпня 1992 року.
У способах, композиціях і застосуваннях даного винаходу можна використовувати геміфлоксацин і його фармацевтично прийнятні солі, складні ефіри і проліки. Геміфлоксацин продають під торговою маркою або патентованою назвою Factive. Див. патент США № 6803376 B1, отриманий Appelbaum et al., виданий 12 жовтня 2004 року, патент США № 6723734 B2, отриманий Kim et al., виданий 20 квітня 2004 року, патент США № 6455540 B1, отриманий Citron et al., виданий 24 вересня 2002 року, патент США № 6340689 B1, отриманий Dubois et al., виданий 22 січня 2002 року і його список помічених друкарських помилок від 18 червня 2002

20 року, патент США № 6331550 B1, отриманий Citron et al., виданий 18 грудня 2001 року, патент США № 6262071 B1, отриманий Crabb et al., виданий 17 липня 2001 року, патент США № 5962468, отриманий Hong et al., виданий 5 жовтня 1999 року, і його список помічених друкарських помилок від 9 травня 2000 року, патент США № 5776944, отриманий Hong et al., виданий 7 липня 1998 року, і патент США № 5633262, отриманий Hong et al., виданий 27 травня

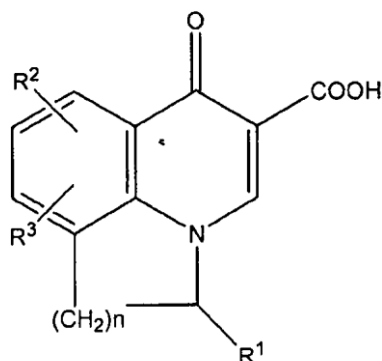
25 1997 року.
У способах, композиціях і застосуваннях даного винаходу можна використовувати левофлоксацин і його фармацевтично прийнятні солі, складні ефіри і проліки. Левофлоксацин продають під торговою маркою або патентованою назвою Levaquin. Див. патент США № 6053407, отриманий Nayaakawa et al., виданий 1 жовтня 1991 року, і його список помічених друкарських помилок від 27 вересня 1994 року.
У способах, композиціях і застосуваннях даного винаходу можна використовувати моксифлоксацин і його фармацевтично прийнятні солі, складні ефіри і проліки. Моксифлоксацин продають під торговою маркою або патентованою назвою Avelox. Див. патент США № 5849752, отриманий Grunenberg et al., виданий 15 грудня 1998 року, патент США № 5607942, отриманий

35 Petersen et al., виданий 4 березня 1997 року, і патент США № 4990517, отриманий Petersen et al., виданий 5 лютого 1991 року, його список помічених друкарських помилок від 25 квітня 1995 року.
Бензогетероциклічні сполуки
Бензогетероциклічні сполуки, застосовні в даному винаході, включаючи їх синтез, препарати і застосування, описані в патенті США № 6753333 B2, отриманому De Souza et al., виданому 22

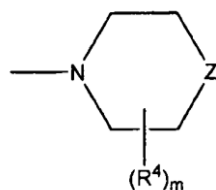
40 червня 2004 року, патенті США № 6750224 B1, отриманому Patel et al., виданому 15 червня 2004 року, і його списку помічена друкарська помилка від 2 листопада 2004 року, патенті США № 6664267 B1, отриманому De Souza et al., виданому 16 грудня 2003 року, патенті США № 6608078 B2, отриманому De Souza et al., виданому 19 серпня 2003 року, патенті США № 6514986 B2, отриманому De Souza et al., виданому 4 лютого 2003 року, патенті США № 4552879, отриманому Ishikawa et al., виданому 12 листопада 1985 року, і патенті США № 4399134, отриманому Ishikawa et al., виданому 16 серпня 1983 року.

Бензогетероциклічні сполуки способів, композицій і застосувань даного винаходу включають в себе сполуки, які відповідають наступній структурі (бензогетероциклічна сполука I)

50 Бензогетероциклічна сполука I



де R^1 являє собою атом водню або нижчу алкільну групу, R^2 являє собою атом водню або атом галогену, R^3 являє собою 1-піролідинільну групу, яка може бути заміщена гідроксиметильною групою, 1,2,5,6-тетрагідро-1-піридинільну групу, або групу формули



5

в якій R^4 являє собою атом водню, нижчу алкільну групу, нижчу алкоксигрупу, гідроксигрупу, феніл-нижчу алкільну групу, нижчу алканойлоксигрупу, аміногрупу, яка може бути заміщена нижчою алкільною групою або нижчою алканойльною групою, оксогрупу або карбамоїльну групу, Z являє собою атом кисню, атом сірки або метиленову групу, а m дорівнює 1 або 2, і n являє собою ціле число, яке дорівнює 1 або 2, або її фармацевтично прийнятна сіль, складний ефір або проліки.

10

Потрібно зазначити, що замісники R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , Z , m і n визначені в даному описі для зручності відносно хімічної структури бензогетероциклічних сполук, наприклад, бензогетероциклічної сполуки (I), і не стосуються інших замісників для інших сполук даного винаходу.

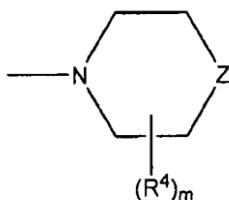
15

У інших варіантах здійснення даний винахід стосується способу, композиції або застосування бензогетероциклічної сполуки, що має структуру бензогетероциклічної сполуки I, в якій n дорівнює 2.

20

У інших варіантах здійснення даний винахід стосується способу, композиції або застосування бензогетероциклічної сполуки, що має структуру бензогетероциклічної сполуки I, в якій n дорівнює 1.

У інших варіантах здійснення даний винахід стосується способу, композиції або застосування бензогетероциклічної сполуки, що має структуру бензогетероциклічної сполуки I, в якій R^3 являє собою групу формули



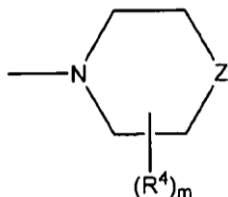
25

в якій R^4 являє собою атом водню, нижчу алкільну групу, нижчу алкоксигрупу, гідроксигрупу, феніл-нижчу алкільну групу, нижчу алканойлоксигрупу, аміногрупу, яка може бути заміщена нижчою алкільною групою або нижчою алканойльною групою, оксогрупу або карбамоїльну групу, Z являє собою атом кисню, атом сірки або метиленову групу, а m дорівнює 1 або 2, і n дорівнює 1.

30

У інших варіантах здійснення даний винахід стосується способу, композиції або застосування бензогетероциклічної сполуки, що має структуру бензогетероциклічної сполуки I, в якій R^3 являє собою 1-піролідинільну групу, яка може бути заміщена гідроксиметильною групою, або 1,2,5,6-тетрагідро-1-піридинільну групу.

У інших варіантах здійснення даний винахід стосується способу, композиції або застосування бензогетероциклічної сполуки, що має структуру бензогетероциклічної сполуки I, в якій R^4 являє собою атом водню, гідроксигрупу або нижчої алканойлоксигрупу, а положення, з яким зв'язана група формули



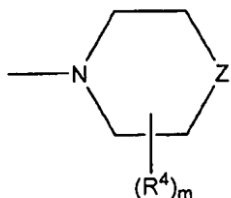
5

в якій R^4 являє собою атом водню, нижчу алкільну групу, нижчу алкоксигрупу, гідроксигрупу, феніл-нижчу алкільну групу, нижчу алканойлоксигрупу, аміногрупу, яка може бути заміщена нижчою алкільною групою або нижчою алканойльною групою, оксогрупу або карбамоїльну групу, Z являє собою атом кисню, атом сірки або метиленову групу, а m дорівнює 1 або 2, і n дорівнює 1, є 8-положенням.

10

У інших варіантах здійснення даний винахід стосується способу, композиції або застосування бензогетероциклічної сполуки, що має структуру бензогетероциклічної сполуки I, в якій R^4 являє собою нижчу алкільну групу, нижчу алкоксигрупу, феніл-нижчу алкільну групу, аміногрупу, яка може бути заміщена нижчою алкільною групою або нижчою алканойльною групою, оксогрупу, карбамоїльну групу, а положення, з яким зв'язана група формули

15



в якій R^4 являє собою атом водню, нижчу алкільну групу, нижчу алкоксигрупу, гідроксигрупу, феніл-нижчу алкільну групу, нижчу алканойлоксигрупу, аміногрупу, яка може бути заміщена нижчою алкільною групою або нижчою алканойльною групою, оксогрупу або карбамоїльну групу, Z являє собою атом кисню, атом сірки або метиленову групу, а m дорівнює 1 або 2, і n дорівнює 1, є 8-положенням.

20

У інших варіантах здійснення даний винахід стосується способу, композиції або застосування бензогетероциклічної сполуки, що має структуру бензогетероциклічної сполуки I, в якій R^2 являє собою атом галогену.

25

У інших варіантах здійснення даний винахід стосується способу, композиції або застосування бензогетероциклічної сполуки, що має структуру бензогетероциклічної сполуки I, в якій R^2 являє собою атом водню.

У інших варіантах здійснення даний винахід стосується способу, композиції або застосування бензогетероциклічної сполуки, що має структуру бензогетероциклічної сполуки I, в якій R^2 являє собою атом фтору, а положення, з яким зв'язаний атом фтору, є 9-положенням.

30

У інших варіантах здійснення даний винахід стосується способу, композиції або застосування бензогетероциклічної сполуки, що має структуру бензогетероциклічної сполуки I, в якій R^2 являє собою атом хлору, а положення, з яким зв'язаний атом фтору, є 9-положенням.

У інших варіантах здійснення даний винахід стосується способу, композиції або застосування бензогетероциклічної сполуки, що має структуру бензогетероциклічної сполуки I, в якій R^1 являє собою нижчу алкільну групу.

35

У інших варіантах здійснення даний винахід стосується способу, композиції або застосування бензогетероциклічної сполуки, що має структуру бензогетероциклічної сполуки I, в якій R^1 являє собою метильну групу.

40

У інших варіантах здійснення даний винахід стосується способу, композиції або застосування бензогетероциклічної сполуки, що має структуру бензогетероциклічної сполуки I, в якій R^2 являє собою атом фтору, зв'язаний з 9-положенням, а R^1 являє собою метильну групу.

У інших варіантах здійснення даний винахід стосується способу, композиції або застосування бензогетероциклічної сполуки, що має структуру бензогетероциклічної сполуки I, в якій R^1 являє собою метильну групу, R^2 являє собою атом фтору, зв'язаний з 9-положенням, а положення, з яким зв'язана група, представлена R^3 , являє собою 8-положення.

45

У інших варіантах здійснення даний винахід стосується способу, композиції або застосування бензогетероциклічної сполуки, що має структуру бензогетероциклічної сполуки I, в якій положення, з яким зв'язана R³, являє собою 9-положення.

5 У інших варіантах здійснення даний винахід стосується способу, композиції або застосування бензогетероциклічної сполуки, що має структуру бензогетероциклічної сполуки I, в якій R¹ являє собою метильну групу, R² являє собою атом фтору, зв'язаний з 8-положенням.

У інших варіантах здійснення даний винахід стосується способу, композиції або застосування бензогетероциклічної сполуки, що має структуру бензогетероциклічної сполуки I, в якій R¹ являє собою метильну групу, R² являє собою атом хлору, зв'язаний з 8-положенням.

10 У інших варіантах здійснення даний винахід стосується способу, композиції або застосування, в якій вказана бензогетероциклічна сполука являє собою 9-фтор-8-(4-гідрокси-1-піперидил)-5-метил-6,7-дигідро-1-оксо-1Н, 5Н-бензо[і, j]хінолізин-2-карбонову кислоту, або її фармацевтично прийнятну сіль, складний ефір або проліки.

15 У інших варіантах здійснення даний винахід стосується способу, композиції або застосування, в якому вказана бензогетероциклічна сполука являє собою S-(-)-9-фтор-6,7-дигідро-8-(4-гідроксипіперидин-1-іл)-5-метил-1-оксо-1Н, 5Н-бензо[і, j]хінолізин-2-карбонову кислоту, або її фармацевтично прийнятну сіль, складний ефір або проліки. Згадане вище сполука відома також під хімічною назвою надифлоксацин.

20 У інших варіантах здійснення даний винахід стосується способу, композиції або застосування, в якому вказана бензогетероциклічна сполука являє собою сіль S-(-)-9-фтор-6,7-дигідро-8-(4-гідроксипіперидин-1-іл)-5-метил-1-оксо-1Н, 5Н-бензо[і, j]хінолізин-2-карбонової кислоти з аргініном.

25 У інших варіантах здійснення даний винахід стосується способу, композиції або застосування, в якому вказана бензогетероциклічна сполука являє собою певний поліморф або кристалічну форму солі S-(-)-9-фтор-6,7-дигідро-8-(4-гідроксипіперидин-1-іл)-5-метил-1-оксо-1Н, 5Н-бензо[і, j]хінолізин-2-карбонової кислоти з аргініном.

У інших варіантах здійснення даний винахід стосується способу, композиції або застосування, в якому вказана бензогетероциклічна сполука являє собою сіль S-(-)-9-фтор-6,7-дигідро-8-(4-гідроксипіперидин-1-іл)-5-метил-1-оксо-1Н, 5Н-бензо[і, j]хінолізин-2-карбонової кислоти з аргініном, що має наступні дані рентгеноструктурного аналізу: (2θ): 10,16, 11,78, 12,52, 16,00, 18,94, 19,66, 20,36, 21,28, 21,92, 22,52, 24,74, 25,28, 30,74.

30 У інших варіантах здійснення даний винахід стосується способу, композиції або застосування, в якому вказана бензогетероциклічна сполука являє собою сіль S-(-)-9-фтор-6,7-дигідро-8-(4-гідроксипіперидин-1-іл)-5-метил-1-оксо-1Н, 5Н-бензо[і, j]хінолізин-2-карбонової кислоти з аргініном, що має наступні дані рентгеноструктурного аналізу: (2θ): 18,28, 18,8, 19,9, 20,12, 20,62, 21,10, 21,44, 21,88, 22,6, 23,02.

40 У інших варіантах здійснення даний винахід стосується способу, композиції або застосування, в якому вказана бензогетероциклічна сполука являє собою сіль S-(-)-9-фтор-6,7-дигідро-8-(4-гідроксипіперидин-1-іл)-5-метил-1-оксо-1Н, 5Н-бензо[і, j]хінолізин-2-карбонової кислоти з аргініном, що має наступні дані рентгеноструктурного аналізу: (2θ): 14,02±0,2, 14,02±0,2, 19,28±0,2, 22,12±0,2, 22,96±0,2, 23,46±0,2, 28,36±0,2.

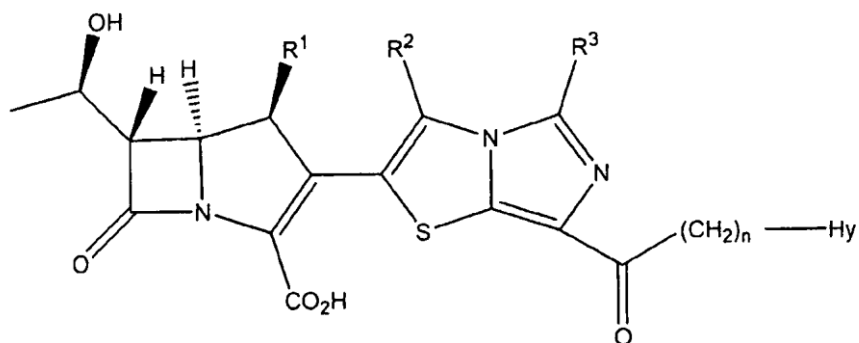
Що стосується конкретних поліморфних або кристалічних форм бензогетероциклічних сполук, прикладами яких є солі аргініну, публічно розкрита кодова назва для подібної сполуки являє собою WCK 771.

45 Бета-лактами

Застосовні в даному винаході бета-лактами, наприклад, карбапенеми, прикладами яких є карбапенеми з 7-ацилованою імідазо[5-1, b]тіазол-2-ільною групою, безпосередньо зв'язаною з карбапенемним фрагментом по С-2 положенню, описані, включаючи їх синтез, препарати і застосування, у M. Kurazano et al., "In Vitro Activities of ME1036 (CP5609), a Novel Paranteral Carbapenem, Against Methicillin-Resistant Staphylococci", Antimicrobial Agents and Chemotherapy, vol. 48, no. 8, pp.2831-2837 (August 2004); в патентній публікації США № US 2004/0038967 A1, Kano et al., опублікованій 26 лютого 2004 року, заявці PCT № WO 2004/055027, Meiji Seika Kaisha, Ltd., опублікованій 1 липня 2004 року, заявці PCT № WO 02/042312, Meiji Seika Kaisha, Ltd., опублікованій 30 травня 2002 року.

55 Бета-лактамі сполуки способів, композицій і застосувань даного винаходу включають в себе сполуки, які відповідають наступній структурі (бета-лактамі I)

Бета-лактамі I



в якій R^1 являє собою атом водню або метил, кожний з R^2 і R^3 , які можуть бути однаковими або різними, являє собою атом водню; атом галогену; нижчий алкіл, необов'язково заміщений атомом галогену, ціано, гідроксилом, карбамоїлом, аміно, форміламіно, нижчим алкілкарбоніламіно, аміноссульфоніламіно, нижчим алкілтіо, нижчим алкокси, нижчим циклоалкілом, N, N-ди-нижчим алкіламіно або N-карбамоїл нижчий алкіл-N, N-ди-нижчим алкіламоніо; нижчий циклоалкіл; нижчий алкілкарбоніл, в якому алкільний фрагмент нижчого алкілкарбонілу необов'язково заміщений атомом галогену, ціано, гідроксилом, карбамоїлом, аміно, форміламіно, нижчим алкілкарбоніламіно, аміноссульфоніламіно, нижчим алкілтіо, нижчим алкокси, нижчим циклоалкілом, N, N-ди-нижчим алкіламіно або N-карбамоїл нижчий алкіл-N, N-ди-нижчим алкіламоніо; карбамоїл; арил, необов'язково заміщений аміно, який необов'язково заміщений однією або двома нижчими алкільними групами; нижчий алкілтіо, в якому алкільний фрагмент нижчого алкілтіо необов'язково заміщений аміно, гідроксилом, азидом, атомом галогену, ціано, карбамоїлом, форміламіно, нижчим алкілкарбоніламіно, аміноссульфоніламіно або нижчим алкілтіо; морфолініл; нижчий алкілсульфоніл; або форміл; n являє собою ціле число від 0 до 4, а Nu являє собою чотири-семичленну моноциклічну або дев'яти- або десятичленну біциклічну насичену або ненасичену гетероциклічну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів, вибраних з атомів азоту, кисню і сірки, при цьому дана насичена або ненасичена гетероциклічна група, представлена Nu, необов'язково заміщена атомом галогену, ціано; нижчим алкілом, в якому один або більше атомів водню в нижчій алкільній групі необов'язково заміщені групами, вибраними з атома галогену; гідроксилом, карбамоїлом, карбоксилметилзаміщеним карбамоїлом, аміно, N, N-ди-нижчим алкіламіно, арилом, необов'язково заміщеним аміно, моноциклічною або біциклічною гетероциклічною групою, що містить один або більше гетероатомів, вибраних з атомів азоту, кисню і сірки, необов'язково заміщеної аміноссульфонілом або карбоксиллом; карбоксиллом; іміно; нижчим алкоксикарбонілом; нижчим алкілкарбонілом; аміноссульфоніламіно; аміно нижчим алкілтіо; нижчим алкілсульфонілом; (N, N-ди нижчий алкіламіно)сульфоніламіно; N'-(N, N-ди нижчий алкіламіно)сульфоніл-N'-нижчим алкіламіно; галогензаміщеним нижчим алкілкарбонілом; N-аміноссульфонілпіперидинілом; і ціано; нижчим алкілтіо, в якому один або більше атомів водню в алкільній групі необов'язково заміщені групою, вибраною з атома галогену, гідроксилу, карбамоїлу, аміно і арилу; нижчим алкілсульфонілом, в якому один або більше атомів водню в алкільній групі необов'язково заміщені групою, вибраною з атома галогену, гідроксилу, карбамоїлу, аміно, 1-іміноетиламіно, і арилу; гідроксилом; нижчим алкокси; гідроксіамінофенілзаміщеним нижчим алкокси; галогензаміщеним нижчим алкокси; амінофенілзаміщеним нижчим алкокси; формілом, нижчим алкілкарбонілом; арилкарбонілом; карбоксиллом; нижчим алкоксикарбонілом; карбамоїлом; N-нижчим алкілкарбамоїлом; N, N-ди-нижчим алкіламінокарбонілом; аміно; N-нижчим алкіламіно; N, N-ди-нижчим алкіламіно; форміламіно; нижчим алкілкарбоніламіно; аміноссульфоніламіно; (N-нижчий алкіламіно)сульфоніламіно-; (N, N-ди-нижчий алкіламіно)сульфоніламіно; арилом; або моноциклічною або біциклічною гетероциклічною групою, що містить один або більше гетероатомів, вибраних з атомів азоту, кисню і сірки, необов'язково заміщеної аміноссульфонілом або карбоксиллом, або його фармацевтично прийнятна сіль, складний ефір або проліки.

Потрібно зазначити, що замісники R^1 , R^2 , R^3 , Nu і n визначені в даному описі для зручності відносно хімічної структури для бета-лактамінів або карбапенемів, наприклад, бета-лактаму I або бета-лактаму II, і не стосуються інших замісників інших сполук даного винаходу.

У інших варіантах здійснення даний винахід стосується способу, композиції або застосування бета-лактаму структури бета-лактаму I, в якому R^1 являє собою атом водню або метил, кожний з R^2 і R^3 , які можуть бути однаковими або різними, являє собою атом водню;

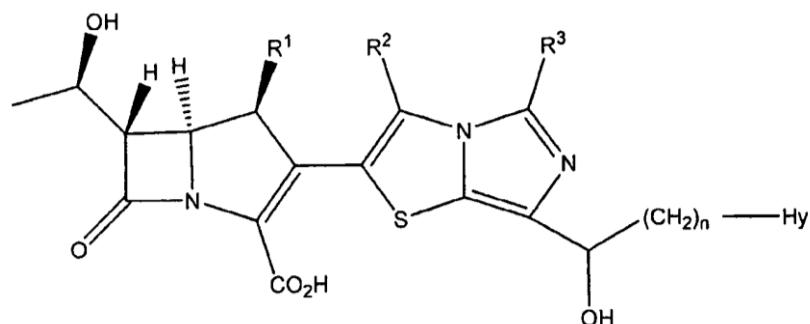
атом галогену; нижчий алкіл, необов'язково заміщений атомом галогену, ціано, гідроксилом, карбамоїлом, аміно, форміламіно, нижчим алкілкарбоніламіно, аміносальфоніламіно або нижчим алкілтіо; нижчий алкілкарбоніл, в якому алкільний фрагмент нижчого алкілкарбонілу необов'язково заміщений атомом галогену, ціано, гідроксилом, карбамоїлом, аміно, форміламіно, нижчим алкілкарбоніламіно, аміносальфоніламіно, або нижчим алкілтіо; карбамоїл; арил; або нижчий алкілтіо, в якому алкільний фрагмент нижчого алкілтіо необов'язково заміщений атомом галогену, ціано, гідроксилом, карбамоїлом, аміно, форміламіно, нижчим алкілкарбоніламіно, аміносальфоніламіно або нижчим алкілтіо, п являє собою ціле число від 0 до 4, а Ну являє собою чотири-семичленну моноциклічну або дев'яти- або десятичленну насичену або ненасичену гетероциклічну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів, вибраних з атомів азоту, кисню і сірки, при цьому насичена або ненасичена гетероциклічна група, представлена Ну, необов'язково заміщена атомом галогену; ціано; нижчий алкіл, в якому один або більше атомів водню в нижчій алкільній групі необов'язково заміщені групами, вибраними з атома галогену, гідроксилу, карбамоїлу, аміно, арилу і моноциклічною або біциклічною гетероциклічною групою, що містить один або більше гетероатомів, вибраних з атомів азоту, кисню і сірки; нижчий алкілтіо, в якому один або більше атомів водню в алкільній групі необов'язково заміщені групами, вибраними з атома галогену, гідроксилу, карбамоїлу, аміно, і арилу; нижчий алкілсульфоніл, в якому один або більше атомів водню в алкільній групі необов'язково заміщені групами, вибраними з атома галогену, гідроксилу, карбамоїлу, аміно, і арилу; гідроксил; нижчий алкокси; форміл; нижчий алкілкарбоніл; арилкарбоніл; карбоксил; нижчий алкоксикарбоніл; карбамоїл; N-нижчий алкілкарбоніл; N, N-ди-нижчий алкіламінокарбоніл; аміно; N-нижчий алкіламіно; N, N-ди-нижчий алкіламіно; форміламіно; нижчий алкілкарбоніламіно; аміносальфоніламіно; (N-нижчий алкіламіно)сульфоніламіно; (N, N-ди-нижчий алкіламіно)сульфоніламіно; арил; або моноциклічну або біциклічну гетероциклічну групу, що містить один або більше гетероатомів, вибраних з атомів азоту, кисню і сірки.

У інших варіантах здійснення даний винахід стосується способу, композиції або застосування бета-лактаму, що має структуру бета-лактаму I, в якому R^1 являє собою атом водню або метил, кожний з R^2 і R^3 , які можуть бути однаковими або різними, являє собою атом водню, атом галогену, необов'язково заміщений нижчий алкіл, нижчий циклоалкіл, нижчий алкілкарбоніл, карбамоїл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений нижчий алкілтіо, морфолініл, нижчий алкілсульфоніл, або форміл, п являє собою ціле число від 0 до 2, а Ну являє собою групу, вибрану з необов'язково заміщеного піридинілу, необов'язково заміщеного піридиній-ілу, необов'язково заміщеного тетрагідропіридинілу, необов'язково заміщеного тіазолілу, необов'язково заміщеного піримідинілу, необов'язково заміщеного тієнілу, необов'язково заміщеного хінолінілу, необов'язково заміщеного хіноліній-ілу, необов'язково заміщеного ізохінолінілу, необов'язково заміщеного дигідроізохінолінілу, необов'язково заміщеного піперидинілу, необов'язково заміщеного піперидиній-ілу, необов'язково заміщеного індолілу, необов'язково заміщеного тіоморфолінілу, необов'язково заміщеного імідазолілу і необов'язково заміщеного піролідінілу.

У інших варіантах здійснення даний винахід стосується способу, композиції або застосування бета-лактаму, що має структуру бета-лактаму I, в якому R^1 являє собою атом водню або метил, кожний з R^2 і R^3 , які можуть бути однаковими або різними, являє собою атом водню, атом галогену, необов'язково заміщений нижчий алкіл, необов'язково заміщений нижчий алкілкарбоніл, карбамоїл, арил або необов'язково заміщений нижчий алкілтіо, п являє собою ціле число від 0 до 4, а Ну являє собою групу, вибрану з необов'язково заміщеного піридинілу, необов'язково заміщеного піридиній-ілу, необов'язково заміщеного тетрагідропіридинілу, необов'язково заміщеного тіазолілу, необов'язково заміщеного піримідинілу, необов'язково заміщеного тієнілу, необов'язково заміщеного хінолінілу, необов'язково заміщеного хіноліній-ілу і необов'язково заміщеного піролідінілу.

У інших варіантах здійснення даний винахід стосується бета-лактамних сполук способів, композицій або застосувань даного винаходу, які включають в себе сполуки, які відповідають наступній структурі (бета-лактаму II)

Бета-лактаму II



в якій R^1 являє собою атом водню або метил, кожний з R^2 і R^3 , які можуть бути однаковими або різними, являє собою атом водню; атом галогену; нижчий алкіл, необов'язково заміщений атомом галогену, ціано, гідроксиллом, карбамоїлом, аміно, форміламіно, нижчим алкілкарбоніламіно, аміносультоніламіно, нижчим алкілтію, нижчим алкокси, нижчим циклоалкілом, N, N-ди-нижчим алкіламіно або N-карбамоїл нижчий алкіл-N, N-ди-нижчим алкіламонію; нижчий циклоалкіл; нижчий алкілкарбоніл, в якому алкільний фрагмент нижчого алкілкарбонілу необов'язково заміщений атомом галогену, ціано, гідроксиллом, карбамоїлом, аміно, форміламіно, нижчим алкілкарбоніламіно, аміносультоніламіно, нижчим алкілтію, нижчим алкокси, нижчим циклоалкілом, N, N-ди-нижчим алкіламіно або N-карбамоїл нижчий алкіл-N, N-ди-нижчим алкіламонію; карбамоїл; арил, необов'язково заміщений аміно, який необов'язково заміщений однією або двома нижчими алкільними групами; нижчий алкілтію, в якому алкільний фрагмент нижчого алкілтію необов'язково заміщений аміно, гідроксиллом, азидом, атомом галогену, ціано, карбамоїлом, форміламіно, нижчим алкілкарбоніламіно, аміносультоніламіно, або нижчим алкілтію; морфолініл; нижчий алкілсультоніл; або форміл; n являє собою ціле число від 0 до 4, а Hu являє собою чотири-семичленну моноциклічну, або дев'яти- або десятичленну біциклічну насичену або ненасичену гетероциклічну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів, вибраних з атомів азоту, кисню і сірки, при цьому дана насичена або ненасичена гетероциклічна група, представлена Hu, необов'язково заміщена атомом галогену; ціано; нижчим алкілом, в якому один або більше атомів водню в нижчій алкільній групі необов'язково заміщені групами, вибраними з атома галогену; гідроксиллом; карбамоїлом; карбоксилметилзаміщеним карбамоїлом; аміно; N, N-ди-нижчим алкіламіно; арилом; необов'язково заміщеним аміно; моноциклічною або біциклічною гетероциклічною групою, що містить один або більше гетероатомів, вибраних з атомів азоту, кисню і сірки, необов'язково заміщеної аміносультонілом або карбоксиллом; карбоксиллом; іміно; нижчим алкоксикарбонілом; нижчим алкілкарбонілом; аміносультоніламіно; аміно нижчим алкілтію; нижчим алкілсультонілом; (N, N-ди нижчий алкіламіно)сультоніламіно; N'-(N, N-ди нижчий алкіламіно)сультоніл-N'-нижчим алкіламіно; галогензаміщеним нижчим алкілкарбонілом; N-аміносультонілпіперидинілом; і ціано; нижчим алкілтію, в якому один або більше атомів водню в алкільній групі необов'язково заміщений групою, вибраною з атома галогену, гідроксиллу, карбамоїлу, аміно і арилу; нижчим алкілсультонілом, в якому один або більше атомів водню в алкільній групі необов'язково заміщений групою, вибраною з атома галогену, гідроксиллу, карбамоїлу, аміно, 1-іміноетиламіно і арилу; гідроксиллом; нижчим алкокси; гідроксіамінофенілзаміщеним нижчим алкокси; галогензаміщеним нижчим алкокси; амінофенілзаміщеним нижчим алкокси; формілом; нижчим алкілкарбонілом; арилкарбонілом; карбоксиллом; нижчим алкоксикарбонілом; карбамоїлом; N-нижчим алкілкарбамоїлом; N, N-ди-нижчим алкіламінокарбонілом; аміно; N-нижчим алкіламіно; N, N-ди-нижчим алкіламіно; форміламіно; нижчим алкілкарбоніламіно; аміносультоніламіно; (N-нижчий алкіламіно)сультоніламіно-; (N, N-ди-нижчий алкіламіно)сультоніламіно; арилом; або моноциклічною або біциклічною гетероциклічною групою, що містить один або більше гетероатомів, вибраних з атомів азоту, кисню і сірки, необов'язково заміщеної аміносультонілом або карбоксиллом, або його фармацевтично прийнятна сіль, складний ефір або проліки.

У інших варіантах здійснення даний винахід стосується способу, композиції або застосування бета-лактаму структури бета-лактаму II, в якій R^1 являє собою атом водню або метил, кожний з R^2 і R^3 , які можуть бути однаковими або різними, являє собою атом водню, атом галогену, нижчого алкіл, необов'язково заміщений атомом галогену, ціано, гідроксиллом, карбамоїлом, аміно, форміламіно, нижчим алкілкарбоніламіно, аміносультоніламіно або нижчим алкілтію; нижчий алкілкарбоніл, в якому алкільний фрагмент нижчого алкілкарбонілу необов'язково заміщений атомом галогену, ціано, гідроксиллом, карбамоїлом, аміно,

форміламіно, нижчим алкілкарбоніламіно, аміносультоніламіно або нижчим алкілтіо; карбамоїл; арил; або нижчий алкілтіо, в якому алкільний фрагмент нижчого алкілтіо необов'язково заміщений атомом галогену, ціано, гідроксилем, карбамоїлом, аміно, форміламіно, нижчим алкілкарбоніламіно, аміносультоніламіно або нижчим алкілтіо; n являє собою ціле число від 0 до 4, а H_u являє собою чотири-семичленну моноциклічну, або дев'яти- або десятичленну біциклічну насичену або ненасичену гетероциклічну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів, вибраних з атомів азоту, кисню і сірки, при цьому дана насичена або ненасичена гетероциклічна група, представлена H_u , необов'язково заміщена атомом галогену, ціано; нижчим алкілом, в якому один або більше атомів водню в нижчій алкілній групі необов'язково заміщені групами, вибраними з атома галогену, гідроксилу, карбамоїлу, аміно, арилу, і моноциклічною або біциклічною гетероциклічною групою, що містить один або більше гетероатомів, вибраних з атомів азоту, кисню і сірки; нижчим алкілтіо, в якому один або більше атомів водню в алкілній групі необов'язково заміщені групами, вибраними з атома галогену, гідроксилу, карбамоїлу, аміно і арилу; нижчим алкілсультонілом, в якому один або більше атомів водню в алкілній групі необов'язково заміщені групами, вибраними з атома галогену, гідроксилу, карбамоїлу, аміно і арилу; гідроксилем; нижчим алкокси; формілом; нижчим алкілкарбонілом; арилкарбонілом; карбоксилем; нижчим алкоксикарбонілом; карбамоїлом; N-нижчим алкілкарбамоїлом; N, N-ди-нижчим алкіламінокарбонілом; аміно; N-нижчим алкіламіно; N, N-ди-нижчим алкіламіно; форміламіно; нижчим алкілкарбоніламіно; аміносультоніламіно; (N-нижчий алкіламіно)сультоніламіно; (N, N-ди-нижчий алкіламіно)сультоніламіно; арилом; або моноциклічною або біциклічною гетероциклічний групою, що містить один або більше гетероатомів, вибраних з атомів азоту, кисню і сірки.

У інших варіантах здійснення даний винахід стосується способу, композиції або застосування бета-лактаму структури бета-лактаму I або бета-лактаму II, в яких замісник в нижчій алкілній і нижчій алкілкарбонільній групах, необов'язково представлених R^2 і R^3 , являє собою гідроксил, нижчий алкокси, N, N-ди-нижчий алкіламіно або N-карбамоїл нижчий алкіл-N, N-ди-нижчий алкіламоніо, замісник в арильній групі, необов'язково представлений R^2 і R^3 , являє собою N, N-ди-нижчий алкіламіно, замісник в нижчій алкілтіогрупі, необов'язково представлений R^2 і R^3 , являє собою аміно, гідроксил або азид, а замісник в насиченому або ненасиченому гетероциклічному кільці, представленому H_u , являє собою нижчий алкіл, необов'язково заміщений карбоксиметилзаміщеним карбамоїлом, карбамоїлом, фенілом, амінофенілом, N, N-ди-нижчим алкіламіно, аміно, гідроксилем, морфолінілом, піролідінілом, карбоксилем, іміно, аміно нижчим алкілтіо, нижчим алкоксикарбонілом, нижчим алкілкарбонілом, аміносультоніламіно, піперидінілом, нижчим алкілсультонілом, (N, N-ди-нижчий алкіламіно)сультоніламіно, N'-(N, N-ди-нижчим алкіламіно)сультоніл-N'-нижчим алкіламіно, галогензаміщеним нижчим алкілкарбонілом, N-аміносультонілпіперидінілом або ціано; карбамоїл; піридиніл; N-аміносультонілпіролідініл; 2-карбоксипіролідініл; феніл, гідроксил; нижчий алкокси; гідроксіамінофенілзаміщений нижчий алкокси; галогензаміщений нижчий алкокси; амінофенілзаміщений нижчий алкокси; аміно; карбоксил; нижчий алкілтіо, необов'язково заміщений аміно; аміно нижчий алкілтіо; аміно нижчий алкілсультоніл; або 1-іміноетиламіно нижчий алкілсультоніл.

У інших варіантах здійснення даний винахід стосується способу, композиції або застосування бета-лактаму структури бета-лактаму I або бета-лактаму II, в якій R^1 являє собою атом водню або метил, R^2 і R^3 являють собою атом водню, n дорівнює 0 (нулю), а H_u являє собою піридиній-іл, що містить карбамоїлметил в 1-положенні.

У інших варіантах здійснення даний винахід стосується способу, композиції або застосування бета-лактаму структури бета-лактаму I або бета-лактаму II, в якій n дорівнює 0 (нулю).

У інших варіантах здійснення даний винахід стосується способу, композиції або застосування бета-лактаму структури бета-лактаму I або бета-лактаму II, в якій R^1 являє собою метил, а R^2 і R^3 являють собою атом водню.

У інших варіантах здійснення даний винахід стосується способу, композиції або застосування бета-лактаму структури бета-лактаму I або бета-лактаму II, в якій R^1 являє собою метил, R^2 і R^3 являють собою атом водню, n дорівнює 0 (нулю), а H_u являє собою піридиній-іл, який необов'язково містить карбамоїл нижчий алкіл, карбоксил нижчий алкіл, або аміносультоніламіно нижчий алкіл в 1-положенні, і аміно нижчий алкілтіо в положенні, відмінному від 1-положення.

У інших варіантах здійснення даний винахід стосується способу, композиції або застосування бета-лактаму структури бета-лактаму I або бета-лактаму II, в якій R^1 являє собою

метил, R^2 і R^3 являють собою атом водню, n дорівнює 0 (нулю), а Hu являє собою піридиній-3-ілу.

У інших варіантах здійснення даний винахід стосується способу, композиції або застосування бета-лактаму структури бета-лактаму I або бета-лактаму II, в якій R^1 являє собою метил, R^2 і R^3 являють собою атом водню, n дорівнює 0 (нулю), а Hu являє собою 1-карбамоїлметилпіридиній-3-ілу.

У інших варіантах здійснення даний винахід стосується способу, композиції або застосування бета-лактаму структури бета-лактаму I або бета-лактаму II, в якій R^1 , R^2 і R^3 являють собою атом водню, n дорівнює 0 (нулю), а Hu являє собою 1-карбамоїлметилпіридиній-3-ілу.

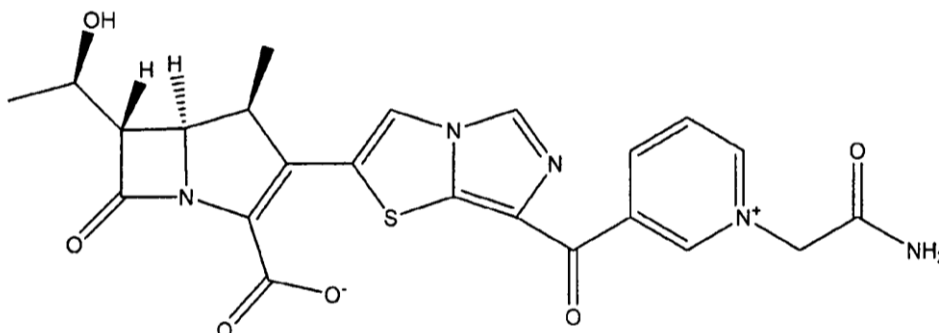
У інших варіантах здійснення даний винахід стосується способу, композиції або застосування бета-лактаму структури бета-лактаму I або бета-лактаму II, в якій R^1 являє собою метил, R^2 і R^3 являють собою атом водню, n дорівнює 0 (нулю), а Hu являє собою 1-карбамоїлметил-5-фенілпіридиній-3-ілу.

У інших варіантах здійснення даний винахід стосується способу, композиції або застосування бета-лактаму структури бета-лактаму I або бета-лактаму II, в якій R^1 являє собою метил, R^2 і R^3 являють собою атом водню, n дорівнює 0 (нулю), а Hu являє собою (2S)-піролідін-2-іл.

У інших варіантах здійснення даний винахід стосується способу, композиції або застосування бета-лактаму структури бета-лактаму I або бета-лактаму II, в якій R^1 являє собою метил, R^2 і R^3 являють собою атом водню, n дорівнює 0 (нулю), а Hu являє собою 1-карбоксиметилпіридиній-3-ілу.

У інших варіантах здійснення даний винахід стосується способу, композиції або застосування бета-лактаму структури бета-лактаму I або бета-лактаму II, в якій R^1 являє собою метил, R^2 і R^3 являють собою атом водню, n дорівнює 0 (нулю), а Hu являє собою 1-(2-аміносульфоніламіноетил)піридиній-3-іл.

У інших варіантах здійснення даний винахід стосується способу, композиції або застосування, в яких вказаний бета-лактаму або карбапенем відповідає наступній структурі:



або його фармацевтично прийнятної солі, складного ефіру або проліків. Даний згаданий вище бета-лактаму або карбапенем відомий також під публічно розкритими кодовими назвами ME1036 і CP5609.

Амінометилциклінові сполуки

У способах, композиціях і застосуваннях даного винаходу можна використовувати амінометилциклінові сполуки, такі як 7-метиламіно-9-(2,2-диметилпропіл)амінометилциклін і їх фармацевтично прийнятні солі, складні ефіри і проліки. Дана сполука, 7-метиламіно-9-(2,2-диметилпропіл)амінометилциклін, відома також під публічно розкритими кодовими назвами РТК 0796 і ВАУ 73-6944. Див. патент США № 6846939 В2, отриманий Nelson et al., виданий 25 січня 2005 року, патентну заявку США № US 2005/0070510 А1, Draper et al., опубліковану 31 березня 2005 року, патентну заявку США № US 2005/0026876 А1, Nelson et al., опубліковану 3 лютого 2005 року, патентну заявку США № US 2005/0026875 А1, Nelson et al., опубліковану 3 лютого 2005 року, патентну заявку США № US 2004/00242548 А1, Draper et al., опубліковану 2 грудня 2004 року, патентну заявку США № US 2004/0214801 А1, Nelson et al., опубліковану 28 жовтня 2004 року, патентну заявку США № US 2004/0214800 А1, Levy et al., опубліковану 28 жовтня 2004 року, патентну заявку США № US 2004/0092490 А1, Draper et al., опубліковану 13 травня 2004 року, патентну заявку США № US 2004/0063674 А1, Levy et al., опубліковану 1 квітня 2004 року, патентну заявку США № US 2003/0166585 А1, Draper et al., опубліковану 4 вересня 2003 року, патентну заявку США № US 2003/0125348 А1, Nelson et al., опубліковану 3 липня 2003 року, заявку РСТ № WO 2005/009944, Paratek Pharmaceuticals, Inc., опубліковану 3 лютого 2005 року, заявку РСТ № WO 2004/091513, Paratek Pharmaceuticals, Inc., опубліковану 28 жовтня

2004 року, заявку PCT № WO 2004/064728, Paratek Pharmaceuticals, Inc., опубліковану 5 серпня 2004 року, заявку PCT № WO 2004/038001, Paratek Pharmaceuticals, Inc., опубліковану 6 травня 2004 року, заявку PCT № WO 2004/038000, Paratek Pharmaceuticals, Inc., опубліковану 6 травня 2004 року, заявку PCT № WO 03/075857, Paratek Pharmaceuticals, Inc., опубліковану 18 вересня 2003 року, заявку PCT № WO 03/005971, Paratek Pharmaceuticals, Inc., опубліковану 23 січня 2003 року, заявку PCT № WO 02/072031, Paratek Pharmaceuticals, Inc., опубліковану 19 вересня 2002 року, і PCT заявku № WO 02/04406, довіреними особами Tufts College і Paratek Pharmaceuticals, опубліковану 17 січня 2002 року.

Далбаванцин

У способах, композиціях і застосуваннях даного винаходу можна використовувати далбаванцин і його фармацевтично прийнятні солі, складні ефіри і проліки. Далбаванцин, який являє собою напівсинтетичний глікопептид, відомий також під публічно розкритими кодовими назвами VER-001 і B1397. ДИВ. G. Candiani et al., "In-Vitro and In-Vivo Antibacterial Activity of B1397, a New Semi-Synthetic Glycopeptide Antibiotic", J. Antimicrob. Chemotherapy, 44, pp. 179-192 (1999); патентну заявku США № US 2005/0090433 A1, Colombo et al., опубліковану 28 квітня 2005 року, патентну заявku США № US 2005/0004050 A1, Stogniew et al., опубліковану 6 січня 2005 року, патентну заявku США № US 2004/0224908 A1, Cavaleri et al., опубліковану 11 листопада 2004 року, патентну заявku США № US 2004/0220122 A1, Cavaleri et al., опубліковану 4 листопада 2004 року, патентну заявku США № US 2004/0198715 A1, Cavaleri et al., опубліковану 7 листопада 2004 року.

Даптоміцин

У способах, композиціях і застосуваннях даного винаходу можна використовувати даптоміцин і його фармацевтично прийнятні солі, складні ефіри і проліки. Даптоміцин продають під торговою маркою або патентованою назвою Cubicin. Див. патент США № 6852689 B2, отриманий Oleson, Jr. et al., виданий 8 лютого 2005 року, патент США № 6468967 B1, отриманий Oleson, Jr. et al., виданий 22 жовтня 2002 року, і патент США № 5912226, отриманий Baker et al., виданий 15 червня 1999 року, і заявku PCT № WO 00/18419, Cubist Pharmaceuticals, Inc., опубліковану 6 квітня 2000 року.

Орітаванцин

У способах, композиціях і застосуваннях даного винаходу можна використовувати орітаванцин і його фармацевтично прийнятні солі, складні ефіри і проліки. Орітаванцин, що являє собою глікопептид, відомий також під публічно розкритими кодовою назвою LY333328. Див. R.C. Mercier et al., "Pharmacodynamic Evaluation of a New Glycopeptide, LY333328, and In Vitro Activity against Staphylococcus aureus and Enterococcus faecium", Antimicrobial Agents and Chemotherapy, vol. 41, no. 6, pp. 1307-1312 (June 1997); патент США № 5998581, отриманий Berglund et al., виданий 7 грудня 1999 року, і його список помічених друкарських помилок від 14 листопада 2000 року, патент США № 5994297, отриманий Nicas et al., виданий 30 листопада 1999 року, патент США № 5977062, отриманий Cooper et al., виданий 2 листопада 1999 року, патент США № 5952466, отриманий Berglund et al., виданий 14 вересня 1999 року, патент США № 5939382, отриманий Berglund et al., виданий 17 серпня 1999 року, патент США № 5843889, отриманий Cooper et al., виданий 1 грудня 1998 року, і його список помічених друкарських помилок від 28 березня 2000 року, патент США № 5840684, отриманий Cooper et al., виданий 24 листопада 1998 року, PCT заявku № WO 00/66144, Eli Lilly and Company, опубліковану 9 листопада 2000 року, PCT заявku № WO 99/10006, Eli Lilly and Company, опубліковану 4 березня 1999 року, PCT заявku № WO 98/22121, Eli Lilly and Company, опубліковану 28 травня 1998 року, PCT заявku № WO 98/21952, Eli Lilly and Company, опубліковану 28 травня 1998 року, і PCT заявku № WO 96/30401, Eli Lilly and Company, опубліковану 3 жовтня 1996 року.

Телеванцин

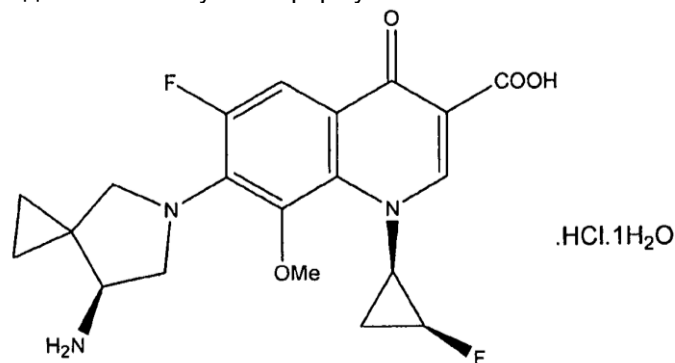
У способах, композиціях і застосуваннях даного винаходу можна використовувати телеванцин і його фармацевтично прийнятні солі, складні ефіри і проліки. Телеванцин, який являє собою пептидоглікан, можна отримати послідовним відновним амінуванням ванкоміцину, і взаємодією з амінометилфосфоновою кислотою. Телеванцин можна також отримати відновним алкілуванням ванкоміцину N-децил-N-флуоренілметилоксикарбоніл-2-аміноацетальдегіду за допомогою ціанобогідриду і трифтороцтової кислоти, і модифікацією положення резорцину шляхом амінометилування по Манніху. Крім того, телеванцин можна також отримати з ванкоміцину або його аналогів шляхом послідовної реакції із захищеним аміноальдегідом, аміном, а потім аміноалкілфосфоновою кислотою в присутності формальдегіду. Див. патент США № 6887976 B2, отриманий Leadbetter et al., виданий 3 травня 2005 року, патент США № 6878686 B2, отриманий Marquess et al., виданий 12 квітня 2005 року, патент США № 6872804 B2, отриманий Mu, виданий 29 березня 2005 року, патент США № 6872701 B2, отриманий

Leadbetter et al., виданий 29 березня 2005 року, патент США № 6858584 B2, отриманий Judice et al., виданий 22 лютого 2005 року, патент США № 6831150 B2, отриманий Linsell et al., виданий 14 грудня 2004 року, патент США № 6828299 B2, отриманий Yang et al., виданий 7 грудня 2004 року, патент США № 6770621 B2, отриманий Linsell et al., виданий 3 серпня 2004 року, патент США № 6635618 B2, отриманий Leadbetter et al., виданий 21 жовтня 2003 року, патент США № 6620781 B2, отриманий Linsell et al., виданий 16 вересня 2003 року, патент США № 6518242 B1, отриманий Chen et al., виданий 11 лютого 2003 року, і патент США № 6455669 B1, отриманий Judice et al., виданий 24 вересня 2002 року, і РСТ заявку WO 03/029270, Theravance, Inc., опубліковану 10 квітня 2003 року.

DK-507k

У способах, композиціях і застосуваннях даного винаходу можна використовувати DK-507k і його фармацевтично прийнятні солі, складні ефіри і проліки. DK-507k можна описати як фторхінолон. DK-507k також відомий під хімічною назвою моногідрат моногідрохлориду (-)-7-[[7S)-7-аміно-5-азаспиро[2.4]гептан-5-іл]-6-фтор-1-[(1R, 2S)-2-фтор-1-циклопропіл]-1,4-дигідро-8-метокси-4-оксо-3-хінолінкарбонової кислоти. Див. Otani et al., In Vitro and In Vivo Antimicrobial Activities of DK-507k, a Novel Fluoroquinolone, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Vol. 47, no. 12, pages 3750-3759 (2003); японський патент № JP 2004244380 A2, отриманий Daiichi Seiyaku Co., Ltd., Японія, 2 вересня 2004 року, РСТ заявку № WO 2004/058261, Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd., Японія, опубліковану 15 липня 2004 року, патентну заявку РСТ № WO 2003/076248, Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd., Японія, опубліковану 18 вересня 2003 року, японський патент № JR 2003096075 A2, отриманий Daiichi Seiyaku Co., Ltd., Японія, 3 квітня 2003 року, японський патент № JR 2002255962 A2, отриманий Daiichi Seiyaku Co., Ltd., Японія, 11 вересня 2002 року, японський патент № JR 2002201191 A2, отриманий Daiichi Seiyaku Co., Ltd., Японія, 16 липня 2002 року, РСТ заявку № WO 2001/072738, Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd., Японія, опубліковану 4 жовтня 2001 року, патент США № 6900225 B2, отриманий Takemura et al., виданий 31 травня 2005 року, патентну заявку США № 2004/142957 A1, Takemura et al., опубліковану 22 липня 2004 року, патентну заявку США № 2003/187008 A1, Takemura et al., опубліковану 2 жовтня 2003 року, РСТ заявку № WO 2001/058876, Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd., Японія, опубліковану 16 серпня 2001 року, і патентну заявку США № 2003/119848 A1, Takemura et al., опубліковану 26 червня 2003 року.

DK-507k можна представити наступною формулою:



Дану сполуку можна також отримати у вигляді кристалів, що виявляють характеристичні піки в області кутів дифракції (2θ), що становлять 6,9, 10,5, 14,4, 23,1, 26,9 і 27,9($^\circ$), при дослідженні методом порошкової рентгенівської дифракції.

У даному винаході можна отримати і застосувати безводну вільну кислоту згаданої вище сполуки, а також інші солі, складні ефіри, і проліки, і також гідрати даних сполук. Крім того в даному винаході можна отримати і застосовувати інші кристалічні форми згаданих вище сполук.

Доза фармацевтично активної речовини і спосіб введення фармацевтичної композиції буде залежати від передбачуваного пацієнта або суб'єкта і мікроорганізмів-мішеней, наприклад, бактеріального організму-мішені.

Як додатково описано далі, часто переважно подрібнити фармацевтично активну речовину до малого і однакового розміру частинок, звичайно в мікронному діапазоні, тобто, мікронізація. Подрібнення можна здійснити за допомогою стандартних методик, відомих фахівцям в даній галузі. Застосовні межі розмірів частинок фармацевтично активної речовини звичайно складають від близько 0,25 мікрон до близько 100 мікрон, переважно від близько 0,5 мікрон до близько 50 мікрон, і ще більш переважно, від близько 1 мікрона до близько 10 мікрон.

4. Способи отримання фармацевтичних носіїв і композицій фармацевтичних речовин

Застосовні носії і композиції для перорального введення можна отримати будь-яким зі способів, добре відомих в галузі фармацевтики, які описані, наприклад, у Eds. R.C. Rowe, et al., Handbook of Pharmaceutical Excipients, Fifth Edition, Pharmaceutical Press (2006); Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed. (Mack Publishing Company, 1990); Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins, 2000, and L. Lachman, H.A. Lieberman, J.L. Kanig (1986). The Theory and Practice of Industrial Pharmacy (3rd Ed.). Lea & Febiger, Philadelphia, які включені в даний опис посиланням у всій повноті.

Препарати даного винаходу, прийнятні для перорального введення, можуть знаходитися в формі дискретних одиниць, таких як таблетки, капсули (наприклад, м'які і тверді і желатинові капсули, і тверді крохмальні капсули), порошків для приготування розчину, пастилок, таблеток для розсмоктування і інших форм, кожна з яких містить попередньо визначену кількість лікарської речовини.

Пероральні композиції можна скласти у вигляді разової лікарської форми для простоти введення і рівномірності дозування. Разова лікарська форма стосується фізично дискретних одиниць, відповідних як однократні дози для суб'єкта, що підлягає лікуванню, при цьому кожна одиниця містить визначену попередньо кількість лікарської речовини, розраховану для надання необхідного терапевтичного впливу, в поєднанні з необхідним фармацевтичним носієм. Специфікація разових лікарських форм даного винаходу визначається і безпосередньо залежить від індивідуальних характеристик активної сполуки і терапевтичного впливу, якого треба досягнути, і обмежень, властивих галузі складання лікарського препарату з подібного активної сполуки для лікування індивідуумів.

Таблетки

Таблетки в даному винаході виготовляють з використанням будь-якої методики стандартного змішування і виробництва. Таблетки можна отримувати або способом вологого гранулювання, або безпосереднім сухим пресуванням. Як правило, таблетки містять внутрішньогранулярний компонент, що включає в себе фармацевтично активну речовину, де дані гранули потім з'єднують з додатковими ексципієнтами, тобто, позагранулярними компонентами, отримуючи готові таблетки. На дані таблетки надалі можна нанести покриття.

М'які желатинові капсули

Фармацевтичні композиції даного винаходу можна також інкапсулювати в м'яку желатинову оболонку. Необов'язково, дана м'яка желатинова оболонка, по суті, є прозорою, щоб підвищити естетичну якість капсули. М'які желатинові оболонки містять наступні необхідні, а також необов'язкові, компоненти.

Желатин являє собою необхідний компонент м'яких желатинових оболонок даного винаходу. Вихідну желатинову речовину, яку використовують при виробництві м'яких капсул, отримують частковим гідролізом колагенової речовини, такої як шкіра, білі сполучні тканини або кістки тварин. Желатинову речовину можна класифікувати як желатин типу А, який виходить внаслідок кислотної обробки свинячої шкіри, і має ізоелектричну точку в інтервалі від рН 7 до рН 9, і желатин типу В, який виходить внаслідок лужної обробки кісток і шкіри тварин (свиней), і має ізоелектричну точку в інтервалі від рН 4,7 до рН 5,2. Для отримання желатину із заданою в'язкістю і характеристиками міцності по Блуму для виробництва капсул, можна використовувати суміші желатину типу А і типу В. Желатин, прийнятний для виробництва капсул, комерційно доступний від Sigma Chemical Company, St. Louis, Mo. Відносно загального опису капсул з желатину і на основі желатину, див. Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1980), page 1245 and pages 1576-1582; і патент США № 4935243, отриманий Borkan et al., виданий 19 червня 1990 року; при цьому два дані посилання включені в даний опис посиланням у всій своїй повноті.

М'яка желатинова оболонка капсул згідно з даним винаходом, отримана спочатку, містить від близько 20 % до близько 60 % желатину, більш переважно, від близько 25 % до близько 50 % желатину, і найбільш переважно, від близько 40 % до близько 50 % желатину. Желатин може стосуватися типу А, типу В, або їх суміші при величинах міцності по Блуму, що змінюються в інтервалі від близько 60 до близько 300.

Наступним необхідним компонентом м'яких желатинових оболонок даного винаходу є пластифікатор. Для отримання м'якої желатинової оболонки вводять один або більше пластифікаторів. Отриманий в результаті м'який желатин має необхідні характеристики пластичності для застосування як інкапсулюючого агента. Застосовні пластифікатори даного винаходу включають в себе гліцерин, сорбітан, сорбіт або аналогічні низькомолекулярні поліоли і їх суміші.

Оболонка згідно з даним винаходом, отримана спочатку, містить від близько 10 % до близько 35 % пластифікатору, більш переважно, від близько 10 % до близько 25 %

пластифікатору, і найбільш переважно, від близько 10 % до близько 20 % пластифікатору. Переважним пластифікатором, застосовним в даному винаході, є гліцерин.

М'які желатинові капсули згідно з даним винаходом також містять воду як необхідний компонент. Без обмеження теорією, передбачається, що вода сприяє швидкому розчиненню або розриву м'якої желатинової оболонки при контакті з шлунково-кишковими рідинами, що знаходяться в організмі.

Оболонка згідно з даним винаходом, отримана спочатку, містить від близько 15 % до близько 50 % води, більш переважно, від близько 25 % до близько 40 % води, і найбільш переважно, від близько 30 % до близько 40 % води.

Інші необов'язкові компоненти, які можна включати в м'які желатинові оболонки, включають в себе барвники, смакові добавки, консерванти, антиоксиданти, есенції і інші естетично приємні компоненти.

Солюбілізовані фармацевтичні композиції даного винаходу можна інкапсулювати всередину будь-якої стандартної м'якої желатинової оболонки, яка здатна значною мірою вміщувати в себе дану композицію протягом прийнятного проміжку часу. М'які желатинові оболонки згідно з даним винаходом можна виготовити, з'єднуючи відповідні кількості желатину, води, пластифікатору і будь-які необов'язкові компоненти у відповідній посудині, і струшуючи і/або перемішуючи при нагріванні приблизно до 65°C до отримання однорідного розчину. Після цього даний препарат м'якої желатинової оболонки можна використовувати для інкапсулювання необхідної кількості солюбілізованої наповнюючої композиції за допомогою стандартної методології інкапсулювання, отримуючи суцільні, герметично закриті, м'які желатинові капсули. Даним желатиновим капсулам додають бажаної форми і розміру для того, щоб їх можна було легко проковтнути. М'які желатинові капсули згідно з даним винаходом мають відповідний розмір для легкого проковтування, і звичайно містять від близько 100 мг до близько 2000 мг композиції фармацевтично активної речовини. М'які желатинові капсули і способи інкапсулювання описані у P.K. Wilkinson et al.,

"Softgels: Manufacturing

Considerations", *Drugs and the Pharmaceutical Sciences*, 41 (Specialized Drug Delivery Systems), P. Tyle, Ed. (Marcel Dekker, Inc., New York, 1990) pp. 409-449; F. S. Hom et al., "Capsules, Soft" *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, vol. 2, J. Swarbrick and J. C. Boylan, eds. (Marcel Dekker, Inc., New York, 1990) pp. 269-284; M. S. Patel et al., "Advances in Softgel Formulation Technology", *Manufacturing Chemist*, vol. 60, no. 7, pp. 26-28 (July 1989); M. S. Patel et al., "Softgel Technology", *Manufacturing Chemist*, vol. 60, no. 8, pp. 47-49 (August 1989); R. F. Jimerson, "Softgel (Soft Gelatin Capsule) Update", *Drug Development and Industrial Pharmacy* (Interphex '86 Conference), vol. 12, no. 8 & 9, pp. 1133-1144 (1986); and W. R. Ebert, "Soft Elastic Gelatin Capsules: A Unique Dosage Form", *Pharmaceutical Technology*, vol. 1, no. 5, pp. 44-50 (1977);

дані посилання включені в даний опис посиланням у всій її повноті. Отримана м'яка желатинова капсула розчинна у воді і в шлунково-кишкових рідинах. При проковтуванні даної капсули желатинова оболонка швидко розчиняється або руйнується в шлунково-кишковому тракті, вводячи, таким чином, фармацевтично активну речовину в фізіологічну систему.

Тверді капсули

У ще одному варіанті здійснення разова лікарська форма являє собою тверду капсулу (тобто, тверду крохмальну або желатинову капсулу), наприклад, крохмальну капсулу, таку як Capill від Capsugel (Greenwood, S.C.). Дану капсулу можна заповнити фармацевтичними композиціями даного винаходу.

5. Способи лікування, попередження або зниження ризику мікробних інфекцій

У даному винаході також наданий спосіб лікування, попередження або зниження ризику мікробної інфекції у пацієнта або суб'єкта. Дані способи включають в себе введення фармацевтично або профілактично ефективної кількості фармацевтично активних інгредієнтів даного винаходу як фармацевтичної композиції або препарату з носіїв згідно з даним винаходом пацієнту або суб'єкту у відповідній дозі.

Фахівець в даній галузі може вибрати відповідне дозування фармацевтично активного інгредієнта. При здійсненні способів даного винаходу на практиці, бажано, щоб концентрація даної сполуки в крові і/або тканинах пацієнта або суб'єкта знаходилася на відповідному рівні протягом достатнього інтервалу часу. Як згадувалося вище, для надання терапевтичної

ефективності, звичайно бажано, щоб протимікробний агент вводився пацієнту для досягнення системних концентрацій в кровотоці або органах-мішенях, що перевищують мінімальну інгібуючу концентрацію (тобто, MIC), і протягом достатнього часу проти конкретного мікробного організму або організмів, що є мішенями.

Фармацевтичні композиції даного винаходу застосовні для лікування, попередження або зниження ризику порушення, такого як мікробна інфекція, у пацієнта або суб'єкта, наприклад, людини, ссавця, що не є людиною, або іншої тварини. Це включає в себе стадію або стадії введення фармацевтично ефективної або профілактично ефективної кількості композиції даного винаходу. Мікробні інфекції або впливи включають в себе, крім іншого, мікробні інфекції або впливи, вибрані з групи, що включає в себе шкірну інфекцію, пневмонію (як внутрішньолікарняну, так і позалікарняну пневмонію), поствірусну пневмонію, абдомінальну інфекцію, інфекцію сечових шляхів, бактеріємію, септицемію, ендокардит, інфекцію вентрикулоатріального шунта, інфекцію, зумовлену катетеризацією судин, менінгіт, профілактику хірургічної інфекції, перитонеальну інфекцію, кісткову інфекцію, суглобову інфекцію, інфекцію, викликану метицилін-резистентними золотистими стафілококами, інфекцію, викликану ванкомицин-резистентними ентерококами, інфекцію, викликану лінезолід-резистентними організмами, і туберкульоз.

У зв'язку зі способами даного винаходу можна розглядати фармакогеноміку (тобто, дослідження взаємозв'язку між генотипом індивідуума і дослідження реакції індивідуума на чужорідну сполуку або лікарський засіб). Відмінності в метаболізмі терапевтичних засобів може привести до серйозної токсичності або терапевтичної невдачі при зміні взаємозв'язку між дозою і концентрацією фармакологічно активного препарату в крові. Таким чином, терапевт або лікар-клініцист може розглянути застосування знань, отриманих при відповідних дослідженнях фармакогеноміки, для визначення того, чи вводити лікарський препарат, а також вибір дозування і/або терапевтичного режиму лікування даним лікарським препаратом.

Як правило, ефективна кількість дози фармацевтично активного інгредієнта буде знаходитися в інтервалі від близько 0,1 до близько 100 мг/кг маси тіла, більш переважно, від близько 1,0 до близько 50 мг/кг маси тіла. Крім того, кількість, що вводиться, мабуть, буде залежати від таких змінних параметрів, як захворювання або стан, який мають намір лікувати, попереджати або знижувати ризик, загального стану здоров'я, відносної біологічної ефективності вихідної сполуки, отриманої з гідросульфатної солі, препарату, наявності і типів ексципієнтів в даному препараті, і способу введення. Крім того, зрозуміло, що первинну дозу, що вводиться, можна збільшити зверху згаданої вище верхньої межі, щоб швидко досягнути необхідної концентрації в крові або концентрації в тканинах, або первинна доза може бути менше оптимальною.

6. Приклади

Композиції таблеток отримують з використанням стандартних методів змішування. Можна використовувати способи як вологого, так і сухого гранулювання. Застосовні в даному винаході таблетки можуть містити як внутрішньогранулярні, так і позагранулярні компоненти, а деякі з тих же компонентів можна використовувати і у внутрішньогранулярній, і у позагранулярній частинах таблетки. Таблетки можуть бути додатково покриті воском, желатином, шелаком і іншими відповідними речовинами, і можуть мати відбиток або бути полірованими. Всі компоненти в наступних таблетках приведені на масовій основі мг, якщо не указано інакше.

Таблиця 1

Приклади таблеток 1-5

	Таблетка 1	Таблетка 2	Таблетка 3	Таблетка 4	Таблетка 5
Активний лікарський засіб ¹	541,6	541,6	541,6	541,6	541,6
Емульгатор	70,00 ²	70,00 ³	115,00 ²	75,00 ³	85,00 ²
Гідрокси-пропілметил-целюлоза	45,00	45,00	-	45,00	-
Гліколят крохмалю натрію	45,00	45,00	45,00	45,00	45,00
Маніт	54,40	54,40	54,40	54,40	54,40
Мікрокристалічна целюлоза	32,00	32,00	32,00	32,00	32,00
Високо-дисперсний діоксид кремнію	8,00	8,00	8,00	8,00	8,00
Стеарат магнію	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00

¹ Моногідрохлоридна сіль N-[3-(2-фтор-4'-{[(3H-[1,2,3]триазол-4-ілметил)аміно]метил}дифеніл-4-іл)-2-оксооксазолідин-5-(S)-ілметил]ацетаміду

² Гелюцир 50/13

³ Гелюцир 44/14

Згадані вище таблетки застосовні для введення пацієнту або суб'єкту для лікування, попередження або зниження ризику мікробної інфекції.

Таблиця 2

Приклади таблеток 6-10

	Таблетка 6	Таблетка 7	Таблетка 8	Таблетка 9	Таблетка 10
Активний лікарський засіб ¹	541,6	541,6	541,6	541,6	541,6
Емульгатор	70,00 ²	70,00 ³	80,00 ²	65,00 ³	110,00 ³
Гідрокси-пропілметил-целюлоза	35,00	35,00	-	45,00	-
Гліколят крохмалю натрію	35,00	35,00	35,00	45,00	50,00
Маніт	54,40	54,40	54,40	54,40	54,40
Мікрокристалічна целюлоза	32,00	32,00	32,00	32,00	32,00
Високо-дисперсний діоксид кремнію	8,00	8,00	8,00	8,00	8,00
Стеарат магнію	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00

¹ Моногідрохлоридна сіль N-[3-(2-фтор-4'-{[(3H-[1,2,3]триазол-4-ілметил)аміно]метил}дифеніл-4-іл)-2-оксооксазолідин-5-(S)-ілметил]ацетаміду

² Гелюцир 50/13

³ Гелюцир 44/14

Згадані вище таблетки застосовні для введення пацієнту або суб'єкту для лікування, попередження або зниження ризику мікробної інфекції.

Таблиця 3

Приклади таблеток 11-15

	Таблетка 11	Таблетка 12	Таблетка 13	Таблетка 14	Таблетка 15
Активний лікарський засіб ¹	541,6	541,6	541,1	541,6	541,1
Емульгатор	80,00 ²	80,00 ³	120,00 ²	85,00 ³	90,00 ²
Гідрокси-пропілметил-целюлоза	40,00	40,00	-	40,00	-
Гліколят крохмалю натрію	40,00	40,00	40,00	40,00	40,00
Маніт	54,40	54,40	54,40	54,40	54,40
Мікрокристалічна целюлоза	32,00	32,00	32,00	32,00	32,00
Високо-дисперсний діоксид кремнію	8,00	8,00	8,00	8,00	8,00
Стеарат магнію	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00

¹ Моногідрохлоридна сіль N-[3-(2-фтор-4'-{[3H-[1,2,3]триазол-4-ілметил)аміно]метил}дифеніл-4-іл)-2-оксооксазолідин-5-(S)-ілметил]ацетаміду

² Гелюцир 50/13

³ Гелюцир 44/14

Згадані вище таблетки застосовні для введення пацієнту або суб'єкту для лікування, попередження або зниження ризику мікробної інфекції.

Таблиця 4

Приклади таблеток 16-20

	Таблетка 16	Таблетка 17	Таблетка 18	Таблетка 19	Таблетка 20
Активний лікарський засіб ¹	541,6	541,6	541,1	541,6	541,1
Емульгатор	60,00 ²	60,00 ³	75,00 ²	75,00 ³	120,00 ³
Гідрокси-пропілметил-целюлоза	40,00	40,00	-	40,00	-
Гліколят крохмалю натрію	40,00	40,00	40,00	40,00	40,00
Маніт	54,40	54,40	54,40	54,40	54,40
Мікрокристалічна целюлоза	32,00	32,00	32,00	32,00	32,00
Високо-дисперсний діоксид кремнію	8,00	8,00	8,00	8,00	8,00
Стеарат магнію	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00

¹ Моногідрохлоридна сіль N-[3-(2-фтор-4'-{[3H-[1,2,3]триазол-4-ілметил)аміно]метил}дифеніл-4-іл)-2-оксооксазолідин-5-(S)-ілметил]ацетаміду

² Гелюцир 50/13

³ Гелюцир 44/14

Згадані вище таблетки застосовні для введення пацієнту або суб'єкту для лікування, попередження або зниження ризику мікробної інфекції.

Капсули

Композиції капсул отримують з використанням стандартних методів змішування. Можна застосовувати способи як вологого, так і сухого гранулювання для отримання компонента гранулювання, який потім вміщують в желатинову капсулу, таку як м'яка желатинова капсула, або тверда желатинова капсула з двох частин, або крохмальна капсула. Всі компоненти приведені на масовій основі мг на капсулу.

Таблиця 5

Приклади капсул 1-5

	Капсула 1	Капсула 2	Капсула 3	Капсула 4	Капсула 5
Активний лікарський засіб ¹	324,93	324,93	324,93	324,93	324,93
Емульгатор	65,00 ²	125,00 ²	65,00 ²	65,00 ²	65,00 ²
Повідон	-	-	25,00	20,00	55,00
Гідроксипропіл-метилцелюлоза	31,00	-	-	15,00	-
Гліколят крохмалю натрію	30,00	25,00	30,00	30,00	30,00
Маніт	78,00	66,00	78,00	78,00	63,00
Мікрокристалічна целюлоза	58,57	46,57	64,57	64,57	49,57
Високодисперсний діоксид кремнію	8,00	8,00	8,00	8,00	8,00
Стеарат магнію	4,50	4,50	4,50	4,50	4,50

¹ Моногідрохлоридна сіль N-[3-(2-фтор-4'-{[(3H-[1,2,3]триазол-4-ілметил)аміно]метил}дифеніл-4-іл)-2-оксооксазолідин-5-(S)-ілметил]ацетаміду

² Гелюцир 44/14

5 Згадані вище капсули застосовні для введення пацієнту або суб'єкту для лікування, попередження або зниження ризику мікробної інфекції.

Таблиця 6

Приклади капсул 6-10

	Капсула 6	Капсула 7	Капсула 8	Капсула 9	Капсула 10
Активний лікарський засіб ¹	324,93	324,93	324,93	324,93	324,93
Емульгатор	55,00 ²	55,00 ³	115,00 ³	55,00 ³	55,00 ³
Повідон	30,00	-	-	35,00	15,00
Гідроксипропіл-метилцелюлоза	-	36,00	-	-	20,00
Гліколят крохмалю натрію	35,00	35,00	35,00	30,00	30,00
Маніт	78,00	78,00	66,00	78,00	78,00
Мікрокристалічна целюлоза	64,57	58,57	46,57	64,57	64,57
Високодисперсний діоксид кремнію	8,00	8,00	8,00	8,00	8,00
Стеарат магнію	4,50	4,50	4,50	4,50	4,50

¹ Моногідрохлоридна сіль N-[3-(2-фтор-4'-{[(3H-[1,2,3]триазол-4-ілметил)аміно]метил}дифеніл-4-іл)-2-оксооксазолідин-5-(S)-ілметил]ацетаміду

² Гелюцир 44/14

³ Гелюцир 50/13

10 Згадані вище капсули застосовні для введення пацієнту або суб'єкту для лікування, попередження або зниження ризику мікробної інфекції.

15

Таблиця 7

Приклади капсул 11-15

	Капсула 11	Капсула 12	Капсула 13	Капсула 14	Капсула 15
Активний лікарський засіб ¹	324,93	324,93	324,93	324,93	324,93
Емульгатор	60,00 ²	120,00 ²	60,00 ²	60,00 ²	60,00 ²
Повідон	-	-	30,00	15,00	60,00
Гідроксипропіл-метилцелюлоза	36,00	-	-	15,00	-
Гліколят крохмалю натрію	30,00	30,00	30,00	30,00	30,00
Маніт	78,00	66,00	78,00	78,00	63,00
Мікрокристалічна целюлоза	58,57	46,57	64,57	64,57	49,57
Високо-дисперсний діоксид кремнію	8,00	8,00	8,00	8,00	8,00
Стеарат магнію	4,50	4,50	4,50	4,50	4,50

¹ Моногідрохлоридна сіль N-[3-(2-фтор-4'-[(3Н-[1,2,3]триазол-4-ілметил)аміно]метил}дифеніл-4-іл)-2-оксооксазолідин-5-(S)-ілметил]ацетаміду

5 ² Гелюцир 44/14

Згадані вище капсули застосовні для введення пацієнту або суб'єкту для лікування, попередження або зниження ризику мікробної інфекції.

Таблиця 8

Приклади капсул 16-20

	Капсула 16	Капсула 17	Капсула 18	Капсула 19	Капсула 20
Активний лікарський засіб ¹	324,93	324,93	324,93	324,93	324,93
Емульгатор	60,00 ²	60,00 ³	120,00 ³	60,00 ³	60,00 ³
Повідон	30,00	-	-	30,00	15,00
Гідроксипропіл-метилцелюлоза	-	36,00	-	-	15,00
Гліколят крохмалю натрію	30,00	30,00	30,00	30,00	30,00
Маніт	78,00	78,00	66,00	78,00	78,00
Мікрокристалічна целюлоза	64,57	58,57	46,57	64,57	64,57
Високодисперсний діоксид кремнію	8,00	8,00	8,00	8,00	8,00
Стеарат магнію	4,50	4,50	4,50	4,50	4,50

10 ¹ Моногідрохлоридна сіль N-[3-(2-фтор-4'-[(3Н-[1,2,3]триазол-4-ілметил)аміно]метил}дифеніл-4-іл)-2-оксооксазолідин-5-(S)-ілметил]ацетаміду

² Гелюцир 44/14

³ Гелюцир 50/13

15 Згадані вище капсули застосовні для введення пацієнту або суб'єкту для лікування, попередження або зниження ризику мікробної інфекції.

М'які желатинові капсули

М'які желатинові капсули спочатку отримують з наступних інгредієнтів.

Інгредієнт	Масовий %
Желатин	47,00
Гліцерин	15,00
Вода	QS 100

Згадані вище інгредієнти з'єднують у відповідній посудині і нагрівають при перемішуванні приблизно при 65°C, до утворення однорідного розчину. За допомогою стандартного методу інкапсулювання отриманий розчин застосовують для отримання м'яких желатинових капсул, що містять приблизно 600 мг композицій капсул з 1 по 20, описаних вище. Отримані м'які желатинові капсули застосовні для перорального введення.

Тверді желатинові капсули

Тверді желатинові капсули отримують з будь-якого комерційно доступного джерела. Капсули заповнюють вручну або машиною для наповнення капсул приблизно 600 мг композицій капсул з 1 по 20, описаних вище. Отримані тверді желатинові капсули застосовні для перорального введення.

Таблиця 9

Приклад 1 композиції твердого перорального препарату

	Твердий пероральний препарат
Активний лікарський засіб ¹	162,51
Фумарова кислота	75,00
Винна кислота	75,00
Гліколят крохмалю натрію	0-25,00
Полідекстроза	25,00
Гелюцир 44/14	25-50,00
Циклодекстрін (кавітрон гідроксипропіл-β-циклодекстрин)	0-125,00
Маніт	50-100
Очищена вода ²	
Колоїдний діоксид кремнію	4,00
Стеарат магнію	3,50
Кишково-розчинне плівкове покриття	0-100

¹ Моногідрохлоридна сіль N-[3-(2-фтор-4'-[[[3Н-[1,2,3]триазол-4-ілметил)аміно]метил]дифеніл-4-іл)-2-оксооксазолідин-5-(S)-ілметил]ацетаміду. Потрібно зазначити, що 162,5 мг еквівалентне 150 мг вільної основи.

² Очищену воду використовують як гранулюючий агент і видаляють під час процесу осушування.

Описані вище інгредієнти з'єднують з використанням стандартних методів вологого гранулювання, отримуючи таблетки, на які потім необов'язково наносять кишково-розчинне покриття. Отримані композиції підходять для перорального введення.

Приклад - тест на розчинність в модельованій шлунково-кишковій системі

А. Розробити простий у використанні спосіб 2-стадійного розчинення моделювання шлунково-кишкових систем.

Ефект загального іона досліджували з використанням розчинення і мікроскопічних методів. Мікроскопічний метод проводили при суспендуванні лікарського препарату у воді, в буферних розчинах з рН 1,2, рН 4 і рН 6,5, в присутності і за відсутності хлориду натрію. Розчинення лікарського препарату і його гранулювання досліджували за допомогою трьох різних 2-стадійних методів розчинення, що включають в себе наступне: Спосіб №1: прості 2-стадійні буфери при рН 4 протягом 0-30 хвилин і при рН 6,5 протягом 30-90 хвилин. Спосіб №2: прості 2-стадійні буфери в присутності хлориду-іона на обох стадіях. Спосіб №3: простий буфер при рН 4 в присутності хлориду-іона протягом 0-30 хвилин, і буфер з солями жовчних кислот і поверхнево-активними речовинами при рН 6,5 протягом 30-90 хвилин. Дві стадії являють собою умови наповненого шлунка і кишечника, відповідно.

Дані мікроскопії вказують на те, що в присутності хлориду-іона лікарський препарат утворює агрегати. Несподівано виявилось, що альтернативна нехлоридна сіль (чиста лікарська речовина) флокулює з утворенням агрегатів більшого розміру. Таким чином, були досліджені способи розчинення, в яких розглядаються як ефект загального іона, так і шлунково-кишкові умови. Результати свідчать про те, що простий буферний розчин в присутності хлориду-іона був найбільш селективним розчинювальним середовищем. У випадку аналогічних препаратів, швидкості розчинення мали наступний порядок: 2-стадійний буферний розчин за відсутності хлориду натрію > 2-стадійний буферний розчин з солями жовчних кислот і поверхнево-

активними речовинами > простий буферний розчин з хлоридом натрію. Застосування простої буферної системи з хлоридом натрію дозволило препаратам, які проходять скринінг, досягнути максимального супернасичення при зниженому ефекті загального іона. З іншого боку, проста буферна система з хлоридом натрію не забезпечує достатньої ефективності для проведення відмінності лікарського препарату при низькому K_{sp} хлориду.

2-Стадійне розчинення з використанням простого буфера з хлоридом натрію являє собою простий у використанні сурогат стандартної 2-стадійної системи розчинення з солями жовчних кислот і поверхнево-активними речовинами. Розчинення в такому середовищі дає можливість вивчати супернасичення і ефекти загального іона для препаратів лікарських речовин з високою концентрацією гідрохлоридних солей при розчинності у воді в суб-мікрограмових кількостях.

В. Підхід препарату до досягнення супернасичення

Дослідити підхід препарату для подолання слабкої розчинності у воді, ефекту загального іона, і отримання супернасичення для лікарського препарату з суб-мікрограмовою розчинністю.

Лікарську речовину гранулювали з різними сумішами ексципієнтів. Лікарські речовини і грануляти досліджували з використанням способів 2-стадійного розчинення при pH 4 протягом від 0 до 30 хвилин і при pH 6,5 протягом від 30 до 90 хвилин в присутності і за відсутності хлориду натрію.

Дані по розчиненню, проведеному в системі, що представляє шлунково-кишковий тракт, вказують на те, що модифікатор pH з відносно низькою розчинністю підвищує розчинність в більшій мірі, ніж модифікатор pH з більш високою розчинністю. Ці дані також свідчать про те, що деякі поверхнево-активні речовини і полімери, вибрані для даного препарату, додатково підвищували супернасичення і зменшували ефект загального іона від хлориду. Застосування в препараті звичайних водорозчинних ексципієнтів полегшує розчинення в доповнення до оброблюваності. Навіть незважаючи на те, що альтернативна нехлоридна сіль значно підвищувала розчинність в кислому середовищі, розчинення чистої нехлоридної солі аналогічно розчиненню хлоридної солі. Мікроскопічне дослідження показало, що нехлоридна сіль утворювала агрегати в присутності хлориду-іона. Однак при складанні препарату з вибраними ексципієнтами, при розчиненні показана перевага нехлоридної солі.

Розчинність і біодоступність основного лікарського засобу з низькою розчинністю можна підвищити за рахунок використання деяких вибраних агентів, що змінюють pH, поверхнево-активних речовин і полімерів. Крім того, при складанні препарату з оптимізованими ексципієнтами, підвищити розчинність можуть також інші солі. Вибір способу розчинення, поверненого і до шлунково-кишкової системи, і до ефекту загального іона, є вирішальним для вибору препаратів для максимального впливу.

С. Дослідження тестування 2-стадійного розчинення лікарського препарату в модельованій шлунково-кишковій системі

Розробити простий спосіб 2-стадійного розчинення для проведення скринінгу препаратів, направлено на досягнення супернасичення.

Дослідити вплив хлориду натрію на розчинність гідрохлоридної солі нерозчинного у воді лікарського препарату.

Провести відмінність препаратів в умовах pH заповненого ШКТ.

Дослідити in-vivo-in-vitro кореляцію системи розчинення.

У традиційних системах 2-ступінчастого розчинення використовують солі жовчних кислот і поверхнево-активну речовину, застосування яких вимагає витрат часу і іноді не є досить селективним для скринінгу препарату.

Мета полягає в розробці простого у використанні способу 2-ступінчастого розчинення, в якому моделюють значення pH шлунково-кишкового тракту і ефект загального іона без використання солі жовчних кислот і поверхнево-активної речовини.

Відомо, що гідрохлоридна сіль нерозчинної у воді сполуки дає ефект загального іона. Таким чином, хлорид натрію додають в буфер розчинення для моделювання ефекту загального іона.

Гідрохлоридну сіль нерозчинної у воді лікарської речовини вибирали як модельну сполуку, що має наступні біофармацевтичні властивості:

- $pK_a=6,8$ і $9,4$

- $\log P=0,7$

- Власна розчинність = $0,01$ мг/мл при pH $6,8$

- Розчинність солі у воді:

- $2,6$, $0,2$ і $0,06$ мг/мл при pH 4 , $5,4$ і $6,5$, відпов.

- Проникність культури клітин $Caco-2=0,5 \times 10^{-6}$ см/с

- Пероральна біодоступність для мавп = 15% при 20 мг кг дозу

- позитивний харчовий ефект ($\times 4$).

Таблиця 10

рН шлунково-кишкової системи і рН розчинювального середовища

	рН шлунка	рН кишечника
Голодування	рН 1,7 БЄ: 7-18 мМ/рН	рН 6,2 БЄ: 5,6 мМ/рН
Харчування	рН 4 (серед.): від 6,4 (власн.) до 2,7 (3,5 год.) БЄ: 14-28 мМ/рН	рН 5,4 протягом 4 год. БЄ: 18-30 мМ/рН

Джерело: Dressman: Pharmaceutical Research, p. 165-176, vol. 23. No. 1. Jan. 2006

БЄ=буферна ємність

5 Отримання препарату

Нерозфасовану масу порошків лікарського засобу гранулювали вологим способом в присутності і за відсутності ексципієнтів. Гранули сушили і просівали через сито № 18 меш.

Спостереження в поляризаційний мікроскоп

10 Мікроскопічний тест проводили з лікарським препаратом, суспендованим у воді, буферних розчинах з рН 1,2, 4 і 6,5 в присутності і за відсутності хлориду натрію.

Тест на розчинність:

15 Досліджували чотири середовища розчинення. Результати даних тестів показані в форматі лінійних графіків на фігурі 3-7. Масу порошків лікарського засобу гранулювали в присутності і за відсутності ексципієнтів. Гранули сушили і просівали через сито № 18 меш. Розчинення лікарського препарату і його гранулятів досліджували з використанням чотирьох різних способів 2-ступінчастого розчинення. Спосіб 1: 2-стадійний тест на розчинність, в якому на першій стадії розчинення використовують буфер з рН 4,0 протягом 0-30 хвилин, а на другій стадії розчинення використовують буфер з рН 5,4 протягом 30-90 хвилин (нижня вставка праворуч). Спосіб 2: 2-стадійний тест на розчинність, в якому на першій стадії розчинення використовують буфер з рН 4,0 протягом 0-30 хвилин, а на другій стадії розчинення використовують буфер з рН 6,5 протягом 30-90 хвилин (верхня вставка праворуч). Спосіб 3: 2-стадійний тест на розчинність за способом 2, але буферні розчини на обох стадіях містять хлорид-іон. Спосіб 4: 2-стадійний тест на розчинність за способом 2, але при цьому на першій стадії розчинення використовують буфер з рН 4,0 з хлорид-іоном протягом 0-30 хвилин, а на другій стадії розчинення використовують буфер з рН 6,5 з хлорид-іоном, солями жовчних кислот і поверхнево-активними речовинами протягом 30-90 хвилин. Дві дані стадії являють собою умови наповненого шлунка і кишечника, відповідно. рН кишечника (

30 Джерела інформації:) вказаний по опублікованих умовах у Dressman, Pharmaceutical Research, 23(1): 165-176 (2006) (як показано в таблиці 10). Дані чотири способи перераховані нижче в таблиці 11.

Таблиця 11:

Чотири тестовані способи 2-ступінчастого розчинення
(результати представлені на фігурах 3-7).

№	0-30 хвилин	30-90 хвилин
1	Ацетатний буфер з рН 4 (100 мМ)	рН 5,4 (додати фосфатний буфер з рН 6,4, 50 мМ)
2	Ацетатний буфер з рН 4 (100 мМ)	рН 6,5 (додати фосфатний буфер з рН 7,0, 50 мМ)
3	Ацетатний буфер з рН 4 (100 мМ) + 0,9 % NaCl	рН 6,5+0,9 % NaCl (додати фосфатний буфер з рН 7,0, (50 мМ)
4	Ацетатний буфер з рН 4 (100 мМ) + 0,9 % NaCl	рН 6,5+KCl + таурохолат і лецитин (додати фосфатний буфер, 50 мМ з хлоридом калію, таурохолатом і лецитином)

35 Результати даного дослідження представлені на фігурах 3-7. На фігурі 3 показані результати тесту на 2-стадійне розчинення за способом 1, описаним в таблиці 11 (див. вище). Розчинення RX-лікарського препарату тестували в буферному розчині при рН 4,0 протягом 0-30 хвилин, а потім після перенесення в буферний розчин при рН 5,4 протягом 30-90 хвилин. При

двох даних умовах препарати (AC) не відрізнялися, за винятком лікарської речовини (не показано).

На фігурі 4 показані результати тесту на 2-стадійне розчинення за способом 2, описаним в таблиці 11 (див. вище). Розчинення RX-лікарського препарату тестували в буферному розчині при рН 4,0 протягом 0-30 хвилин, а потім після перенесення в буферний розчин при рН 6,5 протягом 30-90 хвилин. Процент розчинення для препаратів А і В з підкисником досягав значення, що в 6-8 раз перевищує контрольне значення. Але при даному розчиненні не зверталися до ефекту загального іона, і в ньому не розрізняють препарат в присутності і за відсутності полімерного диспергатора.

На фігурі 5 показані результати тесту на 2-стадійне розчинення за способом 3, описаним в таблиці 11 (див. вище). Розчинення RX-лікарського препарату тестували в буферному розчині при рН 4,0 протягом 0-30 хвилин, а потім після перенесення в буферний розчин при рН 6,5 протягом 30-90 хвилин. У обох буферах містилося 0,9 % NaCl. Двостадійне розчинення з добавкою 0,9 % NaCl використовували для моделювання ефекту загального іона. Спосіб 3 більш вибірковий і в ньому вивільнення препарату А сповільнювалося на 50 % внаслідок ефекту загального іона. З іншого боку, розчинення препарату С з гелюциром і уповільнювачем кристалізації значно збільшувалося, але все ж в меншій мірі, ніж у випадку препарату А, який містив підкисник, крім гелюциру і зв'язувальної речовини.

На фігурі 6 показані результати тесту на 2-стадійне розчинення, здійснене способом 4, який описаний в таблиці 11 (див. вище). Розчинення RX-лікарського препарату тестували в буферному розчині при рН 4,0, що містить NaCl, протягом 0-30 хвилин, а потім після перенесення в буферний розчин при рН 6,5, що містить сіль жовчної кислоти і KCl, протягом 30-90 хвилин. Спосіб 4 показав результати такого ж порядку, що і спостерігався для способу 3 (фіг. 5, за відсутності солей жовчних кислот і поверхнево-активних речовин).

На фігурі 7 зображений РК профіль складів RX-препаратів при випробуваннях на собаках породи бігль ($n=3$). Формула А надає більший вплив, ніж препарат С, що узгоджується зі способом розчинення С (описано в специфікації). У таблиці приведені значення $C_{\text{макс}}$, $T_{\text{макс}}$, $T_{1/2}$ і AUC.

2-Стадійне розчинення з використанням простого буферного розчину з хлоридом натрію являє собою просту у використанні модель стандартної системи 2-стадійного розчинення з солями жовчних кислот і поверхнево-активними речовинами. Розчинення в такому середовищі дозволяє дослідити супернасичення і ефекти загального іона для препаратів лікарських засобів з високою концентрацією гідрохлоридної солі, що мають мікрограмову розчинність у воді. Дія модельної сполуки на модель на собаках узгоджується з результатом розчинення. З іншого боку, у випадку простої буферної системи без хлорид-іона немає відмінності в препаратах лікарського засобу з низьким хлоридним K_{sp} . Розчинення з сіллю жовчної кислоти і поверхнево-активною речовиною не дає достатньої селективності для визначення порядку препаратів.

Результати дослідження також вказують на те, що включення полімеру і поверхнево-активної речовини в препарати ефективно збільшує розчинення і ступінь супернасичення модельної сполуки, основної солі, в середовищах з подвійним рН. Включення модифікатора рН крім полімеру і поверхнево-активної речовини додатково підвищує розчинення/супернасичення і *in-vivo* дію даної сполуки.

Дослідження на собаках *in vivo*

Дослідження на собаках *in vivo* проводили на собаках породи бігль (маса=12 кг, $n=3$). Собакам давали перорально 150 мг в умовах голодування. Відбирали серії зразків плазми крові, екстрагували і аналізували методом РХ/МС/МС. Визначали $C_{\text{макс}}$ і AUC для оцінки загальної дії різних препаратів. Проводили дослідження методом мікроскопії в поляризованому світлі RX-препарату N-[3-(2-фтор-4'-[(3H-[1,2,3]триазол-4-ілметил) аміно]метил}дифеніл-4-іл)-2-оксооксазолідин-5-(S)-ілметил]ацетаміду у воді і 0,1 н HCl. Метод мікроскопічного дослідження проводили з використанням лікарського препарату, суспендованого у воді, буферних розчинах з рН 1,2, рН 4,0 і рН 6,5, в присутності або за відсутності хлориду натрію. Фотографії робили приблизно через 30 хвилин після приготування. Дані мікроскопії свідчать про те, що лікарський препарат утворював агрегати в присутності хлориду-іона (вставка зліва). На фігурі 2 показані мікроскопічні зображення агрегатів лікарського препарату в присутності хлориду-іона.

Включення у вигляді посилання

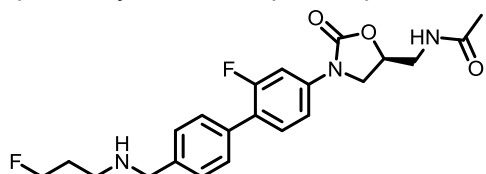
Повне розкриття кожного з патентних документів, включаючи списки помічених друкарських помилок, документів патентних заявок, наукових статей, урядових повідомлень, веб-сайтів і інших посилань, на які посилалися в даному описі, включене посиланням з всієї її повноти для будь-яких цілей.

Еквіваленти

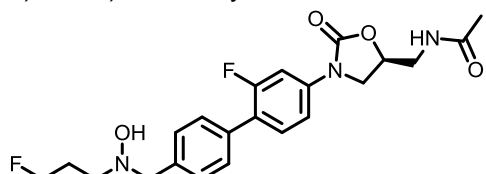
- Даний винахід можна здійснити в інших конкретних формах, не виходячи з його суті або суттєвих характеристик. Отже, викладені вище варіанти здійснення треба розглядати у всіх аспектах як ілюстративні, а не обмежуючі описаний тут винахід. Таким чином, рамки даного винаходу визначені прикладеною формулою винаходу, а не попереднім описом, і мається на увазі, в них включені всі зміни, що потрапляють в межі значення і інтервалу еквівалентності пунктів формули винаходу.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

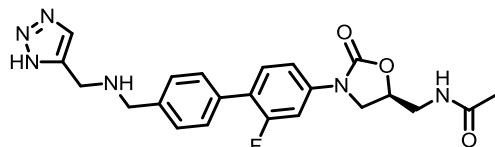
1. Фармацевтична композиція, яка містить протимікробний агент, фармацевтичний носій, емульгатор і полімерну речовину, яка сприяє розчиненню, при цьому вказаний протимікробний агент вибирають з групи, яка складається з:



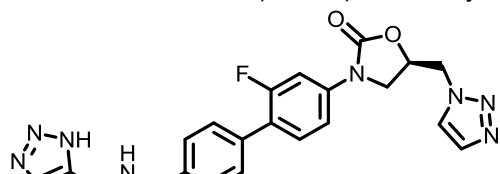
- (S)-N-((3-(2-фтор-4'-(((3-фторпропіл)аміно)метил)-[1,1'-дифеніл]-4-іл)-2-оксооксазолідин-5-іл)метил)ацетаміду,



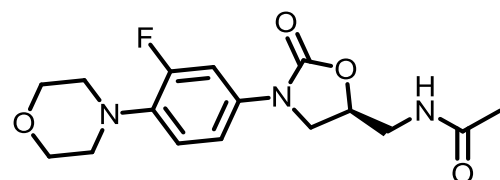
- (S)-N-((3-(2-фтор-4'-(((3-фторпропіл)(гідроксі)аміно)метил)-[1,1'-дифеніл]-4-іл)-2-оксооксазолідин-5-іл)метил)ацетаміду,



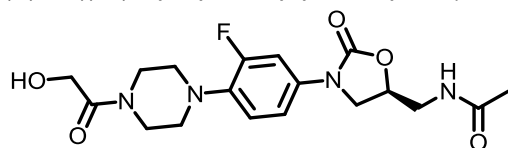
- (S)-N-((3-(4'-((((1H-1,2,3-триазол-5-іл)метил)аміно)метил)-2-фтор-[1,1'-дифеніл]-4-іл)-2-оксооксазолідин-5-іл)метил)ацетаміду,



- (R)-5-(((1H-1,2,3-триазол-1-іл)метил)-3-(4'-((((1H-1,2,3-триазол-5-іл)метил)аміно)метил)-2-фтор-[1,1'-дифеніл]-4-іл)оксазолідин-2-ону,



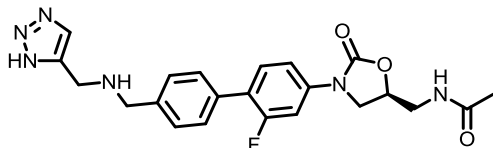
- (S)-N-((3-(3-фтор-4-морфолінофеніл)-2-оксооксазолідин-5-іл)метил)ацетаміду і



- (S)-N-((3-(3-фтор-4-(4-(2-гідроксіацетил)піперазин-1-іл)феніл)-2-оксооксазолідин-5-іл)метил)ацетаміду або з їх фармацевтично прийнятної солі або таутомеру, при цьому вказаний емульгатор вибирають з групи, яка складається з поліглікозованих гліцеридів, d-α-токоферилполіетиленгліколю 1000 сукцинату, полуксамерів і лецитину, і

при цьому вказану полімерну речовину, яка сприяє розчиненню, вибирають з групи, що включає в себе полімери 1-етеніл-2-піролідінону, полімери поліаміну N-оксиду, співполімери N-вінілпіролідону і N-вінілімідазолу, полівінілоксазолідони і полівінілімідазоли або їх суміші.

2. Фармацевтична композиція за п. 1, в якій зазначений протимікробний агент являє собою



(S)-N-((3-(4'-((((1H-1,2,3-триазол-5-іл)метил)аміно)метил)-2-фтор-[1,1'-дифеніл]-4-іл)-2-оксооксазолідин-5-іл)метил)ацетамід або його фармацевтично прийнятну сіль або таутомер.

3. Фармацевтична композиція за п. 1, в якій емульгатор являє собою поліглікозилований гліцерид.

4. Фармацевтична композиція за будь-яким пп. 1-3, в якій емульгатор вибирають з групи, яка включає в себе лабрафіл, лабразол і гелюцир.

5. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-4, в якій вказаний емульгатор вибирають з групи, яка включає в себе гелюцир 50/13, гелюцир 44/14 і їх суміші.

6. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-5, в якій вказана полімерна речовина, яка сприяє розчиненню, являє собою полімер 1-етеніл-2-піролідінону.

7. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-6, в якій зазначена полімерна речовина, що сприяє розчиненню, являє собою полівінілпіролідон.

8. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-7, що додатково містить зв'язувальну речовину, наповнювач, диспергатор або зволожувальний агент, розпушувач або мастильну речовину.

9. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-8, що додатково містить один або більше компонентів, вибраних з групи, що включає в себе воду, неводний розчинник, покриття, оболонку капсули, барвник, смакову речовину, консервант, антиоксидант, підсилювач смаку, речовину, що полегшує пресування, і поверхнево-активну речовину.

10. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-9 у формі таблетки.

11. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-9 у формі капсули.

12. Спосіб лікування, попередження або зниження ризику мікробної інфекції у пацієнта, що включає введення фармацевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції за будь-яким з пп. 1-11.

13. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-11 для лікування мікробної інфекції у пацієнта.

14. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-11 для попередження мікробної інфекції у пацієнта.

15. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-11 для зниження ризику мікробної інфекції у пацієнта.

16. Спосіб за п. 12, де пацієнт являє собою ссавця або домашню тварину.

17. Спосіб за п. 12, де пацієнт являє собою людину.

18. Спосіб за п. 12, в якому композиція, в порівнянні з контрольною композицією, надає щонайменше 5 %-ве підвищення розчинності в тестуючій системі двостадійного розчинення.

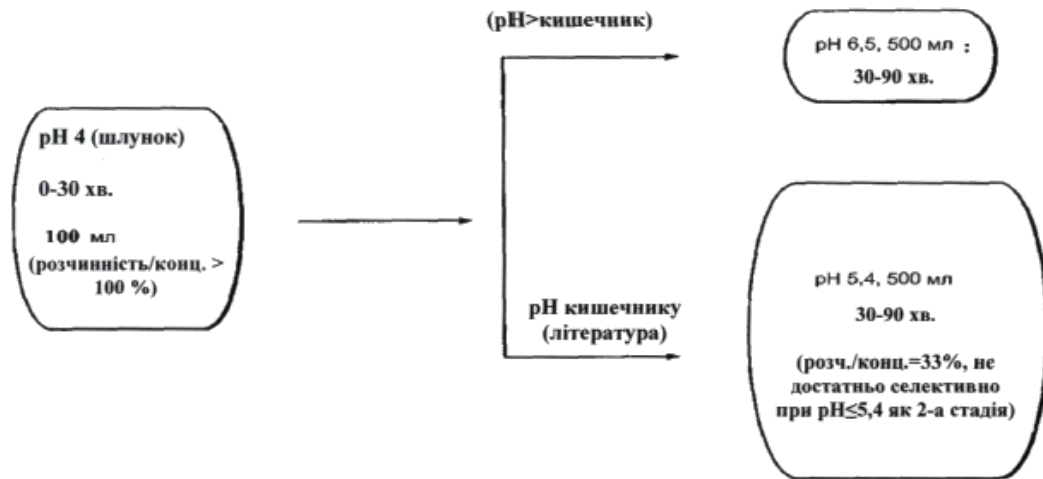
19. Спосіб за п. 18, в якому система двостадійного розчинення включає в себе визначення розчинення на першій стадії в модельованому шлунковому середовищі при рН близько 4 протягом до 30 хвилин, з подальшим визначенням розчинення на другій стадії в модельованому шлунковому середовищі при рН від близько 5,4 до близько 6,5 протягом приблизно до 60 хвилин.

20. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 13-15, де пацієнт являє собою ссавця або домашню тварину.

21. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 13-15 і 20, де пацієнт являє собою людину.

22. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 13-15, 20 і 21, в порівнянні з контрольною композицією, яка являє щонайменше 5 %-ве підвищення розчинності в тестуючій системі двостадійного розчинення.

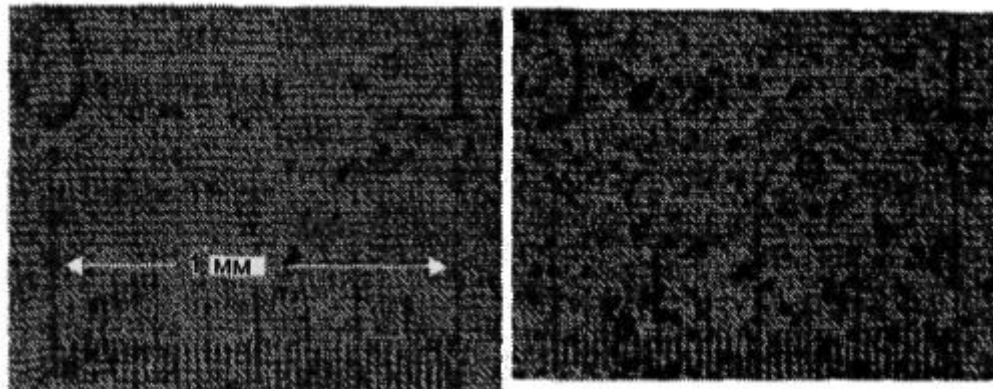
23. Фармацевтична композиція за п. 22, в якій система двостадійного розчинення включає в себе визначення розчинення на першій стадії в модельованому шлунковому середовищі при рН близько 4 протягом до 30 хвилин, з подальшим визначенням розчинення на другій стадії в модельованому шлунковому середовищі при рН від близько 5,4 до близько 6,5 протягом приблизно до 60 хвилин.



Фіг. 1

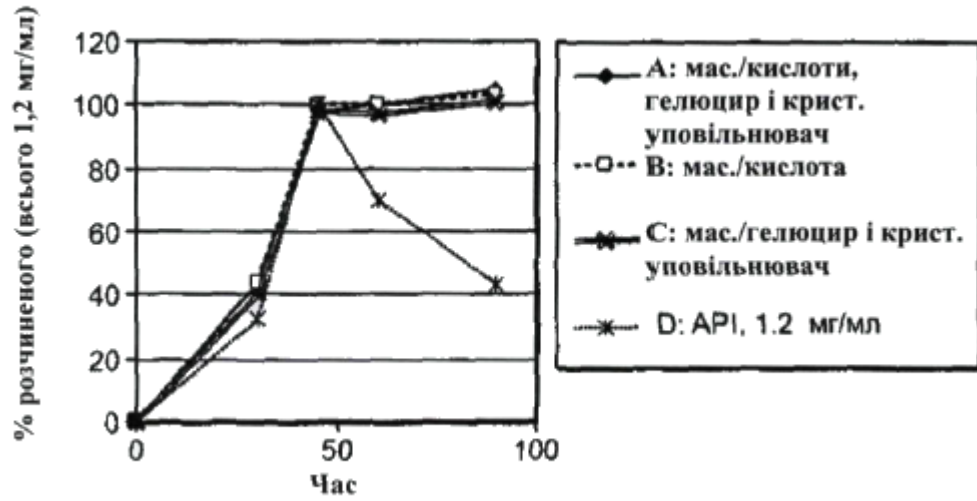
RX-лікарський препарат в 0,1 н HCl

RX-лікарський препарат у воді



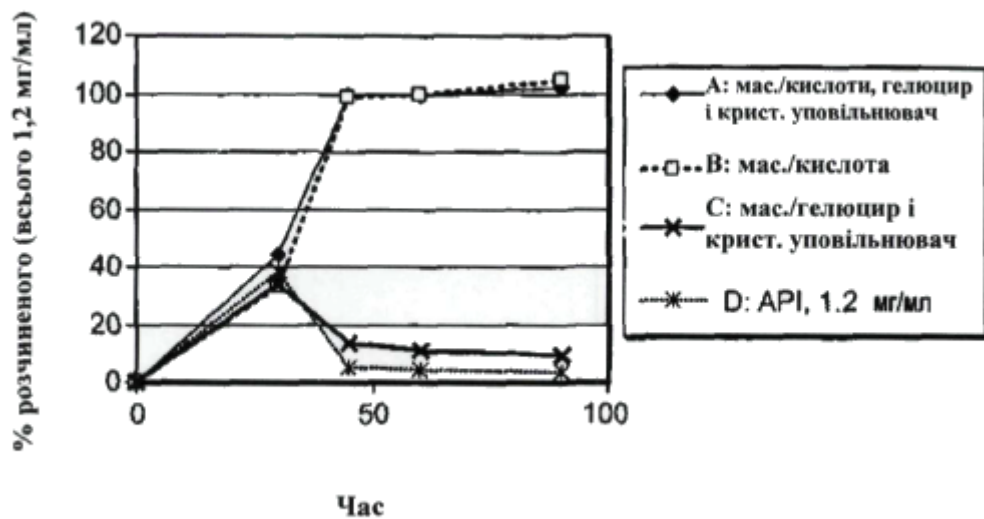
Фіг. 2

2-Ступінчасте розчинення RX-лікарського препарату при рН 4 протягом 30 хв., кінцевий рН 5,4



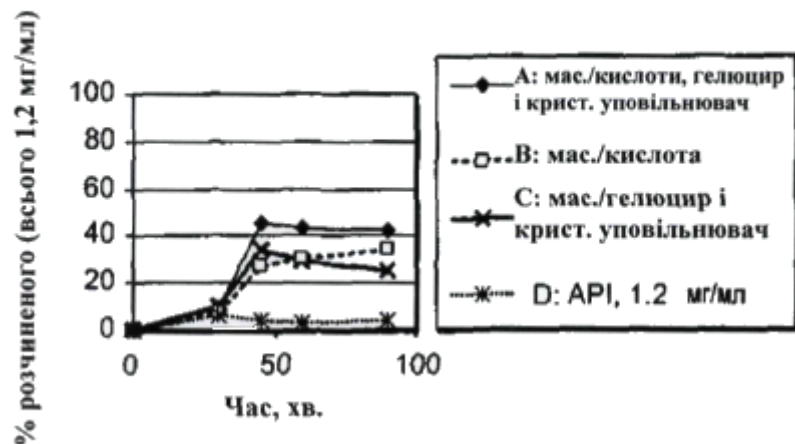
Фіг. 3

2-Ступінчасте розчинення RX-лікарського препарату при рН 4 протягом 30 хв., кінцевий рН 6,5



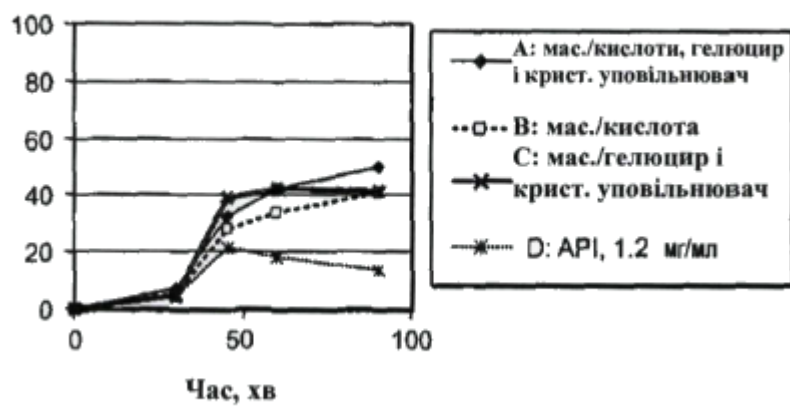
Фіг. 4

2-Ступінчасте розчинення RX-лікарського препарату
при рН 4, потім рН 6,5 в присутності 0,9% NaCl

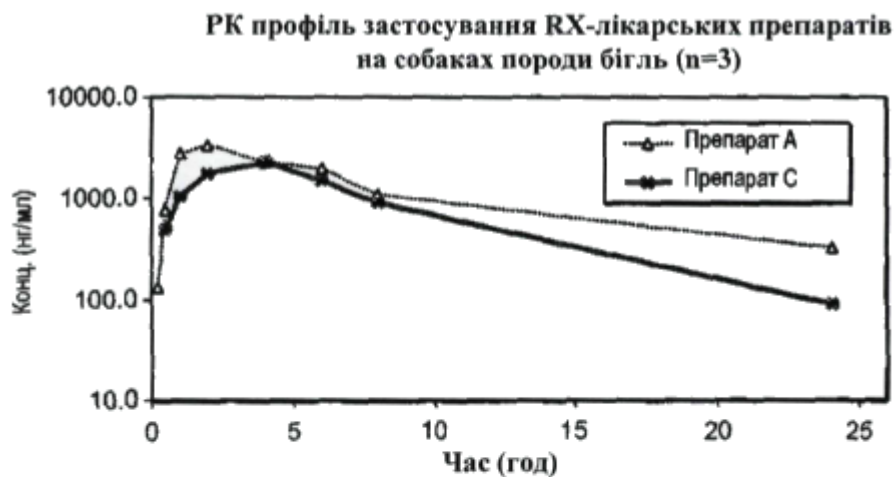


Фіг. 5

2-Ступінчасте розчинення RX-лікарського препарату
при рН 4, потім рН 6,5 в присутності солі жовчної
кислоти, поверхнево-активної речовини і KCl



Фіг. 6



	Формула А	Формула С	Відносна БЄ А/С
С _{макс} (нг/мл)	3652.6	2593.6	1.4
Т _{макс} (ч)	1.7	2.7	0.6
Т _{1/2} (ч)	7.7	4.7	1.6
АUC (0-нескінч.) (нг*год/мл)	31481.0	18107.6	1.7

Фіг. 7

Комп'ютерна верстка О. Рябо

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

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