



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **102709** (13) **C2**
(51) МПК (2013.01)

A01N 43/42 (2006.01)

A01N 43/44 (2006.01)

A01P 1/00

A61K 8/49 (2006.01)

A61K 31/47 (2006.01)

A61K 47/40 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

<p>(21) Номер заявки: а 2011 07519</p> <p>(22) Дата подання заявки: 12.11.2009</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 12.08.2013</p> <p>(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 61/199,253</p> <p>(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 15.11.2008</p> <p>(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US</p> <p>(41) Публікація відомостей про заявку: 26.09.2011, Бюл.№ 18</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 12.08.2013, Бюл.№ 15</p> <p>(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: РСТ/US2009/064220, 12.11.2009</p>	<p>(72) Винахідник(и): Лі Данпін (US), Бьюрак Ерік С. (US), Дресбек Девід С. (US), Лорд Деніелль Берер (US)</p> <p>(73) Власник(и): РІБ-ЕКС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ІНК., 300 George Street, Suite 301, New Haven, CT 06511, United States of America (US)</p> <p>(74) Представник: Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115</p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: US 2007/0238720 A1, 11.10.2007 US 6685958 B2, 03.02.2004 WO 2007/097888 A2, 30.08.2007</p>
--	---

(54) ПРОТИМІКРОБНА КОМПОЗИЦІЯ

(57) Реферат:

Винахід стосується протимікробних композицій похідних хінолонкарбонової кислоти. Зазначені композиції мають покращену розчинність, стабільність й переносимість. Зазначені композиції підходять для внутрішньовенного введення для лікування, профілактики або зниження ризику виникнення інфекційного захворювання.

UA 102709 C2

Галузь техніки

Даний винахід відноситься до фармацевтичних композицій, які містять протимікробну сполуку, що являє собою похідне хінолокарбонової кислоти, і циклодекстрин. Зазначені композиції мають покращену розчинність, стабільність й переносимість організмом. Зазначені композиції підходять для внутрішньовенного введення для лікування, профілактики або зниження ризику виникнення інфекційних захворювань.

Рівень техніки

Застосування підходящої системи фармацевтичних носіїв, як правило, є необхідною вимогою для безпечної й ефективної доставки фармацевтично активного лікарського засобу. Фармацевтична композиція як ціле, тобто фармацевтично активний лікарський засіб, приготований у фармацевтичному носії, може впливати на біодоступність, а також на фармакокінетику й фармакодинаміку активного лікарського засобу. Таким чином, важливо ретельно розробити й одержати фармацевтичну композицію для забезпечення доставки цільового фармацевтично активного лікарського засобу безпечним і ефективним чином.

Доставка протимікробних агентів для лікування або профілактики мікробних інфекційних захворювань може являти собою непросту задачу. Для забезпечення терапевтичної ефективності, як правило, необхідно, щоб протимікробний агент вводили пацієнтові із забезпеченням досягнення концентрації в системі кровообігу або органах-мішенях, яка перевищує мінімальну інгібуючу концентрацію (MIK), протягом достатнього часу для придушення конкретного мікробного організму або організмів, проти яких направлена терапія. Отже, протимікробний агент, що має ефективні протимікробні характеристики *in vitro*, може бути неефективним, або навіть шкідливим, якщо зазначений агент не приготований належним чином для введення *in vivo*.

Задача розробки підходящих протимікробних композицій додатково ускладнюється у випадку розробки рідких складів для парентерального введення, такого як внутрішньовенне введення. Внутрішньовенна доставка активного лікарського засобу є важливим способом введення лікарського засобу, який не може бути введений перорально або іншими способами, наприклад, у випадках, якщо пацієнт знаходиться в несвідомому стані або серйозно хворий, або не може з інших причин приймати лікарський засіб перорально. Багато лікарських засобів, на відміну від протимікробних агентів, що являють собою піридинкарбонові кислоти згідно із даним винаходом, не підходять для пероральної доставки внаслідок низької пероральної біодоступності або низької пероральної переносимості. Розробка підходящих композицій для внутрішньовенного введення найчастіше пов'язана з рядом утруднень, включаючи знаходження балансу взаємного впливу розчинності активного лікарського засобу, хімічної й фізичної стабільності композиції та переносимості композиції при інфузії. На додаток до розчинності, стабільності й переносимості до уваги приймають простоту виробництва композиції, зручність зберігання композиції та простоту відновлення композиції, наприклад, для композицій, які знаходяться у формі сухих порошків або ліофільних продуктів, які потрібно перед введенням відновлювати.

Розчинність фармацевтично активного лікарського засобу є важливою, якщо не головною, вимогою для продукту, призначеного для внутрішньовенного введення, тому що не маючи достатньої розчинності, фармацевтично активний лікарський засіб може не підходити для внутрішньовенного введення. Крім того, обмеження за об'ємом складу для внутрішньовенного введення, підходить для безпечного й зручного введення, додатково ускладнюють розробку складу на практиці. У випадку, якщо фармацевтичний лікарський препарат на практиці не може бути солюбілізований, розробка складу для внутрішньовенного введення на основі зазначеного лікарського препарату може навіть виявитися неможливою.

Стабільність фармацевтичної композиції є іншою важливою вимогою. Фармацевтична композиція повинна мати достатню хімічну й фізичну стабільність, щоб таким чином, забезпечувати підтримку активності фармацевтично активного лікарського засобу вище необхідного рівня й цілісності всього складу для забезпечення безпечного введення. Важливо, щоб утворення потенційно шкідливих продуктів розкладання, а також побічних продуктів було мінімальним.

Переносимість фармацевтичної композиції є іншою важливою вимогою, тому що склад для внутрішньовенного введення не повинен викликати в пацієнта запалення або ушкодження кровоносних судин і навколишніх тканин. Крім того, композиція не повинна викликати при введенні надмірної чуттєвості у венах або зайвого дискомфорту або, альтернативно, повинна знижувати високу чуттєвість у венах або дискомфорт.

Фармацевтична композиція повинна мати достатню ефективність. Фармацевтична композиція також повинна мати достатню хімічну й фізичну стабільність для забезпечення

можливості введення пацієнтові. Фармацевтична композиція також повинна підтримувати активність лікарського засобу протягом необхідного періоду часу. Активність лікарського засобу у фармацевтичній композиції можна підтримувати, наприклад, за допомогою підтримки концентрації або рівня лікарського засобу в композиції постійними, або приблизно постійними протягом часу.

Таким чином, даний винахід направлений на задоволення вищевказаних й інших потреб.

Короткий опис креслень

На Фігурі 1 представлена порошкова рентгенівська дифрактограма кристалічного D-Глюцитол, 1-деокси-1-(метиламіно)-, 1-(6-аміно-3,5-дифторпіридин-2-іл)-8-хлор-6-фтор-1,4-дигідро-7-(3-гідроксизетидин-1-іл)-4-оксо-3-хінолінкарбоксилату (соль).

На Фігурі 2 представлена порошкова рентгенівська дифрактограма кристалічного D-Глюцитол, 1-деокси-1-(метиламіно)-, 1-(6-аміно-3,5-дифторпіридин-2-іл)-8-хлор-6-фтор-1,4-дигідро-7-(3-гідроксизетидин-1-іл)-4-оксо-3-хінолінкарбоксилат тригідрату (соль).

Короткий опис винаходу

Даний винахід відноситься до протимікробних композицій і, більш конкретно, до композицій похідних хінолокарбонової кислоти. Даний винахід відноситься до фармацевтичної композиції, що містить похідне хінолокарбонової кислоти або його фармацевтично прийнятну сіль або складний ефір, і циклодекстрин, обраний з групи, що складається з альфа-циклодекстрину, бета-циклодекстрину, гама-циклодекстрину та їхніх сумішей. Зазначені композиції мають покращену розчинність активного лікарського засобу, покращену хімічну й фізичну стабільність, тобто покращену стабільність активного лікарського засобу та композиції в цілому, і покращену переносимість при внутрішньовенному введенні або ін'єкції. Зазначені композиції підходять для внутрішньовенного введення або ін'єкції для лікування, профілактики або зниження ризику виникнення інфекційного захворювання.

Відповідно до одного з аспектів винахід відноситься до фармацевтичної композиції, яка перед змішуванням містить (а) похідне хінолокарбонової кислоти або його фармацевтично прийнятну сіль або складний ефір, і (b) циклодекстрин.

Відповідно до одного з аспектів винахід відноситься до фармацевтичної композиції, яка перед змішуванням містить (а) похідне хінолокарбонової кислоти або його фармацевтично прийнятну сіль або складний ефір, (b) циклодекстрин і (c) хелатоутворюючий агент.

Відповідно до одного з аспектів винахід відноситься до фармацевтичної композиції, яка містить (а) похідне хінолокарбонової кислоти або його фармацевтично прийнятну сіль або складний ефір і (b) циклодекстрин.

Відповідно до одного з аспектів винахід відноситься до фармацевтичної композиції, яка містить (а) похідне хінолокарбонової кислоти або його фармацевтично прийнятну сіль або складний ефір, (b) циклодекстрин і (c) хелатоутворюючий агент.

Відповідно до одного з аспектів винахід відноситься до фармацевтичної композиції, яка містить комплекс включення, причому зазначений комплекс включення містить (а) похідне хінолокарбонової кислоти або його фармацевтично прийнятну сіль або складний ефір і (b) циклодекстрин.

Відповідно до одного з аспектів даний винахід відноситься до фармацевтичної композиції, яка містить (а) комплекс включення, причому зазначений комплекс включення додатково містить (i) похідне хінолокарбонової кислоти або його фармацевтично прийнятну сіль або складний ефір і (ii) циклодекстрин; і (b) хелатоутворюючий агент.

Відповідно до одного з аспектів винахід відноситься до фармацевтичної композиції, яка містить (тобто знаходиться у формі) водний розчин.

Відповідно до одного з аспектів винахід відноситься до фармацевтичної композиції, яка містить (тобто знаходиться у формі) суху суміш. Відповідно до одного з аспектів винахід відноситься до фармацевтичної композиції, де зазначена суха суміш являє собою ліофільний продукт. Відповідно до одного з аспектів винахід відноситься до фармацевтичної композиції, де зазначена суха суміш одержана шляхом ліофілізації. Відповідно до одного з аспектів винахід відноситься до фармацевтичної композиції, у якій зазначена суха суміш або ліофіл відновлені. Відповідно до одного з аспектів винахід відноситься до фармацевтичної композиції, де зазначена фармацевтична композиція розведена.

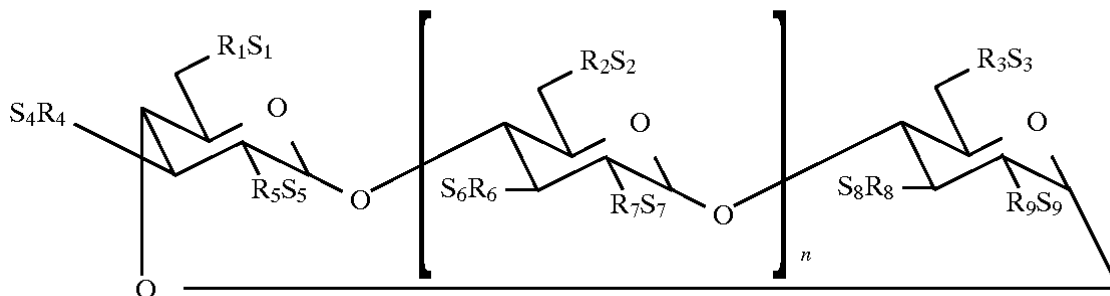
Відповідно до одного з аспектів винахід відноситься до фармацевтичної композиції, де зазначений циклодекстрин обраний із групи, що складається з альфа-циклодекстринів, бета-циклодекстринів, гама-циклодекстринів і їх сумішей. Відповідно до одного з аспектів винахід відноситься до фармацевтичної композиції, де зазначений циклодекстрин обраний із групи, що складається з бета-циклодекстринів, гама-циклодекстринів та їхніх сумішей. Відповідно до

одного з аспектів винахід відноситься до фармацевтичної композиції, де зазначений циклодекстрин являє собою бета-циклодекстрин.

Відповідно до одного з аспектів винахід відноситься до фармацевтичної композиції, де зазначений циклодекстрин являє собою бета-циклодекстрин, обраний з групи, що складається з простого ефіру бета-циклодекстрину, складного ефіру бета-циклодекстрину або їхніх сумішей. Відповідно до одного з аспектів винахід відноситься до фармацевтичної композиції, де зазначений циклодекстрин являє собою гідроксиалкіл-бета-циклодекстрин. Відповідно до одного з аспектів винахід відноситься до фармацевтичної композиції, де зазначений гідроксиалкіл-бета-циклодекстрин являє собою гідроксипропіл-бета-циклодекстрин.

Відповідно до одного з аспектів винахід відноситься до фармацевтичної композиції, де зазначений циклодекстрин являє собою бета-циклодекстрин, який відповідає наступній формулі (3) (бета-циклодекстрин)-OR (3), де залишки R являють собою водень або гідроксиалкільні групи, а частина залишків R може являти собою алкільні групи, причому зазначений простий ефір бета-циклодекстрину має розчинність у воді, яка є більш ніж 1,8 г в 100 мл води. Відповідно до одного з аспектів винахід відноситься до фармацевтичної композиції, де R обраний з групи, що складається з гідроксиетилу, гідроксипропілу, дигідроксипропілу, метилу або етилу. Відповідно до одного з аспектів винахід відноситься до фармацевтичної композиції, де зазначена група R являє собою гідроксипропіл. Відповідно до одного з аспектів винахід відноситься до фармацевтичної композиції, де зазначений гідроксипропіл-бета-циклодекстрин характеризується молекулярним заміщенням на ангідроглюкозну ланку, яке дорівнює від приблизно 0,86 до приблизно 1,14. Відповідно до одного з аспектів винахід відноситься до фармацевтичної композиції, де зазначений гідроксипропіл-бета-циклодекстрин характеризується молекулярним заміщенням на ангідроглюкозну ланку, що дорівнює від приблизно 0,59 до приблизно 0,73. Відповідно до одного з аспектів винахід відноситься до фармацевтичної композиції, де зазначений гідроксипропіл-бета-циклодекстрин відповідає реєстраційному номеру CAS 128446-35-5.

Відповідно до одного з аспектів винахід відноситься до фармацевтичної композиції, де зазначений циклодекстрин являє собою просте сульфоалкілефірне похідне циклодекстрину, що має Формулу 1



Формула 1

де n дорівнює 4, 5 або 6;

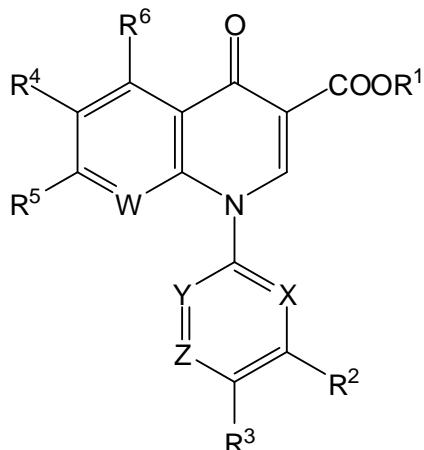
кожен з R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 і R_9 у Формулі 1 незалежно являє собою O^- або $O-(C_{2-6} \text{ алкілен})-SO_3^-$ групу, і щонайменше один з R_1 і R_2 незалежно являє собою зазначену $O-(C_{2-6} \text{ алкілен})-SO_3^-$ групу; і

кожен з S_1 , S_2 , S_3 , S_4 , S_5 , S_6 , S_7 , S_8 і S_9 незалежно являє собою фармацевтично прийнятний катіон, причому зазначена композиція не містить первинного циклодекстрину, що визначено за допомогою тонкошарової хроматографії. Відповідно до одного з аспектів кожен з R_1 , R_2 і R_3 незалежно являє собою зазначену $O-(C_{2-6} \text{ алкілен})-SO_3^-$ групу. Відповідно до одного з аспектів щонайменше один з R_1 , R_2 і R_3 незалежно являє собою $O-(CH_2)_m-SO_3^-$ групу, де m дорівнює 2, 3, 4, 5 або 6. Відповідно до одного з аспектів кожен з R_1 , R_2 і R_3 незалежно являє собою $O-(CH_2)_m-SO_3^-$ групу, де m дорівнює 3 або 4. Відповідно до одного з аспектів R_4 , R_6 і R_8 незалежно являють собою зазначену $O-(C_{2-6} \text{ алкілен})-SO_3^-$ групу; і кожен з R_5 , R_7 і R_9 являє собою O . Відповідно до одного з аспектів R_4 , R_6 і R_8 незалежно являють собою зазначену $O-(C_{2-6} \text{ алкілен})-SO_3^-$ групу; і кожен з R_5 , R_7 і R_9 являє собою O . Відповідно до одного з аспектів кожен з R_4 , R_6 і R_8 незалежно являє собою зазначену $O-(C_{2-6} \text{ алкілен})-SO_3^-$ групу; і кожен з R_5 , R_7 і R_9 являє собою O . Відповідно до одного з аспектів кожен з S_1 , S_2 , S_3 , S_4 , S_5 , S_6 , S_7 , S_8 і S_9 незалежно являє собою H^+ , Li^+ , Na^+ , K^+ , Ca^{+2} , Mg^{+2} , або амоній.

Відповідно до одного з аспектів винаходу зазначений сульфоалкільний ефір циклодекстрину являє собою сульфобутиловий ефір бета-циклодекстрину. Відповідно до одного з аспектів зазначений сульфоалкільний ефір бета-циклодекстрину відповідає реєстраційному номеру CAS 194615-04-8.

5 Відповідно до одного з аспектів винахід відноситься до фармацевтичної композиції, де зазначений циклодекстрин являє собою гама-циклодекстрин.

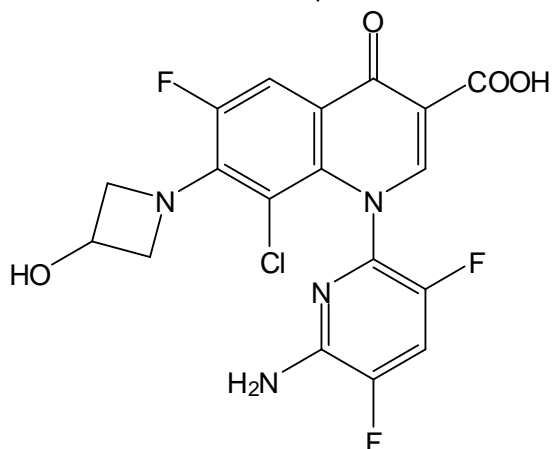
Відповідно до одного з аспектів винахід відноситься до фармацевтичної композиції, де зазначене похідне хінолонкарбонової кислоти відповідає наступній структурі Формули 2



Формула 2,

де R¹ являє собою атом водню або захисну карбоксил групу; R² являє собою гідроксильну групу, нижчу алкоксигрупу, 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 можливо заміщену насичену циклічну аміногрупу; R⁶ являє собою атом водню, атом галогену, нітрогрупу або можливо захищену аміногрупу; X, Y і Z можуть бути однаковими або різними й відповідно являти собою атом азоту, -CH= або -CR⁷= (де R⁷ являє собою нижчу алкільну групу, атом галогену або ціаногрупу), за умови, що принаймні 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), за умови, що R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, W, X, Y і Z, визначені в зазначеному пункті формули винаходи, визначені відповідно до Формули 2, або її фармацевтично прийнятної солі або складного ефіру. Відповідно до одного з аспектів, у випадку якщо 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 -CH=, і W являє собою -CR⁸= (де R⁸ являє собою атом хлору), то R⁵ не являє собою 3-гідроксизетидин-1-ільну групу, або її фармацевтично прийнятну сіль або складний ефір.

Відповідно до одного з аспектів винахід відноситься до фармацевтичної композиції, де зазначене похідне хінолонкарбонової кислоти відповідає наступній сполуці (A)



(A)

або її фармацевтично прийнятній солі або складному ефіру.

Відповідно до одного з аспектів винахід відноситься до фармацевтичної композиції, де зазначене похідне хінолонкарбонової кислоти являє собою D-глюцитол, 1-деокси-1-

(метиламіно)-, 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).

Відповідно до одного з аспектів винахід відноситься до фармацевтичної композиції, де зазначене похідне хінолонкарбонової кислоти являє собою кристалічний D-глюцитол, 1-деокси-1-(метиламіно)-, 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), який характеризується вимірюванням при приблизно 25 °C із застосуванням випромінювання Cu-Ka, порошковою дифрактограмою, представленою на Фігурі 1.

Відповідно до одного з аспектів винахід відноситься до фармацевтичної композиції, де зазначене похідне хінолонкарбонової кислоти являє собою тригідрат D-глюцитол, 1-деокси-1-(метиламіно)-, 1-(6-аміно-3,5-дифтор-2-піридиніл)-8-хлор-6-фтор-1,4-дигідро-7-(3-гідрокси-1-азетидиніл)-4-оксо-3-хінолінкарбоксилату тригідрат (сіль).

Відповідно до одного з аспектів винахід відноситься до фармацевтичної композиції, де зазначене похідне хінолонкарбонової кислоти являє собою кристалічний тригідрат D-глюцитол, 1-деокси-1-(метиламіно)-, 1-(6-аміно-3,5-дифтор-2-піридиніл)-8-хлор-6-фтор-1,4-дигідро-7-(3-гідроксиазетидиніл)-4-оксо-3-хінолінкарбоксилату тригідрат (сіль), який характеризується при вимірюванні приблизно 25 °C із застосуванням випромінювання Cu-Ka, порошковою дифрактограмою, представленою на Фігурі 2.

Відповідно до одного з аспектів винахід відноситься до фармацевтичної композиції, де зазначений хелатоутворюючий агент являє собою ЕДТА або її сіль. Відповідно до одного з аспектів зазначений хелатоутворюючий агент являє собою сіль ЕДТА, обрану з групи, яка складається з натрієвої солі, калієвої солі, кальцієвої солі, магнієвої солі та їхніх сумішей. Відповідно до одного з аспектів зазначений хелатоутворюючий агент являє собою динатрій ЕДТА.

Відповідно до одного з аспектів винахід відноситься до фармацевтичної композиції, яка додатково містить полігідроксиамінну сполуку. Відповідно до одного з аспектів зазначена полігідроксиамінна сполука являє собою меглумін.

Відповідно до одного з аспектів винахід відноситься до фармацевтичної композиції, де зазначене похідне хінолонкарбонової кислоти має помітно підвищену розчинність в порівнянні з похідним хінолонкарбонової кислоти у воді. Відповідно до одного з аспектів похідне хінолонкарбонової кислоти має розчинність, яка дорівнює щонайменше приблизно 1 мг/мл при 25 °C. Відповідно до одного з аспектів зазначене похідне хінолонкарбонової кислоти має розчинність, яка дорівнює щонайменше приблизно 2 мг/мл при 25 °C. Відповідно до одного з аспектів зазначене похідне хінолонкарбонової кислоти має розчинність, яка дорівнює щонайменше приблизно 3 мг/мл при 25 °C. Відповідно до одного з аспектів зазначене похідне хінолонкарбонової кислоти має розчинність, яка дорівнює щонайменше приблизно 5 мг/мл при 25 °C. Відповідно до одного з аспектів зазначене похідне хінолонкарбонової кислоти має розчинність, яка дорівнює щонайменше приблизно 10 мг/мл при 25 °C. Відповідно до одного з аспектів зазначене похідне хінолонкарбонової кислоти має розчинність, яка дорівнює щонайменше приблизно 15 мг/мл при 25 °C. Відповідно до одного з аспектів зазначене похідне хінолонкарбонової кислоти має розчинність, яка дорівнює щонайменше приблизно 20 мг/мл при 25 °C. Відповідно до одного з аспектів зазначене похідне хінолонкарбонової кислоти має розчинність, яка дорівнює щонайменше приблизно 25 мг/мл при 25 °C. Відповідно до одного з аспектів зазначене похідне хінолонкарбонової кислоти має розчинність, яка дорівнює щонайменше приблизно 30 мг/мл при 25 °C.

Відповідно до одного з аспектів винахід відноситься до фармацевтичної композиції, яка має покращену стабільність.

Відповідно до одного з аспектів винахід відноситься до фармацевтичної композиції, яка має покращену стабільність, що визначено щонайменше за одним з наступних параметрів:

(а) композиція підтримує значення рН в межах приблизно 10 % від відповідного вихідного значення рН, або

(b) композиція зберігає щонайменше приблизно 90 %, або щонайменше приблизно 95 % вихідної кількості похідного хінолонкарбонової кислоти, або

(с) композиція не утворює осаду таким чином, що на одиничний контейнер припадає 6000 або менше часток композиції розміром 10 мікронів або більше і 600 або менше часток розміром 25 мікронів або більше, що визначено за допомогою стандартно випробування шляхом підрахунку кількості часток за затуханням світла, описаного в Розділі 788 Фармакопеї США "Вміст твердих часток в ін'єкційних препаратах" (Particulate Matter in Injections).

Відповідно до одного з аспектів винаходу будь-які параметри (а), (b) або (с) визначають через щонайменше 30, 60, 90, 180 днів або один рік витримки композиції при кімнатній температурі.

Відповідно до одного з аспектів винахід відноситься до фармацевтичної композиції, де зазначена композиція забезпечує помітне збільшення переносимості у венах. Відповідно до одного з аспектів переносимість у венах визначають в моделі інфузії у хвіст пацюка. Відповідно до одного з аспектів зазначену композицію можна інфузувати в моделі інфузії у хвіст пацюка протягом щонайменше однієї години зі швидкістю, що дорівнює 10 мл/кг/год. Відповідно до одного з аспектів винахід відноситься до фармацевтичної композиції за п. 65, де зазначену композицію можна інфузувати протягом щонайменше двох, трьох, чотирьох або п'яти днів підряд у моделі інфузії у хвіст пацюка протягом щонайменше однієї години зі швидкістю, що дорівнює 10 мл/кг/год.

Відповідно до одного з аспектів винахід відноситься до фармацевтичної композиції, де зазначене похідне хінолонкарбонової кислоти має помітно підвищену розчинність у порівнянні з похідним хінолонкарбонової кислоти у воді, та/або композиція має покращену стабільність та/або композиція забезпечує помітне збільшення переносимості у венах.

Відповідно до одного з аспектів винахід відноситься до фармацевтичної композиції, яка містить

(a) від приблизно 0,01 % до приблизно 50 % за масою делафлоксацину відносно загальної маси композиції;

(b) від приблизно 0,1 % до приблизно 50 % за масою меглуміну відносно загальної маси композиції;

(c) від приблизно 1 % до приблизно 50 % за масою сульфобутилового ефіру бета-циклодекстрину, що відповідає реєстраційному номеру CAS 194615-04-8, відносно загальної маси композиції.

Відповідно до одного з аспектів винахід відноситься до фармацевтичної композиції, яка містить

(a) від приблизно 0,01 % до приблизно 50 % за масою делафлоксацину відносно загальної маси композиції;

(b) від приблизно 0,1 % до приблизно 50 % за масою меглуміну відносно загальної маси композиції;

(c) від приблизно 1 % до приблизно 50 % за масою сульфобутилового ефіру бета-циклодекстрину, що відповідає реєстраційному номеру CAS 194615-04-8 відносно загальної маси композиції; і

(d) від приблизно 0,001 % до приблизно 0,10 % за масою динатрій ЕДТА відносно загальної маси композиції.

Відповідно до одного з аспектів винахід відноситься до фармацевтичної композиції, яка містить

(a) від приблизно 100 мг до приблизно 500 мг делафлоксацину;

(b) від приблизно 15 мг до приблизно 125 мг меглуміну, і

(c) від приблизно 1000 мг до приблизно 5000 мг сульфобутилового ефіру бета-циклодекстрину, що відповідає реєстраційному номеру CAS 194615-04-8.

Відповідно до одного з аспектів винахід відноситься до фармацевтичної композиції, яка містить

(a) від приблизно 100 мг до приблизно 500 мг делафлоксацину;

(b) від приблизно 15 мг до приблизно 125 мг меглуміну, і

(c) від приблизно 500 мг до приблизно 5000 мг сульфобутилового ефіру бета-циклодекстрину, що відповідає реєстраційному номеру CAS 194615-04-8, і

(d) від 0 мг до приблизно 4 мг динатрій ЕДТА.

Відповідно до одного з аспектів винахід відноситься до фармацевтичної композиції, яка містить

(a) від приблизно 100 мг до приблизно 500 мг делафлоксацину;

(b) від приблизно 15 мг до приблизно 125 мг меглуміну, і

(c) від приблизно 500 мг до приблизно 5000 мг сульфобутилового ефіру бета-циклодекстрину, що відповідає реєстраційному номеру CAS 194615-04-8, і

(d) від приблизно 0,40 мг до приблизно 4 мг динатрій ЕДТА.

Відповідно до одного з аспектів винахід відноситься до фармацевтичної композиції, яка містить

(a) приблизно 100 мг делафлоксацину,

(b) приблизно 24,4 мг меглуміну, і

(с) приблизно 1000 мг сульфобутилового ефіру бета-циклодекстрину, що відповідає реєстраційному номеру CAS 194615-04-8.

Відповідно до одного з аспектів винахід відноситься до фармацевтичної композиції, яка містить

- 5 (а) приблизно 300 мг делафлоксацину,
(b) приблизно 73,2 мг меглуміну, і

(с) приблизно 3000 мг сульфобутилового ефіру бета-циклодекстрину, що відповідає реєстраційному номеру CAS 194615-04-8.

Відповідно до одного з аспектів винахід відноситься до фармацевтичної композиції, яка містить

- 10 (а) приблизно 500 мг делафлоксацину,
(b) приблизно 122 мг меглуміну, і

(с) приблизно 5000 мг сульфобутилового ефіру бета-циклодекстрину, що відповідає реєстраційному номеру CAS 194615-04-8.

Відповідно до одного з аспектів винахід відноситься до фармацевтичної композиції, яка містить

- 15 (а) приблизно 100 мг делафлоксацину,
(b) приблизно 19,52 мг меглуміну,

(с) приблизно 800 мг сульфобутилового ефіру бета-циклодекстрину, що відповідає реєстраційному номеру CAS 194615-04-8, і

- 20 (d) приблизно 0,44 мг динатрій ЕДТА.

Відповідно до одного з аспектів винахід відноситься до фармацевтичної композиції, яка містить

- 25 (а) приблизно 300 мг делафлоксацину,
(b) приблизно 58,56 мг меглуміну,

(с) приблизно 2400 мг сульфобутилового ефіру бета-циклодекстрину, що відповідає реєстраційному номеру CAS 194615-04-8, і

- (d) приблизно 1,32 мг динатрій ЕДТА.

Відповідно до одного з аспектів винахід відноситься до фармацевтичної композиції, яка містить

- 30 (а) приблизно 500 мг делафлоксацину,
(b) приблизно 97,6 мг меглуміну,

(с) приблизно 4000 мг сульфобутилового ефіру бета-циклодекстрину, що відповідає реєстраційному номеру CAS 194615-04-8, і

- 35 (d) приблизно 2,2 мг динатрій ЕДТА.

Відповідно до одного з аспектів винахід відноситься до водної фармацевтичної композиції, яка містить

- (а) приблизно 20 мг/мл делафлоксацину,
(b) приблизно 4,88 мг/мл меглуміну,

40 (с) приблизно 200 мг/мл сульфобутилового ефіру бета-циклодекстрину, що відповідає реєстраційному номеру CAS 194615-04-8, і

- (d) воду.

Відповідно до одного з аспектів винахід відноситься до водної фармацевтичної композиції, яка містить

- 45 (а) приблизно 25 мг/мл делафлоксацину,
(b) приблизно 4,88 мг/мл меглуміну,

(с) приблизно 200 мг/мл сульфобутилового ефіру бета-циклодекстрину, що відповідає реєстраційному номеру CAS 194615-04-8,

- (d) приблизно 0,11 мг/мл динатрій ЕДТА, і

- 50 (e) воду.

Відповідно до одного з аспектів винахід відноситься до будь-яких фармацевтичних композицій, описаних вище, що мають рН, що дорівнює приблизно $9 \pm 0,1$ одиниць рН.

Відповідно до одного з аспектів винахід відноситься до фармацевтичної композиції, яка додатково містить маніт.

55 Відповідно до одного з аспектів винахід відноситься до фармацевтичної композиції, у виді стандартної дозованої форми.

Відповідно до одного з аспектів винахід відноситься до способу лікування, профілактики або зниження ризику виникнення бактеріальної інфекції, що включає введення пацієнтів, який цього потребує, композиції, запропонованої в даному винаході.

Відповідно до одного з аспектів винахід відноситься до способу лікування, профілактики або зниження ризику виникнення бактеріальної інфекції у пацієнта, який цього потребує, при зниженні надмірної чутливості у венах під час введення, що включає введення пацієнту, який цього потребує, композиції, запропонованої в даному винаході, наприклад, із застосуванням пакету для внутрішньовенного вливання. Як носій, композиція може містити сольовий розчин або декстрозу.

В одному з аспектів винахід відноситься до набору, що містить фармацевтичну композицію за будь-яким із пп. 1-90 і контейнер. Контейнер може являти собою пляшку, ампулу, шприц або пакет для крапельного вливання, або композиція може додатково містити контейнер, наприклад, пляшку, ампулу, шприц або пакет для крапельного вливання.

Детальний опис винаходу

У даному винаході несподівано було виявлено, що комбінація конкретних циклодекстринових сполук із протимікробними сполуками, що являють собою похідні хінолонкарбонової кислоти, забезпечують необхідний баланс розчинності, стабільності й переносимості продукту. Кінцевий склад на основі лікарського засобу є результатом складного взаємного впливу розчинності, стабільності й переносимості.

Даний винахід відноситься до фармацевтичної композиції, що містить похідне хінолонкарбонової кислоти або його фармацевтично прийнятну сіль або складний ефір і циклодекстрин, обраний з групи, що складається з бета-циклодекстрину, гама-циклодекстрину та їхніх сумішей. Зазначені композиції підходять для внутрішньовенного введення або ін'єкції для лікування, профілактики або зниження ризику виникнення інфекційного захворювання. Зазначені композиції мають підвищену стабільність, підвищену розчинність хінолонкарбонової кислоти, і підвищену переносимість пацієнтом при введенні внутрішньовенно або у виді ін'єкції. Підвищена стабільність є важливою тому що фармацевтична композиція повинна мати достатній строк придатності для зберігання зручним чином протягом підходящого періоду часу. Підвищена розчинність є важливою тому що деякі хінолонкарбонові кислоти не мають достатньої розчинності у воді, що дозволяє приготувати склад з необхідною концентрацією. У даному винаході запропоновані композиції, що мають підвищену розчинність в порівнянні з розчинністю, якої вдалося б досягти без застосування даного винаходу. Підвищена переносимість пацієнтом є важливою тому що у винаході запропоновані композиції, які є безпечними й добре переносимими. Ефективність фармацевтичної композиції є недостатньою характеристикою, оскільки важливо, щоб ефективність була досягнута при відповідному рівні безпеки й переносимості. Таким чином, композиції згідно із даним винаходом забезпечують переваги в порівнянні з композиціями, відомими в даній галузі техніки.

В одному з варіантів реалізації винахід відноситься до фармацевтичної композиції, яка до змішування містить (а) похідне хінолонкарбонової кислоти або його фармацевтично прийнятну сіль або складний ефір і (b) циклодекстрин. Відповідно до інших варіантів реалізації даний винахід відноситься до фармацевтичної композиції, яка містить похідне хінолонкарбонової кислоти або його фармацевтично прийнятну сіль або складний ефір і (b) циклодекстрин. В одному з варіантів реалізації композиція містить похідне хінолонкарбонової кислоти і циклодекстрин. В іншому варіанті реалізації композиція містить фармацевтично прийнятну сіль похідного хінолонкарбонової кислоти і циклодекстрин. В іншому варіанті реалізації композиція містить фармацевтично прийнятний складний ефір похідного хінолонкарбонової кислоти і циклодекстрин. Відповідно до інших варіантів реалізації даний винахід відноситься до фармацевтичної композиції, яка містить комплекс включення, причому зазначений комплекс включення містить (а) похідне хінолонкарбонової кислоти або його фармацевтично прийнятну сіль або складний ефір і (b) циклодекстрин. В одному з варіантів реалізації композиція містить похідне хінолонкарбонової кислоти або його фармацевтично прийнятну сіль або складний ефір в циклодекстрині.

Відповідно до інших варіантів реалізації даний винахід відноситься до фармацевтичної композиції, яка містить (тобто знаходиться у формі) водного розчину.

Відповідно до інших варіантів реалізації даний винахід відноситься до фармацевтичної композиції, яка містить (тобто знаходиться у формі) сухої суміші. Відповідно до інших варіантів реалізації даний винахід відноситься до фармацевтичної композиції, де зазначена суміш являє собою ліофіл. Відповідно до інших варіантів реалізації даний винахід відноситься до фармацевтичної композиції, де зазначена суха суміш одержана за допомогою ліофілізації. Відповідно до інших варіантів реалізації даний винахід відноситься до фармацевтичної композиції, де зазначена суха суміш або ліофіл відновлені. Відповідно до інших варіантів реалізації даний винахід відноситься до фармацевтичної композиції, де зазначена фармацевтична композиція додатково розбавлена.

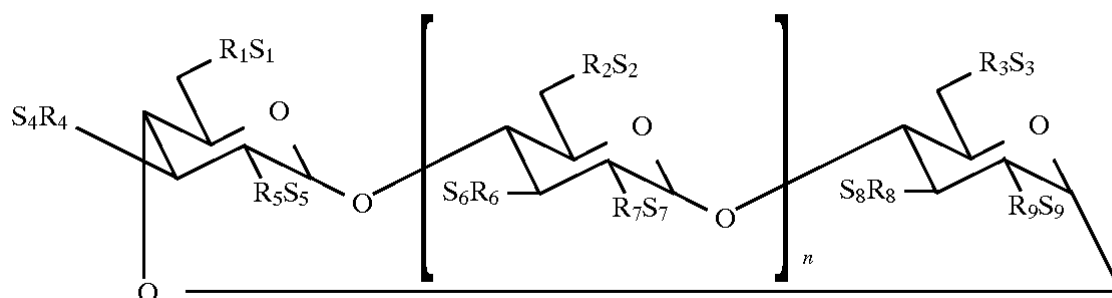
В одному з варіантів реалізації даний винахід відноситься до фармацевтичної композиції, де зазначений циклодекстрин обраний з групи, що складається з альфа-циклодекстринів, бета-циклодекстринів, гама-циклодекстринів або їхніх сумішей. Відповідно до інших варіантів реалізації даний винахід відноситься до фармацевтичної композиції, де зазначений циклодекстрин обраний із групи, що складається з бета-циклодекстринів, гама-циклодекстринів та їхніх сумішей. В одному з варіантів реалізації вільні гідроксигрупи циклодекстину повністю або частково піддані перетворенню. В іншому варіанті реалізації вільні гідроксигрупи циклодекстину повністю піддані перетворенню. В іншому варіанті реалізації вільні гідроксигрупи циклодекстину частково піддані перетворенню. Відповідно до інших варіантів реалізації даний винахід відноситься до фармацевтичної композиції, де зазначений циклодекстрин являє собою бета-циклодекстрин, обраний з групи, що складається з простого ефіру бета-циклодекстину, складного ефіру бета-циклодекстину та їхніх сумішей. Відповідно до інших варіантів реалізації даний винахід відноситься до фармацевтичної композиції, де зазначений циклодекстрин являє собою гідроксиалкіл-бета-циклодекстрин. Відповідно до інших варіантів реалізації даний винахід відноситься до фармацевтичної композиції, де зазначений гідроксиалкіл-бета-циклодекстрин являє собою гідроксипропіл-бета-циклодекстрин. Відповідно до інших варіантів реалізації даний винахід відноситься до фармацевтичної композиції, де зазначений циклодекстрин являє собою бета-циклодекстрин, який відповідає наступній формулі (3):

(бета-циклодекстрин)-OR

(3)

де залишки R являють собою гідроксиалкільні групи, а частина залишків R може являти собою алкільні групи, причому зазначений простий ефір бета-циклодекстину має розчинність у воді, яка дорівнює більше ніж 1,8 г в 100 мл води. Відповідно до інших варіантів реалізації даний винахід відноситься до фармацевтичної композиції, де зазначений циклодекстрин являє собою бета-циклодекстрин, що відповідає наступній формулі: (бета-циклодекстрин)-OR, у якій всі або частина залишків R незалежно можуть являти собою гідроксиалкільні групи або алкільні групи. Відповідно до інших варіантів реалізації даний винахід відноситься до фармацевтичної композиції, де зазначений циклодекстрин являє собою бета-циклодекстрин, що відповідає наступній формулі (3): (бета-циклодекстрин)-OR, у якій всі або частина залишків R незалежно можливо являють собою гідроксиалкільні групи або алкільні групи. В одному з варіантів реалізації бета-циклодекстрин має розчинність у воді, яка дорівнює більше ніж 1,8 г в 100 мл. Відповідно до інших варіантів реалізації даний винахід відноситься до фармацевтичної композиції, де R обраний із групи, яка складається з гідроксиетилу, гідроксипропілу, дигідроксипропілу, метилу або етилу. Відповідно до інших варіантів реалізації даний винахід відноситься до фармацевтичної композиції, де зазначена група R являє собою гідроксипропіл. Відповідно до інших варіантів реалізації даний винахід відноситься до фармацевтичної композиції, де зазначений гідроксипропіл-бета-циклодекстрин характеризується молекулярним заміщенням на ангідроглюкозну ланку, що дорівнює від приблизно 0,86 до приблизно 1,14. Відповідно до інших варіантів реалізації даний винахід відноситься до фармацевтичної композиції, де зазначений гідроксипропіл-бета-циклодекстрин характеризується молекулярним заміщенням на ангідроглюкозну ланку, який дорівнює від приблизно 0,59 до приблизно 0,73. Відповідно до інших варіантів реалізації даний винахід відноситься до фармацевтичної композиції, де зазначений гідроксипропіл-бета-циклодекстрин відповідає реєстраційному номеру CAS 128446-35-5.

Відповідно до інших варіантів реалізації даний винахід відноситься до фармацевтичної композиції, де зазначений циклодекстрин являє собою сульфоалкілфірне похідне циклодекстину, що має формулу 1

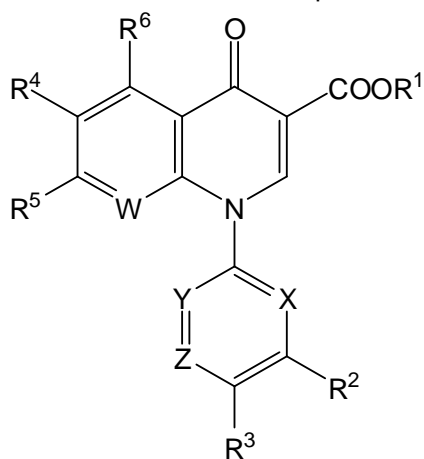


Формула 1

де n дорівнює 4, 5 або 6; кожен з $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8$ і R_9 у Формулі 1 незалежно являє собою O^- або $O-(C_{2-6} \text{ алкілен})-SO_3^-$ групу, і щонайменше один з R_1 і R_2 незалежно являє собою зазначену $O-(C_{2-6} \text{ алкілен})-SO_3^-$ групу; і кожен з $S_1, S_2, S_3, S_4, S_5, S_6, S_7, S_8$ і S_9 незалежно являє собою фармацевтично прийнятний катіон, причому зазначена композиція не містить вихідного циклодекстину, що визначено за допомогою тонкошарової хроматографії. В інших варіантах реалізації кожен з R_1, R_2 і R_3 незалежно являє собою зазначену $O-(C_{2-6} \text{ алкілен})-SO_3^-$ групу. Відповідно до інших варіантів реалізації даний винахід відноситься до композиції, де щонайменше один з R_1, R_2 і R_3 незалежно являє собою $O-(CH_2)_m-SO_3^-$ групу, де m дорівнює 2, 3, 4, 5 або 6. Відповідно до інших варіантів реалізації даний винахід відноситься до композиції, де кожен з R_1, R_2 і R_3 незалежно являє собою $O-(CH_2)_m-SO_3^-$ групу, де m дорівнює 3 або 4. Відповідно до інших варіантів реалізації даний винахід відноситься до композиції, де щонайменше один з R_4, R_6 і R_8 незалежно являє собою зазначену $O-(C_{2-6} \text{ алкілен})-SO_3^-$ групу; і кожен з R_5, R_7 і R_9 являє собою O^- . В інших варіантах реалізації даний винахід відноситься до композиції, де щонайменше один з R_4, R_6 і R_8 незалежно являє собою зазначену $O-(C_{2-6} \text{ алкілен})-SO_3^-$ групу; і кожен з R_5, R_7 і R_9 являє собою O . Відповідно до інших варіантів реалізації даний винахід відноситься до композиції, де кожен з R_4, R_6 і R_8 незалежно являє собою $O-(C_{2-6} \text{ алкілен})-SO_3^-$ групу; і кожен з R_5, R_7 і R_9 являє собою O . Відповідно до інших варіантів реалізації даний винахід відноситься до фармацевтичної композиції, де зазначений сульфоалкільний ефір циклодекстину являє собою сульфобутиловий ефір бета-циклодекстину. Відповідно до інших варіантів реалізації даний винахід відноситься до фармацевтичної композиції, де зазначений сульфоалкільний ефір бета-циклодекстину відповідає реєстраційному номеру CAS 194615-04-8.

Відповідно до інших варіантів реалізації даний винахід відноситься до фармацевтичної композиції, де зазначений циклодекстрин являє собою гама-циклодекстрин.

Відповідно до інших варіантів реалізації даний винахід відноситься до композиції, де зазначене похідне хінолонкарбонової кислоти відповідає наступній структурі Формули 2:

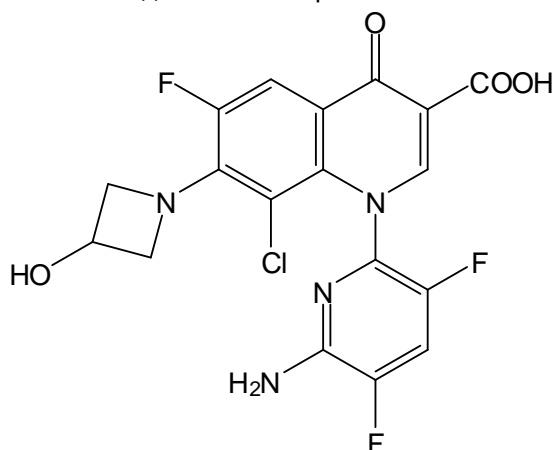


Формула 2

де R^1 являє собою атом водню або захисну карбоксил групу; R^2 являє собою гідроксильну групу, нижчу алкоксигрупу, заміщену або незаміщену аміногрупу; R^3 являє собою атом водню або атом галогену, R^4 являє собою атом водню або атом галогену, R^5 являє собою атом галогену або можливо заміщену насичену циклічну аміногрупу; R^6 являє собою атом водню, атом галогену, нітрогрупу або можливо захищену аміногрупу; X, Y і Z можуть бути однаковими або різними й відповідно являти собою атом азоту, $-CH=$ або $-CR^7=$ (де R^7 являє собою нижчу алкільну групу, атом галогену або ціаногрупу), за умови, що щонайменше один з X, Y і Z являє собою атом азоту, а W являє собою атом азоту або $-CR^8=$ (де R^8 являє собою атом водню, атом галогену або нижчу алкільну групу), за умови, що $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, W, X, Y$ і Z , визначені в зазначеному абзаці, визначені відносно до Формули 2, і відрізняються від визначень, даних для циклодекстринів, або його фармацевтично прийнятної солі або складного ефіру.

Відповідно до одного з варіантів реалізації, у випадку якщо R^1 являє собою атом водню, R^2 являє собою аміногрупу, R^3 і R^4 являють собою атом фтору, R^6 являє собою атом водню, X являє собою атом азоту, Y являє собою $-CR^7=$ (де R^7 являє собою атом фтору), Z являє собою $-CH=$, і W являє собою $-CR^8=$ (де R^8 являє собою атом хлору), то R^5 не являє собою 3-гідроксизетидин-1-ільну групу.

Відповідно до інших варіантів реалізації даний винахід відноситься до композиції, де зазначене похідне хінолонкарбонової кислоти відповідає наступній сполуці (А),



(А)

5 або її фармацевтично прийнятній солі або складному ефіру. Відповідно до інших варіантів реалізації даний винахід відноситься до композиції, де зазначене похідне хінолонкарбонової кислоти являє собою D-глюцитол, 1-деокси-1-(метиламіно), 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). Відповідно до інших варіантів реалізації даний винахід відноситься до композиції, де зазначене похідне хінолонкарбонової кислоти являє собою кристалічний D-глюцитол, 1-деокси-1-(метиламіно)-, 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). Відповідно до інших варіантів реалізації даний винахід відноситься до композиції, де зазначене похідне хінолонкарбонової кислоти являє собою кристалічний D-глюцитол, 1-деокси-1-(метиламіно)-, 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), що характеризується вимірюванням при приблизно 25 °C із застосуванням Cu-Ka випромінювання, порошковою дифрактограмою, представленою на Фігурі 1.

Відповідно до інших варіантів реалізації даний винахід відноситься до композиції, де зазначене похідне хінолонкарбонової кислоти являє собою тригідрат D-глюцитол, 1-деокси-1-(метиламіно)-, 1-(6-аміно-3,5-дифтор-2-піридиніл)-8-хлор-6-фтор-1,4-дигідро-7-(3-гідрокси-1-азетидиніл)-4-оксо-3-хінолінкарбоксилату тригідрат (сіль). Відповідно до інших варіантів реалізації даний винахід відноситься до композиції, де зазначене похідне хінолонкарбонової кислоти являє собою кристалічний тригідрат D-глюцитол, 1-деокси-1-(метиламіно)-, 1-(6-аміно-3,5-дифтор-2-піридиніл)-8-хлор-6-фтор-1,4-дигідро-7-(3-гідрокси-1-азетидиніл)-4-оксо-3-хінолінкарбоксилату тригідрат (сіль). Відповідно до інших варіантів реалізації даний винахід відноситься до композиції, де зазначене похідне хінолонкарбонової кислоти являє собою кристалічний тригідрат D-глюцитол, 1-деокси-1-(метиламіно)-, 1-(6-аміно-3,5-дифтор-2-піридиніл)-8-хлор-6-фтор-1,4-дигідро-7-(3-гідрокси-1-азетидиніл)-4-оксо-3-хінолінкарбоксилату тригідрат (сіль), який характеризується вимірюванням при приблизно 25 °C із застосуванням Cu-Ka випромінювання порошковою дифрактограмою, представленою на Фігурі 2.

Відповідно до інших варіантів реалізації даний винахід відноситься до композиції, де зазначене похідне хінолонкарбонової кислоти має помітно покращену розчинність. Відповідно до інших варіантів реалізації даний винахід відноситься до композиції, де зазначене похідне хінолонкарбонової кислоти має помітно покращену розчинність в порівнянні з розчинністю індивідуального похідного хінолонкарбонової кислоти у воді.

Відповідно до інших варіантів реалізації даний винахід відноситься до композиції, де зазначене похідне хінолонкарбонової кислоти має розчинність, яка дорівнює щонайменше приблизно 1 мг/мл при 25 °C. Відповідно до інших варіантів реалізації даний винахід відноситься до композиції, де зазначене похідне хінолонкарбонової кислоти має розчинність, яка дорівнює щонайменше приблизно 2 мг/мл при 25 °C. Відповідно до інших варіантів реалізації даний винахід відноситься до композиції, де зазначене похідне хінолонкарбонової кислоти має розчинність, яка дорівнює щонайменше приблизно 3 мг/мл при 25 °C. Відповідно до інших варіантів реалізації даний винахід відноситься до композиції, де зазначене похідне хінолонкарбонової кислоти має розчинність, яка дорівнює щонайменше приблизно 5 мг/мл при 25 °C. Відповідно до інших варіантів реалізації даний винахід відноситься до композиції, де зазначене похідне хінолонкарбонової кислоти має розчинність, яка дорівнює щонайменше приблизно 10 мг/мл при 25 °C. Відповідно до інших варіантів реалізації даний винахід

відноситься до композиції, де зазначене похідне хінолонкарбонової кислоти має розчинність, яка дорівнює щонайменше приблизно 15 мг/мл при 25 °С. Відповідно до інших варіантів реалізації даний винахід відноситься до композиції, де зазначене похідне хінолонкарбонової кислоти має розчинність, яка дорівнює щонайменше приблизно 20 мг/мл при 25 °С. Відповідно до інших варіантів реалізації даний винахід відноситься до композиції, де зазначене похідне хінолонкарбонової кислоти має розчинність, яка дорівнює щонайменше приблизно 25 мг/мл при 25 °С. Відповідно до інших варіантів реалізації даний винахід відноситься до композиції, де зазначене похідне хінолонкарбонової кислоти має розчинність, яка дорівнює щонайменше приблизно 30 мг/мл при 25 °С.

Згідно інших варіантів реалізації даний винахід відноситься до композиції, що має підвищену стабільність. Відповідно до інших варіантів реалізації даний винахід відноситься до композиції, що має підвищену стабільність, визначену щонайменше за одним із наступних параметрів: (а) композиція підтримує значення рН в межах приблизно 10 % від вихідного значення рН, або (b) композиція зберігає щонайменше приблизно 90 % або 95 % від вихідної кількості похідного хінолонкарбонової кислоти, або (с) композиція не утворює осаду таким чином, що на одиничний контейнер припадає 6000 або менше часток композиції розміром 10 мікрон або більше і 600 або менше часток розміром 25 мікрон або більше, що визначено шляхом стандартного випробування шляхом підрахунку кількості часток за затуханням світла, описаного в Розділі 788 Фармакопеї США "Вміст часток твердої речовини" (USP в Particulate Matter in Injections).

Фармацевтичні композиції згідно із даним винаходом мають достатню хімічну й фізичну стабільність для забезпечення можливості введення пацієнтові та підтримання ефективності фармацевтично активного лікарського засобу протягом підходящого періоду часу. Відповідно до одного з варіантів реалізації активність активного інгредієнта у виді похідного хінолонкарбонової кислоти в фармацевтичній композиції підтримують за допомогою збереження фармацевтично активного лікарського засобу в розчині в результаті обмеження хімічного розкладання фармацевтично активного лікарського засобу або інших компонентів фармацевтичної композиції або в результаті обмеження фізичного розкладання композиції. Відповідно до одного з варіантів реалізації композиція зберігає розчинність лікарського засобу, ефективність лікарського засобу або захищає лікарський засіб або інші компоненти композиції від хімічного або фізичного розкладання. Відповідно до іншого варіанта реалізації композиція зберігає активність вихідного складу або активність, по суті аналогічну активності вихідного складу.

Відповідно до інших варіантів реалізації даний винахід відноситься до композиції, де будь-які параметри (а), (b) або (с) визначають через щонайменше 30 днів витримки композиції при кімнатній температурі. Відповідно до інших варіантів реалізації даний винахід відноситься до композиції, де будь-які параметри (а), (b) або (с) визначають через щонайменше 60 днів витримки композиції при кімнатній температурі. Відповідно до інших варіантів реалізації даний винахід відноситься до композиції, де будь-які параметри (а), (b) або (с) визначають через щонайменше 90 днів витримки композиції при кімнатній температурі. Відповідно до інших варіантів реалізації даний винахід відноситься до композиції, де будь-які параметри (а), (b) або (с) визначають через щонайменше 180 днів витримки композиції при кімнатній температурі. Відповідно до інших варіантів реалізації даний винахід відноситься до композиції, де будь-які параметри (а), (b) або (с) визначають через щонайменше 1 рік витримки композиції при кімнатній температурі.

Відповідно до інших варіантів реалізації даний винахід відноситься до композиції, де зазначена композиція забезпечує помітне збільшення переносимості у венах. Відповідно до інших варіантів реалізації даний винахід відноситься до композиції, де зазначену переносимість у венах визначають в моделі інфузії у хвіст пацюка. Відповідно до інших варіантів реалізації даний винахід відноситься до композиції, де зазначену композицію можна інфузувати у моделі інфузії у хвіст пацюка протягом щонайменше однієї години зі швидкістю, що дорівнює 10 мл/кг/год.

Відповідно до інших варіантів реалізації даний винахід відноситься до композиції, де зазначену композицію можна інфузувати протягом щонайменше двох днів підряд у моделі інфузії у хвіст пацюка протягом щонайменше однієї години зі швидкістю, що дорівнює 10 мл/кг/год. Відповідно до інших варіантів реалізації даний винахід відноситься до композиції, де зазначену композицію можна інфузувати протягом щонайменше трьох днів підряд у моделі інфузії у хвіст пацюка протягом, щонайменше, однієї години зі швидкістю, що дорівнює 10 мл/кг/год. Відповідно до інших варіантів реалізації даний винахід відноситься до композиції, де зазначену композицію можна інфузувати послідовно протягом щонайменше чотирьох днів у моделі інфузії у хвіст пацюка протягом щонайменше однієї години зі швидкістю, що дорівнює 10 мл/кг/год. Відповідно до інших варіантів реалізації даний винахід відноситься до композиції, де

зазначену композицію можна інфузувати протягом щонайменше п'яти днів підряд у моделі інфузії у хвіст пацюка протягом щонайменше однієї години зі швидкістю, що дорівнює 10 мл/кг/год.

Відповідно до інших варіантів реалізації даний винахід відноситься до композиції, де зазначене похідне хінолонкарбонової кислоти має помітно підвищену розчинність у порівнянні з похідним хінолонкарбонової кислоти у воді, та/або композиція має покращену стабільність, та/або композиція забезпечує помітне збільшення переносимості у венах.

Відповідно до інших варіантів реалізації даний винахід відноситься до фармацевтичної композиції, що містить (а) від приблизно 100 мг до приблизно 500 мг делафлоксацин меглуміну й (b) від приблизно 1000 мг до приблизно 5000 мг сульфобутилового ефіру бета-циклодекстрину, що відповідає реєстраційному номеру CAS 194615-04-8. Відповідно до інших варіантів реалізації даний винахід відноситься до фармацевтичної композиції, що містить (а) приблизно 300 мг делафлоксацин меглуміну, і (b) приблизно 3000 мг сульфобутилового ефіру бета-циклодекстрину, що відповідає реєстраційному номеру CAS 194615-04-8. Відповідно до інших варіантів реалізації даний винахід відноситься до фармацевтичної композиції, яка перед змішуванням містить (а) приблизно 300 мг делафлоксацин меглуміну, і (b) приблизно 3000 мг сульфобутилового ефіру бета-циклодекстрину, що відповідає реєстраційному номеру CAS 194615-04-8.

Відповідно до інших варіантів реалізації даний винахід відноситься до водної фармацевтичної композиції, яка містить (а) приблизно 300 мг делафлоксацин меглуміну, (b) приблизно 3000 мг сульфобутилового ефіру бета-циклодекстрину, що відповідає реєстраційному номеру CAS 194615-04-8, і (c) воду, причому зазначена композиція має об'єм при 25 °C, який дорівнює приблизно 15 мл, і pH, що дорівнює приблизно 9. Відповідно до інших варіантів реалізації даний винахід відноситься до композиції, яка знаходиться у формі ліофілу. Відповідно до інших варіантів реалізації даний винахід відноситься до композиції, яка додатково містить маніт.

Відповідно до інших варіантів реалізації даний винахід відноситься до способу лікування, профілактики або зниження ризику виникнення бактеріальної інфекції, який включає введення пацієнтові, який цього потребує, композиції, описаної в даній заявці. Відповідно до інших варіантів реалізації даний винахід відноситься до способу лікування, профілактики або зниження ризику виникнення бактеріальної інфекції у пацієнта, який цього потребує, при зниженні дискомфорту при інфузії, який включає введення пацієнтові, який цього потребує, композиції, описаної в даній заявці.

1. Визначення

Термін "пацієнт", що використовується у даній заявці, означає людину або тварину (у випадку тварини, як правило, ссавець). Пацієнт, як правило, являє собою суб'єкта, який має потребу в композиціях або способах, описаних у даній заявці. "Який має потребу" може означати, що пацієнт має інфекційне захворювання або у пацієнта діагностоване зазначене захворювання, наприклад, мікробне інфекційне захворювання, або що у пацієнта є ризик виникнення інфекційного захворювання внаслідок травми, медичних або хірургічних процедур або мікробного зараження, або пацієнт може знаходитися в стані, який може піддати людину мікробному зараженню. Зазначені інфекційні захворювання можуть виникати в результаті, наприклад, шкірної інфекції, внутрілікарняної пневмонії, пост-вірусної пневмонії, черевної інфекції, інфекції сечовивідних шляхів, бактеріємії, септицемії, ендокардиту, інфекції атріовентрикулярного каналу, інфекції судинного доступу, менінгіту, інфекційного захворювання, викликаного хірургічними або інвазивними медичними процедурами, інфекції черевної порожнини, кісткової інфекції, інфекції в суглобах, резистентної до метициліну інфекції *Staphylococcus aureus*, резистентної до ванкоміцину інфекції *Enterococci*, резистентної до лінезоліду інфекції організму, туберкульозу, резистентної до хінолону інфекції, викликаной грам-позитивними мікроорганізмами, резистентної до ципрофлоксацину й метициліну (MRSA) інфекції, бронхіту, ускладненої інфекції шкіри й підшкірної клітковини (cSSSI), неускладненої інфекції шкіри й підшкірної клітковини (uSSSI), загальної інфекції дихальних шляхів і мультирезистентної (MDR) інфекції, викликаной грам-негативними мікроорганізмами.

Термін "профілактика", що використовується у даній заявці, означає, наприклад, повне або практично повне запобігання виникненню інфекційного захворювання, наприклад, у випадку якщо пацієнт схильний до інфекції або існує ризик зараження інфекційним захворюванням.

Термін "зниження ризику", що використовується у даній заявці, означає, наприклад, зниження можливості або ймовірності виникнення інфекційного захворювання, наприклад, у випадку якщо пацієнт схильний до інфекції або існує ризик зараження інфекційним захворюванням.

Термін "лікування", що використовується у даній заявці, означає наприклад, лікування, інгібування, припинення поширення, зниження симптомів або ефектів, уповільнення або викликання регресії інфекційного захворювання у пацієнта, що страждає від інфекційного захворювання.

5 Варто розуміти, що терміни "профілактика", "зниження ризику" і "лікування" не обмежують даний винахід, при цьому можливе взаємне перекривання зазначених термінів.

Використовуваний у даній заявці термін "ефективна кількість" означає кількість фармацевтично активної сполуки, тобто активного лікарського засобу, наприклад, протимікробного агента, що являє собою похідне хінолонкарбонової кислоти, або його
10 фармацевтично прийнятної солі або складного ефіру, що вводиться пацієнтові, достатнє для прояву біологічної активності, наприклад, протиінфекційної активності, наприклад, протимікробної активності.

Термін "ефективна для профілактики кількість" означає кількість фармацевтично активної сполуки, тобто активного лікарського засобу, наприклад, протимікробного агента, який являє собою похідне хінолонкарбонової кислоти, що вводиться пацієнтові, й достатнє для
15 профілактики або зниження ризику виникнення мікробного інфекційного захворювання.

Використовуваний у даній заявці термін "фармацевтично прийнятний" відноситься до тих сполук, речовин, композицій, носіїв та/або дозованих форм, які з точки зору зваженого медичного судження підходять для застосування у контакті з тканинами людей і тварин без
20 прояву надлишкової токсичності, подразнення, алергійної реакції або інших проблем або ускладнень, та відповідають розумному співвідношенню користь/ризик.

Використовуваний у даній заявці термін "фармацевтично прийнятна сіль" відноситься до похідних пропонованих сполук, де вихідна сполука модифікована шляхом одержання кислих або основних солей зазначеної сполуки. Приклади фармацевтично прийнятних солей
25 включають, але не обмежуються ними, мінеральні або органічні кислі солі основних залишків, таких як аміни, лужні або органічні солі кислотних залишків, таких як карбонові кислоти тощо. Фармацевтично прийнятні солі включають підходящі нетоксичні солі або солі четвертинного амонію вихідних сполук, одержаних, наприклад, з нетоксичних неорганічних або органічних кислот. Наприклад, зазначені підходящі нетоксичні солі включають, але не обмежуються тільки
30 ними, солі, одержані з неорганічних або органічних кислот, обраних з 2-ацетоксибензойної, 2-гідроксиетансульфоїкислоти, оцтової, аскорбінової, бензосульфоїкислоти, бензойної, бікарбонової, вугільної, лимонної, етилендіамінтетраоцтової, етандисульфоїкислоти, етансульфоїкислоти, фумарової, глюкогептонової, глюконової, глутамінової, гліколієвої, глікольіарсанілової, гексилрезорцинової, гідрабамової, бромоводневої, хлороводневої, йодоводневої, гідроксималеїнової, гідроксинафтойної, ізетіонової, молочної, лактобіонової, лаурилсульфоїкислоти, малеїнової, малевої, мигдальної, метансульфоїкислоти, напислової, азотної, оксалілової, памової, пантотенової, фенілоцтової, фосфорної, полігалактуронової, пропіонової, саліцилової, стеаринової, наддоцтової, сукцинової, сульфамінової, сульфанілінової, сарної, дубильної, толуолсульфоїкислоти й розповсюджені амінокислоти, наприклад, гліцин,
40 аланін, фенілаланін, аргінін тощо.

Фармацевтично прийнятні солі згідно із даним винаходом можуть бути синтезовані з вихідної сполуки, яка містить основну або кислотну групу за допомогою підходящих хімічних способів. Як правило, зазначені солі можуть бути одержані в результаті взаємодії вільних основних або кислотних форм зазначених сполук зі стехіометричною кількістю відповідної
45 основи або кислоти у воді або органічному розчиннику, або їхніх сумішах. Відповідно до одного з варіантів реалізації неводне середовище, наприклад, діетиловий ефір, етилацетат, етанол, ізопропанол або ацетонітрил є застосованим для одержання солей представлених сполук. Перелік підходящих солей наведений в Remington's Pharmaceutical sciences, 18th ed. (Mack Publishing Company, 1990). Наприклад, солі можуть включати, але не обмежуються ними,
50 хлороводневі й ацетатні солі аліфатичних аміновмісних, гідроксиламіновмісних та іміновмісних сполук згідно із даним винаходом.

Додатково, сполуки згідно із даним винаходом, наприклад, солі сполук, можуть існувати в гідратованій або негідратованій (безводній) формі або у виді сольватів з молекулами інших розчинників. Необмежуючи приклади гідратів включають моногідрати, дигідрати тощо.
55 Необмежуючи приклади сольватів включають етанольні сольвати, ацетонові сольвати тощо.

Використовуваний у даній заявці термін "фармацевтично прийнятні складні ефіри" відноситься до похідних пропонованих сполук, де вихідна сполука модифікована у виді спиртового складного ефіру карбонової кислоти або кислотного складного ефіру спирту. Сполуки згідно із даним винаходом також можуть бути одержані у виді складних ефірів,
60 наприклад, фармацевтично прийнятних складних ефірів. Наприклад, карбоксильна

функціональна група сполуки може бути перетворена у відповідний складний ефір, наприклад, метиловий ефір або інший ефір. Також спиртова група сполуки може бути перетворена у відповідний складний ефір, наприклад, ацетат, пропіонат або інший складний ефір.

Використовуваний у даній заявці термін "стандартне дозування" означає одиничну дозу фармацевтичної композиції, що призначена для введення повністю. Стандартне дозування являє собою зручну форму для введення попередньо заданої кількості активного лікарського засобу.

В даному описі форми однини також включають форми множини, якщо з контексту явним чином не випливає інше. Якщо не зазначене інше, всі технічні й наукові терміни, використовувані в заявці, мають значення, загальноприйняті фахівцями в галузі техніки, до якої належить даний винахід. У випадку протиріч варто керуватися значеннями, наведеними в даному описі.

Всі процентні вмісти й співвідношення, використовувані в даній заявці, якщо не зазначене зворотне, розраховуються за масою.

В описі, у випадку якщо композиції описані, як такі, що мають, або включають, або містять конкретні компоненти, передбачається, що композиції також по суті складаються із зазначених компонентів. Аналогічно, якщо способи або процеси описані як такі, що мають, або включають, або містять конкретні стадії процесу, процеси також складаються по суті або складаються із зазначених стадій процесу. Також варто розуміти, що черговість стадій або черговість проведення конкретних дій не є суттєвими за умови, що винахід залишається здійсненним. Крім того, дві або більше стадій або дій можна проводити одночасно.

2. Композиції згідно із даним винаходом

Композиції згідно із даним винаходом містять всі або деякі наступні компоненти. Композиції можуть бути визначені до або після змішування компонентів.

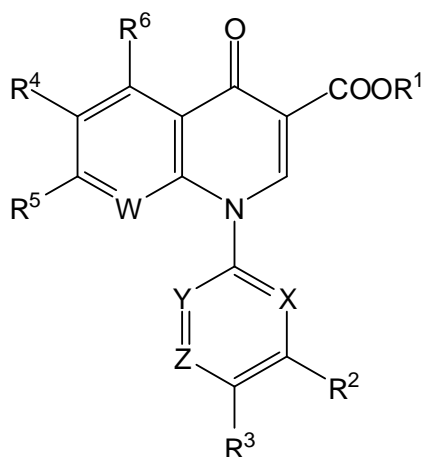
Підходящі компоненти описані, наприклад, в Eds. R.C. Rowe, et al., Handbook of Pharmaceutical Excipients, Fifth Edition, Pharmaceutical Press (2006); Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed. (Mack Publishing Company, 1990); і Remington: the Science and Practice of Pharmacy, 20th edition, Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins, 2000, вміст яких включений в дану заявку по всій повноті за допомогою посилання. Навіть незважаючи на те, що багато із зазначених компонентів-носіїв за своєю функцією можуть бути віднесені до певної категорії, зазначена функціональна категорія не призначена для обмеження функції або області дії компонента, і фахівцеві в даній галузі техніки стане зрозуміло, що компонент може належати до більше ніж однієї функціональної категорії, і що вміст конкретного компонента й присутність інших компонентів може впливати на функціональні властивості компонента.

а. Похідне хінолонкарбонової кислоти

Композиції згідно із даним винаходом містять похідне хінолонкарбонової кислоти (також відоме, зокрема, як похідне піридон-карбонової кислоти або похідне піридон карбонової кислоти) або його фармацевтично прийнятну сіль або складний ефір, як протимікробну сполуку, тобто як активний фармацевтичний інгредієнт, або АФІ, композицій згідно із даним винаходом. У винаході також запропоновані способи синтезу будь-яких сполук згідно із даним винаходом. У винаході також запропоновані фармацевтичні композиції, що містять ефективну кількість однієї або більше сполук згідно із даним винаходом й фармацевтично прийнятний носій. У даному винаході також запропоновані способи одержання зазначених сполук, носіїв і фармацевтичних композицій.

Похідні хінолонкарбонової кислоти, що підходять для цілей даного винаходу, описані, включаючи опис синтезу, складів і застосування, у патенті США №6156903, виданому Язакі зі співавторами (Yazaki et al.), 5 грудня 2000 року й списках замічених помилок від 13 листопада 2001 року й 11 грудня 2001 року; патенті США №6133284, виданому Язакі зі співавторами (Yazaki et al.), 17 жовтня 2000 року, патенті США №5998436, виданому Язакі зі співавторами (Yazaki et al.), 7 грудня 1999 року й списках замічених помилок від 23 січня 2001 року, 30 жовтня 2001 року й 17 грудня 2002 року, заявці PCT WO2006/110815 Abbott Laboratories, опублікованій 19 жовтня 2006 року, заявці PCT WO2006/042034 Abbott Laboratories, опублікованій 20 квітня 2006 року, заявці PCT WO2006/015194 Abbott Laboratories, опублікованій 9 лютого 2006 року, заявці PCT WO01/34595 Wakunaga Pharmaceutical Co., Ltd, опублікованій 27 березня 1997 року, вміст яких включено в даний опис у повному об'ємі за допомогою посилання.

Похідні хінолонкарбонової кислоти, що підходять для застосування в способах, композиціях і застосуваннях згідно із даним винаходом, включають сполуки, що відповідають Формулі 2



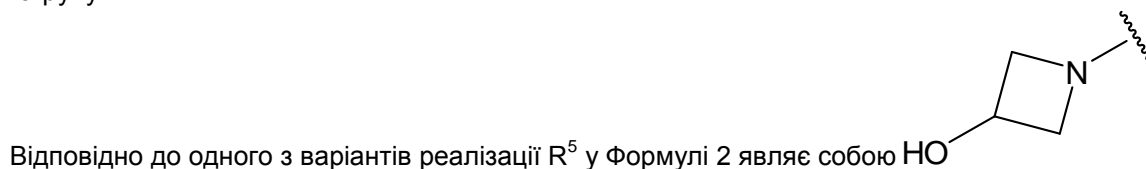
Формула 2,

де у Формулі 2 R^1 являє собою атом водню або захисну карбоксил групу; R^2 являє собою гідроксильну групу, нижчу алкоксигрупу, заміщену або незаміщену аміногрупу; R^3 являє собою атом водню або атом галогену, R^4 являє собою атом водню або атом галогену, R^5 являє собою атом галогену або можливо заміщену насичену циклічну аміногрупу; R^6 являє собою атом водню, атом галогену, нітрогрупу або можливо захищену аміногрупу; X, Y і Z можуть бути однаковими або різними й відповідно являти собою атом азоту, $-CH=$ або $-CR^7=$ (де R^7 являє собою нижчу алкільну групу, атом галогену або ціаногрупу), за умови, що принаймні один з X, Y і Z являє собою атом азоту, а W являє собою атом азоту або $-CR^8=$ (де R^8 являє собою атом водню, атом галогену або нижчу алкільну групу).

Відповідно до одного з варіантів реалізації, у випадку якщо R^1 являє собою атом водню, R^2 являє собою аміногрупу, R^3 і R^4 являють собою атом фтору, R^6 являє собою атом водню, X являє собою атом азоту, Y являє собою $-CR^7=$ (де R^7 являє собою атом фтору), Z являє собою $-CH=$, і W являє собою $-CR^8=$ (де R^8 являє собою атом хлору), то R^5 не являє собою 3-гідроксизетидин-1-ільну групу, або її фармацевтично прийнятну сіль, складний ефір або проліку.

У випадку якщо R^1 являє собою захисну карбоксил групу, R^1 може являти собою карбоксилатний складноефірний залишок, який відносно легко відщеплюється, наприклад, *in vivo*, з утворенням відповідної вільної карбоксильної групи. Типові захисні карбоксил групи включають групи, які можуть розкладатися в результаті гідролізу, каталітичного відновлення й інших способів обробки в м'яких умовах, такі як нижчі алкільні групи, такі як метильна група, етилова група, н-пропілова група, ізо-пропілова група, н-бутилова група, ізо-бутилова група, трет-бутилова група, пентилова група, гексилова група й гептилова група, нижчі алкенільні групи, такі як вінільна група, алільна група, 1-пропенільна група, бутенільна група, пентенільна група, гексенільна група й гептенільна група; аралкільні групи, такі як бензилова група; і арильні групи, такі як фенільна група й нафтильна група; і групи, які можуть легко розкладатися в організмі, такі як нижчі алканоїлоксиалкільні групи, такі як ацетоксиметильна група й півалоїлоксиметильна група; нижчі алкоксикарбонілоксиалкільні групи, такі як метоксикарбонілоксиметильна група й 1-етоксикарбонілоксиметильна група; нижча алкоксиметильна група, така як метоксиметильна група; лактонові групи, такі як фталідил; нижчі діалкіламіноалкільні групи, такі як 1-диметиламіноетильна група; і (5-метил-2-оксо-1,3-діоксол-4-іл)метильна група.

Відповідно до одного з варіантів реалізації R^1 у Формулі 2 являє собою H.
Відповідно до одного з варіантів реалізації R^2 у Формулі 2 являє собою $-NH_2$.
Відповідно до одного з варіантів реалізації R^3 у Формулі 2 являє собою галоген.
Відповідно до іншого варіанта реалізації R^3 у Формулі 2 являє собою фтор.
Відповідно до одного з варіантів реалізації R^4 у Формулі 2 являє собою галоген.
Відповідно до іншого варіанта реалізації R^4 у Формулі 2 являє собою фтор.
Відповідно до одного з варіантів реалізації R^5 у Формулі 2 являє собою заміщену циклічну аміногрупу.



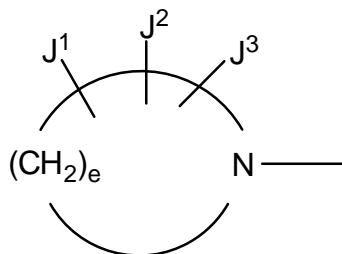
Відповідно до одного з варіантів реалізації R^6 у Формулі 2 являє собою водень.
 Відповідно до одного з варіантів реалізації X у Формулі 2 являє собою атом азоту.
 Відповідно до одного з варіантів реалізації Y у Формулі 2 являє собою $=CR^7$.
 Відповідно до одного з варіантів реалізації R^7 у Формулі 2 являє собою галоген.
 Відповідно до іншого варіанта реалізації R^7 у Формулі 2 являє собою фтор.
 Відповідно до одного з варіантів реалізації Z у Формулі 2 являє собою $=CH-$.
 Відповідно до одного з варіантів реалізації W у Формулі 2 являє собою $=CR^8$.
 Відповідно до одного з варіантів реалізації R^8 у Формулі 2 являє собою галоген.
 Відповідно до іншого варіанта реалізації R^8 у Формулі 2 являє собою хлор.

Слід зазначити, що замісники $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, A, J^1, J^2, J^3, W, X, Y, Z, e, f, i, g$ визначені в даній заявці для зручності відносно хімічної структури похідних хінолонкарбонової кислоти, наприклад, для Формули 2.

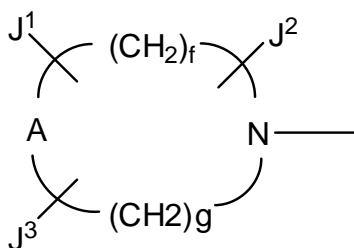
Відповідно до інших варіантів реалізації даний винахід відноситься до способу, композиції або застосування сполуки Формули 2, де W являє собою $-CR^8=$, де R^8 являє собою атом водню, атом галогену або нижчу алкільну групу.

Відповідно до інших варіантів реалізації даний винахід відноситься до способу, композиції або застосування похідного хінолонкарбонової кислоти Формули 2, де R^5 являє собою групу, представлену наступними формулами (a) або (b):

(a)



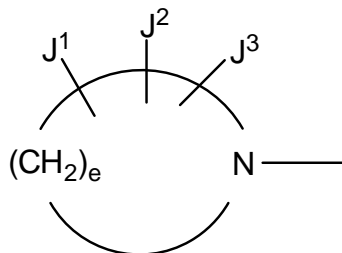
(b)



де A являє собою атом кисню, атом сірки або NR^9 (де R^9 являє собою атом водню або нижчу алкільну групу), e 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 різними, являють собою атом водню, гідроксильну групу, нижчу алкільну групу, нижчу аміноалкільну групу, аміногрупу, нижчу алкіламіногрупу, нижчу алкоксигрупу або атом галогену.

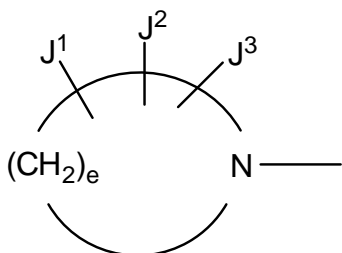
Відповідно до інших варіантів реалізації даний винахід відноситься до способу, композиції або застосування похідного хінолонкарбонової кислоти Формули 2, де R^5 являє собою групу, представлену формулою (a).

(a)



Відповідно до інших варіантів реалізації даний винахід відноситься до способу, композиції або застосування похідного хінолонкарбонової кислоти структури Похідного 1 Хінолонкарбонової Кислоти, де e у формулі (a) дорівнює 3 або 4.

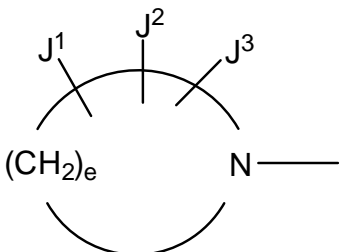
(a)



Відповідно до інших варіантів реалізації даний винахід відноситься до способу, композиції або застосування похідного хінолонкарбонової кислоти структури Похідного 1 Хінолонкарбонової Кислоти, де R^1 являє собою атом водню, R^2 являє собою аміногрупу, нижчу алкіламіногрупу або нижчу діалкіламіногрупу, 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 являють собою -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).

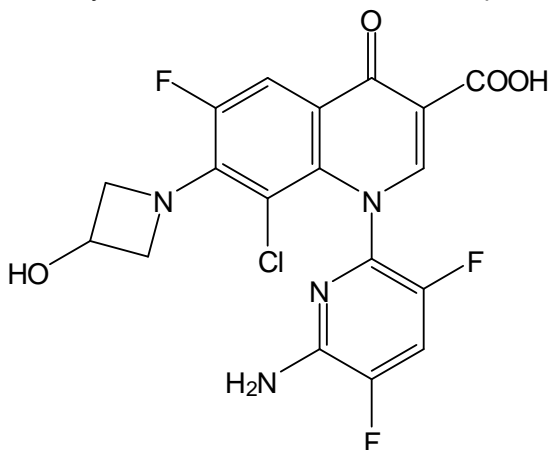
Відповідно до інших варіантів реалізації даний винахід відноситься до способу, композиції або застосування Похідного 1 Хінолонкарбонової Кислоти Формули 1, де R^2 являє собою аміногрупу, R^3 являє собою атом фтору, R^4 являє собою атом фтору, Y являє собою $-CF=$, Z являє собою $-CH=$, W являє собою $-CR^8=$ (де R^8 являє собою атом хлору, атом бромово або метильну групу), а e у формулі (a) дорівнює 3.

(a)



Слід зазначити, що змінні, використовувані для опису похідних хінолонкарбонової кислоти, відрізняються від змінних, використовуваних для визначення циклодекстринів.

Відповідно до інших варіантів реалізації даний винахід відноситься до способу, композиції або застосування, де зазначена хінолонкарбонова кислота відповідає сполуці (A):



(A),

або її фармацевтично прийнятній солі, складному ефіру або проліку. Представлене вище похідне хінолонкарбонової кислоти, сполука (A), також відоме як USAN, делафлосаксин, із широко відомими кодовими найменуваннями RX-3341, ABT-492 і WQ3034, а також, зокрема, як сполука з 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. Зазначена кислотна форма сполуки у виді карбонової кислоти відповідає реєстраційному номеру CAS 189279-58-1. Крім того, в WO2006/042034, вказаному вище, описана 1-деокси-1-(метиламіно)-D-глюцитолова сіль зазначеної сполуки, також відома як D-глюцитол, 1-деокси-1-(метиламіно)-, 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) і тригідрат 1-деокси-1-(метиламіно)-D-глюцитолової солі зазначеної сполуки, також відомий як D-глюцитол, 1-деокси-1-(метиламіно)-, 1-(6-аміно-3,5-дифтор-2-піридиніл)-8-хлор-6-фтор-1,4-дигідро-7-(3-гідрокси-1-азетидиніл)-4-оксо-3-хінолінкарбоксилату тригідрат (сіль). 1-Деокси-1-(метиламіно)-D-глюцитолова сіль і тригідрат 1-деокси-1-(метиламіно)-D-глюцитолової солі відповідають реєстраційним номерам CAS 352485-37-8 і 83105-02-0, відповідно. 1-Деокси-1-(метиламіно)-D-глюцитол відповідає реєстраційному номеру CAS 6284-40-8. 1-Деокси-1-(метиламіно)-D-глюцитол також відомий за назвою меглумін. D-глюцитол, 1-деокси-1-(метиламіно)-, 1-(6-аміно-3,5-дифтор-2-піридиніл)-8-хлор-6-фтор-1,4-дигідро-7-(3-гідрокси-1-азетидиніл)-4-оксо-3-хінолінкарбоксилат, що являє собою меглумінову сіль делафлоксацину також відома як делафлоксацин меглумін. Тригідрат D-глюцитол, 1-деокси-1-(метиламіно)-, 1-(6-аміно-3,5-дифтор-2-піридиніл)-8-хлор-6-фтор-1,4-дигідро-7-(3-гідрокси-1-азетидиніл)-4-оксо-3-хінолінкарбоксилату, що являє собою тригідрат меглумінової солі делафлоксацину також відомий як делафлоксацин меглумін тригідрат. В WO2006/042034 також описана кристалічна форма 1-деокси-1-(метиламіно)-D-глюцитолової солі, що характеризується при вимірюванні при 25 °C і Cu-Ka випромінюванні, порошковою дифрактограмою, представленою на Фігурі 1 (див., WO 2006/042034) і кристалічна форма тригідрату 1-деокси-1-(метиламіно)-D-глюцитолу, що характеризується при вимірюванні при 25 °C і Cu-Ka випромінюванні, порошковою дифрактограмою, представленою на Фігурі 2 (див., WO2006/042034, вміст якої включено в даний опис у повному об'ємі за допомогою посилання). Зазначені 1-деокси-1-(метиламіно)-D-глюцитолові солі підходять для застосування згідно даному винаходу. Також, див. роботу A.P. Хейта зі співавторами (A.R. Haight et al.), "Synthesis of Quinolone ABT-492: Crystallizations for Optimal Processing", Organic Process Research & Development (2006), 10(4), 751-756, вміст якої включено в даний опис у повному об'ємі за допомогою посилання.

Додатково інші фармацевтично прийнятні солі представленої сполуки, делафлоксацину, включають калієву сіль і трис-сіль. Трис являє собою загальноприйняте скорочення для трис(гідроксиметил)амінометану, що відомий за назвою по IUPAC 2-аміно-2-гідроксиметилпропан-1,3-діол.

Протимікробний агент, що являє собою хінолонкарбонову кислоту, становить від приблизно 0,01 % до приблизно 50 % від маси композиції. Відповідно до інших варіантів реалізації протимікробний агент, що являє собою хінолонкарбонову кислоту, становить від приблизно 0,25 % до приблизно 20 % від маси композиції. Відповідно до інших варіантів реалізації протимікробний агент, що являє собою хінолонкарбонову кислоту, становить від приблизно 0,5 % до приблизно 10 % від маси композиції. Відповідно до інших варіантів реалізації протимікробний агент, що являє собою хінолонкарбонову кислоту, становить від приблизно 1 % до приблизно 5 % від маси композиції. Процентний вміст за масою протимікробного агента, що являє собою хінолонкарбонову кислоту, визначають на основі активної маси вихідної сполуки. Інакше кажучи, відповідні наближення й обчислення, добре відомі фахівцям в даній галузі техніки, можуть бути легко проведені для визначення активної маси. Як необмежуючий приклад, якщо застосовують вихідну вільну карбонову кислоту делафлоксацину, тобто 1-(6-аміно-3,5-дифтор-2-піридиніл)-8-хлор-6-фтор-1,4-дигідро-7-(3-гідрокси-1-азетидиніл)-4-оксо-3-хінолонкарбонову кислоту, її масу варто скорегувати, у випадку якщо необхідно застосовувати сіль, таку як натрієва сіль, так як молекулярна маса сполуки збільшиться на приблизно 21,9, хоча кількість активної сполуки, що доставляється, залишиться такою ж.

Дозування фармацевтично активного інгредієнта й спосіб введення фармацевтичної композиції залежать від пацієнта або суб'єкта, якому виконують введення, і цільового мікроорганізму, наприклад, цільового бактеріального організму.

Відповідно до додаткового опису, представленого далі, часто є переважним здрібнювання фармацевтично активного інгредієнта в невеликі й однорідні за розміром частки, як правило, мікронного діапазону, тобто мікронізація. Здрібнювання можна проводити із застосуванням стандартних методик, добре відомих фахівцям у даній галузі техніки. Відповідно до одного з варіантів реалізації підходящі діапазони розмірів часток фармацевтично активного інгредієнта, як правило, становлять від приблизно 0,01 мікронів до приблизно 100 мікронів. Відповідно до іншого варіанта реалізації застосовувані діапазони розмірів часток фармацевтично активного інгредієнта становлять від приблизно 0,1 мікрона до приблизно 20 мікронів. Відповідно до іншого варіанта реалізації підходящі діапазони розмірів часток фармацевтично активного інгредієнта становлять від приблизно 0,5 мікронів до приблизно 5 мікронів.

b. Циклодекстрини

Композиції згідно із даним винаходом містять циклодекстрин (іноді скорочено називаний "ЦД"). Циклодекстрини являють собою циклічні олігосахариди, що складаються з п'яти або

більше альфа-D-глюкопіранозидних фрагментів, тобто фрагментів цукру. Циклодекстрини одержують з крохмалю за допомогою ферментативного перетворення. Циклодекстрини, що містять шість фрагментів цукру, називають альфа-циклодекстринами (також α -циклодекстринами). Циклодекстрини, що містять сім фрагментів цукру називають бета-циклодекстринами (також β -циклодекстринами). Циклодекстрини, що містять вісім фрагментів цукру називають гама-циклодекстринами (також γ -циклодекстринами). Циклодекстрини додатково описані в Handbook of Pharmaceutical Excipients, Third Edition, за редакцією A.X. Kibbe (Edited by A.H.Kibbe), стор. 165-168, American Pharmaceutical Association and Pharmaceutical Press (2000), вміст якої включено в даний опис у повному об'ємі за допомогою посилання.

Повідомлялося, що циклодекстрини, які являють собою циклічні олігосахариди, підходять для застосування у фармацевтичних складах. Також, у публікаціях в галузі розробки фармацевтичних продуктів повідомлялося про різні склади й технології, що відносяться до розчинності й стабільності лікарських засобів, а також до переносимості складів для внутрішньовенного введення. Див., наприклад, патент США №6407079 B1, виданий на ім'я Мюлера зі співавторами (Muller et al.), виданий 18 червня 2002 року, патент США №5874418, виданий Стелла зі співавторами (Stella et al.), опублікований 23 лютого 1999 року; патент США №5376645, виданий Стелла зі співавторами (Stella et al.), опублікований 27 грудня 1994 року; патент США №5134127, виданий Стелла зі співавторами (Stella et al.), 28 липня 1992 року й патент США №5084276, виданий Юнкерові зі співавторами (Yunker et al.), 28 січня 1992 року, вміст кожного з яких включено в даний опис у повному об'ємі за допомогою посилання.

Проте, незважаючи на те, що циклодекстрини досліджували як наповнювачі для фармацевтичних композицій для внутрішньовенного введення, не всі циклодекстрини автоматично підходять для застосування із забезпеченням бажаних характеристик і переваг складів. На основі літературних даних не можна апіорі вибрати циклодекстрин для застосування з конкретним лікарським продуктом з одержання бажаного кінцевого результату. Кінцевий склад лікарського продукту є результатом складного взаємного впливу розчинності, стабільності й переносимості.

Циклодекстрин становить від приблизно 0,01 % до приблизно 50 % від маси композиції. Відповідно до інших варіантів реалізації протимікробний агент, що являє собою хінолонкарбонову кислоту, становить від приблизно 0,25 % до приблизно 20 % від маси композиції.

Відповідно до одного з варіантів реалізації композиції згідно із даним винаходом містять циклодекстрин, обраний з групи, що складається з альфа-циклодекстину, бета-циклодекстину, гама-циклодекстину та їхніх сумішей. Відповідно до одного з варіантів реалізації композиції згідно із даним винаходом містять циклодекстрин, обраний з групи, що складається з бета-циклодекстину, гама-циклодекстину та їхніх сумішей.

Бета-циклодекстрини, що підходять для застосування згідно із даним винаходом, включають прості ефіри бета-циклодекстину, складні ефіри бета-циклодекстину та їхні суміші. Бета-циклодекстрини додатково описані в патенті США №6407079, виданому Мюлеру зі співавторами (Muller et al.), опублікованому 18 червня 2002 року, вміст якого включено в даний опис у повному об'ємі за допомогою посилання. У зазначеному патенті "079" зазначені бета-циклодекстрини описані як такі, що відповідають наступній формулі (3):

(бета-циклодекстрин)-OR

(3)

в якій залишки R являють собою водень або гідроксиалкільні групи, а частина залишків R може можливо являти собою алкільні групи, причому простий ефір бета-циклодекстину має розчинність у воді, яка дорівнює більше ніж 1,8 г в 100 мл води. Відповідно до одного з варіантів реалізації залишки R являють собою гідроксиалкільні групи, а частина залишків R може можливо являти собою алкільні групи. Відповідно до іншого варіанта реалізації простий ефір бета-циклодекстину має розчинність у воді, яка дорівнює більше 1,8 г в 100 мл води. Відповідно до іншого варіанта реалізації залишки R являють собою гідроксиалкільні групи, а частина залишків R може являти собою алкільні групи, причому простий ефір бета-циклодекстину має розчинність у воді, яка дорівнює більше ніж 1,8 г в 100 мл води.

Відповідно до одного з варіантів реалізації застосовують частково етерифікований бета-циклодекстрин формули 3, в якому деякі залишки R являють собою гідроксиетильні, гідроксипропільні або дигідроксипропільні групи. Можливо, частина залишків R може, наприклад, являти собою метильну або етильну групу. Відповідно до одного з варіантів реалізації застосування частково метильованих простих ефірів бета-циклодекстину, що містять від 7 до 14 метильних груп у молекулі бета-циклодекстину, як відомо з German Offenlegungsschrift 3118218, не потрапляє у рамки даного винаходу. Відповідно до одного з

варіантів реалізації неповні ефіри бета-циклодекстрину, які містять тільки алкільні групи (метил, етил) можуть бути підходящими відповідно до винаходу, якщо вони мають низький ступінь заміщення (визначений нижче), що дорівнює від 0,05 до 0,2.

Бета-циклодекстрин являє собою сполуку з кільцевою структурою, що складається з 7 ангідроглюкозних ланок; також бета-циклодекстрин називають циклогептаамілозою. Кожне з 7 глюкозних кілець містить три гідроксильні групи в положеннях 2, 3 і 6, які можуть бути етерифікованими. У частково етерифікованих похідних бета-циклодекстрину, застосовуваних згідно із даним винаходом, тільки частина зазначених гідроксильних груп етерифікована гідрокиалкільними групами й, можливо, додатково алкільними групами. При етерифікації гідрокиалкільними групами, яку можна проводити за допомогою взаємодії з відповідними алкіленоксидами, ступінь заміщення визначають як молярне заміщення (MS), що розраховується в молях на ангідроглюкозну ланку, - для порівняння патент США №3459731, колонка 4. У гідрокиалкільних простих ефірах бета-циклодекстрину, застосовуваних згідно із даним винаходом, молярне заміщення становить від 0,05 до 10. Відповідно до іншого варіанта реалізації молярне заміщення становить від 0,2 до 2. Відповідно до іншого варіанта реалізації молярне заміщення становить від приблизно 0,25 до приблизно 1.

Етерифікація алкільними групами може бути визначена безпосередньо як ступінь заміщення (C3) глюкозного фрагмента, що – як визначено вище – становить 3 для повного заміщення. Частково етерифіковані бета-циклодекстрини, які містять крім гідрокиалкільних груп також алкільні групи, особливо метильні або етильні групи, до ступеня заміщення, що дорівнює від 0,05 до 2,0, застосовують у рамках даного винаходу. Відповідно до одного з варіантів реалізації ступінь заміщення алкільними групами становить від приблизно 0,2 до приблизно 1,5. Відповідно до одного з варіантів реалізації ступінь заміщення становить від приблизно 0,5 до приблизно 1,2.

Відповідно до одного з варіантів реалізації молярне співвідношення лікарського засобу до простого ефіру бета-циклодекстрину становить приблизно від 1:6 до 4:1, зокрема приблизно від 1:2 до 1:1. Відповідно до одного з варіантів реалізації комплексоутворюючий агент застосовують у молярному надлишку.

Підходящі комплексоутворюючі агенти, являють собою гідроксиетилловий, гідроксипропіловий і дигідроксипропіловий ефіри, їх відповідні змішані ефіри, а також змішані ефіри з метиловими або етиловими групами, такі як метилгідроксиетилловий, метилгідроксипропіловий, етилгідроксиетилловий і етилгідроксипропіловий ефір бета-циклодекстрину.

Одержання гідрокиалкілових ефірів бета-циклодекстрину можна проводити із застосуванням способу, описаного в патенті США №3459731. Підходящі способи одержання простих ефірів бета-циклодекстрину можна додатково знайти в роботі Шейтлі зі співавторами (Szejtli et al.), Starke 32, 165 (1980) і роботі П. Крофта й Р.А. Барша (P. Croft and R. A. Bartsch), Tetrahedron 39, 1417 (1983). Змішані прості ефіри бета-циклодекстрину можуть бути одержані в результаті взаємодії бета-циклодекстрину в основному рідкому реакційному середовищі, що містить гідроксид лужного металу, воду й, можливо, щонайменше один органічний розчинник (наприклад, диметоксиетан або ізопропанол) із щонайменше двома різними гідрокиалкілюючими й, можливо, алкілюючими етерифікуючими агентами (наприклад, етиленоксидом, пропіленоксидом, метил- або етилхлоридом).

Бета-циклодекстрини, що підходять для застосування згідно із даним винаходом, включають гідроксипропіл-бета-циклодекстрини.

Приклади гідроксипропіл-бета-циклодекстринів, застосованих згідно із даним винаходом, включають Cavitron® W7 HP7 Pharma, реєстраційний номер CAS 128446-35-5, що являє собою гідроксипропіл-бета-циклодекстрин, що містить сім глюкозних ланок і має молекулярне заміщення ангідроглюкозну ланку, що дорівнює 0,86-1,14, і Cavitron® W7 HP5 Pharma, що являє собою гідроксипропіл-бета-циклодекстрин, що містить сім глюкозних ланок і має молекулярне заміщення на ангідроглюкозну ланку, що дорівнює 0,59-0,73.

Сульфоалкілефірні похідні циклодекстрину

Прості сульфоалкілефірні ефіри циклодекстрину, які підходять для застосування згідно із даним винаходом, включають сульфоалкілефірні похідні циклодекстрину, додатково описані в патенті США №5874418, виданому Стелла зі співавторами (Stella et al.), 23 лютого 1999 року; у патенті США №5376645, виданому Стелла зі співавторами (Stella et al.), 27 грудня 1994 року, спільно зі списком замічених помилок від 19 травня 2008 року; і в патенті США №5134127, виданому Стелла зі співавторами (Stella et al.), 28 липня 1992 року, вміст яких включено в даний опис у повному об'ємі за допомогою посилання. У зазначених патентах описані сульфоалкілефіри циклодекстрину, представлені далі.

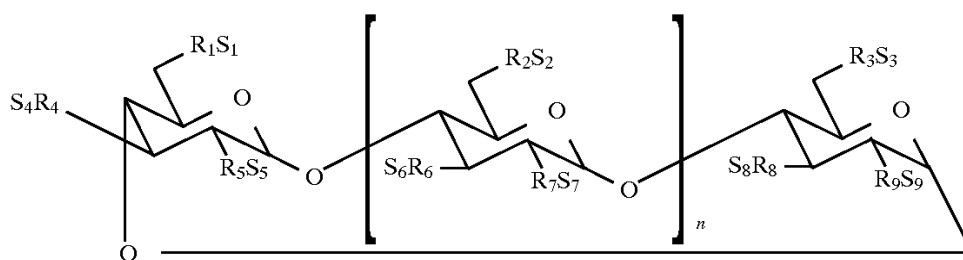
У даному винаході також запропоновані похідні циклодекстрину, які підходять для фармацевтичного застосування. Зазначені похідні підходять для застосування як агенти, що утворюють клатрати з лікарськими засобами з одержанням клатратних комплексів, які підходять для застосування в парентеральних й інших фармацевтичних складах. Також запропоновані

способи одержання й виділення похідних циклодекстрину. Сульфоалкілефірні похідні циклодекстрину згідно із даним винаходом є функціоналізованими (C₂₋₆ алкілен)-SO₃⁻ групами, і таким чином, являють собою заряджені фрагменти. Той факт, що зазначені сполуки забезпечують дуже низький рівень токсичності, є дивним з погляду на існуванню в даній галузі техніки до теперішнього часу точку зору про те, що похідні циклодекстрину повинні зберігати електронейтральність, щоб не проявляти токсичності (див. Pitha, "Amorphous Water-Soluble", Third International Symposium on Recent Advances in Drug Delivery Systems, Salt Lake City, Utah, Feb. 23-27, 1987).

Висока розчинність у воді похідних циклодекстрину згідно із даним винаходом й відповідна знижена нефротоксичність також є дивними з урахуванням опису патенту США №4727064, в якому повідомляють, що для підтримання високого рівня розчинності похідних циклодекстрину варто застосовувати суміш похідних.

Вважають, що розчинність у воді, яку мають сульфоалкільні похідні циклодекстрину згідно із даним винаходом, досягається за рахунок сольватації фрагментів сульфокислоти. Таким чином, гетерогенна суміш похідних циклодекстрину згідно із даним винаходом не є необхідною вимогою для виникнення спостережуваної покращеної сольватації. Хоча суміш сульфоалкілефірних похідних можна застосовувати відповідно до даного винаходу, зазначена суміш не є необхідною вимогою для покращеної розчинності.

Відповідно до одного з варіантів реалізації сульфоалкілефірні похідні циклодекстрину згідно із даним винаходом мають структури, представлені формулою (1), наведеною безпосередньо



Формула 1

де: n дорівнює 4, 5 або 6;

кожен з R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ і R₉ незалежно являє собою O- або O-(C₂₋₆ алкілен)-SO₃⁻ групу, де щонайменше один з R₁ і R₂ незалежно являє собою O-(C₂₋₆ алкілен)-SO₃⁻ групу, наприклад, O-(CH₂)_m-SO₃⁻ групу, де m дорівнює від 2 до 6, наприклад, від 2 до 4 (наприклад, OCH₂CH₂CH₂SO₃⁻ або OCH₂CH₂CH₂CH₂SO₃⁻); і

кожен з S₁, S₂, S₃, S₄, S₅, S₆, S₇, S₈ і S₉ незалежно являє собою фармацевтично прийнятний катіон, що включає, наприклад, H⁺, лужні метали (наприклад, Li⁺, Na⁺, K⁺), лужно-земельні метали (наприклад, Ca²⁺, Mg²⁺), амонійні іони й катіони амінів, такі як катіони C₁₋₆ алкіламінів, піперидину, піразину, C₁₋₆ алканоламінів і C₄₋₈ циклоалканоламінів.

Відповідно до іншого варіанта реалізації (2):

R₁ являє собою O-(C₂₋₆ алкілен)-SO₃⁻ групу, наприклад, O-(CH₂)_m-SO₃⁻ групу (наприклад, OCH₂CH₂CH₂SO₃⁻ або OCH₂CH₂CH₂CH₂SO₃⁻);

групи від R₂ до R₉ являють собою O; і

групи від S₁ до S₉ визначені для формули 1 вище.

Відповідно до іншого варіанта реалізації (3):

Кожен з R₁, R₂ і R₃ незалежно являє собою O-(C₂₋₆ алкілен)-SO₃⁻ групу, наприклад, O-(CH₂)_m-SO₃⁻ групу (наприклад, OCH₂CH₂CH₂SO₃⁻ або OCH₂CH₂CH₂CH₂SO₃⁻);

групи від R₄ до R₉ являють собою O; і

групи від S₁ до S₉ визначені для формули 1 вище.

Відповідно до іншого варіанта реалізації (4):

Групи від R₁ до R₃ визначені відповідно до варіантів реалізації (2) або (3), представлених вище;

щонайменше один з R₄, R₆ і R₈ являє собою O-(C₂₋₆ алкілен)-SO₃⁻ групу, наприклад, O-(CH₂)_m-SO₃⁻ групу (наприклад, OCH₂CH₂CH₂SO₃⁻ або OCH₂CH₂CH₂CH₂SO₃⁻);

R_5 , R_7 і R_9 являють собою O , і
групи від S_1 до S_9 визначені для формули 1 вище.
Відповідно до іншого варіанта реалізації (6):

- кожен з R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_6 і R_8 незалежно являє собою $O-(C_{2-6}$ алкілен)- SO_3^- групу, наприклад,
5 $O-(CH_2)_m-SO_3^-$ групу (наприклад, $OCH_2CH_2CH_2SO_3^-$ або $OCH_2CH_2CH_2CH_2SO_3^-$);
 R_5 , R_7 і R_9 являють собою O , і
групи від S_1 до S_9 визначені для формули 1 вище.

Терміни "алкілен" і "алкіл" у зазначеному тексті (наприклад, в $O-(C_{2-6}$ алкілен)- SO_3^- групі або
в алкіламінах) включають лінійні або розгалужені, насичені або ненасичені (тобто, що містять
10 один подвійний зв'язок) бівалентні алкіленові групи й одновалентні алкільні групи, відповідно.
Термін "алканол" у зазначеному тексті, аналогічно, включає лінійні й розгалужені насичені й
ненасичені алкільні компоненти алканольних груп, у яких гідроксильні групи можуть
розташовуватися в будь-якому положенні алкільного фрагмента. Термін "циклоалканол"
включає незаміщені або заміщені (наприклад, метилом або етилом) циклічні спирти.

15 Відповідно до одного з варіантів реалізації в даному винаході запропоновані композиції, що
містять суміш похідних циклодекстрину, що мають структуру, представлену у формулі (1), де
композиція в цілому містить у середньому від щонайменше 1 до $3n+6$ груп алкілсульфо кислоти
на молекулу циклодекстрину. У даному винаході також запропоновані композиції, що містять по
суті тільки один тип похідного циклодекстрину.

20 Відповідно до одного з варіантів реалізації похідні циклодекстрину згідно із даним
винаходом заміщені за, щонайменше, за одною з первинних гідроксильних груп (тобто
щонайменше одна з груп R_1 до R_3 є замісником) або заміщені по обох первинних гідроксильних
групах і гідроксильній групі в положенні 3 (тобто щонайменше одна з груп від R_1 до R_3 і
щонайменше одна із груп R_4 , R_6 і R_8 є замісниками). Відповідно до іншого варіанта реалізації
25 вважають, що заміщення по гідроксильній групі в положенні 2, у випадку якщо заміщення
теоретично можливе, не є значимим для продуктів згідно із даним винаходом. Похідні
циклодекстрину згідно із даним винаходом одержують (відповідно до обговорення,
запропонованого далі) у виді очищених композицій, наприклад, у виді композицій, що містять
принаймні 95 мас. % похідного(их) циклодекстрину із заміщенням, проведеним за, щонайменше,
30 одною первинною гідроксильною групою молекули циклодекстрину (тобто R_1 , R_2 або R_3
формули (1)), визначеним за допомогою 1H ЯМР із частотою 300 МГц. Відповідно до одного з
варіантів реалізації можна одержати очищені композиції, що містять принаймні 98 мас. %
похідного(их) циклодекстрину.

Відповідно до одного з варіантів реалізації це суперечить вмісту патента США №3426011, у
35 якому повідомляють про одержання винятково продуктів взаємодії циклодекстрину з
сульфоновим реагентом. Продукти взаємодії згідно патенту «'011» містять значні кількості
вихідного незаміщеного циклодекстрину.

Відповідно до одного з варіантів реалізації композицій згідно із даним винаходом
непрореагований циклодекстрин по суті видаляли, причому домішки, що залишалися (тобто ≤ 5
40 мас. % композиції) були незначними для характеристик композиції, яка містить похідне
циклодекстрину.

Слід зазначити, що змінні, застосовувані для опису циклодекстринів, є відмінними від
змінних, застосовуваних для визначення похідних хінолонкарбонової кислоти.

Було виявлено, що алкілсульфонові похідні циклодекстрину з більш високим ступенем
45 заміщення згідно із даним винаходом забезпечують, на додаток до значно покращених
характеристик розчинності й низької токсичності, переважну властивість, що полягає в
зменшеному руйнуванні мембран. У дослідженнях гемолізу червоних кров'яних тілець похідні
циклодекстрину з більш високим ступенем заміщення викликали зневажливо низьке руйнування
мембран. Монозаміщені похідні циклодекстрину викликали руйнування кількості мембран, що
50 приблизно відповідало руйнуванню, викликаному гідроксипропілним похідним.

Відповідно до одного з варіантів реалізації покращені характеристики досягають у випадку
композицій згідно із даним винаходом, які містять $<5\%$, наприклад, менше ніж 2%
непрореагованого бета-циклодекстрину, наприклад, у випадку композицій, які вводять
пацієнтові за допомогою парентерального введення. Відповідно до одного з варіантів реалізації
55 композиції, що містять дещо більшу кількість непрореагованого бета-циклодекстрину, підходять
для перорального введення.

У випадку складів для перорального введення діапазон вмісту залишкового бета-
циклодекстрину при одержанні сульфоалкільного ефіру циклодекстрину може бути більш
широким. Пероральна абсорбція бета-циклодекстрину іноді може бути обмежена (якщо
60 абсорбція проходить повністю) і виведення бета-циклодекстрину з фекаліями виключає будь-які

прояви нефротоксичності. Проте, вміст бета-циклодекстрину, що може переноситися у випадку складу для перорального введення, залежить від інших характеристик речовини, зокрема від її істинної розчинності у воді.

Відповідно до одного з варіантів реалізації сульфоалкільні ефіри циклодекстрину згідно із даним винаходом можна застосовувати для складів для перорального введення, навіть у випадку якщо непрореагований бета-циклодекстрин міститься в кількості до приблизно 50 %. Відповідно до одного з варіантів реалізації кількість обмежена до менше ніж 40 %. Відповідно до одного з варіантів реалізації кількість обмежена до менше ніж приблизно 25 %.

Одержання похідних циклодекстрину (CD):

Описані похідні циклодекстрину можуть бути, як правило, одержані в результаті розчинення циклодекстрину у водній основі при відповідній температурі, наприклад, при температурі від 70 градусів до 80 градусів С, при найбільш високій можливій концентрації. Наприклад, для одержання похідних циклодекстрину відповідно до одного з варіантів реалізації даного винаходу кількість відповідного алкілсульфону, яка відповідає мольному вмісту присутніх гідроксильних груп CD, додають при інтенсивному перемішуванні для досягнення максимальної взаємодії гетерогенних фаз.

Для одержання похідних циклодекстрину відповідно до одного з варіантів реалізації даного винаходу застосовують молярну кількість алкілсульфону, яка відповідає числу моль застосовуваного CD. Фахівцям в даній галузі техніки зрозуміло, що для одержання похідних циклодекстрину відповідно до одного з варіантів реалізації даного винаходу застосовують кількість алкілсульфону, яка знаходиться між представленими вище значеннями. Інші похідні циклодекстрину, запропоновані згідно із даним винаходом, одержують, вносячи відповідні зміни.

Суміші залишають реагувати до утворення єдиної фази, що свідчить про повне перетворення алкілсульфону. Реакційну суміш розбавляють рівним об'ємом води й нейтралізують кислотою, такою як хлорводнева кислота. Потім розчин піддають діалізу для видалення домішок, а потім концентрують розчин за допомогою ультрафільтрування.

Потім концентрований розчин піддають іонообмінній хроматографії для видалення непрореагованого циклодекстрину, а потім ліофілізують для одержання цільового продукту.

CD, застосовувані згідно із даним винаходом, можуть являти собою будь-які CD, одержані будь-якими відомими способами, наприклад, у результаті дії циклодекстрин-глюканотрансферази (CGTase, E.C., 2.4.1.19) на крохмаль. Таким чином, CD згідно із даним винаходом означає альфа-CD, у якому глюкозні фрагменти зв'язані один з одним за допомогою альфа-1,4 зв'язку, бета-CD, у якому сім глюкозних фрагментів зв'язані один з одним, або гама-CD, у якому вісім глюкозних фрагментів зв'язані один з одним, або їхні суміші. Відповідно до одного з варіантів реалізації бета-CD підходить для одержання частково підданих перетворенню продуктів широкого спектру застосування.

Відповідно до опису даної патентної заявки й залежно від необхідного похідного циклодекстрину, кількість алкілсульфону, застосовуваного у якості дериватизуючого агента, не повинна бути більше ніж один молярний еквівалент відносно кількості первинних гідроксильних груп, що містяться в CD, хоча оптимальна кількість може деяким чином залежати від концентрації реагенту. Як прискорювачі можна застосовувати гідроксид літію, гідроксид натрію або гідроксид калію. Відповідно до одного з варіантів реалізації застосовують гідроксид натрію внаслідок його низької вартості. Кількість прискорювача не повинна бути більше ніж 30 молярних еквівалентів, і переважно повинна знаходитися в діапазоні від 80 до 200 молярних еквівалентів, причому концентрація реагенту повинна становити більше ніж 10 % (мас./мас.), і переважно знаходитися в межах від 40 до 60 % (мас./мас.). Для часткового алкілювання як реакційне середовище можна застосовувати будь-який розчинник, який є по суті інертним. Типові приклади являють собою воду, ДМФ, ДМСО та їхні суміші. Відповідно до одного з варіантів реалізації застосування однієї лише води спрощує подальшу обробку. Для реакції тип і концентрація алкілсульфону й луги не є важливими. Проте, як правило, реакцію проводять при перемішуванні при температурі від 10° до 80 °С протягом однієї години, або при температурі від 20° до 50 °С протягом від 5 до 20 годин.

Для виділення й очищення цільових сполук із реакційних сумішей можна застосовувати широко застосовані в даній галузі техніки способи, які включають екстрагування органічними розчинниками, діаліз, адсорбційну хроматографію із застосуванням активованого вугілля, силікагелю, оксиду алюмінію й інших сорбентів, хроматографію із застосуванням як носія зшитого декстрину, сополімерів стиролу/дивінілбензолу й інших зшитих полімерів та їхніх комбінацій.

Сульфоалкілефірні похідні циклодекстрину, які підходять для застосування згідно із даним винаходом, включають сульфобутилові ефіри циклодекстрину, включаючи сульфобутилові ефіри бета-циклодекстрину.

Приклад сульфоалкільного ефіру циклодекстрину, застосовуваного згідно із даним винаходом, включає Captisol, реєстраційний номер CAS 194615-04-8.

Циклодекстрин становить від приблизно 1 % до приблизно 50 % від маси композиції. Відповідно до інших варіантів реалізації циклодекстрин становить від приблизно 5 % до приблизно 40 % від маси композиції. Відповідно до інших варіантів реалізації циклодекстрин становить від приблизно 10 % до приблизно 30 % від маси композиції. Відповідно до інших варіантів реалізації циклодекстрин становить від приблизно 15 % до приблизно 25 % від маси композиції.

c. Вода

Відповідно до одного з варіантів реалізації композиції згідно із даним винаходом містять від приблизно 0,1 % до приблизно 99,9 % води, відповідно до інших варіантів реалізації, від приблизно 1 % до приблизно 99 % води, відповідно до інших варіантів реалізації, від приблизно 5 % до приблизно 95 % води, і відповідно до інших варіантів реалізації, від приблизно 10 % до приблизно 90 % води. При визначенні композиції вміст води може бути позначений як "q.s." або "Q.S.", що означає "скільки необхідно", для досягнення кінцевого об'єму композиції, який дорівнює 100 %.

d. Цукри й цукрові спирти

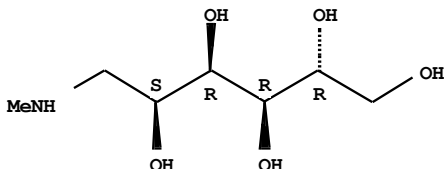
Композиції згідно із даним винаходом, у випадку якщо вони одержані у виді ліофілу, можуть додатково містити цукор, цукровий спирт або їхні суміші. Не бажаючи бути обмеженими теорією, вважають, що цукри й цукрові спирти допомагають утворенню ліофілу в процесі ліофілізації. Як правило, ліофіл одержують за допомогою сушіння композиції у відповідних умовах, таких як, наприклад, сублімаційне сушіння. Необмежуючі приклади цукрів включають манозу, сахарозу, декстрозу, сорбіт, маніт та їхні суміші. Необмежуючі приклади цукрових спиртів, що підходять для застосування згідно із даним винаходом, включають маніт і ксиліт та їхні суміші.

Відповідно до одного з варіантів реалізації композиції містять від приблизно 0,1 % до приблизно 50 % цукру або цукрового спирту.

e. Полігідроксиамінна сполука

Відповідно до одного з варіантів реалізації композиції згідно із даним винаходом містять полігідроксиамінну сполуку. Полігідроксиамінна сполука є окремою і не включає полігідроксисполуки в композиціях згідно із даним винаходом. Полігідроксиамінна сполука, як правило, являє собою C_{3-8} лінійну, розгалужену або циклічну сполуку, що містить 2 або більше гідроксизамісника й щонайменше один амінний (заміщений або незаміщений) замісник.

Відповідно до інших варіантів реалізації полігідроксиамінна сполука являє собою меглумін. Меглумін відповідає реєстраційному номеру CAS 6284-40-8, і також відомий як меглумін, Фармакопея США; 1-деокси-1-(метиламіно)-D-глюцитол; N-метил-D-глюкамін; Glucitol, 1-деокси-1-(метиламіно)-, D-(8Cl); Sorbitol, 1-деокси-1-метиламіно-(6Cl); 1-деокси-1-(метиламіно)-D-глюцитол; 1-деокси-1-метиламіносорбітол; D-(-)-N-метилглюкамін; Meglumin; Methylglucamin; Methylglucamine; N-метил-D-(-)-глюкамін; N-метил-D-глюкамін; N-метилглюкамін; N-метилсорбітиламін; NSC 52907; NSC 7391. Меглумін також (найменування в показнику CA Index Name) D-глюцитол, 1-деокси-1-(метиламіно)-(9Cl). Хімічна формула меглуміну є наступною:



Відповідно до одного з варіантів реалізації полігідроксиамінна сполука становить від приблизно 0,1 % до приблизно 50 % від маси композиції. Відповідно до інших варіантів реалізації полігідроксиамінна сполука становить від приблизно 0,25 % до приблизно 20 % від маси композиції. Відповідно до інших варіантів реалізації полігідроксиамінна сполука становить від приблизно 0,5 % до приблизно 10 % від маси композиції. Відповідно до інших варіантів реалізації полігідроксиамінна сполука становить від приблизно 1 % до приблизно 5 % від маси композиції.

f. Хелатоутворюючі агенти

Композиції згідно із даним винаходом можуть додатково містити хелатоутворюючий агент. Хелатоутворюючий агент визначений згідно із даним винаходом як такий, що не включає в себе циклодекстрин, полігідроксиамінну сполуку або будь-які інші компоненти, описані в даній заявці, хоча циклодекстрин, полігідроксиамінна сполука або інші компоненти, що описані в даній заявці, також можуть мати хелатоутворюючі властивості. Приклад хелатоутворюючого агента, що підходить для застосування згідно із даним винаходом, являє собою ЕДТА, також відомий як етилендіамінтетраоцтова кислота або її сіль. Підходящі солі включають, наприклад, натрієву сіль, калієву сіль, кальцієву сіль, магнієву сіль або суміш зазначених солей. Приклад суміші солей або змішаних солей являє собою моонатрій-монокальцієву сіль ЕДТА. Виявили, що динатрієва сіль ЕДТА, також відома як динатрій ЕДТА, є застосованою згідно із даним винаходом. Для зручності ЕДТА динатрію спочатку може бути окремо одержаний у виді водного розчину, застосовуваного в складі композицій згідно із даним винаходом.

Відповідно до одного з варіантів реалізації динатрій ЕДТА становить від приблизно 0,0010 % до приблизно 0,10 % маси композиції. Відповідно до інших варіантів реалізації динатрій ЕДТА становить від приблизно 0,0050 % до приблизно 0,050 % маси композиції. Відповідно до інших варіантів реалізації динатрій ЕДТА становить від приблизно 0,010 % до приблизно 0,020 % маси композиції. Відповідно до інших варіантів реалізації динатрій ЕДТА становить приблизно 0,010 % композиції, або приблизно 0,011 % композиції, або приблизно 0,012 % композиції, або приблизно 0,013 % композиції, або приблизно 0,014 % композиції, або приблизно 0,015 % композиції, або приблизно 0,016 % композиції, або приблизно 0,017 % композиції, або приблизно 0,018 % композиції, або приблизно 0,019 % композиції, або приблизно 0,020 % композиції. Зазначений масовий процентний вміст динатрій ЕДТА, описаний в даній заявці, зазначений в перерахуванні на етилендіамінтетраоцтову кислоту.

g. Модифікатори рН та рН композицій

Композиції згідно із даним винаходом можуть додатково містити різні речовини для модифікації або регулювання рН композиції. Зазначені речовини включають кислоти, основи, буферні системи тощо. Необмежуючи приклади зазначених модифікаторів рН включають, наприклад, хлорводневу кислоту й гідроксид натрію. Приклади інших застосованих речовин включають триетаноламін, карбонат натрію і лізин. Крім того, як модифікатор рН можна застосовувати полігідроксиамінну сполуку, наприклад, аналогічну описаній вище. Більш конкретно, як модифікатор рН можна застосовувати полігідроксиамінну сполуку меглумін.

Композиції згідно із даним винаходом повинні мати таке значення рН, щоб композиція була підходящою для введення пацієнтові або суб'єктові. Композиції мають значення рН від приблизно рН 7 до приблизно рН 11. Відповідно до інших варіантів реалізації композиції мають значення рН від приблизно рН 8 до приблизно рН 10. Відповідно до інших варіантів реалізації композиції мають значення рН від приблизно рН 8,5 до приблизно рН 9,5. Відповідно до інших варіантів реалізації композиції мають значення рН від приблизно рН 8,8 до приблизно рН 9,2. Відповідно до інших варіантів реалізації композиції мають значення рН, що дорівнює приблизно 9,0.

h. Додаткові компоненти

Композиції згідно із даним винаходом можуть додатково містити один або більше додатковий компонент, обраний з ряду наповнювачів, відомих в галузі фармацевтичних складів. Відповідно до необхідних властивостей таблетки або капсули може бути обрана будь-яка кількість інгредієнтів, індивідуальна або в комбінації, на основі відомих застосувань зазначених інгредієнтів для одержання композицій згідно із даним винаходом. Зазначені інгредієнти включають, але не обмежуються ними, розчинники (наприклад, етанол); барвники; воски, желатин; консерванти (наприклад, метилпарабен, бензоат натрію й бензоат калію); антиоксиданти (наприклад, бутилірований гідроксианізол ("БГА"), бутилірований гідрокситолуол ("БГТ") і вітамін Е та складні ефіри вітаміну Е, такі як токоферолацетат); поверхнево-активні речовини; УФ-поглиначі, тощо.

Відповідно до одного з варіантів реалізації композиції згідно із даним винаходом містять носій. Носій може являти собою розчин декстрази або сольовий розчин, у фармацевтично прийнятній концентрації. Композиція, що містить носій, може бути введена пацієнтові за допомогою крапельниці для внутрішньовенного введення.

3. Обробка

Композиції згідно із даним винаходом одержують із застосуванням підходящого устаткування й способів змішування.

Ліофілізація, також відома як сублімаційне сушіння, являє собою процес дегідратації для видалення рідини, як правило, води й інших відносно летучих розчинників, з речовини. Сублімаційне сушіння проводять за допомогою заморожування речовини і наступного зниження

тиску навколишнього середовища та, за необхідністю, підведення достатньої кількості тепла для забезпечення сублімації замороженої незв'язаної води або інших розчинників, що містяться в речовині, безпосередньо із твердої фази в газоподібний стан.

4. Упакування

Композиції згідно із даним винаходом можуть бути упаковані в стандартні комерційно доступні контейнери, такі як ампули для зберігання у виді розчину або ліофілу. Як правило, ампула є скляною. Скло може бути безбарвним або пофарбованим, прозорим або темним. Можна застосовувати різні типи систем, що закриваються, такі як ампули із загвинчуваною кришкою (які закриваються кришкою, що загвинчується), ампули із гладкими краями (які закриваються пробками) або ампули з вигнутими краями (які закриваються гумовою пробкою або металевою кришкою).

Додатково композиції згідно із даним винаходом, які містять відновлений ліофіл, можуть бути додатково розведені в упаковці або пляшці для внутрішньовенного введення.

Винахід включає набори, які можуть спрощувати введення похідного хінолонкарбонової кислоти або композиції, яка містить зазначене похідне, пацієнтові. Відповідно до одного з варіантів реалізації набір відповідно до винаходу містить стандартну дозовану форму похідного хінолонкарбонової кислоти. Відповідно до одного з варіантів реалізації стандартна дозована форма являє собою контейнер, який може бути стерильним, таким що містить ефективну кількість похідного хінолонкарбонової кислоти й фізіологічно прийнятний носій або речовину-носії. Фізіологічно прийнятні носії включають сольовий розчин і розчини декстрази у фармацевтично прийнятних концентраціях. Зазначені композиції можуть міститися в пакетах для крапельного вливання. Набір може додатково містити маркування або надруковані інструкції, які описують застосування похідного хінолонкарбонової кислоти для лікування, профілактики або зниження ризику інфекційного захворювання. Набори згідно із даним винаходом можуть додатково містити пристрій, який підходить для введення стандартних дозованих форм. Приклади зазначених пристроїв включають, але не обмежуються ними, пляшки, ампули, шприци й крапельниці. Інші приклади пристроїв включають, але не обмежуються ними, пластири, інгалятори та клізми. Відповідно до одного з варіантів реалізації пристрій, який підходить для введення стандартної дозованої форми, являє собою контейнер.

5. Дозування та способи лікування, профілактики або зниження ризику виникнення інфекційних захворювань

Композиції згідно із даним винаходом можна застосовувати для лікування, профілактики або зниження ризику інфекційного захворювання, яке виникає в результаті, наприклад, шкірної інфекції, внутрілікарняної пневмонії, пост-вірусної пневмонії, черевної інфекції, інфекції сечовивідних шляхів, бактеріємії, септицемії, ендокартиту, інфекції атріовентрикулярного каналу, інфекції судинного доступу, менінгіту, інфекційного захворювання, викликаного хірургічними або інвазивними медичними процедурами, інфекції черевної порожнини, кісткової інфекції, інфекції в суглобах, резистентної до метициліну інфекції *Staphylococcus aureus*, резистентної до ванкоміцину інфекції *Enterococci*, резистентної до лінезоліду інфекції організму, туберкульозу, резистентної до хінолону інфекції, викликаной грам-позитивними мікроорганізмами, резистентної до цiproфлоксацину й метициліну (MRSA) інфекції, бронхіту, ускладненої інфекції шкіри й підшкірної клітковини (cSSSI), неускладненої інфекції шкіри й підшкірної клітковини (uSSSI), загальної інфекції дихальних шляхів і мультирезистентної (MDR) інфекції, викликаной грам-негативними мікроорганізмами.

Дозування активної сполуки й спосіб введення, наприклад, ін'єкція, внутрішньовенна крапельниця тощо, залежить від пацієнта або суб'єкта, для якого призначене лікування й цільового мікроорганізму, наприклад, цільового бактеріального організму. Схеми дозування описані в роботі Л. С. Гудмана зі співавторами (L.S. Goodman et al.), *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 201-26 (5th ed.1975), вміст якої включено в даний опис у повному об'ємі за допомогою посилання.

Композиції можуть входити до складу стандартних дозованих форм для простоти введення й однорідності дозування. Стандартна дозована форма відноситься до фізично різних часток, що знаходяться у виді одиничних доз, які вводять пацієнтові; причому кожна частка містить попередньо визначену кількість активного компонента, розраховану для прояву необхідного терапевтичного ефекту, разом з необхідним фармацевтичним носієм. Вимоги для стандартних дозованих форм згідно із даним винаходом ґрунтуються на і безпосередньо залежать від конкретних характеристик активної сполуки й необхідного терапевтичного ефекту, а також від обмежень, властивих області приготування композиції зазначеної активної сполуки для лікування. Крім того, введення можна проводити у виді періодичних ін'єкцій болюсу або більш

безупинно за допомогою внутрішньовенного, внутрім'язового або інтраперитонеального введення із зовнішнього резервуара (наприклад, крапельниці для внутрішньовенного введення).

У випадку якщо активну сполуку необхідно застосовувати в процедурі трансплантації, зазначена сполука може бути введена в трансплантовану живу тканину або орган перед взяттям тканини або органа у донора. Сполука може бути введена реципієнтові. Як альтернатива, або додатково, після взяття у донора, орган або жива тканина можуть бути поміщені в консерваційний розчин, що містить активну сполуку. У всіх випадках активна сполука може бути введена безпосередньо в необхідну тканину, наприклад, за допомогою ін'єкції в тканину або сполука може бути введене систематично, за допомогою парентерального введення із застосуванням будь-яких способів і складів, описаних у даній заявці, та/або відомих у даній галузі техніки. У випадку якщо лікарський засіб містить консерваційний розчин для зберігання частини тканини або органа, переважно можна застосовувати будь-який комерційно доступний консерваційний розчин. Наприклад, розчини, що підходять для застосування, відомі в даній галузі техніки, включають розчин Колінза, розчин, розроблений в університеті штату Вісконсин, розчин Бельцера, розчин Євроколінз і розчин Рінгера з лактатом.

Спільно із способами згідно із даним винаходом можна розглядати фармакогеніку (тобто дослідження взаємного впливу генотипу пацієнта й реакції пацієнта на чужорідну сполуку або лікарський засіб). Відмінності метаболізму лікарських засобів можуть призвести до підвищеної токсичності або терапевтичної невдачі за рахунок зміни взаємного впливу дози й концентрації фармакологічно активного лікарського засобу в крові. Таким чином, лікар-терапевт або лікар-консультант може застосовувати знання, одержані з відповідних досліджень фармакогеніки, для визначення необхідності введення лікарського засобу, а також визначення дозування та/або режиму лікування лікарським засобом.

Як правило, ефективна кількість дозування активної сполуки знаходиться в діапазоні від приблизно 0,1 до приблизно 100 мг/кг маси тіла/день. Відповідно до одного з варіантів реалізації кількість знаходиться в діапазоні від приблизно 1,0 до приблизно 50 мг/кг маси тіла/день. Кількість, що вводиться, імовірно, також залежить від таких змінних, як загальний стан здоров'я пацієнта, відносна біологічна ефективність сполуки, що вводиться, склад лікарського засобу та інфекційне захворювання, яке необхідно лікувати, запобігати або знижувати ризик виникнення якого. Також, варто розуміти, що первинно введена доза може бути збільшена вище верхньої межі для швидкого досягнення необхідного вмісту в крові або в тканині, або первинна доза може бути меншою у порівнянні з оптимальним значенням.

Необмежуючи дозування активної сполуки містять від приблизно 0,1 до приблизно 1500 мг на дозу. Необмежуючи приклади дозувань, які можуть входити до складу стандартної дозованої форми для зручного введення пацієнтові, включають: приблизно 25 мг, приблизно 50 мг, приблизно 75 мг, приблизно 100 мг, приблизно 125 мг, приблизно 150 мг, приблизно 175 мг, приблизно 200 мг, приблизно 225 мг, приблизно 250 мг, приблизно 275 мг, приблизно 300 мг, приблизно 325 мг, приблизно 350 мг, приблизно 375 мг, приблизно 400 мг, приблизно 425 мг, приблизно 450 мг, приблизно 475 мг, приблизно 500 мг, приблизно 525 мг, приблизно 550 мг, приблизно 575 мг, приблизно 600 мг, приблизно 625 мг, приблизно 650 мг, приблизно 675 мг, приблизно 700 мг, приблизно 725 мг, приблизно 750 мг, приблизно 775 мг, приблизно 800 мг, приблизно 825 мг, приблизно 850 мг, приблизно 875 мг, приблизно 900 мг, приблизно 925 мг, приблизно 950 мг, приблизно 975 мг, приблизно 1000 мг, приблизно 1025 мг, приблизно 1050 мг, приблизно 1075 мг, приблизно 1100 мг, приблизно 1125 мг, приблизно 1150 мг, приблизно 1175 мг, приблизно 1200 мг, приблизно 1225 мг, приблизно 1250 мг, приблизно 1275 мг, приблизно 1300 мг, приблизно 1325 мг, приблизно 1350 мг, приблизно 1375 мг, приблизно 1400 мг, приблизно 1425 мг, приблизно 1450 мг, приблизно 1475 мг і приблизно 1500 мг. Представлені вище дозування підходять для застосування для введення сполук згідно із даним винаходом у відповідності зі способами згідно із даним винаходом. Представлені вище дозування підходять, зокрема, для введення похідних хінолонкарбонової кислоти згідно із даним винаходом, зокрема, сполуки, відомої за назвою делафлоксацин і його фармацевтично прийнятних солей, складних ефірів і проліків.

Як очевидно для спеціаліста в даній галузі техніки, як правило, якщо описані дозування фармацевтично активної речовини, дозування дане в перерахуванні на вихідний або активний фрагмент. Таким чином, у випадку якщо застосовують сіль, гідрат або іншу форму вихідного або активного фрагмента, проводять відповідні зміни маси сполуки, хоча дозування вказують у перерахуванні на вихідний або активний фрагмент, що вводиться. Як необмежуючий приклад, у випадку якщо необхідний вихідний або активний фрагмент являє собою монокарбонову кислоту з молекулярною масою, яка дорівнює 250, і якщо потрібне введення мононатрієвої солі зазначеної кислоти в рівному дозуванні, проводять перерахунок на основі того, що

мононатрієва сіль має молекулярну масу, яка дорівнює приблизно 272 (тобто мінус 1H або 1,008 атомних одиниць маси й плюс 1Na або 22,99 атомних одиниць маси). Таким чином, дозування вихідної або активної сполуки, що дорівнює 250 мг, відповідає дозуванню мононатрієвої солі, що дорівнює приблизно 272 мг, яка також доставить 250 мг вихідної або активної сполуки. Інакше кажучи, 272 мг мононатрієвої солі еквівалентні 250 мг дозуванню вихідної або активної сполуки.

Відповідно до одного з варіантів реалізації, композиції відповідно до винаходу підходять для одержання лікарського засобу для лікування, профілактики або зниження ризику інфекційного захворювання у пацієнта, який цього потребує. Відповідно до іншого варіанта реалізації делафлоксацин, або його фармацевтично прийнятна сіль або складний ефір, підходять для одержання лікарського засобу для лікування, профілактики або зниження ризику інфекційного захворювання у пацієнта, який цього потребує. Зазначені інфекційні захворювання можуть виникати в результаті, наприклад, шкірної інфекції, внутрілікарняної пневмонії, пост-вірусної пневмонії, черевної інфекції, інфекції сечовивідних шляхів, бактеріємії, септицемії, ендокардиту, інфекції атріовентрикулярного каналу, інфекції судинного доступу, менінгіту, інфекційного захворювання, викликаного хірургічними або інвазивними медичними процедурами, інфекції черевної порожнини, кісткової інфекції, інфекції в суглобах, резистентної до метициліну інфекції *Staphylococcus aureus*, резистентної до ванкомицину інфекції *Enterococci*, резистентної до лінезоліду інфекції організму, туберкульозу, резистентної до хінолону інфекції, викликаной грам-позитивними мікроорганізмами, резистентної до ципрофлоксацину й метициліну (MRSA) інфекції, бронхіту, ускладненої інфекції шкіри й підшкірної клітковини (cSSSI), неускладненої інфекції шкіри й підшкірної клітковини (uSSSI), загальної інфекції дихальних шляхів і мультирезистентної (MDR) інфекції, викликаной грам-негативними мікроорганізмами.

У випадку застосування делафлоксацину як необмежуючого прикладу, приклад композиції, що підходить для застосування в способах згідно із даним винаходом, може містити приблизно 300 мг делафлоксацину або його фармацевтично прийнятної солі або складного ефіру.

6. Приклади

Наступні приклади додатково описують і демонструють варіанти реалізації, які знаходяться у рамках даного винаходу. Приклади дані винятково для ілюстрації й ніяк не обмежують даний винахід, причому можливе здійснення ряду змін без виходу за межі даного винаходу.

Інгредієнти визначені шляхом зазначення хімічного найменування, назви відповідно до USP або CTFA.

Наступні склади одержують із застосуванням технік змішування й устаткування, відомих фахівцям у даній галузі техніки.

Зазначені склади підходять для застосування для внутрішньовенного введення, інфузійного або у виді болюса, такого як ін'єкція, пацієнтові для лікування, профілактики або зниження ризику мікробного інфекційного захворювання, наприклад, шкірної інфекції, включаючи неускладнені шкірні інфекції, інфекції шкіри й м'яких тканин, ускладнених інфекцій шкіри, пневмонії, включаючи, наприклад, позалікарняну пневмонію, нозокоміальну (одержану в лікарні) пневмонію, пневмонію, одержану в лікарняних умовах, пост-вірусної пневмонії, черевної інфекції, інфекції сечовивідних шляхів, бактеріємії, септицемії, ендокардиту, інфекції атріовентрикулярного каналу, інфекції судинного доступу, менінгіту, інфекції, викликаной хірургічними або інвазивними медичними процедурами, інфекції черевної порожнини, кісткової інфекції, інфекції суглобів, резистентної до метициліну інфекції *Staphylococcus aureus*, резистентної до ванкомицину інфекції *Enterococci*, резистентної до лінезоліду інфекції організму й туберкульозу. Більш конкретно, зазначений склад підходить для зниження ризику або профілактики інфекційного захворювання, викликаного необхідністю проведення пацієнтові хірургічної або інвазивної медичної процедури, і в зазначеному випадку склад може бути введений безпосередньо перед або протягом приблизно 1 години перед проведенням хірургічної або інвазивної медичної процедури.

ПРИКЛАД 1

Композиція складу делафлоксацин-меглумін для внутрішньовенного введення

		Розмір зразка, мл	Зразок масою 1000 грам
Інгредієнт	Мг/мл	% (маса/об'єм)	Вміст (г) / зразок
Делафлоксацин Меглумін (кількість у перерахуванні на вільну кислоту)	20. 000	2.00 %	20. 000
Меглумін (безводний, ММ 195.21)	4.88	0.49 %	4. 880
Каптізол	200	20.00 %	200
Вода для ін'єкцій	q.s.	q.s.	q.s.
1 N NaOH та/або кислота HCl	q.s.	q.s.	q.s.
Щільність	1. 082 г/мл		
Кінцевий pH	9.0 (±0.1)		

5 АФІ придбаний у виді Меглумінової солі делафлоксацину, 28.86 мг/мл меглумінової солі делафлоксацину = 20 мг/мл вільної основи
Коефіцієнт пропорційності сіль RX-3341
/ вільна кислота = 1.4429

10 Об'єм 150 мг дозування, мл 8

Методика:

1. Поміщали воду для ін'єкцій у кількості, що дорівнює приблизно 70 % від загальної маси зразка, у підходящий контейнер.
2. До розчину додавали необхідну кількість каптізолу (натрієва сіль сульфобутилового ефіру бета-циклодекстрину) і перемішували до розчинення.
3. До розчину додавали необхідну кількість меглуміну й перемішували до розчинення.
4. Додавали необхідну кількість делафлоксацину з перерахуванням на ступінь чистоти й вміст солі та перемішували до розчинення.
5. Досліджували pH. Необхідний pH становив 9.0 (± 0.1).
6. Регулювали за допомогою хлороводневої кислоти (у виді 1N розчину) або гідроксиду натрію (у виді 1N розчин) при необхідності.
7. В стерильних умовах фільтрували розчин (2 фільтри 0,22 мкм) і поміщали в ампули.

25 На основі представленої вище таблиці одержання складу в зазначеному дозуванні містилася наступна кількість зазначених компонентів у мг.

	Дозування, що містить 100 мг	Дозування, що містить 300 мг	Дозування, що містить 500 мг
Делафлоксацин	100 мг	300 мг	500 мг
Меглумін	24.4 мг	73.2 мг	122 мг
Каптізол	1000 мг	3000 мг	5000 мг

30 Представлена вище композиція підходить для внутрішньовенного введення пацієнтам для лікування, профілактики або зниження ризику виникнення мікробного інфекційного захворювання.

ПРИКЛАД 2:

Композиція складу делафлоксацин-меглумін для внутрішньовенного введення

Інгредієнт	Мг/мл	Розмір зразка, мл	Зразок масою 1000 грамів
Делафлоксацин Меглумін (кількість у перерахуванні на вільну кислоту)	25. 000	2.50 %	25. 000
Меглумін (безводний, ММ 195.21)	4.88	0.49 %	4. 880
Каптізол	200	20.00 %	200
ЕДТА динатрію, 0.1 М розчин	0.11*	0. 011 %	0.11
Вода для ін'єкцій	q.s.	q.s.	q.s.
1Н NaOH та/або кислота HCl	q.s.	q.s.	q.s.
Щільність	1. 087 г/мл		
Кінцевий рН	9.0 (±0.1)		

- 5 АФІ придбаний у виді Меглумінової солі делафлоксацину, 28.86 мг/мл меглумінової солі делафлоксацину = 20 мг/мл вільної основи

Концентрація ЕДТА динатрію виражена в перерахуванні на вільну кислоту
Коефіцієнт пропорційності солі делафлоксацину й вільної кислоти становить 1.4429

Об'єм 150 мг дозування, мл 6

Методика:

1. Поміщали воду для ін'єкцій у кількості, що дорівнює приблизно 70 % від загальної маси зразка, у підходящий контейнер.
2. До розчину додавали необхідну кількість каптізолу (натрієва сіль сульфобутилового ефіру бета-циклодекстрину) і перемішували до розчинення.
3. До розчину додавали необхідну кількість меглуміну й перемішували до розчинення.
4. Додавали розчин ЕДТА й перемішували.
5. Додавали необхідну кількість делафлоксацину з перерахуванням на ступінь чистоти й вміст солі та перемішували до розчинення.
6. Досліджували рН. Необхідний рН становив 9.0 (± 0.1).
Регулювали за допомогою хлороводневої кислоти (у виді 1Н розчину) або гідроксиду натрію (у виді 1Н розчину), за необхідністю.
7. Доводили до необхідної загальної маси або об'єму водою для ін'єкцій.
8. В стерильних умовах фільтрували розчин (два фільтри 0.22 мкм) і поміщали в ампули

* В інших складах вміст розчину ЕДТА, який додавали, збільшували до 0,15 мг/мл.

Представлена вище композиція підходить для внутрішньовенного введення пацієнтові для лікування, профілактики або зниження ризику виникнення мікробного інфекційного захворювання.

На основі представленої вище таблиці одержання складу в зазначеному дозуванні містилася наступна кількість зазначених компонентів у мг.

	Дозування, що містить 100 мг	Дозування, що містить 300 мг	Дозування, що містить 500 мг
Делафлоксацин	100 мг	300 мг	500 мг
Меглумін	19.52 мг	58.56 мг	97.6 мг
Каптізол	800 мг	2400 мг	4000 мг
ЕДТА динатрію	0.44 мг	1.32 мг	2.2 мг

ПРИКЛАД 3: Ліофілізати для відновлення для внутрішньовенного введення

Склади також можуть бути одержані у виді ліофілізатів. Наприклад,клади відповідно до Прикладів 1 і 2, представлених вище, також можуть бути одержані у виді ліофілів, що здійснюють стерильним фільтруванням розчинів у ліофільні ампули, а потім сублімаційним сушінням ампул із застосуванням підходящих способів сублімаційного сушіння.

Зазначеніклади відновлюють у воді або іншому підходящому розчині на основі води. Зазначені ліофілізати являють собою компактну й зручну форму зберігання складу.

ПРИКЛАД 4. Розчинність

Визначали розчинність протимікробного активного інгредієнта, який являє собою хінолонкарбонову кислоту, в композиціях згідно із даним винаходом.

Для визначення рівноважної розчинності при кімнатній температурі надлишок досліджуваної протимікробної сполуки, яка являє собою хінолонкарбонову кислоту, змішували з досліджуваним носієм. Записували первинний рН, потім доводили рН до необхідного для дослідження рН за допомогою HCl або NaOH. Зразки поміщали при 25 °C в обертовий струшувач при 200 об./хв. протягом від 24 до 72 годин, з великою кількістю тимчасових відсічень, як правило, для відбору кожного зі зразків, для підтвердження встановлення рівноваги. Для кожного тимчасового відсічення відбирали аліквоту й центрифугували зі швидкістю 14000 об./хв. протягом 10 хвилин. Надосадову рідину декантували й визначали значення рН. Потім зразок розбавляли метанолом для аналізу ВЕРХ.

Для вимірювання розчинності при 4 °C зразок надосадової рідини, взятий у дослідженні розчинності при кімнатній температурі, витримували при температурі, що дорівнює 4 °C. Як правило, у дослідженні застосовували велику кількість тимчасових відсічень для підтвердження встановлення рівноваги. Для кожного тимчасового відсічення відбирали аліквоту й центрифугували зі швидкістю 14000 об./хв. протягом 10 хвилин, поки зразок залишався холодним. Надосадову рідину декантували й визначали рН після нагрівання зразка до кімнатної температури. Потім зразок розбавляли метанолом для аналізу ВЕРХ.

Визначили, що композиції згідно із даним винаходом забезпечують кращу розчинність, тобто підвищену розчинність протимікробного агента, який являє собою хінолонкарбонову кислоту, у порівнянні з композиціями, які не відносяться до даного винаходу.

ПРИКЛАД 5. Стабільність

Визначали стабільність композицій згідно із даним винаходом.

Зразки для визначення стабільності піддавали дослідженню стабільності при -20, 4, 40 і 55 °C і при кімнатній температурі. Зразки поміщали в 20 мл вигнуті ампули для сироватки (Wheaton), оснащені пробками Gray Bromobutyl 38 Fluorinated Polymer (Wheaton). Визначали рН, концентрацію й стабільність через 10 днів, 1 місяць, 2 місяці й 3 місяці. Зразки при -20 °C розморожували перед проведенням аналізу за допомогою розморожування при кімнатній температурі до зникнення льоду, а потім занурення у водну баню при 37 °C протягом 10 хвилин. Потім зразки швидко струшували або перемішували (приблизно, протягом 15 секунд) для забезпечення повного розчинення твердих речовин.

Визначили, що композиції згідно із даним винаходом являють собою композиції, які мають підвищену стабільність у порівнянні з композиціями, які не відносяться до даного винаходу.

ПРИКЛАД 6. Переносимість у венах

Переносимість у венах композицій згідно із даним винаходом можна визначити in vivo в моделі щурячого хвоста. Для дослідження переносимості у венах досліджувані композиції інфузували із застосуванням перистальтичного насоса у вену в щурячому хвості. Композиції інфузували послідовно протягом декількох днів, аж до п'яти днів. Щоденні інфузії проводили протягом щонайменше однієї години зі швидкістю, що дорівнює 10 мл/кг/година. Стан хвоста пацюка візуально визначали із застосуванням градуйованої шкали. Переносимість композиції у венах визначали за станом щурячого хвоста й за кількістю послідовних днів, протягом яких можна інфузувати композицію. Інакше кажучи, композиція, яку можна успішно інфузувати протягом чотирьох днів підряд має більшу переносимість у венах в порівнянні з композицією, яку можна успішно інфузувати протягом тільки двох днів підряд. Також можна застосовувати відповідні контрольні композиції. Визначили, що композиції згідно із даним винаходом мають кращу переносимість, тобто мають підвищену переносимість у венах у порівнянні з композиціями, які не відносяться до даного винаходу.

Для визначення переносимості у венах пацюків поміщали під інфрачервону лампу для нагрівання. Пацюків закріплювали протягом періоду інфузії із застосуванням Advance Infusion System (CellPoint Scientific). Пацюка поміщали в трикутний поліетиленовий пакет товщиною 6 мил (DecapriCone, Braintree Scientific). Поміщеного в пакет пацюка поміщали на стіл для проведення інфузії (15 ¼" x 15 ¼") із застосуванням 3 закріплюючих тіло пов'язок із силіконових трубок. У праву або ліву латеральну вену хвоста поміщали постійний катетер Abbocath-T (G720-

A01, 4535-25, 24 G x $\frac{3}{4}$ ", Abbott, Ireland) і закріплювали місце введення за допомогою медичного лейкопластиру (3M, Hipoallergenic Micropore). Правильне розташування підтверджували за допомогою відкачування крові в катетер. 16" набір для витягування (Baxter, 2C5643), з'єднаний з 5 мл шприцом і попередньо заповнений дозованим розчином, з'єднували з постійним катетером і закріплювали за допомогою медичного лейкопластиру. Проводили повільну інфузію (10 мл/кг/година) сполуки протягом 1 години за допомогою Harvard Apparatus Infusion Pump. Після інфузії видаляли медичний лейкопластир і обережно видаляли катетер з місця введення із застосуванням невеликого тиску й марлі. Хвости очищали від залишкової крові за допомогою промивання теплою водою. Потім пацієнтів виймали з пакета Decapi-Cone і повертали в клітини.

ВКЛЮЧЕННЯ ЗА ДОПОМОГОЮ ПОСИЛАННЯ

Повний опис кожного з патентованих документів, включаючи списки замічених помилок, заявки на одержання патенту, наукові статті, звіти уряду, інтернет-сайти й інші посилання, на які зроблені посилання в даній заявці, включені в даний опис у всій повноті за допомогою посилання для всіх цілей.

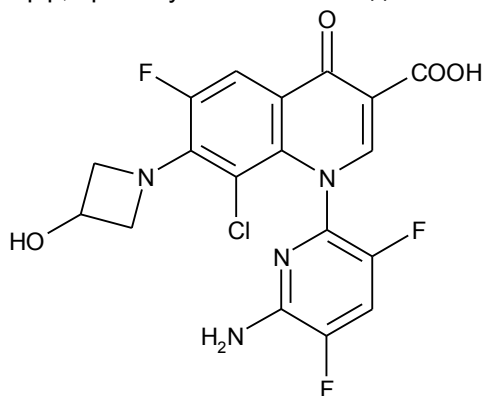
ЕКВІВАЛЕНТИ

Даний винахід може бути реалізований в інших конкретних формах без відходження від суті й суттєвих характеристик даного винаходу. Представлені вище варіанти реалізації, таким чином, варто розглядати як ілюстративні у всіх відношеннях, а не обмежуючі винахід, що описаний у даній заявці.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Фармацевтична композиція, що містить

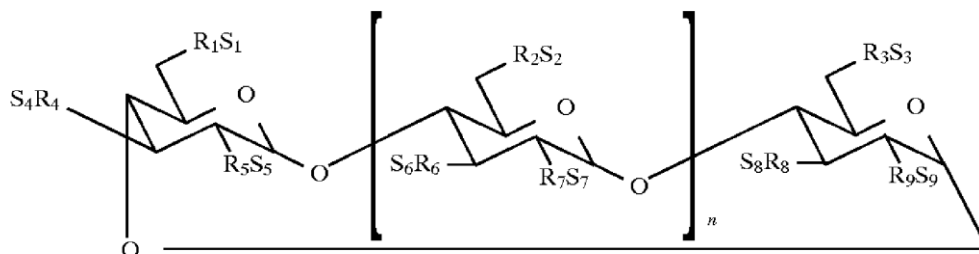
(а) похідне хінолонкарбонової кислоти або його фармацевтично прийнятну сіль або складний ефір, причому зазначене похідне хінолонкарбонової кислоти відповідає наступній сполуці (A)



(A)

і

(b) циклодекстрин, де зазначений циклодекстрин вибраний з бета-циклодекстрину і сульфоалкілефірного похідного циклодекстрину формули 1



Формула 1,

де n дорівнює 4, 5 або 6;

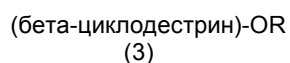
кожен з $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8$ і R_9 у формулі 1 незалежно являє собою O^- або $O-(C_{2-6}\text{алкілен})-SO_3^-$ групу, і щонайменше один з R_1 і R_2 незалежно являє собою зазначену $O-(C_{2-6}\text{алкілен})-SO_3^-$ групу; і

кожен з $S_1, S_2, S_3, S_4, S_5, S_6, S_7, S_8$ і S_9 незалежно являє собою фармацевтично прийнятний катіон, при цьому зазначена композиція характеризується відсутністю вихідного циклодекстину згідно з даними тонкошарової хроматографії.

2. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що зазначений циклодекстрин являє собою бета-циклодекстрин і зазначений бета-циклодекстрин являє собою гідроксіалкіл-бета-циклодекстрин.

3. Фармацевтична композиція за п. 2, яка **відрізняється** тим, що зазначений гідроксіалкіл-бета-циклодекстрин являє собою гідроксипропіл-бета-циклодекстрин.

4. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що зазначений циклодекстрин являє собою бета-циклодекстрин формули (3)



де R являє собою гідроксипропіл, причому зазначений бета-циклодекстриновий ефір має розчинність у воді, яка дорівнює більш ніж 1,8 г в 1000 мл води.

5. Фармацевтична композиція за п. 3, яка **відрізняється** тим, що зазначений гідроксипропіл-бета-циклодекстрин відповідає реєстраційному номеру CAS 128446-35-5.

6. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що циклодекстрин являє собою сульфоалкілефірне похідне циклодекстину формули 1 і щонайменше один з R_4, R_6 і R_8 незалежно являє собою зазначену $O-(C_{2-6}\text{алкілен})-SO_3^-$ групу, а кожен з R_5, R_7 і R_9 являє собою O^- .

7. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що зазначений циклодекстрин являє собою сульфоалкільний ефір циклодекстину і зазначений сульфоалкільний ефір циклодекстину являє собою сульфобутиловий ефір бета-циклодекстину.

8. Фармацевтична композиція за п. 6, яка **відрізняється** тим, що зазначений сульфоалкіловий ефір бета-циклодекстину каптизол.

9. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що зазначене похідне хінолонкарбонової кислоти являє собою D-глюцитол, 1-дезоксид-1-(метиламіно)-, 1-(6-аміно-3,5-дифтор-2-піридиніл)-8-хлор-6-фтор-1,4-дигідро-7-(3-гідроксид-1-азетидиніл)-4-оксо-3-хінолінкарбоксилат (сіль).

10. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що зазначене похідне хінолонкарбонової кислоти являє собою D-глюцитол, 1-деоксид-1-(метиламіно)-, 1-(6-аміно-3,5-дифтор-2-піридиніл)-8-хлор-6-фтор-1,4-дигідро-7-(3-гідроксид-1-азетидиніл)-4-оксо-3-хінолінкарбоксилату тригідрат (сіль).

11. Фармацевтична композиція за п. 1, яка додатково містить хелатоутворюючий агент.

12. Фармацевтична композиція за п. 11, яка **відрізняється** тим, що зазначений хелатоутворюючий агент являє собою динатрій ЕДТА.

13. Фармацевтична композиція за п. 1, яка додатково містить полігідроксіамінну сполуку.

14. Фармацевтична композиція за п. 13, яка **відрізняється** тим, що зазначена полігідроксіамінна сполука являє собою меглумін.

15. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що зазначене похідне хінолонкарбонової кислоти має помітно покращену розчинність у порівнянні з похідним хінолонкарбонової кислоти у воді, та/або композиція має покращену стабільність, та/або композиція забезпечує помітне покращення переносимості у венах.

16. Фармацевтична композиція, що містить

(a) від приблизно 100 мг до приблизно 500 мг делафлоксацину,

(b) від приблизно 15 мг до приблизно 125 мг меглуміну,

(c) від приблизно 500 мг до приблизно 5000 мг сульфобутилового ефіру бета-циклодекстину каптизол, і

(d) від 0 мг до приблизно 4 мг динатрію ЕДТА.

17. Фармацевтична композиція за п. 16, яка знаходиться у формі ліофілу.

18. Застосування композиції за п. 1 для лікування, профілактики або зниження ризику виникнення бактеріальної інфекції.

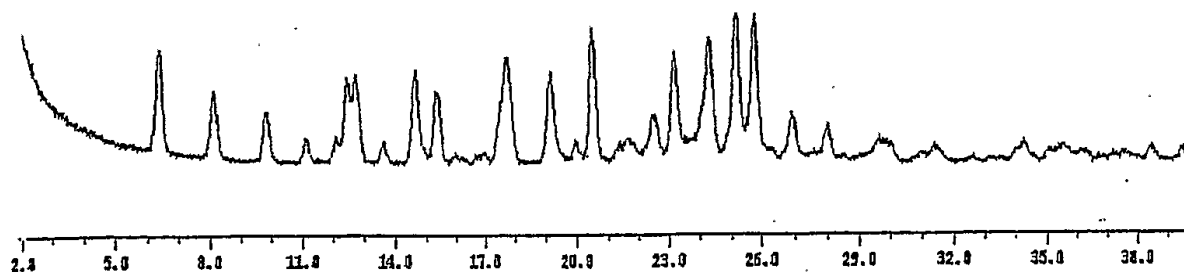


Fig. 1

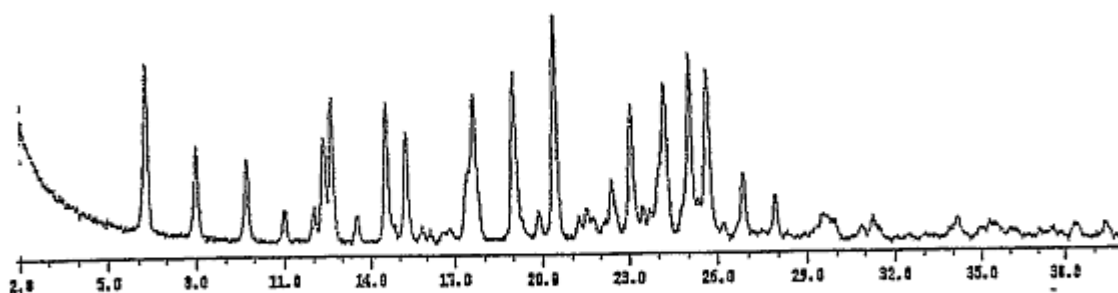


Fig.2

Комп'ютерна верстка Д. Шеверун

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

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