



(51) МПК
A61K 31/4375 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 31/4375 (2023.02); *A61K 47/02* (2023.02); *A61K 47/183* (2023.02); *A61K 9/08* (2023.02); *A61P 31/04* (2023.02)

(21)(22) Заявка: 2018142064, 03.07.2017

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
03.07.2017Дата регистрации:
24.05.2023

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
14.04.2017 IN 201721013400

(43) Дата публикации заявки: 29.05.2020 Бюл. № 16

(45) Опубликовано: 24.05.2023 Бюл. № 15

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 29.11.2018(86) Заявка РСТ:
IB 2017/053998 (03.07.2017)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2018/189575 (18.10.2018)Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр. 3, ООО
"Юридическая фирма Городисский и
Партнеры"

(72) Автор(ы):

ЧАУХАН Бхаскар (IN),
 ШЕЙХ Мохаммед Асиф (IN),
 ДЖОШИ Раджендра Арун (IN),
 ХАНДА Аджай Кумар (IN),
 ЙЕОЛЕ Равиндра Даттатрая (IN),
 ПАТЕЛ Махеш Витхалбхай (IN)

(73) Патентообладатель(и):

ВОКХАРДТ ЛИМИТЕД (IN)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: EP 1175217 B1, 03.12.2008. WO
2009027762 A2, 05.03.2009. US 20040176321 A1,
09.09.2004. AT 366734 T, 15.08.2007. DE 60040979
D1, 15.01.2009. RU 2594166 C2, 10.08.2016. RU
2434867 C2, 27.11.2011.

(54) АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ КОМПОЗИЦИИ

(57) Реферат:

Изобретение относится к области фармацевтики и может быть использовано для лечения, контроля или предупреждения бактериальной инфекции. Антибактериальная фармацевтическая композиция представлена в форме раствора объемом 100 мл с pH в диапазоне от 9 до 10,5 и осмолярностью в диапазоне от приблизительно 250 до приблизительно 350

мосмоль/л, который содержит: (а) 1186,7 мг S-(
 -9-фтор-6,7-дигидро-8-(4-гидроксипиридин-1-
 ил)-5-метил-1-оксо-1Н,5Н-бензо[i,j]хинолизин-2-
 карбоновой кислоты, соль L-аргинина, (б) 1333
 мг L-аргинина или его фармацевтически приемлемой соли, и (с) 580 мг хлорида натрия.
 Обеспечивается повышение стабильности композиции. 8 з.п. ф-лы, 3 табл., 1 пр.

R U 2 7 9 6 5 0 3 C 2

R U 2 7 9 6 5 0 3 C 2

R U
2 7 9 6 5 0 3
C 2

RUSSIAN FEDERATION



(19) RU (11) 2 796 503⁽¹³⁾ C2

(51) Int. Cl.
A61K 31/4375 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC

A61K 31/4375 (2023.02); *A61K 47/02* (2023.02); *A61K 47/183* (2023.02); *A61K 9/08* (2023.02); *A61P 31/04* (2023.02)

(21)(22) Application: 2018142064, 03.07.2017

(24) Effective date for property rights:
03.07.2017

Registration date:
24.05.2023

Priority:

(30) Convention priority:
14.04.2017 IN 201721013400

(43) Application published: 29.05.2020 Bull. № 16

(45) Date of publication: 24.05.2023 Bull. № 15

(85) Commencement of national phase: 29.11.2018

(86) PCT application:
IB 2017/053998 (03.07.2017)

(87) PCT publication:
WO 2018/189575 (18.10.2018)

Mail address:
129090, Moskva, ul. B. Spasskaya, 25, str. 3, OOO
"Yuridicheskaya firma Gorodisskij i Partnery"

(72) Inventor(s):

CHAUHAN, Bhaskar (IN),
SHAIKH, Mohammed Asif (IN),
JOSHI, Rajendra Arun (IN),
HANDA, Ajay Kumar (IN),
YEOLE, Ravindra Dattatraya (IN),
PATEL, Mahesh Vithalbhai (IN)

(73) Proprietor(s):

WOCKHARDT LIMITED (IN)

(54) ANTIBACTERIAL COMPOSITIONS

(57) Abstract:

FIELD: pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention can be used to treat, control or prevent a bacterial infection. The antibacterial pharmaceutical composition is presented in the form of a 100 ml solution with a pH in the range of 9 to 10.5 and an osmolarity in the range of 250 to about 350 mosmol/l which contains the following: (a) 1,186.7 mg

of S-(-)-9-fluoro-6,7-dihydro-8-(4-hydroxypiperidin-1-yl)-5-methyl-1-oxo-1H,5H-benzo[i,j]quinolizine-2-carboxylic acid, L- arginine salt, (b) 1,333 mg of L-arginine or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and (c) 580 mg of sodium chloride.

EFFECT: increased stability of the composition.

8 cl, 3 tbl, 1 ex

R U
2 7 9 6 5 0 3
C 2

РОДСТВЕННЫЕ ПАТЕНТНЫЕ ЗАЯВКИ

По настоящей заявке испрашивается приоритет и преимущество индийской предварительной патентной заявке № 201721013400, поданной 14 апреля 2017 года; содержание которой включено в настоящее описание в качестве ссылки в полном объеме.

ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям и к их применению для лечения, контроля или предупреждения бактериальных инфекций.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОМ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Инфекции, вызываемые бактериями, продолжают вызывать значительные опасения по всему миру. Появление резистентности бактерий к известным антибактериальным средствам становится основной проблемой при лечении бактериальных инфекций. Одним из путей лечения бактериальных инфекций и, в частности, вызываемых резистентными бактериями, является разработка новых антибактериальных средств, которые могут преодолеть бактериальную резистентность. Coates et al. (Br. J. Pharmacol. 2007; 152(8), 1147-1154) рассмотрели подходы к разработке новых антибиотиков. Однако разработка новых антибактериальных средств является трудной задачей. Например, Gwynn et al. (Annals of the New York Academy of Sciences, 2010, 1213: 5-19) описали проблемы при выявлении антибактериальных средств. В данной области описано несколько антибактериальных средств и/или композиций. Однако остается потребность в мощных противомикробных средствах и/или композициях для применения для лечения, контроля и/или предупреждения бактериальных инфекций.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Таким образом, предусматриваются фармацевтические композиции и их применение для лечения, контроля или профилактики бактериальной инфекции у индивидуума.

В одном общем аспекте предусматривается фармацевтическая композиция в форме раствора, причем указанный раствор содержит S-(-)-9-фтор-6,7-дигидро-8-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-5-метил-1-оксо-1Н,5Н-бензо[i,j]хинолизин-2-карбоновую кислоту, соль L-аргинина, причем указанный раствор имеет pH в диапазоне от приблизительно 8 до приблизительно 11.

В другом общем аспекте предусматривается применение композиции по изобретению в способе лечения, контроля или предупреждения бактериальной инфекции.

В другом общем аспекте предусматривается способ лечения, контроля или предупреждения бактериальной инфекции у индивидуума, причем указанный способ включает введение указанному индивидууму композиции по изобретению.

Подробное описание одного или нескольких вариантов осуществления изобретения приведены в описании ниже. Другие признаки, задачи и преимущества изобретения станут очевидными из приведенного ниже описания, в том числе формулы изобретения.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Далее приводятся иллюстративные варианты осуществления и для их описания используются определенные формулировки. Тем не менее, следует понимать, что не подразумевается ограничения ими объема изобретения. Изменения и другие модификации признаков изобретения, проиллюстрированных в настоящем описании, и дополнительные применения принципов изобретения, как проиллюстрировано в настоящем описании, которые понятны специалисту в соответствующей области и авторам изобретения, следует считать входящими в объем изобретения. Следует отметить, что, как используют в настоящем описании и прилагаемой формуле изобретения, формула единственного числа включает множественное число, если

контекст явно не указывает на иное. Все ссылки, включая патенты, патентные заявки и литературу, цитированные в описании, включены в настоящее описание в качестве ссылки в полном объеме.

Термин "фармацевтически приемлемая соль", как используют в рамках изобретения,

- 5 относится к одной или нескольким солям данного соединения, которые обладают желаемой фармакологической активностью свободного соединения и которые не являются нежелательными ни с биологической, ни с любой другой точки зрения. Как правило, "фармацевтически приемлемые соли" относятся к и включают соли, которые пригодны для применения в контакте с тканями человека и животных без чрезмерной
- 10 токсичности, раздражения, аллергического ответа и т.п., и имеют приемлемое соотношение польза/риска. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной области. Например, в S. M. Berge, et al. (J. Pharmaceutical Sciences, 66: 1-19 (1977)), включенной в настоящее описание в качестве ссылки в полном объеме, подробно описаны различные фармацевтически приемлемые соли.

- 15 Термин "инфекция" или "бактериальная инфекция", как используют в рамках изобретения, относится к и включает присутствие бактерий в или на индивидууме, ингибирование роста которых привело бы к пользе для индивидуума. По существу, термин "инфекция" в дополнение к указанию на присутствие бактерий, также относится к нормальной флоре, что не желательно. Термин "инфекция" включает инфекцию,
- 20 вызываемую бактериями.

- 25 Термин "лечить", "лечащий" или "лечение", как используют в рамках изобретения, относится к введению лекарственного средства, в то числе фармацевтической композиции, или одного или нескольких фармацевтически активных ингредиентов для профилактических и/или терапевтических целей. Термин "профилактическое лечение"
- 30 относится к лечению индивидуума, который еще не инфицирован, но который является предрасположенным или имеет риск инфекции (предупреждение бактериальной инфекции). Термин "терапевтическое лечение" относится к проведению лечения у индивидуума, уже страдающего инфекцией. Термины "лечить", "лечащий" или "лечение", как используют в рамках изобретения, также относятся к введению композиций, или
- 35 одного или нескольких фармацевтически активных ингредиентов, описанных в настоящем описании, с дополнительными фармацевтически активными или инертными ингредиентами или без них для: (i) снижения или устранения либо бактериальной инфекции, либо одного или нескольких симптомов бактериальной инфекции, или (ii) замедления прогрессирования бактериальной инфекции или одного или нескольких
- 40 симптомов бактериальной инфекции, или (iii) снижения тяжести бактериальной инфекции или одного или нескольких симптомов бактериальной инфекции, или (iv) подавления клинических проявлений бактериальной инфекции или (v) подавления проявления неблагоприятных симптомов бактериальной инфекции.

- 45 Термин "фармацевтически эффективное количество", или "терапевтически эффективное количество", или "эффективное количество", как используют в рамках изобретения, относится к количеству, которое обладает терапевтическим эффектом или представляет собой количество, требуемое для достижения терапевтического эффекта у индивидуума. Например, терапевтически или фармацевтически эффективное количество антибактериального средства или фармацевтической композиции представляет собой количество антибактериального средства или фармацевтической композиции, требуемое для достижения желаемого терапевтического эффекта, определяемого результатами клинических испытаний, исследованиями инфекции на модельных животных и/или исследованиями *in vitro* (например, в среде с агаром или

бульоне). Фармацевтически эффективное количество зависит от нескольких факторов, включая, но не ограничиваясь ими, вовлеченный микроорганизм (например, бактерии), характеристики индивидуума (например, рост, масса тела, пол, возраст и медицинский анамнез), тяжесть инфекции и конкретный тип используемого антибактериального средства.

5 Для профилактического лечения терапевтически или профилактически эффективное количество представляет собой количество, которое может быть эффективным для предупреждения микробной (например, бактериальной) инфекции. Соединения и/или фармацевтические композиции по изобретению используют в количествах, которые являются эффективными для обеспечения требуемого

10 терапевтического эффекта или результата.

Термин "введение" или "проведение введения" включает доставку композиции или одного или нескольких фармацевтически активных ингредиентов индивидууму, в том числе, например, любыми подходящими способами, которые доставляют композицию или ее активных ингредиентов или других фармацевтически активных ингредиентов в 15 область инфекции. Способ может варьироваться в зависимости от различных факторов, например, таких как компоненты фармацевтической композиции или природа фармацевтически активных или инертных ингредиентов, область потенциальной или фактической инфекции, вовлеченный микроорганизм, тяжесть инфекции, возраст и физическое состояние индивидуума и т.п. Некоторые неограничивающие примеры 20 путей введения композиции или фармацевтически активного ингредиента индивидууму по изобретению включают пероральный, внутривенный, местный, внутрь дыхательных путей, внутрибрюшинный, внутримышечный, парентеральный, сублингвальный, трансдермальный, интраназальный, через аэрозоль, внутриглазной, внутритрахеальный, ректальный, вагинальный, через генную пушку, через дермальный пластырь, через 25 глазные капли, через ушные капли или через средство для полоскания полости рта. В случае фармацевтической композиции, содержащей более одного ингредиента (активного или инертного), одним путем введения такой композиции является смешение ингредиентов (например, в форме подходящей единичной дозированной формы, такой как таблетка, капсула, раствор, порошок и т.п.), а затем введение дозированной формы.

30 Альтернативно ингредиенты также можно вводить по отдельности (одновременно или друг за другом) при условии, что эти ингредиенты достигают полезных терапевтических уровней, так что композиция в целом обеспечивает синергический и/или желаемый эффект.

Термин "рост", как используют в рамках изобретения, относится к росту одного или 35 нескольких микроорганизмов и включает увеличение в количестве или экспансию популяции микроорганизмов (например, бактерий). Термин "рост" также включает поддержание текущих метаболических процессов в микроорганизме (например, бактерии), включая процессы, которые поддерживают микроорганизмы живыми.

Термин, "эффективность", как используют в рамках изобретения, относится к 40 способности способа лечения, или композиции, или одного или нескольких фармацевтически активных ингредиентов обеспечивать желаемый биологический эффект у индивидуума. Например, термин "антибактериальная эффективность" композиции или антибактериального средства относится к способности композиции или антибактериального средства к лечению или предупреждению микробной (например, 45 бактериальной) инфекции у индивидуума.

Термин "синергический" или "синергия", как используют в рамках изобретения, относится к взаимодействию двух или более средств, при котором их комбинированный эффект превышает их индивидуальные эффекты.

Термин "фармацевтически инертный ингредиент", "неактивный ингредиент", "носитель" или "эксципиент" относится к соединению или материалу, используемым для облегчения введения соединения, в том числе, например, для повышения растворимости соединения. Типичные неограничивающие примеры твердых носителей включают, крахмал, лактозу, дикальцийфосфат, сахарозу и каolin, и т.п. Типичные неограничивающие примеры жидких носителей включают стерильную воду, солевой раствор, буферы, неионные поверхностно-активные вещества и пищевые масла, такие как арахисовое масло и кунжутное масло, и т.п. Кроме того, могут быть включены различные адьюванты, обычно используемые в данной области. Эти и другие такие соединения описаны в литературе, например, в Merck Index (Merck & Company, Rahway, N.J.). Факторы, учитываемые при включении различных компонентов в фармацевтические композиции, описаны, например, в Gilman et al. (Eds.) (1990); Goodman и Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th Ed., Pergamon Press., которая включена в настоящее описание в качестве ссылки в полном объеме.

Термин "индивидуум", как используют в рамках изобретения, относится к позвоночному или беспозвоночному животному, в том числе к млекопитающему. Термин "индивидуум" включает человека, животное, птицу, рыбу или земноводное. Типичные неограничивающие примеры "индивидуума" включают человека, кошек, собак, лошадей, овец, коров, свиней, баранов, крыс, мышей и морских свинок.

Термин "парентеральное введение" относится к и включает путь введения, который не вовлекает непосредственно желудочно-кишечный тракт. Типичные неограничивающие примеры парентерального пути введения включают внутривенное (в вену), внутриартериальное (в артерию) введение, внутрикостную инфузию (в костный мозг), внутримышечное, интрацеребральное, интрапекальное, подкожное введение.

Как правило, парентеральное введение проводят путем инъекции или инфузии композиции или активного ингредиента(ов) непосредственно индивидууму без прямого вовлечения желудочно-кишечного тракта.

В одном общем аспекте предусматривается фармацевтическая композиция в форме раствора, причем указанный раствор содержит S-(-)-9-фтор-6,7-дигидро-8-(4-гидроксипиридин-1-ил)-5-метил-1-оксо-1Н,5Н-бензо[i,j]хинолизин-2-карбоновую кислоту, соль L-аргинина, причем указанный раствор имеет pH в диапазоне от приблизительно 8 до приблизительно 11. В некоторых вариантах осуществления, раствор имеет pH в диапазоне от приблизительно 9 до приблизительно 10,5.

Композиции по изобретению имеют форму раствора и могут быть получены, например, растворением S-(-)-9-фтор-6,7-дигидро-8-(4-гидроксипиридин-1-ил)-5-метил-1-оксо-1Н,5Н-бензо[i,j]хинолизин-2-карбоновой кислоты, соль L-аргинина, в фармацевтически приемлемом жидким разбавителе. Альтернативно композиции по изобретению также можно получать растворением любого другого соединения, способного обеспечивать S-(-)-9-фтор-6,7-дигидро-8-(4-гидроксипиридин-1-ил)-5-метил-1-оксо-1Н,5Н-бензо[i,j]хинолизин-2-карбоновую кислоту, соль L-аргинина, при растворении в фармацевтически приемлемом разбавителе. Типичный неограничивающий пример таких других соединений включает различные формы гидратов S-(-)-9-фтор-6,7-дигидро-8-(4-гидроксипиридин-1-ил)-5-метил-1-оксо-1Н,5Н-бензо[i,j]хинолизин-2-карбоновой кислоты, соли L-аргинина, включая форму тетрагидрата. Типичные неограничивающие примеры такого жидкого разбавителя включают воду, раствор хлорида натрия, раствор декстрозы, солевой раствор и т.п. В некоторых вариантах осуществления композицию по изобретению получают растворением S-(-)-9-фтор-6,7-дигидро-8-(4-гидроксипиридин-1-ил)-5-метил-1-оксо-1Н,5Н-бензо[i,j]хинолизин-2-

карбоновой кислоты, соли L-аргинина, в воде. В некоторых других вариантах осуществления композицию по изобретению получают растворением тетрагидрата S-(-)-9-фтор-6,7-дигидро-8-(4-гидроксипиридин-1-ил)-5-метил-1-оксо-1Н,5Н-бензо[i,j]хинолизин-2-карбоновой кислоты, соль L-аргинина, в воде.

5 В форме раствора S-(-)-9-фтор-6,7-дигидро-8-(4-гидроксипиридин-1-ил)-5-метил-1-оксо-1Н,5Н-бензо[i,j]хинолизин-2-карбоновая кислота, соль L-аргинина, может присутствовать как есть или в диссоциированной форме. Обе из этих и любые другие формы входят в объем изобретения.

Композиции по изобретению имеют форму раствора, адаптированного для

10 поддержания pH в диапазоне от приблизительно 8 до приблизительно 11. В некоторых вариантах осуществления раствор имеет pH в диапазоне от приблизительно 9 до приблизительно 10,5. Как правило, pH поддерживают на требуемом уровне добавлением в композицию подходящего средства для коррекции pH. В некоторых вариантах осуществления pH поддерживают на требуемом уровне добавлением буфера. В 15 некоторых вариантах осуществляют pH поддерживают на требуемом уровне добавлением в композицию достаточного количества L-аргинина или его фармацевтически приемлемой соли.

Количество активных и неактивных ингредиентов в композиции по изобретению может варьироваться в зависимости от конкретных требований. Однако все такие

20 активные и неактивные ингредиенты в композиции по изобретению присутствуют в терапевтически эффективных количествах, так что композиция в целом является терапевтически эффективной.

В некоторых вариантах осуществления S-(-)-9-фтор-6,7-дигидро-8-(4-гидроксипиридин-1-ил)-5-метил-1-оксо-1Н,5Н-бензо[i,j]хинолизин-2-карбоновая 25 кислота, соль L-аргинина, присутствует в композиции в диапазоне от приблизительно 200 мг до приблизительно 2000 мг.

В некоторых других вариантах осуществления S-(-)-9-фтор-6,7-дигидро-8-(4-гидроксипиридин-1-ил)-5-метил-1-оксо-1Н,5Н-бензо[i,j]хинолизин-2-карбоновая 30 кислота, соль L-аргинина, присутствует в композиции в диапазоне от приблизительно 400 мг до приблизительно 1500 мг.

В другом общем аспекте предусматриваются фармацевтические композиции в форме раствора, причем указанный раствор имеет pH в диапазоне от приблизительно 8 до приблизительно 11; и указанный раствор содержит: (а) S-(-)-9-фтор-6,7-дигидро-8-(4-гидроксипиридин-1-ил)-5-метил-1-оксо-1Н,5Н-бензо[i,j]хинолизин-2-карбоновую 35 кислоту, соль L-аргинина, (б) L-аргинин или его фармацевтически приемлемую соль, и (с) хлорид натрия.

В некоторых вариантах осуществления предусматриваются фармацевтические композиции в форме раствора, причем указанный раствор имеет pH в диапазоне от приблизительно 9 до приблизительно 10,5; и раствор содержит: (а) S-(-)-9-фтор-6,7-дигидро-8-(4-гидроксипиридин-1-ил)-5-метил-1-оксо-1Н,5Н-бензо[i,j]хинолизин-2-карбоновую кислоту, соль L-аргинина, (б) L-аргинин или его фармацевтически приемлемую соль, и (с) хлорид натрия.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции по изобретению содержат L-аргинин или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах 45 осуществления L-аргинин или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в композиции в диапазоне от приблизительно 200 мг до приблизительно 2000 мг. В некоторых других вариантах осуществления L-аргинин или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в композиции в диапазоне от приблизительно 400 мг до

приблизительно 1500 мг.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции по изобретению содержат хлорид натрия. В некоторых других вариантах осуществления хлорид натрия присутствует в композиции в диапазоне от приблизительно 200 мг до приблизительно 5 2000 мг. В некоторых других вариантах осуществления хлорид натрия присутствует в композиции в диапазоне от приблизительно 400 мг до приблизительно 1500 мг.

В некоторых вариантах осуществления предусматриваются фармацевтические композиции в форме раствора объемом 100 мл, причем указанный раствор имеет pH в диапазоне от приблизительно 8 до приблизительно 11; и указанный раствор содержит:

10 (а) от приблизительно 200 до приблизительно 2000 мг S-(-)-9-фтор-6,7-дигидро-8-(4-гидроксипиридин-1-ил)-5-метил-1-оксо-1Н,5Н-бензо[i,j]хинолизин-2-карбоновой кислоты, соль L-аргинина, (б) от приблизительно 200 до приблизительно 2000 мг L-аргинина или его фармацевтически приемлемой соли, и (с) от приблизительно 200 до приблизительно 2000 мг хлорида натрия.

15 В некоторых вариантах осуществления предусматриваются фармацевтические композиции в форме раствора объемом 100 мл, причем указанный раствор имеет pH в диапазоне от приблизительно 9 до приблизительно 10,5; и указанный раствор содержит: (а) от приблизительно 200 до приблизительно 2000 мг S-(-)-9-фтор-6,7-дигидро-8-(4-гидроксипиридин-1-ил)-5-метил-1-оксо-1Н,5Н-бензо[i,j]хинолизин-2-карбоновой 20 кислоты, соль L-аргинина, (б) от приблизительно 200 до приблизительно 2000 мг L-аргинина или его фармацевтически приемлемой соли, и (с) от приблизительно 200 до приблизительно 2000 мг хлорида натрия.

25 В некоторых вариантах осуществления композиции по изобретению содержат от приблизительно 2 мг/мл до приблизительно 20 мг/мл S-(-)-9-фтор-6,7-дигидро-8-(4-гидроксипиридин-1-ил)-5-метил-1-оксо-1Н,5Н-бензо[i,j]хинолизин-2-карбоновой кислоты, соль L-аргинин. В некоторых других вариантах осуществления композиции по изобретению содержат от приблизительно 2 мг/мл до приблизительно 20 мг/мл L-аргинина или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых других вариантах осуществления композиции по изобретению содержат от приблизительно 2 мг/мл до 30 приблизительно 20 мг/мл хлорида натрия.

В некоторых вариантах осуществления композиции по изобретению имеют осмолярность в диапазоне от приблизительно 250 до приблизительно 350 мосмоль/л.

35 Осмолярность можно доводить до требуемого уровня добавлением подходящего вещества, способного модифицировать осмолярность. В некоторых вариантах осуществления осмолярность поддерживать в требуемом диапазоне добавлением хлорида натрия.

Фармацевтические композиции по изобретению могут включать один или несколько фармацевтически приемлемых носителей или эксципиентов, и т.п. Типичные неограничивающие примеры таких носителей или эксципиентов включают маннит, 40 лактозу, глюкозу, сахарозу, эмульгаторы, солюбилизаторы, pH-буферные средства, стабилизаторы и т.п.

Композиции по изобретению являются стабильными в широком диапазоне условий хранения. В некоторых вариантах осуществления общее содержание примесей в композициях по изобретению составляет менее 5% масс./масс. В некоторых вариантах 45 осуществления общее содержание примесей в композициях составляет менее 5% масс./масс. после хранения при температуре приблизительно 40±2°C и относительной влажности приблизительно 75±5% в течение 3 месяцев. В некоторых вариантах осуществления общее содержание примесей в композициях по изобретению составляет

менее 5% после хранения при температуре приблизительно 25±2°C и относительной влажности приблизительно 60±5% в течение 24 месяцев.

В некоторых вариантах осуществления композиции по изобретению содержат одно или несколько из следующих:

- 5 Этот раздел намеренно оставлен пустым
 - (i) менее 0,25% масс./масс. 9-фтор-8-гидрокси-5-метил-6,7-дигидро-1-оксо-1Н,5Н-бензо[i,j]хинолизин-2-карбоновой кислоты;
 - (ii) менее 3% масс./масс. 9-фтор-6,7-дигидро-8-амино-5-метил-1-оксо-1Н,5Н-бензо[i,j]хинолизин-2-карбоновой кислоты;
 - 10 (iii) менее 0,25% масс./масс. 8-фтор-9-(4-гидрокси-пиперидин-1-ил)-5-метил-6,7-дигидро-1-оксо-1Н,5Н-бензо[i,j]хинолизин-2-карбоновой кислоты;
 - (iv) менее 0,25% масс./масс. 8-(4-гидрокси-1-пиперидинил)-5-метил-6,7-дигидро-1-оксо-1Н,5Н-бензо[i,j]хинолизин-2-карбоновой кислоты;
 - (v) менее 0,25% масс./масс. 8,9-дифтор-5-метил-6,7-дигидро-1-оксо-1Н,5Н-бензо[i,j]
- 15 хинолизин-2-карбоновой кислоты; или
 - (vi) менее 0,5% масс./масс. R-(+)-9-фтор-8-(4-гидрокси-пиперидин-1-ил)-5-метил-6,7-дигидро-1-оксо-1Н,5Н-бензо[i,j]хинолизин-2-карбоновой кислоты.

В некоторых других вариантах осуществления композиции по изобретению содержат одно или несколько из следующих после хранения при температуре приблизительно

- 20 40±2°C и относительной влажности приблизительно 75±5% в течение 3 месяцев:
 - (i) менее 0,25% масс./масс. 9-фтор-8-гидрокси-5-метил-6,7-дигидро-1-оксо-1Н,5Н-бензо[i,j]хинолизин-2-карбоновой кислоты;
 - (ii) менее 3% масс./масс. 9-фтор-6,7-дигидро-8-амино-5-метил-1-оксо-1Н,5Н-бензо[i,j]хинолизин-2-карбоновой кислоты;
 - 25 (iii) менее 0,25% масс./масс. 8-фтор-9-(4-гидрокси-пиперидин-1-ил)-5-метил-6,7-дигидро-1-оксо-1Н,5Н-бензо[i,j]хинолизин-2-карбоновой кислоты;
 - (iv) менее 0,25% масс./масс. 8-(4-гидрокси-1-пиперидинил)-5-метил-6,7-дигидро-1-оксо-1Н,5Н-бензо[i,j]хинолизин-2-карбоновой кислоты;
 - (v) менее 0,25% масс./масс. 8,9-дифтор-5-метил-6,7-дигидро-1-оксо-1Н,5Н-бензо[i,j]
- 30 хинолизин-2-карбоновой кислоты; или
 - (vi) менее 0,5% масс./масс. R-(+)-9-фтор-8-(4-гидрокси-пиперидин-1-ил)-5-метил-6,7-дигидро-1-оксо-1Н,5Н-бензо[i,j]хинолизин-2-карбоновой кислоты.

В некоторых других вариантах осуществления композиции по изобретению содержат одно или несколько из следующих после хранения при температуре приблизительно

- 35 25±2°C и относительной влажности приблизительно 60±5% в течение 24 месяцев:
 - (i) менее 0,25% масс./масс. 9-фтор-8-гидрокси-5-метил-6,7-дигидро-1-оксо-1Н,5Н-бензо[i,j]хинолизин-2-карбоновой кислоты;
 - (ii) менее 3% масс./масс. 9-фтор-6,7-дигидро-8-амино-5-метил-1-оксо-1Н,5Н-бензо[i,j]хинолизин-2-карбоновой кислоты;
 - 40 (iii) менее 0,25% масс./масс. 8-фтор-9-(4-гидрокси-пиперидин-1-ил)-5-метил-6,7-дигидро-1-оксо-1Н,5Н-бензо[i,j]хинолизин-2-карбоновой кислоты;
 - (iv) менее 0,25% масс./масс. 8-(4-гидрокси-1-пиперидинил)-5-метил-6,7-дигидро-1-оксо-1Н,5Н-бензо[i,j]хинолизин-2-карбоновой кислоты;
 - (v) менее 0,25% масс./масс. 8,9-дифтор-5-метил-6,7-дигидро-1-оксо-1Н,5Н-бензо[i,j]
- 45 хинолизин-2-карбоновой кислоты; или
 - (vi) менее 0,5% масс./масс. of R-(+)-9-фтор-8-(4-гидрокси-пиперидин-1-ил)-5-метил-6,7-дигидро-1-оксо-1Н,5Н-бензо[i,j]хинолизин-2-карбоновой кислоты.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции по изобретению

присутствуют в форме раствора, который может быть восстановлен добавлением совместимого разбавителя для восстановления перед введением. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции по изобретению присутствуют в форме готового для введения раствора для парентерального введения. В некоторых вариантах 5 осуществления фармацевтические композиции по изобретению присутствуют в форме раствора в виде единичной дозы, содержащейся в бутылке, флаконе или мешке перед парентеральным введением. В некоторых других вариантах осуществления фармацевтические композиции по изобретению имеют форму замороженной композиции, которая может быть разбавлена совместимым разбавителем для восстановления перед 10 введением. Можно использовать широкое множество разбавителей для восстановления. Типичный неограничивающий пример разбавителя для восстановления включает воду для инъекций, 0,9% раствор хлорида натрия, 5% раствор декстрозы, нормальный солевой раствор и т.п.

В другом общем аспекте композиции по изобретению пригодны для лечения, контроля 15 или предупреждения бактериальной инфекции. В некоторых вариантах осуществления композиции по изобретению используют для получения лекарственного средства для лечения, контроля или предупреждения бактериальной инфекции.

В другом общем аспекте предусматривается способ лечения, контроля и/или предупреждения бактериальной инфекции у индивидуума, причем указанный способ 20 включает введение указанному индивидууму композиции по изобретению. В некоторых вариантах осуществления композицию вводят парентерально.

Специалисту в данной области будет хорошо понятно, что в изобретение, описанное в настоящем описании, можно вносить различные замены и модификации без отклонения от объема и сущности изобретения. Например, специалистам в данной области будет 25 понятно, что изобретение можно применять на практике с использованием различных соединений в рамках приведенных общих описаний.

ПРИМЕРЫ

Приведенные ниже примеры иллюстрируют варианты осуществления изобретения, которые в настоящее время наиболее известны. Однако следует понимать, что ниже 30 приведены только иллюстративные и типичные примеры применения принципов настоящего изобретения. Многочисленные модификации и альтернативные композиции, способы и системы могут быть установлены специалистами в данной области без отклонения от сущности и объема настоящего изобретения. Прилагаемая формула изобретения охватывает такие модификации и перестановки. Таким образом, хотя 35 настоящее изобретение подробно описано в настоящем описании, в приведенных ниже примерах предоставлены дополнительные детали наиболее практических и предпочтительных в настоящее время вариантов осуществления изобретения.

Пример 1

Ниже обобщенно представлен различные ингредиенты, использованные в следующем 40 далее примере:

Соединение А :

S-(-)-9-фтор-6,7-дигидро-8-(4-гидроксиперидин-1-ил)-5-метил-1-оксо-1H,5H-бензо [i,j]хинолизин-2-карбоновая кислота, соль L-аргинин.

Соединение В :

45 9-фтор-8-гидрокси-5-метил-6,7-дигидро-1-оксо-1H,5H-бензо[i,j]хинолизин-2-карбоновая кислота.

Соединение С :

9-фтор-6,7-дигидро-8-амино-5-метил-1-оксо-1H,5H-бензо[i,j]хинолизин-2-карбоновая

кислота.

Соединение D :

8-фтор-9-(4-гидрокси-пиперидин-1-ил)-5-метил-6,7-дигидро-1-оксо-1Н,5Н-бензо[i,j]хинолизин-2-карбоновая кислота.

Соединение E :

8-(4-гидрокси-1-пиперидинил)-5-метил-6,7-дигидро-1-оксо-1Н,5Н-бензо[i,j]хинолизин-2-карбоновая кислота.

Соединение F :

8,9-дифтор-5-метил-6,7-дигидро-1-оксо-1Н,5Н-бензо[i,j]хинолизин-2-карбоновая

10 кислота.

Соединение G :

R-(+)-9-фтор-8-(4-гидрокси-пиперидин-1-ил)-5-метил-6,7-дигидро-1-оксо-1Н,5Н-бензо[i,j]хинолизин-2-карбоновая кислота.

Было получено широкое множество композиций, содержащих различные ингредиенты

15 (активные, а также неактивные ингредиенты). Количество таких ингредиентов (активных, а также неактивных) в этих композициях было в пределах указанных диапазонов, как описано. pH и осмолярность этих композиций варьировала в широком диапазоне, включая диапазоны, описанные в настоящем описании. Детали нескольких примеров приведены в таблице 1 ниже:

20

Таблица 1

Ингредиенты	Композиция 1	Композиция 2
Соединение А	1186,7 мг	890 мг
L-аргинин	1333 мг	1000 мг
Хлорид натрия	580 мг	670 мг
Азот	q.s. для продувания	q.s. для продувания
Вода для инъекций	q.s. до 100 мл	q.s. до 100 мл

25

В основном, L-аргинин, соединение А и хлорид натрия последовательно добавляли к соответствующему количеству воды (вода для инъекций, имеющая содержание растворенного кислорода менее 2 м.д.). Весь раствор фильтровали с использованием 1,2-мкм PP-фильтра и 0,2-мкм PES-фильтров. Отфильтрованный раствор упаковывали в бутылку и стерилизовали. Стабильность полученных композиций определяли в соответствующих условиях и результаты приведены в таблице 2 (для композиции 1) и таблице 3 (для композиции 2).

35

Таблица 2

Позиция	Тест	Величины		
		Исходная	После хранения при 40±2°C и относительной влажности 75±5% в течение 3 месяцев	После хранения при 25±2°C и относительной влажности 60±5% в течение 24 месяцев
1.	Анализ соединения А	98,7	100,4	100,1
2.	Анализ NaCl	100,7	100,7	99,3
3.	<i>Родственные вещества согласно ВЭЖХ</i>			
4.	Соединение В	0,000	0,000	0,000
5.	Соединение С	0,138	0,381	0,809
6.	Соединение D	0,000	0,000	0,000
7.	Соединение Е	0,019	0,053	0,023
8.	Соединение F	0,000	0,000	0,000
9.	Соединение G	0,000	0,000	0,000
10.	Общее содержание примесей	0,157	0,503	0,935

11.	pH композиции	9,67	9,50	9,73
12.	Оsmолярность (мосмоль/л)	291	291	296

Таблица 3

Позиция	Тест	Величины		
		Начальная	После хранения при 40±2°C и относительной влажности 75±5% в течение 3 месяцев	После хранения при 25±2°C и относительной влажности 60±5% в течение 24 месяцев
1.	pH композиции	9,42	9,65	9,58
2.	Анализ соединения А	102,8	101,5	102,7
3.	Анализ NaCl	100,98	102,1	100,0
4.	<i>Родственные вещества (согласно ВЭЖХ)</i>			
5.	Соединение В	0,000	0,000	0,005
6.	Соединение С	0,131	0,508	0,608
7.	Соединение D	0,000	0,000	0,000
8.	Соединение Е	0,049	0,049	0,057
9.	Соединение F	0,000	0,000	0,000
10.	Соединение G	0,000	0,000	0,000
11.	Общее содержание примесей	0,180	0,624	0,777

(57) Формула изобретения

1. Антибактериальная фармацевтическая композиция в форме раствора объемом 100 мл, причем указанный раствор имеет pH в диапазоне от 9 до 10,5 и указанный раствор имеет осмолярность в диапазоне от приблизительно 250 до приблизительно 350 мосмоль/л; и указанный раствор содержит: (а) 1186,7 мг S-(-)-9-фтор-6,7-дигидро-8-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-5-метил-1-оксо-1Н,5Н-бензо[i,j]хинолизин-2-карбоновой кислоты, соль L-аргинина, (б) 1333 мг L-аргинина или его фармацевтически приемлемой соли, и (с) 580 мг хлорида натрия.

2. Композиция по п. 1, где общее содержание примесей в указанной композиции составляет менее 5% масс./масс.

3. Композиция по п. 1, где общее содержание примесей в указанной композиции составляет менее 5% масс./масс. после хранения при температуре приблизительно 40±2°C и относительной влажности приблизительно 75±5% в течение 3 месяцев.

4. Композиция по п. 1, где общее содержание примесей в указанной композиции составляет менее 5% масс./масс. после хранения при температуре приблизительно 25±2°C и относительной влажности приблизительно 60±5% в течение 24 месяцев.

5. Композиция по п. 1, где указанная композиция содержит одно или несколько из следующих:

(i) менее 0,25% масс./масс. 9-фтор-8-гидрокси-5-метил-6,7-дигидро-1-оксо-1Н,5Н-бензо[i,j]хинолизин-2-карбоновой кислоты;

(ii) менее 3% масс./масс. 9-фтор-6,7-дигидро-8-амино-5-метил-1-оксо-1Н,5Н-бензо[i,j]хинолизин-2-карбоновой кислоты;

(iii) менее 0,25% масс./масс. 8-фтор-9-(4-гидрокси-пиперидин-1-ил)-5-метил-6,7-дигидро-1-оксо-1Н,5Н-бензо[i,j]хинолизин-2-карбоновой кислоты;

(iv) менее 0,25% масс./масс. 8-(4-гидрокси-1-пиперидинил)-5-метил-6,7-дигидро-1-оксо-1Н,5Н-бензо[i,j]хинолизин-2-карбоновой кислоты;

(v) менее 0,25% масс./масс. 8,9-дифтор-5-метил-6,7-дигидро-1-оксо-1Н,5Н-бензо[i,j]хинолизин-2-карбоновой кислоты; или

(vi) менее 0,5% масс./масс. R-(+)-9-фтор-8-(4-гидрокси-пиперидин-1-ил)-5-метил-6,7-дигидро-1-оксо-1Н,5Н-бензо[i,j]хинолизин-2-карбоновой кислоты.

6. Композиция по п. 1, где указанная композиция содержит одно или несколько из следующих после хранения при температуре приблизительно $40\pm2^{\circ}\text{C}$ и относительной влажности приблизительно $75\pm5\%$ в течение 3 месяцев:

- (i) менее 0,25% масс./масс. 9-фтор-8-гидрокси-5-метил-6,7-дигидро-1-оксо-1Н,5Н-бензо[i,j]хинолизин-2-карбоновой кислоты;
- 5 (ii) менее 3% масс./масс. 9-фтор-6,7-дигидро-8-амино-5-метил-1-оксо-1Н,5Н-бензо[i,j]хинолизин-2-карбоновой кислоты;
- (iii) менее 0,25% масс./масс. 8-фтор-9-(4-гидрокси-пиперидин-1-ил)-5-метил-6,7-дигидро-1-оксо-1Н,5Н-бензо[i,j]хинолизин-2-карбоновой кислоты;
- 10 (iv) менее 0,25% масс./масс. 8-(4-гидрокси-1-пиперидинил)-5-метил-6,7-дигидро-1-оксо-1Н,5Н-бензо[i,j]хинолизин-2-карбоновой кислоты;
- (v) менее 0,25% масс./масс. 8,9-дифтор-5-метил-6,7-дигидро-1-оксо-1Н,5Н-бензо[i,j]хинолизин-2-карбоновой кислоты; или
- 15 (vi) менее 0,5% масс./масс. R-(+)-9-фтор-8-(4-гидрокси-пиперидин-1-ил)-5-метил-6,7-дигидро-1-оксо-1Н,5Н-бензо[i,j]хинолизин-2-карбоновой кислоты.

7. Композиция по п. 1, где указанная композиция содержит одно или несколько из следующих после хранения при температуре приблизительно $25\pm2^{\circ}\text{C}$ и относительной влажности приблизительно $60\pm5\%$ в течение 24 месяцев:

- (i) менее 0,25% масс./масс. 9-фтор-8-гидрокси-5-метил-6,7-дигидро-1-оксо-1Н,5Н-бензо[i,j]хинолизин-2-карбоновой кислоты;
- 20 (ii) менее 3% масс./масс. 9-фтор-6,7-дигидро-8-амино-5-метил-1-оксо-1Н,5Н-бензо[i,j]хинолизин-2-карбоновой кислоты;
- (iii) менее 0,25% масс./масс. 8-фтор-9-(4-гидрокси-пиперидин-1-ил)-5-метил-6,7-дигидро-1-оксо-1Н,5Н-бензо[i,j]хинолизин-2-карбоновой кислоты;
- 25 (iv) менее 0,25% масс./масс. 8-(4-гидрокси-1-пиперидинил)-5-метил-6,7-дигидро-1-оксо-1Н,5Н-бензо[i,j]хинолизин-2-карбоновой кислоты;
- (v) менее 0,25% масс./масс. 8,9-дифтор-5-метил-6,7-дигидро-1-оксо-1Н,5Н-бензо[i,j]хинолизин-2-карбоновой кислоты; или
- 30 (vi) менее 0,5% масс./масс. R-(+)-9-фтор-8-(4-гидрокси-пиперидин-1-ил)-5-метил-6,7-дигидро-1-оксо-1Н,5Н-бензо[i,j]хинолизин-2-карбоновой кислоты.

8. Композиция по любому из пп. 1-7 для применения в способе лечения, контроля или предупреждения бактериальной инфекции.

9. Композиция для применения по п. 8, где композицию вводят парентерально.