PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:
2001 - 122

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.[7]:
A 61 K 31/42
A 61 K 31/44
A 61 K 31/496
A 61 K 31/5375
A 61 P 27/02

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **07.07.1999**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **14.07.1998**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/092765**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **16.05.2001**
(Věstník č. 5/2001)

(86) PCT číslo: **PCT/US99/12367**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO00/03710**

(71) Přihlašovatel:
PHARMACIA & UPJOHN COMPANY, Kalamazoo, MI, US;

(72) Původce:
Cochran Robert, Loveland, OH, US;
Ford Charles W., Portage, MI, US;

(74) Zástupce:
Kania František Ing., Mendlovo nám. 1a, Brno, 60300;

(54) Název přihlášky vynálezu:
Použití oxazolidinonů

(57) Anotace:

Použití oxazolidinonů s antibakteriálními účinky pro výrobu léku k léčbě různých oftalmických infekcí u teplokrevných savců.

CZ 2001 - 122 A3

10.01.01
PV 2001 - 122

Použití oxazolidinonů

Oblast techniky

Vynález se týká použití farmaceuticky užitečných oxazolidinonů s antibakteriálními účinky k léčbě různých oftalmických infekcí.

Dosavadní stav techniky

Oxazolidinonová antibiotika jsou odborníkům v oblasti dobře známá a jejich různé druhy jsou předmětem vynálezů US 5,164,510, 5,231,188, 5,565,571, 5,652,238, 5,688,792, 5,698,574 a 5,627,181.

Vynález US 5,688,792 uvádí různá oxazolidinonová antibiotika, která mohou být podávána orálně, parenterálně nebo topicky. Topická aplikace je prováděna pomocí gelové nebo krémové formy.

V rámci "Association for Research in Vision and Ophtalmology" 11. až 16. května bylo představeno mnoho posterů, které prezentovaly velké množství dokladů o tom, že se významným problémem stává rezistence mikroorganismů.

Review of Ophtalmology, 94 (1997) uvádí použití antibakteriálně -antibiotických látek pro oftalmické účely. Uvádí, že "velkou zbraní" mezi topickými antibiotiky je vankomycin, který je ale špatně snášen. Dále popisuje další antibakteriální látky jako dva fluorchinolony, ciprofloxacin a ofloxacin, stejně jako jiné látky jako cefalosporiny a aminoglykosidy. Objevuje se, že zatímco vybíranou látkou jsou fluorchinolony, je potřeba účinnější látky, a že nevýhodou fluorchinolonu je velice rychlý vznik rezistence *de novo*.

Práce Investigative Ophthalmology & Visual Science, 37(3) Abstrakta 4060-B846 a 4056-B842 (1996) odhalují, že zatímco rezistence u gram pozitivních mikroorganismů vůči ciprofloxacinu v osmdesátých letech 20. století a na počátku devadesátých let neexistovala, v polovině devadesátých let je rezistence už významná.

Práce *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 39(4) resumé 4951-B70 a 4951-B701 (1998) popisují problémy se snižující se citlivostí *S. aureus* (zvýšenou rezistencí) v důsledku použití širokého spektra antibiotik při léčbě oftalmických infekcí. Pro lékaře je potom léčit oční infekce těžší.

10.01.01

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu je použití oxazolidinonu pro výrobu léčiva pro léčbu oftalmických infekcí u teplokrevných savců, kteří mají potřebu takové léčby, obsahující topickou aplikaci oftalmologicky účinného množství léčiva.

US patent 5,688,792 uvádí různá oxazolidinonová antibiotika, která mohou být podávána orálně, parenterálně nebo topicky. Je zde uvedeno velké množství antibakteriálních látek, které mohou být použity topicky, ale jsou příliš toxické, aby mohly být použity k oftalmologické léčbě bakteriální infekce v očích.

Mezi vhodné teplokrevné savce, kteří spadají do rozsahu vynálezu, patří člověk, domácí zvířata, například psi a kočky, a komerčně důležitá zvířata jako koně, hovězí dobytek, vepři. Je výhodné, pokud je daným savcem člověk, pes nebo kočka, výhodněji člověk.

Oxazolidinony podle vynálezu jsou známy viz příklady 1 až 5. S výhodou oxazolidinony jsou vybírány ze skupiny sestávající z:

(S)-N-[[3-[3-fluor-4-[4-(hydroxyacethyl)-1-piperazinyl]-fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid,

(S)-N-[[3-[3-fluor-4-[4-(morfolinyl)fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamidu,

N-((5S)-3-(3-fluor-4-(4-(2-fluorethyl)-3-oxopiperazin-1-yl)-fenyl)-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl)acetamidu,

(S)-N-[[3-[5-(3-pyridyl)thiofen-2-yl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamidu a

hydrochloridu (S)-N-[[3-[5-(4-pyridyl)pyrid-2-yl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamidu.

Je výhodnější, pokud oxazolidinon je vybrán ze skupiny:

(S)-N-[[3-[3-fluor-4-[4-(hydroxyacethyl)-1-piperazinyl]-fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]-methyl]acetamid a

(S)-N-[[3-[3-fluor-4-[4-(morfolinyl)fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid.

Nejlépe je oxazolidinon (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[4-(morfolinyl)fenyl]-2-oxo-5--oxazolidinyl]methyl]acetamid.

Oftalmické infekce podle vynálezu se vztahují ke konjunktivitidě (zánětu spojivky (spojivek)) způsobenému stafylokoky, streptokoky a enterokoky, keratitidě (zánětu rohovky) způsobeném stejnými organismy a korneálnímu vředu. Bakteriální záněty

10.01.01

spojivek jsou nejběžnější formou infekčních konjunktivitid a bakteriální keratitidy obnáší 65 až 90 % všech bakteriálních infekcí rohovky.

Oftalmické infekce jsou s výhodou bakteriální keratitidy a bakteriální konjunktivitidy.

Mezi gram pozitivní mikroorganismy, které způsobují oftalmické infekce léčené oxazolidinony podle vynálezu, patří *Staphylococcus, Streptococcus, Enterococcus, Bacillus, Corynebacterium, Chlamydie* a *Neisserie.* S výhodou patří mikroorganismus mezi rody *Staphylococcus, Streptococcus, Enterococcus.* Je výhodnější, pokud infekce je způsobena rody *Staphylococcus* a/nebo *Streptococcus.* Důležité druhy těchto rodů jsou *Staphylococcus aureus, Streptococcus viridans, Staphylococcus epidermis* a *Streptococcus pneumoniae.* Oxazolidinony podle vynálezu léčí také grampozitivní a gramnegativní infekce způsobené anaerobními organismy jako *Bacteroides fragilis.*

Oftalmické infekce jsou léčeny podáváním vhodného oxazolidinonu přímo do oka s využitím farmaceutických formulací, například roztok, krém, mast, emulze, suspenze a pomalu uvolňující přípravek. Je výhodné, pokud je farmaceutickým přípravkem roztok, krém, mast, emulze a suspenze; je výhodnější, pokud je farmaceutickým přípravkem roztok. Oftalmologicky účinné množství oxazolidinonů pro léčbu oftalmických infekcí je s výhodou v rozmezí od 0,3 % do 20 %. Je výhodnější, pokud oftalmologicky účinné množství je v rozmezí od 0,5 % do 18 %. Nejlépe Farmaceuticky účinné množství se nejlépe pohybuje v rozmezí 6 % až 16 %. Oxazolidinon by měl být podáván v daném farmaceutickém přípravku dvakrát až čtyřikrát denně po dobu sedm až deset dnů nebo dokud infekce neodezní. Při každém podávání je s výhodou použito 0,03 až 2 ml oftalmologického farmaceutického přípravku obsahujícího oxazolidinon. Je výhodnější, pokud je podáváno od 0,05 ml (asi jedna kapka) do 0,25 ml (asi 5 kapek).

Mezinárodní publikace WO96/06581 popisuje kapalinový zásobník obsahující léčebný roztok s minimálně jedním otvorem o vhodném průměru, kde je tekutina pod dostatečným tlakem, aby vypouštěl roztok jako nespojitý proud a/nebo kapky. Tento známý kapalinový zásobník obsahující léčebný roztok je použitelný pro podávání roztoků obsahujících oxazolidinony. Zaváděcí prostředky jsou také použitelné pro dávkování roztoků oxazolidinonů do oka.

Oxazolidinony mohou být použity jak samostatně, tak v kombinaci každý s každým. Dokonce mohou být použity v kombinaci s jinými antibakteriálními látkami.

10.01.01

Oxazolidinony mohou být použity při léčbě infekcí podle vynálezu také ve směsi s látkami, které nemají antibakteriální účinek.

Správná dávka a frekvence podávání záleží zvláště na použitém oxazolidinonu, na stavu, který je léčen, vážnosti léčeného stavu, věku, hmotnosti a obecné fyzické kondici jednotlivého pacienta. Také záleží na další medikaci, kterou pacient užívá, jak je odborníkovi v dané oblasti známé a může být přesněji určeno měřením hladiny nebo koncentrace oxazolidinonu v pacientově krvi a nebo pacientovou odpovědí na jednotlivé stavy, které jsou léčeny.

Definice a vysvětlení uvedená níže platí pro termíny, které jsou použity v celém dokumentu a to jak v popisu vynálezu, tak i v nárocích.

Všechny teploty jsou uvedeny ve stupních Celsia.

THF znamená tetrahydrofuran.

DMF znamená dimethylformamid.

solanka znamená vodný nasycený roztok chloridu sodného.

Chromatografie (sloupcová a mžiková chromatografie) odpovídá purifikaci/separaci látek v závislosti na pevné fázi, eluentu. Předpokládá se, že se sbírají vhodné frakce a zakoncentrovávají se za vzniku požadované sloučeniny (sloučenin).

Ether znamená diethylether.

TLC znamená tenkovrstevná chromatografie.

Pokud je použita směs dvou rozpouštědel, poměr rozpouštědel je vyjádřen jako poměr objemů (obj./obj.).

Pokud je použita rozpustnost pevné látky v rozpouštědle, je udána jako poměr hmotnosti pevné látky a objemu rozpouštědla (hmotn./obj.).

Farmaceuticky přijatelný znamená takové vlastnosti a/nebo látky, které jsou vhodné pro pacienta z farmakologicky-toxikologického hlediska a pro výrobní farmaceutické chemiky z hlediska fyzikálně-chemických vlastností týkajících se kompozice, formulace, stability, přijatelnosti pro pacienta a biodostupnosti.

Oxazolidinony zahrnují látky v příkladech 1 až 5 podle vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

Bez dalšího popisu se předpokládá, že odborník ve své oblasti může s použitím předcházejícího popisu uskutečnit vynález v plném rozsahu. Následující podrobné

10.01.01

příklady popisují jak připravit různé látky a/nebo provést různé upůsoby podle vynálezu a jsou zde uvedeny pouze jako ilustrativní příklady a ne vyčerpávající předcházejícími popisy jakýmkoliv způsobem. Odborníci rychle rozpoznají vhodné obměny postupů jak u reaktantů, tak u reakčních podmínek a technik.

Příklad 1

(S)-N-[[3-[3-fluor-4-[4-(hydroxyacethyl)-1-piperazinyl]fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]--methyl]acetamid

(S)-N-[[3-[3-fluor-4-[4-(hydroxyacethyl)-1-piperazinyl]-fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid je známý, viz US patent 5,652,238, příklad 1.

Příklad 2

(S)-N-[[3-[3-fluor-4-[4-(morfolinyl)fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid

(S)-N-[[3-[3-fluor-4-[4-(morfolinyl)fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid je známý, viz. US patent 5,688,792, příklad 2.

Příklad 3

N-((5S)-3-(3-fluor-4-(4-(2-fluorethyl)-3-oxopiperazin-1-yl)fenyl)-2-oxooxazolidin-5--ylmethyl)acetamid

N-((5S)-3-(3-fluor-4-(4-(2-fluorethyl)-3-oxopiperazin-1-yl)-fenyl)-2-oxooxazolidin-5--ylmethyl)acetamid je známý, viz. mezinárodní publikace WO97/27188 (příklad 4).

1-t-Butoxykarbonyl-3-oxopiperazin (21,6 g) se rozpustí v suchém DMF (500 ml) a přidá se t-butoxid draselný (24,2 g). Směs se míchá při teplotě 20 °C až 25 °C po dobu 30 minut, poté se přidá 1-(4-methylfenylsulfonyloxy)-2-fluorethan (J. Med. Chem., 23(9), 985-90 (1980), 25,9 g) a dále se míchá při stejné teplotě po dobu 24 hodin. Odstraní se rozpouštědlo a zbytek se rozdělí na frakce mezi ethylacetát a vodu. Organická fáze se promyje vodou a zakoncentruje. Zbytek se rozpustí v izopropanolu a naředí izohexanem za vzniku sraženiny, která se odstraní filtrací. Směs se podrobí chromatografii (silika; gradientová eluce se vzrůstající polaritou od 0 do 50% izopropanolu v izohexanu), získáme 1-t-butoxykarbonyl-4-(2-fluorethyl)-3-oxopiperazin.

1-t-Butoxykarbonyl-4-(2-fluorethyl)-3-oxopiperazin (6,65 g) se rozpustí v dichlormetanu (500 ml), vychladí se v ledové lázni a přidá se trifluoroctová kyselina

10.01.01

(150 ml). Směs se při této teplotě míchá 2 hodiny. Rozpouštědlo se odstraní, a tak získáme hrubý produkt, který se rozpustí v minimálním objemu ethylacetátu. Pomalým přidáváním etheru způsobíme, že vznikne sraženina 1-(2-fluorethyl)-2-oxopiperazin jako monovalentní sůl kyseliny trifluoroctové.

Trifluoracetát 1-(2-fluorethyl)-2-oxopiperazinu (6,1 g) se rozpustí v acetonitrilu (100 ml). Do směsi přidáme N,N-diizopropylethylamin (13 ml), poté 3,4-difluornitrobenzen (3,39 g) a směs zahříváme na reflux po dobu 18 hodin. Odstraníme rozpouštědlo a zbytek se podrobí chromatografii (silika; gradientová eluce se vzrůstající polaritou od 0 do 4% metanolu v dichlormetanu), získáme 3-fluor-4-(4-(2-fluoracethyl)-3-oxopiperazin-1-yl)nitrobenzen.

3-Fluor-4-(4-(2-fluoracethyl)-3-oxopiperazin-1-yl)nitrobenzen (4,35 g) se rozpustí ve směsi ethylacetátu (250 ml) a DMF (5 ml) a směs probubláme argonem. Přidá se palladium (10% na uhlíku, 200 mg) a směs se hydrogenuje za okolního tlaku. Poté co ustane adsorpce plynu se směs přefiltruje přes celit a odstraní se rozpouštědlo. Zbytek se převede do ethylacetátu, dvakrát se promyje vodou, vysuší se nad síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odstraní za vzniku 5-amino-2-(4-(2-fluorethyl)-3--oxopiperazin-1-yl)fluorbenzen, který je použit bez další purifikace.

5-Amino-2-(4-(2-fluorethyl)-3-oxopiperazin-1-yl)fluorbenzen (2,6 g) se rozpustí v suchém dichlormetanu (50 ml) v atmosféře argonu. Přidá se pyridin (1,03 ml) a směs se ochladí na teplotu –20 °C. Přidá se benzylchlorformiát (1,6 ml) a směs se míchá 10 minut při teplotě –20 °C, poté teplotu postupně zvyšujeme na 20 °C až 25 °C během 1,5 hodiny. Odstraní se rozpouštědlo, zbytek se rozpustí v dichlormetanu a promyje se roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Po vysušení nad síranem hořečnatým a odstraněním rozpouštědla se zbytek podrobí chromatografii (silika; gradientová eluce se vzrůstající polaritou od 0 do 5% metanolu v dichlormetanu), získáme 5--benzyloxykarbonylamino-2-(4-(2-fluorethyl)-3-oxopiperazin-1-yl)fluorbenzen.

Připravíme roztok t-butoxidu litného přidáním n-butyllithia (1,6M v hexanu, 2,9 ml) k míchanému roztoku t-butanolu (0,43 g) v bezvodém THF (10 ml) při teplotě –10 °C v atmosféře argonu. Po vychlazení na teplotu –70 °C se přidá roztok 5--benzyloxykarbonylamino-2-(4-(2-fluorethyl)-3-oxopiperazin-1-yl)fluorbenzenu (1,5 g) v bezvodém THF (15 ml). Po deseti minutách se do vzniklé směsi přidá (R)--glycidylbutyrát (0,67 g) v bezvodém THF (15 ml) a dále se míchá při teplotě –70 °C 15 minut, potom se teplota zvyšuje na 20 °C až 25 °C během 16 hodin. Přidá se

metanol (10 ml), poté nasycený roztok hydrogenuhličitanu sodného (20 ml) a voda (10 ml). Oddělí se organická fáze a extrahuje do ethylacetátu (3 x 25 ml), promyje se solankou a vysuší nad síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se odstraní a zbytek se podrobí chromatografii (silika; gradientová eluce se vzrůstající polaritou od 0 do 3% metanolu v dichlormetanu), získáme (5R)-3-(3-fluor-4-(4-(2-fluorethyl)-3-oxopiperazin-1-yl)fenyl)-5-hydroxymethyl-oxazolidin-2-on.

(5R)-3-(3-fluor-4-(4-(2-fluorethyl)-3-oxopiperazin-1-yl)fenyl)-5-hydroxymethyloxazolidin-2-on (0,8 g) se rozpustí v pyridinu (15 ml) a směs se ochladí na teplotu 0 °C. Do směsi se přidají triethylamin (0,38 ml) a chlorid metansulfonylu (0,19 ml) a míchání směsi pokračuje další dvě hodiny při teplotě 20 °C až 25 °C. Odstraní se rozpouštědlo a zbytek se promyje vodou, solankou, vysuší se nad síranem hořečnatým a zakoncentruje se. Získaný zbytek se v třecí misce tře s etherem za vzniku (5R)-3-(3-fluor-4-(4-(2-fluorethyl)--3-oxopiperazin-1-yl)fenyl)-5-(metansulfonyloxymethyl)oxazolidin-2-onu (0,76 g), který je použit bez dalšího přečištění.

(5R)-3-(3-fFuor-4-(4-(2-fluorethyl)-3-oxopiperazin-1-yl)fenyl)-5-(metansulfonyloxymethyl)oxazolidin-2-on (719 mg) se rozpustí v suchém DMF (15 ml) a do směsi se přidá azid sodný (647 mg). Směs se zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 6 hodin a potom se zakoncentruje do sucha. Vzniklý zbytek se rozpustí v ethylacetátu, dvakrát se promyje vodou a vysuší se nad síranem hořečnatým. Odstraněním rozpouštědla vznikne (5R)-5--azidomethyl-3-(3-fluor-4-(4-(2-fluorethyl)-3-oxopiperazin-1-yl)fenyl)-oxazolidin-2-on (413 mg), který se dále použije bez další purifikace.

(5R)-5-Azidomethyl-3-(3-fluor-4-(4-(2-fluorethyl)-3-oxopiperazin-1-yl)fenyl)--oxazolidin-2-on (360 mg) se rozpustí v bezvodém DMF (20 ml) a směs se probublá argonem. Přidá se palladium (10% na uhlíku, 72 mg), poté acetanhydrid (0,17 ml) a směs se míchá při teplotě 20 °C až 25 °C ve vodíkové atmosféře v balónu po dobu 3 hodiny. Směs se přefiltruje přes celit, zakoncentruje do sucha a rozfrakcionizuje mezi ethylacetát a vodu. Organický extrakt se promyje solankou, vysuší nad síranem hořečnatým a zakoncentruje se. Zbytek se podrobí chromatografii (silika; gradientová eluce se vzrůstající polaritou od 0 do 2,5% metanolu v dichlormetanu). Odpovídající frakce jsou sbírány a zakoncentrovány, získáme tak požadovanou titulní sloučeninu.

10.01.01

Příklad 4

(S)-N-[[3-[5-(3-Pyridyl)thiofen-2-yl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid

(S)-N-[[3-[5-(3-pyridyl)thiofen-2-yl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid je známý, viz. US patent 5,698,574 (příklad 124).

Příklad 5

Hydrochlorid (S)-N-[[3-[5-(4-pyridyl)pyrid-2-yl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamidu

Hydrochlorid (S)-N-[[3-[5-(4-pyridyl)pyrid-2-yl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamidu se připraví podle obecného postupu v US patentu 5,627,181 v příkladech 36 až 52 s neomezenými variacemi, ale s využitím 4-pyridinylu jako aduktu.

Příklad 6

Bakteriální keratitidy

Muž (32 let) si stěžoval na bolest očí při mrkání a rozmazané vidění. Po testování rohovky se lékaři zdálo, že je o něco méně transparentní než normální rohovka a může mít na povrchu přítomný vřed (ulcerus). Diagnóza byla infekční keratitida bakteriálního původu, která byla potvrzena laboratorním nálezem. Lékař předepsal 10% roztok (S)-N--[[3-[3-fluor-4-[4-(morfolinyl)fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamidu a instruoval pacienta, aby si roztok kapal na povrch oka 3 až 5 kapek čtyřikrát denně po dobu 7 dnů.

Příklad 7

Bakteriální konjunktivitida

Desetiletá dívka udávala červenání očí a svědění očních víček současně s výskytem mukózního sekretu na oku, který jí bránil ve vidění. Diagnóza byla konjunktivitida a lékař předepsal oxazolidinonový roztok, který obsahoval 12% (S)-N--[[3-[3-fluor-4-[4-(morfolinyl)fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamidu a instruoval pacientku, aby si kapala 3 kapky na povrch oka třikrát denně po dobu 10 dní.

10.01.01

PV 2001 - 122

(opravené nároky určené pro další řízení)

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Použití oxazolidinonu vybraného z:
   (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[4-(hydroxyacethyl)-1-piperazinyl]-fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]-methyl]acetamidu,
   (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[4-(morfolinyl)fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamidu,
   N-((5S)-3-(3-fluor-4-(4-(2-fluorethyl)-3-oxopiperazin-1-yl)-fenyl)-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl)acetamidu;
   (S)-N-[[3-[5-(3-pyridyl)thiofen-2-yl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamidu a hydrochloridu (S)-N-[[3-[5-(4-pyridyl)pyrid-2-yl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]-acetamidu
   pro výrobu léčiva pro léčbu oftalmické infekce, pro přímé podání do oka užitečnému teplokrevnému savci.

2. Použití podle nároku 1, kde teplokrevný savec je člověk.

3. Použití podle nároku 1, kde teplokrevný savec je pes nebo kočka.

4. Použití podle kteréhokoliv z předchozích nároků, kde oxazolidinon je
   (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[4-(hydroxyacethyl)-1-piperazinyl]-fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamid, nebo
   (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[4-(morfolinyl)fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamidu.

5. Použití podle nároku 4, kde oxazolidinon je (S)-N-[[3-[3-fluor-4-[4-(morfolinyl)fenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamidu.

6. Použití podle podle kteréhokoliv z předchozích nároků, kde léčivo je ve formě roztoku, krému, masti, emulze, suspenze a pomalu uvolňujícího přípravku.

7. Použití podle nároku 6, kde léčivo je ve formě roztoku, krému, masti, emulze nebo suspenze.

10.01.01

8. Použití podle nároku 7, kde roztok je v zaváděcím prostředku nebo kapalinovém zásobníku.

9. Použití podle kteréhokoliv z předchozích nároků, pro podání léčiva dva až čtyřikrát denně.

10. Použití podle podle kteréhokoliv z předchozích nároků, kde množství oxazolidinonu v léčivu je v rozmezí od 0,3% do 20%.

11. Použití podle nároku 10, kde množství oxazolidinonu v léčivu je v rozmezí od 0,5% do 18%.

12. Použití podle kteréhokoliv z předchozích nároků, kde oftalmická infekce je způsobena rody *Staphylococcus, Streptococcus, Enterococcus, Bacillus, Corynebacterium, Chlamydia* nebo *Neisseria.*

13. Použití podle nároku 12, kde oftalmická infekce je způsobena rody *Staphylococcus, Streptococcus* a *Enterococcus.*

14. Použití podle nároku 13, kde oftalmická infekce je způsobena rody *Staphylococcus* a *Streptococcus.*

15. Použití podle kteréhokoliv z předchozích nároků, kde oftalmická infekce je bakteriální keratitida, bakteriální konjunktivitida nebo korneální vřed.

16. Použití podle nároku 15, kde oftalmická infekce je bakteriální keratitida nebo bakteriální konjunktivitida.