

ÖZET**EFERVESAN AJANLARA SAHİP ANTİMİKROBİYAL BİLEŞİMLER**

5 Mevcut buluş, bir kinolon karboksilik asit türevi antimikrobiyal ajan ve bir efervesan ajan içeren farmasötik bileşimler ile ilgilidir. Bu bileşimler gastrointestinal tolere edilebilirliği artırmıştır ve/veya gastrointestinal yan etkilere neden olma potansiyelini azalmıştır. Bu bileşimler oral uygulamaya yönelik olarak, mikrobiyal enfeksiyon riskini tedavi etmek, önlemek veya azaltmak üzere kullanışlıdır.

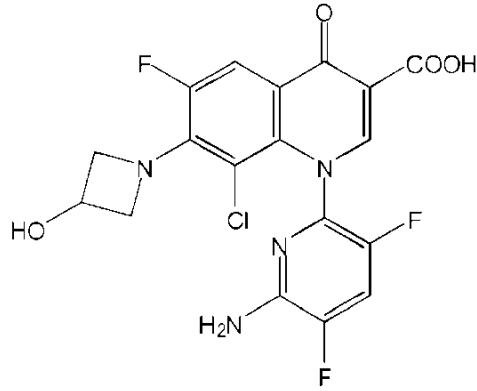
İSTEMLER

1. Bir bakteriyel enfeksiyon riskinin tedavi edilmesi, önlenmesi veya azaltılmasında kullanıma yönelik bir farmasötik bileşim olup, özelliği farmasötik bileşimin aşağıdaki unsurları içermesidir:

(a) bir kinolon karboksilik asit türevi veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya esteri; ve

(b) bir efervesan ajan;

burada söz konusu kinolon karboksilik asit türevi, aşağıdaki bileşik (A)



(A)

veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya esterine karşılık gelir ve

burada söz konusu efervesan ajan, bir sodyum bikarbonat, sodyum dihidrojen fosfat ve sitrik asit karışımını içerir.

2. İstem 1'e göre kullanıma yönelik farmasötik bileşim olup, özelliği söz konusu kinolin karboksilik asit türevinin, D-glusitol, 1-deoksi-1-(metilamino)-, 1-(6-amino-3,5-difloro-2-piridinil)-8-kloro-6-floro-1,4-dihidro-7-(3-hidroksi-1-azetidinil)-4-okso-3-kinolinkarboksilat olmasıdır.

3. İstem 2'ye göre kullanıma yönelik farmasötik bileşim olup, özelliği kristal D-glusitol, 1-deoksi-1-(metilamino)-, 1-(6-amino-3,5-difloro-2-piridinil)-8-kloro-6-floro-1,4-dihidro-7-(3-hidroksi-1-azetidinil)-4-okso-3-kinolinkarboksilat olan söz konusu kinolin karboksilik asit türevinin, ŞEKİL 1'de gösterilene göre büyük ölçüde bir X ışını toz kırınım modeli ile karakterize edilmesidir, burada, model bir bakır radyasyon kaynağından Cu-K α 40 kV, 4 mA elde edilir.

4. İstem 3'e göre farmasötik bileşim olup, özelliği söz konusu kristal formun, (i) 6.35, 12.70, 19.10 ve 20.50 derece 2θ'de tepe noktalarına sahip bir X ışını toz kırınım modeli **ile karakterize edilmesidir**, burada model, bir bakır radyasyon kaynağı (Cu-Kα 40 kV, 4 mA); (ii) 168-171°C erime noktası; veya (iii) ŞEKİL 3'te gösterilen diferansiyel taramalı kalorimetri termogramından elde edilir.
- 5
5. İstemler 1 ila 2'den herhangi birine göre kullanıma yönelik farmasötik bileşim olup, özelliği ayrıca polihidroksiamin bileşiğini içermesidir.
- 10
6. İstem 1'e göre kullanıma yönelik farmasötik bileşim olup, özelliği aşağıdaki unsuru içermesidir:
- (a) bir asit aktif bazda 100 ila 750 mg arasında söz konusu kinolon karboksilik asit türevi, burada söz konusu kinolon karboksilik asit türevi delafloksasin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzudur;
- 15
- ve
- (b) 100 mg ila 500 mg arasında söz konusu efervesan ajan.
7. İstem 1'e göre kullanıma yönelik farmasötik bileşim olup, özelliği aşağıdaki unsuru içermesidir:
- 20
- (a) 650 mg söz konusu kinolon karboksilik asit türevi, burada söz konusu kinolon karboksilik asit delafloksasin meglumindir; ve
- (b) 150 mg söz konusu efervesan ajan.
- 25
8. İstem 1 ila 7 veya 11'den herhangi birine göre kullanıma yönelik bir farmasötik bileşim olup, özelliği bir tablet veya kapsül şeklinde olmasıdır.
9. İstem 8'e göre kullanıma yönelik bir farmasötik bileşim olup, özelliği tabletin, bir tek katmanlı tablet veya bir birinci katmanı ve bir ikinci katmanı içeren bir çift katmanlı tablet olmasıdır.
- 30
10. İstem 9'a göre kullanıma yönelik farmasötik bileşim olup, özelliği tabletin tek katmanlı bir tablet olmasıdır.
- 35
11. İstem 5'e göre kullanıma yönelik farmasötik bileşim olup, özelliği polihidroksiamin bileşiğinin meglumin olmasıdır.

12. İstem 1'e göre kullanıma yönelik farmasötik bileşim olup, özelliği bakteriyel enfeksiyonun tek katmanlı bir deri enfeksiyonu olmasıdır.
- 5 13. İstem 1'e göre kullanıma yönelik farmasötik bileşim olup, özelliği bakteriyel enfeksiyonun karmaşık bir cilt ve deri yapısı enfeksiyonu olmasıdır.
14. İstem 1'e göre kullanıma yönelik farmasötik bileşim olup, özelliği bakteriyel enfeksiyonun karmaşık olmayan bir cilt ve deri yapısı enfeksiyonu olmasıdır.
- 10 15. İstem 1'e göre kullanıma yönelik farmasötik bileşim olup, özelliği bakteriyel enfeksiyonun metisiline dirençli bir *Stafilokok aureus* enfeksiyonu olmasıdır.

TARİFNAME

EFERVESAN AJANLARA SAHİP ANTİMİKROBİYAL BİLEŞİMLER

BULUŞUN ALANI

5

Mevcut buluş, burada tanımlandığı üzere bir kinolin karboksilik asit türevi antimikrobiyal madde ve burada tanımlandığı üzere bir efervesan ajan içeren bir bakteri enfeksiyonu riskinin tedavisinde, önlenmesinde veya azaltılmasında kullanılan farmasötik bileşimler ile ilgilidir. Bu bileşimler gelişmiş gastrointestinal tolere edilebilirliğe sahiptir. Bu

10 bileşimler oral uygulamaya yönelik olarak, mikrobiyal enfeksiyon riskini tedavi etmek, önlemek veya azaltmak üzere faydalıdır.

ALTYAPI

- 15 Antibiyotikler yaygın olarak mevcuttur, ucuzdur ve bakteriyel enfeksiyonlar ile mücadelede rutin ajanlar olarak görülür. Bununla birlikte, süre aşımı ve hasta uyumluluğundaki başarısızlıklar (örneğin reçete edildiği gibi tam bir antibiyotik döngüsünü tamamlamak üzere), "antibiyotiklere dirençli bakteriler" olarak bilinen antibiyotiğe karşı dirençli olan bakterilere yol açmıştır. *Bakınız örneğin, "Antibiotics*
- 20 *Crisis Prompts Rethinking On Risks, Rewards," Medscape Mar. 18, 2013.* Yeni sistemik antibiyotiklerin onay sayısının azalmasıyla birlikte "antibiyotiklere dirençli bakteriler" raporlarındaki devamlı yükseliş raporları uluslararası endişelere yol açmıştır. *Bakınız id.* Örneğin, metisiline dirençli *Stafilokok aureus*'un ("MRSA"), Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da her yıl yaklaşık 40.000 kişinin öldürdüğü tahmin edilirken,
- 25 tamamen ilaca dirençli tüberküloz, tedavi edilemeyen bel soğukluğu türleri ve Yeni Delhi metalo-beta-laktamaz (NDM 1) mutasyonuna sahip "antibiyotiklere dirençli bakteriler" dünya genelinde daha yaygın hale gelmiştir. *Id.* Buna göre, yeni antibiyotik ilaçlara ihtiyaç vardır.
- 30 Uygun bir farmasötik taşıyıcı sistem genel olarak aktif bir farmasötik ilacın güvenli ve etkili bir şekilde verilmesine yönelik bir gerekliliktir. Bütün farmasötik bileşim, diğer bir deyişle bir farmasötik taşıyıcı içinde formüle edilmiş aktif farmasötik ilaç, biyoyararlanımı ve ayrıca aktif ilacın farmakokinetiğini ve farmakodinamiğini etkileyebilir. Bu nedenle, istenen farmasötik ilacı güvenli ve etkili bir şekilde vermek
- 35 üzere bir farmasötik bileşimin dikkatli bir şekilde geliştirilmesi ve üretilmesi önemlidir.

Mikrobiyal enfeksiyonların tedavisi veya önlenmesi amacıyla antimikrobiyal ajanların verilmesi, özel zorlukları ortaya çıkarabilir. Terapötik etkinliğin sağlanması, genel olarak antimikrobiyal ajanın, kan akışında veya hedef organlarda, hedeflenen belirli mikrobiyal organizma veya organizmalara karşı yeterli bir süre boyunca minimum bir inhibitör konsantrasyonunun üzerindeki sistemik konsantrasyonları elde etmek üzere uygulanması istenir. Sonuç olarak, Aksi takdirde, in vitro olarak etkili bir antimikrobiyal profili sergileyen bir antimikrobiyal madde, in vivo uygulama ya yönelik olarak uygun şekilde formüle edilmediği sürece etkisiz veya hatta zararlı olabilir.

- 10 Uygun antimikrobiyal bileşimlerin geliştirilmesinin zorluğu, oral uygulamaya yönelik bileşimlerin geliştirilmesine yönelik olarak ayrıca daha karmaşıktır. Örneğin, antimikrobiyal ajanlar gastrointestinal sistemin florasını etkileyebilir, özellikle ince ve kalın bağırsakta, ishal, şişkinlik ve genel karın rahatsızlığı gibi istenmeyen gastrointestinal yan etkilere neden olabilir. Ayrıca, antimikrobiyal ajanlar, 15 gastrointestinal sistemin yerleşik bakterileri üzerinde seçici bir baskı yapabilir, bu ayrıca antimikrobiyal maddeye dirençli bakterilerin ortaya çıkmasına neden olur. Gastrointestinal yan etkiler, hastanın antimikrobiyal dozaj rejimine uyumunu etkileyebilir, bu nedenle ilaç etkinliğini tehlikeye atar ve hastayı tekrarlayan veya daha dirençli enfeksiyonlara maruz bırakabilir. Ciddi durumlarda, gastrointestinal yan etkiler, 20 tedavinin kesilmesine veya hatta tedaviye tamamen devam edilememesine neden olabilir.

- Bakteriyel direncin potansiyel gelişimi daha geniş bir halk sağlığı sorunudur. Bazı durumlarda, antimikrobiyal ajanın gastrointestinal sistemin bakteriyel florası üzerindeki 25 seçici baskısı nedeniyle, antimikrobiyal tedavi alan hasta, antimikrobiyal maddeye dirençli bakteriler tarafından kolonileşebilir. Elde edilen dirençli bakteriler yalnızca hastaya zarar veremez aynı zamanda toplum içinde daha fazla oranda yayılabilir ve oluşturulabilir.

- 30 Teknikte uzman kişiler tarafından, gastrointestinal yan etkilerin ve direnç sorunlarının, gastrointestinal sistemden kan akışına absorbe edilmeyen artık antimikrobiyal ajandan kaynaklandığına inanılır. Bu gibi durumlarda, gastrointestinal sistem içinde kalan ve bu antimikrobiyal maddenin, özellikle çekum ve kolon içine geçen antimikrobiyal maddenin, bu gastrointestinal yan etkilere ve direnç problemlerine neden olabileceğine 35 inanılır. İlave olarak, kan akışına absorbe edilen antimikrobiyal ajan, antimikrobiyal

ajanın belirli farmakokinetiğine bağlı olarak, karaciğerden safra yoluyla atılabilir ve tekrar gastrointestinal yan etkileri ve direnç problemlerini arttırmak üzere gastrointestinal kanal içine atılabilir.

- 5 WO 2010096551, isteğe bağlı olarak ayrıca bir bazlaştırmacı veya kristalizasyon inhibitörü veya bir bazlaştırmacı ve bir kristalizasyon inhibitörünün her ikisini içeren bir kinolon karboksilik asit bileşiği ve bir absorpsiyon artırıcı içeren farmasötik bileşimleri açıklar. US2012/065186, ayrıca bir kinolon karboksilik asit ve bir siklodekstrin içeren antimikrobiyal bileşimleri açıklar.

10

Dolayısıyla, gastrointestinal kanalda kalıntı veya istenmeyen antimikrobiyal ajanın varlığını en aza indiren formülasyonların geliştirilmesine yönelik ihtiyaç vardır. Özellikle çekum ve kolonda artık veya istenmeyen antimikrobiyal ajanların varlığını en aza indiren formülasyonların geliştirilmesine yönelik ihtiyaç vardır. Ayrıca, istenmeyen gastrointestinal yan etkileri ve antibiyotik direncinin gelişimini en aza indiren oral formülasyonların geliştirilmesine yönelik ihtiyaç vardır.

15

Bu nedenle, mevcut buluş, burada tanımlandığı üzere bir bakteriyel enfeksiyon riskinin tedavisinde, önlenmesinde veya azaltılmasında kullanıma yönelik farmasötik bileşimler sağlayarak yukarıda açıklananları ve diğer ihtiyaçları işaret eder.

20

Buluşun kapsamı istemler ile açıklanır. Tedavi yöntemlerinin tarifindeki herhangi bir referans, insan veya hayvan vücudunun terapi ile tedavi yönteminde kullanıma yönelik bu buluşun farmasötik bileşimlerini refere eder.

25

ŞEKİLLERİN KISA AÇIKLAMASI

ŞEKİL 1, kristalin D-glusitol, 1-deoksi-1-(metilamino)-, 1-(6-amino-3,5-difloropiridin-2-il) -8-kloro-6-floro-1,4-dihidro-7- (3-hidroksiazetidin-1-il) -4-okso-3-kinolinkarboksilatın bir toz X-ışını kırınımı (XRPD) modelini gösterir

30

ŞEKİL 2, kristalin D-glusitol, 1-deoksi-1-(metilamino)-, 1-(6-amino-3,5-difloropiridin-2-il) -8-kloro-6-floro-4-dihidro-7- (3-hidroksiazetidin-1-il) -4-okso-3-kinolinkarboksilatın bir toz X-ışını kırınımı modelini gösterir

ŞEKİL 3, kristalli D-glusitol, 1-deoksi-1-(metilamino)-, 1- (6-amino-3,5-difloropiridin-2-il)-8-kloro-6-floro-1,4-dihidro-7-(3-hidroksiazetidin-1-il) -4-okso-3-kinolinkarboksilatın bir Modüle Edilmiş Diferansiyel Taramalı Kalorimetri (mDSC) termogramını gösterir.

ŞEKİL 4, mevcut açıklamaya göre belirli formülasyonlara yönelik bir çözünme profilini gösterir.

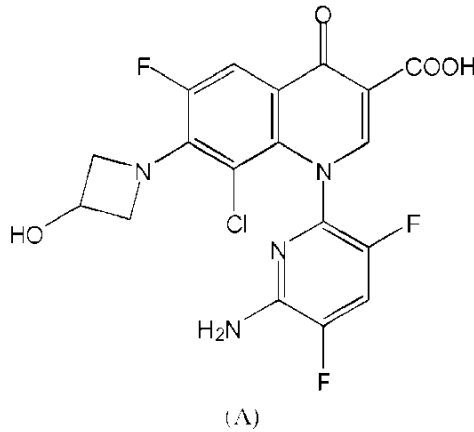
BULUŞUN KISA AÇIKLAMASI

Mevcut buluş, kısmi olarak, bir kinolon karboksilik asit türevi antimikrobiyal ajan ve bir efervesan ajan içeren farmasötik bileşimlerin geliştirilmiş gastrointestinal tolere edilebilirliğe sahip olduğu şaşırtıcı keşfe dayanır. Bu bileşimler oral uygulamaya yönelik olarak, mikrobiyal enfeksiyon riskini tedavi etmek, önlemek veya azaltmak üzere kullanışlıdır.

Buluşa göre, bakteriyel bir enfeksiyon riskinin tedavi edilmesinde, önlenmesinde veya azaltılmasında kullanıma yönelik farmasötik bir bileşim sağlanır, burada farmasötik bileşim aşağıdakileri içerir:

- (a) bir kinolon karboksilik asit türevi veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya esteri; ve
- (b) bir efervesan ajan;

burada söz konusu kinolon karboksilik asit türevi, aşağıdaki bileşik (A)



veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya esterine karşılık gelir ve

burada söz konusu efervesan ajan, bir sodyum bikarbonat, sodyum dihidrojen fosfat ve sitrik asit karışımını içerir.

Bu tür farmasötik bileşimlerde, kinolon karboksilik asit türevi, D-glusitol, 1 -deoksi-1 - (metilamino)-, 1-(6-amino-3,5-difloro-2-piridinil) -8-kloro-6-floro-1,4-dihidro-7-(3-hidroksi-1-azetidinil)-4-okso-3-kinolinkarboksilatıdır. Kinolon karboksilik asit türevi, ŞEKİL I'de gösterilene göre büyük ölçüde bir X ışını toz kırınım modeli ile karakterize edilen bir kristal D-glusitol, 1-deoksi-1- (metilamino)-, 1-(6-amino-3,5-difloro-2-piridinil) -8-kloro-6-floro-1,4-dihidro-7- (3-hidroksi-1-azetidinil)-4-okso-3-kinolinkarboksilat olabilir, burada, model bir bakır radyasyon kaynağından (Cu-Ka 40 kV, 4 mA) elde edilir. Kristal form, (i) 6.35, 12.70, 19.10 ve 20.50 derece 2θ'de tepe noktalarına sahip bir X ışını toz kırınım modeli ile karakterize edilir, burada model, bir bakır radyasyon kaynağı (Cu-Ka, 40 kV, 4 mA); (ii) 168-171°C erime noktası; veya (iii) Şekil 3'te gösterilen diferansiyel taramalı kalorimetri termogramından elde edilir.

Buluşun bu açısının farmasötik bileşimi ayrıca bir polihidroksiamin bileşiği içerebilir.

- 15 Bir düzenlemede, buluşun birinci açısının farmasötik bileşimi aşağıdakileri içerebilir:
- (a) bir asit aktif bazda 100 ila 750 mg arasında söz konusu kinolon karboksilik asit türevi, burada söz konusu kinolon karboksilik asit türevi delafloksasin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzudur; ve
 - (b) 100 mg ila 500 mg arasında söz konusu efervesan ajan.

20

Diğer bir düzenlemede, buluşun birinci açısının farmasötik bileşimi aşağıdakileri içerebilir:

- (a) 650 mg söz konusu kinolon karboksilik asit türevi, burada söz konusu kinolon karboksilik asit delafloksasin meglumindir; ve
- (b) 150 mg söz konusu efervesan ajan.

25

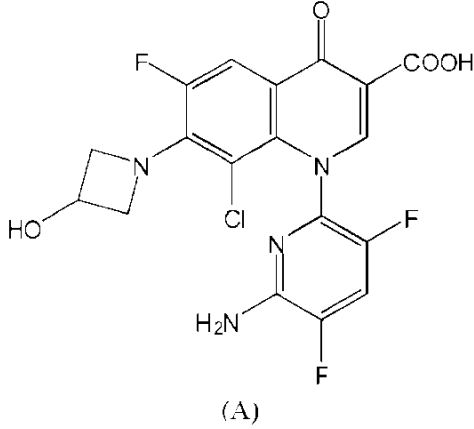
Buluşun farmasötik bileşimi bir tablet veya kapsül şeklinde bulunabilir. Tablet, tek katmanlı bir tablettir veya iki katmanlı bir tablet, bir birinci katmanı ve bir ikinci katmanı içerebilir. Tablet, tek katmanlı bir tablet olabilir. Bu buluşta, polihidroksiamin bileşiği meglumin olabilir.

30

Bakteriyel enfeksiyon, bir cilt enfeksiyonu, karmaşık bir cilt ve deri yapısı enfeksiyonu, karmaşık bir cilt ve deri yapısı enfeksiyonu veya metisiline dirençli bir *Stafilokok aureus* enfeksiyonu olabilir.

35

Burada açıklandığı üzere, kinolon karboksilik asit türevi, aşağıdaki bileşik (A)



veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzuna veya esterine karşılık gelir.

- 5 Bazı düzenlemelerde, kinolon karboksilik asit türevi, D-glusitol, 1 -deoksi-1 - (metilamino)-, 1-(6-amino-3,5-difloro-2-piridinil) -8-kloro-6-floro-1,4-dihidro-7-(3-hidroksi-1-azetidinil)-4-okso-3-kinolinkarboksilattır.

- 10 Burada açıklandığı üzere, kinolon karboksilik asit türevi, karakterize edilen kristal D-glusitol, 1-deoksi-1 (metilamino) -, 1-(6-amino-3,5-difloro-2-piridinil)-8-kloro-6-floro-1,4-dihidro-7-(3-hidroksi-1-azetidinil)-4-okso-3-kinolinkarboksilattır, burada model, ŞEKİL l'de gösterilen x-ışını toz kırınım modeli ile Cu-Ka radyasyonu içeren bir bakır radyasyon kaynağından elde edilir.

- 15 Burada açıklandığı üzere, kinolon karboksilik asit türevi, D-glusitol, 1 -deoksi-1 - (metilamino)-, 1-(6-amino-3,5-difloro-2-piridinil) -8-kloro-6-floro-1,4-dihidro--azetidinil)-4-okso-3-kinolinkarboksilat trihidrattır.

- 20 Burada açıklandığı üzere, kinolon karboksilik asit türevi, Cu-Ka radyasyonu ile yaklaşık 25 ° C'de ölçüldüğünde, ŞEKİL 2'de gösterilen x-ışını toz kırınım modeli ile karakterize edilen kristal D-glusitol, 1-deoksi-1-(metilamino)-, 1- (6-amino-3,5-difloro-2-piridinil) -8-kloro-6-floro-1,4-dihidro-7- (3-hidroksi-1-azetidinil)-4-okso-3-kinolinkarboksilat trihidrattır.

- 25 Burada açıklandığı üzere, efervesan ajan, bir sodyum bikarbonat, sodyum dihidrojen fosfat ve sitrik asit karışımını içerir.

Burada açıklandığı üzere, farmasötik bileşim ayrıca bir polihidroksiamin bileşiğini içerir.

Burada açıklandığı üzere, polihidroksiamin bileşiği meglumindir.

- 5 Diğer bir durumda açıklama, aşağıdakileri içeren farmasötik bir bileşimi sağlar: a) asit bazında bileşimin toplam ağırlığı ile karşılaştırıldığında, ağırlıkça yaklaşık %0.01 ila yaklaşık %50 oranında delafloksasin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu; ve (b) bileşimin toplam ağırlığı ile karşılaştırıldığında, ağırlıkça yaklaşık %0.1 ila yaklaşık %50 oranında bir efervesan ajan, sodyum bikarbonat, sodyum dihidrojen fosfat ve sitrik asit karışımını içeren efervesan ajan.

- 15 Diğer bir durumda açıklama, aşağıdakileri içeren farmasötik bir bileşimi sunar: a) asit bazında bileşimin toplam ağırlığı ile karşılaştırıldığında, ağırlıkça yaklaşık %0.01 ila yaklaşık %50 oranında delafloksasin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu; ve (b) bileşimin toplam ağırlığı ile karşılaştırıldığında, ağırlıkça yaklaşık %0.1 ila yaklaşık %50 meglumin; ve (c) bileşimin toplam ağırlığı ile karşılaştırıldığında, ağırlıkça yaklaşık %0.1 ila yaklaşık %50 oranında bir efervesan ajan, sodyum bikarbonat, sodyum dihidrojen fosfat ve sitrik asit karışımını içeren efervesan ajan.

- 20 Diğer bir durumda açıklama, aşağıdakileri içeren farmasötik bir bileşimi sağlar: (a) asit aktif bazda yaklaşık 100 mg ila yaklaşık 750 mg delafloksasin; ve (b) sodyum bikarbonat, sodyum dihidrojen fosfat ve sitrik asit karışımını içeren yaklaşık 100 mg ila yaklaşık 500 mg bir efervesan ajan.

- 25 Diğer bir durumda açıklama, aşağıdakileri içeren farmasötik bir bileşimi sağlar: (a) asit aktif bazda yaklaşık 400 mg delafloksasin meglumin; ve (b) sodyum bikarbonat, sodyum dihidrojen fosfat ve sitrik asit karışımını içeren yaklaşık 150 mg efervesan ajan.

- 30 Diğer bir durumda açıklama, aşağıdakileri içeren farmasötik bir bileşimi sunar: (a) yaklaşık 450 mg delafloksasin, (b) yaklaşık 199 mg meglumin; ve (c) sodyum bikarbonat, sodyum fosfat ve sitrik asit karışımını içeren yaklaşık 150 mg bir efervesan ajan.

Bazı durumlarda, bileşim geliştirilmiş gastrointestinal tolere edilebilirliğe sahiptir.

Bazı durumlarda, bileşim gastrointestinal yan etkilere neden olma potansiyelini azaltmıştır.

- 5 Bazı durumlarda, bileşimin, gastrointestinal tolere edilebilirliği geliştirmiştir veya bir mini domuz modelinde değerlendirildiği üzere gastrointestinal yan etkilere neden olma potansiyelini azaltmıştır.

- 10 Bazı durumlarda, bileşim, gastrointestinal tolere edilebilirliği geliştirmiştir veya insanlarda değerlendirildiği üzere gastrointestinal yan etkilere neden olma potansiyelini azaltmıştır.

Bazı durumlarda, bileşim, bakteri direncine neden olma potansiyelini azaltmıştır.

- 15 Bazı durumlarda, bileşim kuru bir karışım, aköz bir solüsyon, aköz bir süspansiyon, aköz olmayan bir solüsyon, aköz olmayan bir süspansiyon veya bir emülsiyon formundadır.

- 20 Bazı durumlarda, bileşim bir birim dozajdır.

Bazı durumlarda, bileşim bir tablet şeklindedir.

Bazı durumlarda, bileşim tek katmanlı bir tablet şeklindedir.

- 25 Bazı durumlarda, bileşim bir birinci katman ve bir ikinci katman içeren bir iki katmanlı tablet formundadır. Bazı durumlarda, birinci katman kinolon karboksilik asit türevini veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu içerir ve ikinci katman efervesan ajanı içerir. Bazı durumlarda, ikinci tabaka gecikmiş bir serbest bırakma tabakasıdır, burada ikinci tabaka mideden aşağı doğru gastrointestinal kanalda salınır.

- 30 Bazı durumlarda, bileşim bir kapsül şeklindedir.

- 35 Bir diğer örnekte açıklama, bakteriyel bir enfeksiyon riskini tedavi etmek, önlemek veya azaltmak üzere burada ihtiyaç duyulan bir hastaya burada açıklanan bileşimin etkili bir miktarının verilmesini içeren bir yöntemi sağlar.

Bazı durumlarda açıklama, bakteriyel bir enfeksiyon riskini tedavi etmek üzere burada ihtiyaç duyulan bir hastaya burada açıklanan bileşimin etkili bir miktarının verilmesini içeren bir yöntem sağlar. Bazı durumlarda açıklama, bakteriyel bir enfeksiyonun önlenmesi amacıyla burada ihtiyaç duyulan bir hastaya burada açıklanan bileşimin etkin bir miktarının verilmesini içeren bir yöntemi sağlar. Bazı durumlarda açıklama, bakteriyel bir enfeksiyon riskini tedavi etmek üzere burada ihtiyaç duyulan bir hastaya burada açıklanan bileşimin etkili bir miktarının verilmesini içeren bir yöntem sağlar.

Bazı durumlarda, yöntem geliştirilmiş gastrointestinal tolere edilebilirliğe sahiptir. Bazı durumlarda, yöntem gastrointestinal yan etkilere neden olma potansiyelini azaltmıştır.

Bir diğer örnekte açıklama, gastrointestinal yan etkilere neden olma potansiyelini azaltırken, bakteriyel bir enfeksiyon riskini tedavi etmek, önlemek veya azaltmak üzere burada ihtiyaç duyulan bir hastaya burada açıklanan bileşimin etkili bir miktarının verilmesini içeren bir yöntemi sağlar.

Bir diğer örnekte açıklama, bakteri direncine neden olma potansiyelini azaltırken, bakteriyel bir enfeksiyon riskini tedavi etmek, önlemek veya azaltmak üzere burada ihtiyaç duyulan bir hastaya burada açıklanan bileşimin etkili bir miktarının verilmesini içeren bir yöntemi sağlar.

BULUŞUN DETAYLI AÇIKLAMASI

Ekli bulunan istemlerde açıklandığı üzere mevcut buluşta, şaşırtıcı bir şekilde, bir kinolon karboksilik asit türevi antimikrobiyal ajan ve bir efervesan ajan kombinasyonunun, istenen bir antimikrobiyal faaliyet dengesi sağladığı ve gastrointestinal toleransı arttırdığı ve ayrıca bakteriyel direnç potansiyelini azaltabileceği keşfedilmiştir. Teori ile sınırlı olmaksızın, nihai ilaç ürünü formülasyonu, çözünürlük, stabilite ve toleransın karmaşık bir etkileşiminin sonucu olabilir.

30

Mevcut buluş, bir kinolon karboksilik asit türevi ve bir efervesan ajan içeren farmasötik bileşimler ile ilgilidir. Bu bileşimlerin gelişmiş gastrointestinal tolere edilebilirliğe sahip olduğu keşfedilmiştir. Bu bileşimler oral uygulamaya yönelik olarak, bir mikrobiyal enfeksiyon riskini tedavi etmek, önlemek veya azaltmak üzere kullanışlıdır.

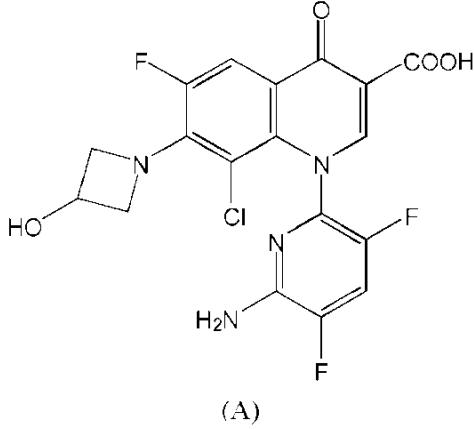
Mevcut açıklama bir kinolon karboksilik asit türevi veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya esteri ve bir efervesan ajan içeren bir farmasötik bileşim ile ilgilidir. Bu bileşimler oral uygulamaya yönelik olarak, enfeksiyon riskini tedavi etmek, önlemek veya azaltmak üzere kullanışlıdır. Bu bileşimler oral yoldan verildiğinde hastanın gastrointestinal toleransını artırmıştır. Mevcut açıklama, mevcut buluş kullanılmadığında neyin elde edilebileceği ile kıyaslandığında, gelişmiş gastrointestinal toleransı olan bileşimler sağlar. Buluşun güvenli ve iyi tolere edilen bileşimlerini sağlaması nedeniyle gelişmiş gastrointestinal hasta toleransı önemlidir. Bir farmasötik bileşimin etkili olması yeterli değildir, etkinliğin uygun bir güvenlik ve tolerans seviyesinde elde edilmesi önemlidir. Bu nedenle, bu tarifnamenin bileşimleri, teknikte bir avantaj sağlar.

Bir örnekte açıklama, burada açıklanan bir bileşimin iyileştirilmiş gastrointestinal tolere edilebilirliğe sahip olduğu bir bileşime ihtiyacı olan bir hastada bakteriyel enfeksiyon riskini tedavi etme, önleme veya azaltma yöntemi ile ilgilidir.

Bir örnekte açıklama, burada açıklanan bir bileşime ihtiyaç duyan bir hastada bakteriyel enfeksiyon riskini tedavi etme, önleme veya azaltma yöntemi ile ilgilidir, burada söz konusu bileşim gastrointestinal yan etkilere neden olma potansiyelini azaltır. Yukarıda belirtilen gastrointestinal yan etkiler, ishal, şişkinlik, bulantı, kusma, karın ağrısı, dispepsi, geğirme, şişkinlik, gastrit ve genel karın rahatsızlığı arasından seçilir.

Bir örnekte açıklama, burada açıklanan bir bileşime ihtiyaç duyan bir hastada bakteriyel enfeksiyon riskini tedavi etme, önleme veya azaltma yöntemi ile ilgilidir, burada söz konusu bileşim, gastrointestinal yan etkilere neden olma potansiyeline sahiptir ve söz konusu bileşim, bakteriyel direnç neden olma potansiyeline sahiptir. Yukarıda belirtilen gastrointestinal yan etkiler, ishal, şişkinlik, bulantı, kusma, karın ağrısı, dispepsi, geğirme, şişkinlik, gastrit ve genel karın rahatsızlığı arasından seçilir.

Mevcut buluş, bir bileşim ile ilgilidir, burada söz konusu kinolon karboksilik asit türevi aşağıda bulunan bileşiğe (A),



veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzuna veya esterine karşılık gelir.

- 5 Diğer durumlarda, mevcut açıklama, bir bileşim ile ilgilidir, burada söz konusu kinolon karboksilik asit türevi, D-glusitol, 1-deoksi-1-(metilamino) -, 1- (6-amino-3,5-difloro-2-piridinil)-8-kloro-6-floro-1,4-dihidro-7- (3-hidroksi-1-azetidinil)-4-okso-3-kinolinkarboksilattır Diğer düzenlemelerde, mevcut buluş, bir bileşim ile ilgilidir, burada söz konusu kinolon karboksilik asit türevi, kristal bir D-glusitol, 1 -deoksi-1 -
- 10 (metilamino)-, 1-(6-amino-3,5-difloro-2-piridinil) -8-kloro-6-floro-1,4-dihidro-7-(3-hidroksi-1-azetidinil)-4-okso-3-kinolinkarboksilattır. Diğer düzenlemelerde, mevcut buluş, bir bileşim ile ilgilidir, burada söz konusu kinolon karboksilik asit türevi, karakterize edilen kristal D-glusitol, 1-deoksi-1 (metilamino) -, 1-(6-amino-3,5-difloro-2-piridinil)-8-kloro-6-floro-1,4-dihidro-7-(3-hidroksi-1-azetidinil)-4-okso-3-
- 15 kinolinkarboksilattır, burada model, ŞEKİL 1'de gösterilen x-ışını toz kırınım modeli ile Cu-Ka radyasyonu içeren bir bakır radyasyon kaynağından elde edilir.

- Diğer durumlarda, mevcut açıklama, bir bileşim ile ilgilidir, burada söz konusu kinolon karboksilik asit türevi, D-glusitol, 1-deoksi-1-(metilamino) -, 1- (6-amino-3,5-difloro-2-
- 20 piridinil)-8-kloro-6-floro-1,4-dihidro-7- (3-hidroksi-1-azetidinil)-4-okso-3-kinolinkarboksilat trihidrattır. Diğer düzenlemelerde, mevcut buluş, bir bileşim ile ilgilidir, burada söz konusu kinolon karboksilik asit türevi, kristal bir D-glusitol, 1 -deoksi-1 - (metilamino)-, 1-(6-amino-3,5-difloro-2-piridinil) -8-kloro-6-floro-1,4-dihidro-7-(3-hidroksi-1-azetidinil)-4-okso-3-kinolinkarboksilat trihidrattır. Diğer durumlarda, mevcut
- 25 açıklama, bir bileşim ile ilgilidir, burada söz konusu kinolon karboksilik asit türevi, Cu-Ka radyasyonu ile yaklaşık 25 ° C'de ölçüldüğünde, ŞEKİL 2'de gösterilen x-ışını toz kırınım modeli ile karakterize edilen kristal D-glusitol, 1-deoksi-1-(metilamino)-, 1- (6-

amino-3,5-difloro-2-piridinil) -8-kloro-6-floro-1,4-dihidro-7- (3-hidroksi-1-azetidinil)-4-okso-3-kinolinkarboksilat trihidrattır.

Diğer durumlarda açıklama, söz konusu efervesan ajanın, su veya bir gastrointestinal
5 akışkan ile temas ettiğinde karbon dioksit saldığı bir farmasötik bileşim ile ilgilidir.

Diğer durumlarda mevcut açıklama, söz konusu bileşimin gastrointestinal toleransta ölçülebilir bir gelişme sağladığı bir bileşim ile ilgilidir. Diğer durumlarda mevcut açıklama, söz konusu gastrointestinal toleransın bir hayvan modelinde ölçüldüğü bir
10 bileşim ile ilgilidir. Diğer durumlarda mevcut açıklama, söz konusu gastrointestinal toleransın bir mini domuz modelinde ölçüldüğü bir bileşim ile ilgilidir. Diğer durumlarda mevcut açıklama, söz konusu gastrointestinal toleransın insanlarda ölçüldüğü bir bileşim ile ilgilidir.

15 Diğer durumlarda, mevcut açıklama, burada açıklandığı üzere bir bileşime ihtiyaç duyan bir hastaya verilmesini içeren bir bakteriyel enfeksiyon riskini tedavi etme, önleme veya azaltma amaçlı bir yöntem ile ilgilidir.

1. Tanımlar

20

Burada kullanılan "hasta" ifadesi, insan veya hayvan (bir hayvan söz konusu olduğunda, bir memeli durumunda) denek anlamına gelir. "Memeli" ifadesi, bir insan, fare, sıçan, gine domuzu, köpek, kedi, at, inek, domuz veya maymun, şempanze, maymun veya al yanaklı maymun gibi insan olmayan bir primatı içerir. Bir örnekte,
25 memeli bir insandır. Hasta genellikle burada açıklanan bileşimlere veya yöntemlere ihtiyaç duyan bir kişidir. "İhtiyacında" ifadesi, hastanın bir enfeksiyona, örneğin bir mikrobiyal enfeksiyona sahip olduğu veya bununla teşhis edildiği veya hastanın bir yaralanma, tıbbi veya cerrahi prosedür nedeniyle bir enfeksiyona yakalanma riski altında olduğu veya mikrobiyal maruziyeti veya hastanın bu tür hastalıklara maruz
30 kalabilecek bir konumda olabildiği anlamına gelebilir. Bu tür enfeksiyonlar, örneğin bir deri enfeksiyonu, nozokomiyal pnömoni, post-viral pnömoni, karın enfeksiyonu, idrar yolu enfeksiyonu, bakteriyemi, sepsisemi, endokardit, kulakçık ve karıncığa ilişkin şant enfeksiyonu, vasküler erişim enfeksiyonu, menenjit, cerrahi veya invazif tıbbi prosedürlere bağlı enfeksiyon, peritonit enfeksiyon, kemik enfeksiyonu, eklem
35 enfeksiyonu, metisiline dirençli *Stafilokok aureus* enfeksiyonu, vankomisine dirençli

Enterokok enfeksiyonu, linezolide dirençli organizma enfeksiyonu, tüberküloz, kinolona dirençli Gram pozitif enfeksiyon, siprofloksasine dirençli metisilin dirençli (MRSA) enfeksiyonu, bronşit, komplike cilt ve deri yapısı enfeksiyonu (cSSSI), komplike olmayan bir cilt ve deri yapısı enfeksiyonu (uSSSI), toplum kaynaklı solunum yolu enfeksiyonu ve çoklu ilaca dirençli (MDR) Gram negatif bir enfeksiyondan dolayı olabilir.

Bu tarifnamede kullanıldığı haliyle, "önleme" ifadesi, örneğin, hasta bir enfeksiyona yatkın olduğunda veya bir enfeksiyona yakalanma riski altındayken bir enfeksiyonun tamamen veya neredeyse tamamen durması anlamına gelir.

Bu tarifnamede kullanıldığı haliyle, "riskini azaltma" ifadesi, örneğin, hasta bir enfeksiyona yatkın olduğunda veya bir enfeksiyona yakalanma riski altında olduğu zaman, meydana gelen bir enfeksiyon olasılığını veya olasılığının azaltılması anlamına gelir.

Burada kullanıldığı üzere, "tedavi" ifadesi, örneğin, enfeksiyonu olan bir hastadaki bir enfeksiyonun semptomlarını veya etkilerini hafifletmek, iyileştirmek veya önlemek, engellemek, durdurmak, semptomları hafifletmek veya iyileştirmek anlamına gelir.

Burada kullanıldığı üzere, "etkili miktar" ifadesi, örneğin anti-mikrobiyal faaliyet gibi örneğin anti-enfektif faaliyet olduğu üzere biyolojik faaliyetin açığa çıkarılması amacıyla bir hastaya yeterli derecede verilen, farmasötik olarak etkin bir bileşik, diğer bir deyişle, örneğin bir kinolon karboksilik asit türevi veya farmasötik olarak etkin bir bileşik gibi bir etkin ilacın bir miktarı anlamına gelir.

"Profilaktik olarak etkili miktar" ifadesi, farmasötik olarak aktif bir bileşik, diğer bir deyişle bir mikrobik enfeksiyon riskini önlemek veya azaltmak amacıyla yeterli derecede bir alıcı hastaya verilen bir kinolon karboksilik asit türevi anlamına gelir.

Burada kullanıldığı üzere, "farmasötik olarak kabul edilebilir" ifadesi, makul bir fayda/risk oranı ile orantılı olarak aşırı toksisite, tahriş, alerjik tepki veya diğer bir problem veya komplikasyon olmayan insan ve hayvanların dokuları ile temas halinde

kullanıma yönelik olarak uygun olan sağlam tıbbi irdeleme kapsamında olan bileşikler, materyaller, bileşimler, taşıyıcılar ve/veya dozaj formlarını refere eder.

Burada kullanıldığı üzere, "farmasötik olarak kabul edilebilir" ifadesi, açıklanan bileşiklerin türevlerini refere eder, burada ana bileşik, asit veya baz tuzları yapılarak modifiye edilir. Farmasötik olarak kabul edilebilir tuzların örnekleri arasında, bunlarla sınırlı olmamak üzere, aminler, alkali veya karboksilik asitler gibi asidik kalıntıların organik tuzları gibi bazik kalıntıların mineral veya organik asit tuzları bulunur. Farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlar arasında, örneğin toksik olmayan inorganik veya organik asitlerden oluşturulan ana bileşiğin konvansiyonel toksik olmayan tuzları veya kuaterner amonyum tuzları bulunur. Örneğin, bu tür konvansiyonel toksik olmayan tuzlar, bunlar ile sınırlı olmamak üzere, 2-asetoksibenzoik arasından seçilen inorganik ve organik asitler, 2-hidroksietan sülfonik, asetik, askorbik, benzen sülfonik, benzoik, bikarbonik, karbonik, sitrik, edetik, etan disülfonik, etan sülfonik, fumarik, glukheptonik, glukonik, glutamik, glikolik, glikolyarsanilik, heksilsresorinik, hidrabamik, hidrobromik, hidroklorik, hidroiodik, hidroksimaleik, hidroksinaftoik, izetik, laktik, laktobiyonik, lauril sülfonik, maleik, malik, mandelik, meglumin, metan sülfonik, niasilik, nitrik, oksalik, pamoik, pantotenik, fenilasetik, fosforik, poligalakturonik, propiyonik, salisilik, stearik, subasetik, süksinik, sülfamik, sülfanilik, sülfürik, tanik, tartarik, toluen sülfonik ve örneğin glisin, alanin, fenilalanin, arginin vb gibi yaygın olarak meydana gelen amin asitlerden türetilenleri içerir.

Bu buluşun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları, konvansiyonel kimyasal yöntemler ile bazik veya asidik bir parçayı içeren bir ana bileşikten sentezlenebilir. Genel olarak, bu tür tuzlar, bu bileşiklerin serbest asit veya baz formlarının, uygun baz veya asitin stoikiometrik bir miktarını, suda veya organik bir solvent içerisinde veya ikisinin bir karışımı içerisinde reaksiyona sokulması ile hazırlanabilir. Bir örnekte, aköz olmayan ortamlar, örneğin eter, etil asetat, etanol, izopropanol veya asetonitril, mevcut bileşiklerin tuzlarını oluşturmak amacıyla yararlıdır. Uygun tuzlara ait listeler, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed. (Mack Publishing Company, 1990) içerisinde bulunur. Örneğin, tuzlar, bunlarla sınırlı olmamak üzere, mevcut buluşun alifatik amin içeren, hidroksil amin içeren ve imin içeren bileşiklerin hidroklorür ve asetat tuzlarını içerebilir.

İlave olarak, mevcut tarifnemenin bileşikleri, örneğin bileşiklerin tuzları, hidratlanmış

veya susuz (anhidroz) formda veya diğer solvent molekülleri ile solvatlar halinde mevcut olabilir. Kısıtlayıcı olmayan hidrat örnekleri arasında monohidratlar, dihidratlar vb. bulunur. Kısıtlayıcı olmayan solvat örnekleri arasında etanol solvatları, aseton solvatları vb. bulunur.

5

Burada kullanıldığı üzere, "farmasötik olarak kabul edilebilir" ifadesi, açıklanan bileşiklerin türevlerini refere eder, burada ana bileşik bir karboksilik asidin bir alkol esteri veya bir alkolün bir karboksilik asit esteri ile modifiye edilir. Bu tarifnamenin bileşikleri ayrıca esterler ayrıca, örneğin farmasötik olarak kabul edilebilir esterler olarak hazırlanabilir. Örneğin, bir bileşik içindeki bir karboksilik asit, fonksiyon grubu karşılık gelen estere, örneğin bir metil, etil veya başka estere dönüştürülebilir. Aynı zamanda, bir bileşik içindeki bir alkol grubu, karşılık gelen esterine, örneğin bir asetat, propiyonat veya diğer bir estere dönüştürülebilir. Mevcut açıklamada, özellikle faydalı esterler, C1-C6 alkil alkol esterleri, diğer bir deyişle C1-C6 düz, dallanmış ve siklik alkil esterleri, fenil ester ve benzil esterlerdir. Bu esterlerin örnekleri arasında metil ester, etil ester, n-propil ester, izopropil ester, n-bütil ester ve benzerleri bulunur.

15

Burada kullanıldığı üzere, "birim dozaj" veya "birim dozaj formu" ifadesi, bütünüyle uygulanması amaçlanan tek bir farmasötik bileşim dozu anlamına gelir. Bir birim dozaj veya birim dozaj formu, bir ilacın önceden ölçülen aktif miktarını vermek üzere uygun bir formdur.

20

Burada kullanılan tüm yüzdeler ve oranlar, aksi belirtilmedikçe ağırlıkça verilir.

Tarifname boyunca, bileşimlerin spesifik bileşenleri içeren, kapsayan veya bunlara sahip olan olarak tanımlandığı durumlarda, bileşimlerin aynı zamanda esas olarak belirtilen bileşenlerden oluştuğu veya bunlardan oluştuğunu düşünülür. Benzer olarak, yöntemlerin veya işlemlerin belirli işlem adımlarına sahip olan, bunları içeren veya kapsayan olarak tanımlandığı durumlarda, prosesler ayrıca esas olarak belirtilen işlem adımlarından oluşur veya bunlardan oluşur. Ayrıca, belirli eylemlerin gerçekleştirilmesi amacıyla adım sırasının veya dizinin, buluş işler halde olduğu sürece önemsiz olduğu anlaşılmalıdır. Ayrıca, iki veya daha fazla adım veya eylem aynı anda gerçekleştirilebilir.

30

35 2. Mevcut buluşun bileşimleri

Bu tarifnamenin bileşimleri, aşağıdaki bileşenlerin tümünü veya bir kısmını içerir. Bileşimler, bileşenlerin karıştırılmasından önce veya sonra tanımlanabilir.

- 5 Uygun bileşimler, *örneğin* 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); ve Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins, 2000'de açıklanır. Bu taşıyıcı bileşenlerin birçoğuna yönelik işlevsel bir kategorinin
- 10 sağlanmasına rağmen, bu tür bir işlevsel kategori, teknikte sıradan uzmanlığa sahip bir kişinin, bir bileşenin birden fazla işlevsel kategoriye ait olabileceğini ve belirli bir bileşenin seviyesinin ve diğer bileşenlerin varlığının bir bileşenin işlevsel özelliklerini etkileyebileceğini kabul edecek olması nedeniyle bileşenin işlevini veya kapsamını sınırlama amacı taşımaz,

15

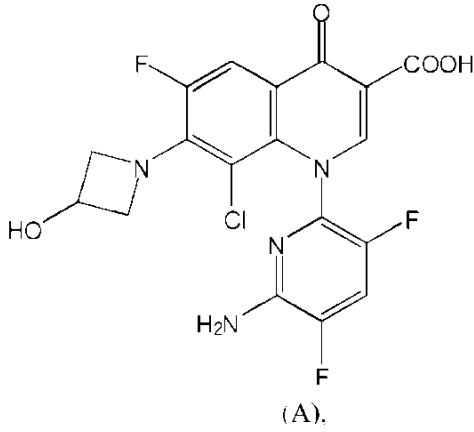
a. Kinolon Karboksilik Asit Türevi

- Mevcut tarifnamenin bileşimleri, bir antimikrobiyal bileşik olarak, diğer bir deyişle mevcut farmasötik bileşimin aktif farmasötik bileşeni olarak veya API olarak, bir kinolon
- 20 karboksilik asit türevi (alternatif olarak, diğerleri arasında, bir piridinkarboksilik asit türevi veya bir piridon karboksilik asit türevi olarak bilinir) veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu içerir. Açıklama ayrıca, bu tarifnamenin bileşiklerinden herhangi birinin sentezlenmesine yönelik yöntemleri sağlar. Açıklama ayrıca, bu tarifnamenin bileşiklerinden bir veya daha fazlasının etkili bir miktarını ve farmasötik
- 25 olarak kabul edilebilir bir taşıyıcıyı içeren farmasötik bileşimleri sağlar. Mevcut açıklama ayrıca bu bileşikleri, taşıyıcıları ve farmasötik bileşimlerin yapılmasına yönelik yöntemleri sağlar.

- Kinolin karboksilik asit türevleri, sentezleri, formülasyonları ve kullanımı dahil olmak
- 30 üzere, 5 Aralık 2000 tarihinde düzenlenen U.S. Patent No. 6,156,903, to Yazaki et al. ve 13 Kasım 2001 ve 11 Aralık 2001 tarihli düzeltme sertifikaları; U.S. Patent No. 6,133, Yazaki et al. 17 Ekim 2000 tarihinde düzenlenen 284,; U.S. Patent No. 5,998, , 7 Aralık 1999 tarihinde düzenlenen 436, to Yazaki et al. ve 23 Ocak 2001, 30 Ekim 2001 ve 17 Aralık 2002 tarihli düzeltme sertifikaları; Abbott Laboratories'e 19 Ekim 2006
- 35 tarihinde yayınlanan PCT Application No. WO 2006/110815, Abbott Laboratories'e 20

Nisan 2006 tarihinde yayınlanan PCT Application No. WO 2006/042034, Abbott Laboratories'e 9 Şubat 2006 tarihinde yayınlanan PCT Application No. WO 2006/015194, Wakunaga Pharmaceutical Co., Ltd.'ye 17 Mayıs 2001 tarihinde yayınlanan PCT Application No. WO 01/34595 ve Wakunaga Pharmaceutical Co., Ltd.'ye 27 Mart 1997 tarihinde yayınlanan PCT Application No. WO 97/11068'de açıklanır.

Mevcut açıklama, bir bakteriyel enfeksiyon riskinin tedavisinde, önlenmesinde veya azaltılmasında kullanıma yönelik bir bileşim ile ilgilidir, burada söz konusu kinolon karboksilik asit, bileşik (A):



veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya esterine karşılık gelir.

Yukarıda belirtilen kinolon karboksilik asit türevi, bileşik (A), ayrıca, kamuya açıklanmış olan RX-3341, ABT-492 ve WQ 3034 kod adlarına sahip olan USAN, delafloksasin ve aynı zamanda, diğerlerine ek olarak, 1-(6-amino-3,5-difloro-2-piridinil)-8-kloro-6-floro-1,4-dihidro-7-(3-hidroksi-1-azetidinil)-4-okso-3- kinolinkarboksilik asit veya 1-(6-amino-3,5-difloro-2-piridinil)-8-kloro-6-floro-1,4-dihidro-7-(3-hidroksyazetidin-1-il)-4-okso -3- kinolinkarboksilik asit kimyasal isimleri ile bilinir. Bileşime ait bu karboksilik asit formu, CAS Kayıt Numarası 189279-58-1'e karşılık gelir. Ayrıca, yukarıda işaret edilen, WO 2006/042034 ayrıca D-glusitol, 1-deoksi-1- (metilamino)-, 1-(6-amino-3,5-difloro-2-piridinil) -8-kloro-6-floro-1,4-dihidro-7-(3-hidroksi-1-azetidinil) -4-okso-3- kinolinkarboksilat olarak bilinen bu bileşiğin 1-deoksi-1- (metilamino)-D-glusitol tuzunu ve D-glusitol, 1-deoksi-1-(metilamino) -, 1- (6-amino-3,5-difloro-2-piridinil)-8-kloro-6-floro-1,4-dihidro-7-(3-hidroksi-1-azetidinil)-4-okso-3-kinolinkarboksilat trihidrat olarak bilinen bu bileşiğin 1-deoksi-1-(metilamino)-D-glusitol tuzunun trihidratını açıklar. 1-deoksi-1- (metilamino) -D-glusitol tuzu ve 1-deoksi-1- (metilamino) -D-glusitol tuzu

- trihidrat, sırasıyla CAS Kayı Numaraları 352458-37-8 ve 883105-02-0'a karşılık gelir. 1-Deoksi-1-(metilamino)-D-glusitol, CAS Kayıt Numarası 6284-40-8'e karşılık gelir. 1-Deoksi-1-(metilamino)-D-glusitol ayrıca meglumin adıyla bilinir. Delafloksasinin meglumin tuzu olan D-glusitol,1-deoksi-1-(metilamino)-, 1-(6-amino-3,5-difloro-2-piridinil)-8-kloro-6-floro-1,4-dihidro-7- (3-hidroksi-1-azetidinil)-4-okso-3-kinolinkarboksilat, ayrıca defloksasin meglumin olarak bilinir. Delafloksasinin meglumin tuzunun trihidratı olan D-glusitol,1-deoksi-1-(metilamino)-, 1-(6-amino-3,5-difloro-2-piridinil)-8-kloro-6-floro-1,4-dihidro-7- (3-hidroksi-1-azetidinil)-4-okso-3-kinolinkarboksilat trihidrat, ayrıca defloksasin meglumin trihidrat olarak bilinir. WO 2006/042034, ayrıca, Şekil 2'de (bakınız WO 2006/042034) gösterilen x-ışını toz kırınım modeli ile Cu-Ka Cu-Karadiasyon ile yaklaşık 25°C'de ölçüldüğünde 1-deoksi-1-(metilamino)-D-glusitol tuz trihidratın kristalli bir formu ve Cu-Ka radyasyonu ile yaklaşık 25°C'de ölçüldüğünde, burada açıklanan x-ışını toz kırınım modeli ile karakterize edilen 1-deoksi-1-(metilamino) -D-glusitol tuzunun kristalli bir formunu açıklar. Bu 1-deoksi-1-(metilamino)-D-glusitol tuzları mevcut buluşta yararlıdır. Ayrıca, bakınız A.R. Haight et al. "Synthesis of the Quinolone ABT-492: Crystallizations for Optimal Processing", Organic Process Research & Development (2006), 10(4), 751-756.
- 20 İlave olarak, yukarıda belirtilen bileşiğin farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları olan delafloksasin, potasyum tuzu ve tris tuzunu içerir. Tris, IUPAC adı 2-Amino-2-hidroksimetil-propan-1, 3-diol tarafından bilinen tris (hidroksimetil) aminometana yönelik yaygın bir kısaltmadır.
- 25 Bazı durumlarda, kinolon karboksilik asit türevi, bileşimin ağırlıkça yaklaşık %0.01 ila yaklaşık %50'sini içerir. Diğer düzenlemelerde, kinolon karboksilik asit türevi, bileşimin ağırlıkça yaklaşık %0.25 ila yaklaşık %20'sini içerir. Diğer düzenlemelerde , kinolon karboksilik asit türevi, bileşimin ağırlıkça yaklaşık %0.5 ila yaklaşık %10'unu içerir. Diğer düzenlemelerde, kinolon karboksilik asit türevi, bileşimin ağırlıkça yaklaşık %1 ila yaklaşık %5'ini içerir. Kinolon karboksilik asit türevinin ağırlık yüzdesi, ana bileşiğin aktif ağırlık bazında belirlenir. Diğer bir ifadeyle, teknikte uzman bir kişi tarafından iyi bilinen uygun düzenlemeler ve hesaplamalar aktif ağırlık bazını belirlemek amacıyla kolay bir şekilde yapılabilir. Kısıtlayıcı olmayan bir örnek olarak, ana serbest karboksilik asit delafloksasin, diğer bir deyişle 1-(6-amino-3,5-difloro-2-piridinil)-8-kloro-6-floro-1,4-dihidro-7-(3-hidroksi-1-azetidinil)-4-okso-3-kinolinkarboksilik asidin kullanılması halinde,
- 35

sağlanan aktif bileşik miktarı aynı olmasına rağmen, bileşiğin moleküler ağırlığının yaklaşık 21.9 artacak olması nedeniyle, sodyum tuzu gibi bir tuzun kullanılması halinde, ağırlığının ayarlanması gerekir.

- 5 Bazı durumlarda, kinolon karboksilik asit türevi, burada açıklanan farmasötik bileşimlerde, yaklaşık 0.1 mg ila yaklaşık 1500 mg miktarında bulunur. Bazı durumlarda, kinolon karboksilik asit türevi, burada açıklanan farmasötik bileşimlerde, yaklaşık 100 mg ila yaklaşık 750 mg miktarında bulunur. Bazı durumlarda, kinolon karboksilik asit türevi, burada açıklanan farmasötik bileşimlerde, yaklaşık 250 mg ila
- 10 yaklaşık 500 mg miktarında bulunur. Bazı durumlarda kinolon karboksilik asit türevi, burada açıklanan farmasötik bileşimlerde yaklaşık 300 mg miktarında bulunur. Bazı durumlarda, kinolon karboksilik asit türevi, burada açıklanan farmasötik bileşimlerde yaklaşık 400 mg miktarında bulunur. Bazı durumlarda, kinolon karboksilik asit türevi, burada açıklanan farmasötik bileşimlerde yaklaşık 450 mg miktarında bulunur. Bazı
- 15 durumlarda, kinolon karboksilik asit türevi, burada açıklanan farmasötik bileşimlerde yaklaşık 0.1 ila yaklaşık 10 mg, yaklaşık 10 mg ila yaklaşık 20 mg, yaklaşık 20 mg ila yaklaşık 50 mg, yaklaşık 50 mg ila yaklaşık 100 mg, yaklaşık 100 mg ila yaklaşık 200 mg, yaklaşık 200 mg ila yaklaşık 500 mg, yaklaşık 500 mg ila yaklaşık 1000 mg veya yaklaşık 1000 mg ila yaklaşık 1500 mg arasında bir miktarda bulunur. Bazı durumlarda,
- 20 kinolon karboksilik asit türevi, burada açıklanan farmasötik bileşimlerde yaklaşık 5 mg, yaklaşık 10 mg, yaklaşık 15 mg, yaklaşık 20 mg, yaklaşık 25 mg, yaklaşık 50 mg, yaklaşık 75 mg, yaklaşık 100 mg, yaklaşık 125 mg, yaklaşık 150 mg, yaklaşık 175 mg, yaklaşık 200 mg, yaklaşık 225 mg, yaklaşık 250 mg, yaklaşık 275 mg, yaklaşık 300 mg, yaklaşık 325 mg, yaklaşık 350 mg, yaklaşık 375 mg, yaklaşık 400 mg, yaklaşık 425 mg,
- 25 yaklaşık 450 mg, yaklaşık 475 mg, yaklaşık 500 mg, yaklaşık 525 mg, yaklaşık 550 mg, yaklaşık 575 mg, yaklaşık 600 mg, yaklaşık 625 mg, yaklaşık 650 mg, yaklaşık 675 mg yaklaşık 700 mg, yaklaşık 725 mg, yaklaşık 750 mg, yaklaşık 775 mg, yaklaşık 800 mg, yaklaşık 825 mg, yaklaşık 850 mg, yaklaşık 875 mg, yaklaşık 900 mg, yaklaşık 925 mg, yaklaşık 950 mg, yaklaşık 975 mg, yaklaşık 1000 mg, yaklaşık 1025 mg, yaklaşık 1050
- 30 mg, yaklaşık 1075 mg, yaklaşık 1100 mg, yaklaşık 1125 mg, yaklaşık 1150 mg, yaklaşık 1175 mg, yaklaşık 1200 mg, yaklaşık 1225 mg, yaklaşık 1250 mg, yaklaşık 1275 mg, yaklaşık 1300 mg, yaklaşık 1325 mg, yaklaşık 1350 mg, yaklaşık 1375 mg, yaklaşık 1400 mg, yaklaşık 1425 mg, yaklaşık 1450 mg, yaklaşık 1475 mg veya yaklaşık 1500 mg oranında bir miktarda bulunur.

Farmasötik etken maddenin dozu ve farmasötik bileşimin uygulanma şekli, amaçlanan hastaya veya deneğe ve hedeflenen mikroorganizmaya, örneğin hedef bakteri organizmasına bağlı olacaktır.

5

Aşağıda açıklandığı üzere, farmasötik olarak aktif olan farmasötik ajanın, genel olarak mikron aralığında, diğer bir deyişle mikronizasyonda, küçük ve homojen bir parçacık boyutuna öğütülmesi avantajlıdır. Öğütme, teknikte uzman bir kişi tarafından iyi bilinen standart teknikler kullanılarak gerçekleştirilebilir. Bir örnekte, farmasötik olarak aktifliğe yönelik olarak faydalı parçacık büyüklüğü aralıkları genel olarak yaklaşık 0.01 mikron ila yaklaşık 100 mikron arasındadır. Diğer bir örnekte, farmasötik olarak aktifliğe yönelik olarak faydalı parçacık büyüklüğü aralıkları yaklaşık 0.1 mikron ila yaklaşık 20 mikron arasındadır. Diğer bir örnekte, farmasötik olarak aktifliğe yönelik olarak faydalı parçacık büyüklüğü aralıkları yaklaşık 0.5 mikron ila yaklaşık 5 mikron arasındadır.

15

b. Efervesan Ajan(lar)

Bu tarifnamenin bileşimleri bir efervesan ajanı içerir. Teori ile sınırlı kalmaksızın, efervesan ajanın bazı durumlarda antimikrobiyal bileşiğin mideden ince bağırsaklara ve dolayısıyla kan tabakasına sürülmesine yardımcı olabileceği tahmin edilir. Bunun sebeplerinden biri midenin yüksek asit ortamında olmasıdır, Tipik olarak bazik bir materyalin tuzu veya bazik bir materyalin tuzu ile asidik bir materyalin tuzu veya karışımı olan efervesan ajan, karbon dioksit kabarcıkları oluşturmak üzere mide asidi, diğer bir deyişle bu durumda tabletin parçalanmasına ve antimikrobiyal maddenin mideden kan dolaşımına hareketine veya absorbe edilmesine yardımcı olabilen efervesan ile reaksiyona girebilir. Net etkinin, gastrointestinal sistemdeki serbest antimikrobiyal bileşik miktarını azalttığı, dolayısıyla istenmeyen gastrointestinal yan etkilere yönelik potansiyelin azaldığı veya antibiyotik direncinin gelişmesine katkıda bulunduğu inanılır.

25

Tarifname, farmasötik bir bileşim ile ilgilidir, burada söz konusu efervesan ajan, sodyum bikarbonat, sodyum dihidrojen fosfat ve sitrik asit içerir.

Bazı örneklerde, tarifname bir farmasötik bileşim ile ilgilidir, burada söz konusu

efervesan ajan, sodyum bikarbonat, sodyum dihidrojen fosfat monohidrat (ayrıca sodyum fosfat monobazik monohidrat olarak bilinir) ve anhidroz sitrik asidi içerir.

Bazı durumlarda, efervesan ajan, burada açıklanan farmasötik bileşimlerde, yaklaşık 0.1 ila yaklaşık 1500 mg miktarında bulunur. Bazı durumlarda, efervesan ajan, burada açıklanan farmasötik bileşimlerde, yaklaşık 100 mg ila yaklaşık 750 mg miktarında bulunur. Bazı düzenlemelerde, efervesan ajan, burada açıklanan farmasötik bileşimlerde, yaklaşık 250 mg ila yaklaşık 500 mg miktarında bulunur. Bazı durumlarda, efervesan ajan, burada açıklanan farmasötik bileşimlerde, yaklaşık 0.1 ila yaklaşık 10 mg, yaklaşık 10 mg ila yaklaşık 20 mg, yaklaşık 20 mg ila yaklaşık 50 mg, yaklaşık 50 mg ila yaklaşık 100 mg, yaklaşık 100 mg ila yaklaşık 200 mg, yaklaşık 200 mg ila yaklaşık 500 mg mg, yaklaşık 500 mg ila yaklaşık 1000 mg veya yaklaşık 1000 mg ila yaklaşık 1500 mg arasında bir miktarda mevcuttur. Bazı durumlarda, efervesan ajan, burada açıklanan farmasötik bileşimlerde, yaklaşık 5 mg, yaklaşık 10 mg, yaklaşık 15 mg, yaklaşık 20 mg, 25 mg, yaklaşık 50 mg, yaklaşık 75 mg, yaklaşık 100 mg, yaklaşık 125 mg, yaklaşık 150 mg, yaklaşık 175 mg, yaklaşık 200 mg, yaklaşık 225 mg, yaklaşık 250 mg, yaklaşık 275 mg, yaklaşık 300 mg, yaklaşık 325, yaklaşık 350 mg, yaklaşık 375 mg, yaklaşık 400 mg, yaklaşık 425 mg, yaklaşık 450 mg yaklaşık 475 mg, yaklaşık 500 mg, yaklaşık 525 mg, yaklaşık 550 mg, yaklaşık 575 mg, yaklaşık 600 mg, yaklaşık 625 mg, yaklaşık 650 mg, yaklaşık 675 mg yaklaşık 700 mg, yaklaşık 725 mg, yaklaşık 750 mg, yaklaşık 775 mg, yaklaşık 800 mg, yaklaşık 825 mg, yaklaşık 850 mg, yaklaşık 875 mg, yaklaşık 900 mg, yaklaşık 925 mg, yaklaşık 950 mg, yaklaşık 975 mg, yaklaşık 1000 mg, yaklaşık 1025 mg, yaklaşık 1050 mg, yaklaşık 1075 mg, yaklaşık 1100 mg, yaklaşık 1125 mg, yaklaşık 1150 mg, yaklaşık 1175 mg, yaklaşık 1200 mg, yaklaşık 1225 mg, yaklaşık 1250 mg, yaklaşık 1275 mg, yaklaşık 1300 mg, yaklaşık 1325 mg, yaklaşık 1350 mg, yaklaşık 1375 mg, yaklaşık 1400 mg, yaklaşık 1425 mg, yaklaşık 1450 mg, yaklaşık 1475 mg ve yaklaşık 1500 mg oranında bir miktarda bulunur.

c. Su

Bir örnekte, mevcut buluşun bileşimleri, yaklaşık %0,1 ila yaklaşık %99,9 su, ayrıca diğer örneklerde yaklaşık %1 ila yaklaşık %99 su, diğer düzenlemelerde yaklaşık %5 ila yaklaşık %95 su ve diğer düzenlemelerde yaklaşık %10 ila yaklaşık %90 su içerir. Bir bileşimin tanımlanmasında, su miktarı, %100'lük bir nihai bileşim veya hacim sağlamak üzere yeterli olduğu anlamına gelen "q.s." veya "Q.S." olarak düzenlenebilir.

d. Şekerler ve Şeker Alkolleri

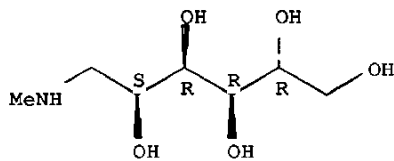
Bu tarifnamenin bileşimleri, ayrıca bir liyofil haline getirildiğinde, ayrıca bir şeker, bir şeker alkolü veya bunların karışımlarını içerebilir. Teori ile kısıtlı olmaksızın, bu şekerlerin ve şeker alkollerinin liyofilizasyon işlemi sırasında liyofilin oluşumunda yardımcı olduğuna inanılır. Tipik olarak, liyofil, bileşimin örneğin dondurularak kurutma gibi uygun koşullar altında kurutulmasıyla yapılır. Kısıtlayıcı olmayan şeker örnekleri arasında mannoz, sakaroz, dekstroz ve bunların karışımları bulunur. Burada kullanılan şeker alkollerinin kısıtlayıcı olmayan şeker örnekleri arasında sorbitol, mannitol, ksilitol ve bunların karışımları bulunur

Bir örnekte, bileşimler yaklaşık %0.1-50 oranında bir şeker veya şeker alkolünü içerir.

e. Polihidroksi Amin Bileşik

Bir örnekte, mevcut tarifnamenin bileşimleri bir polihidroksi amin bileşiğini içerir. Polihidroksi amin bileşiği, mevcut buluşun bileşimlerinin polihidroksi bileşiğinden ayrıdır ve bunları kapsamaz. Polihidroksi amin bileşiği, genel olarak 2 veya daha fazla hidroksi sübstitüente ve en az bir amin (sübstiüe edilmiş veya sübstiüe edilmemiş) sübstitüente sahip düz, dallanmış veya siklik bir bileşiktir.

Diğer durumlarda, polihidroksi amin bileşiği meglumindir. Meglumin CAS Kayı Numarası 6284-40-8'e karşılık gelir ve ayrıca meglumin, USP; 1-Deoksi-1- (metilamino) -D-glusitol, N-metil-D-glukamin; glusitol, 1-deoksi-1-(metilamino)-, D-(8C1); Sorbitol, 1-deoksi-1-metillamino- (6C1); 1-Deoksi-1-(metilamino)-D-glusitol; 1-Deoksi-1-metilaminosorbitol; D-(-)-N-Metilglukamin; Meglumin; Metilglukamin; Metilglukamin; N-Metil-D(-)-glukamin; N-Metil-D-glukamin; N-Metilglukamin; N-Metilsorbitilamin; NSC 52907; NSC 7391 olarak bilinir. Aynı zamanda D-Glusitol, 1-deoksi-1-(metilamino)- (9C1) CA Endeks Adına sahiptir. Meglumine yönelik bir kimyasal formül aşağıdaki gibidir:



Bir durumda, polihidroksi amin bileşiği, bileşimin ağırlıkça yaklaşık %0.1 ila yaklaşık %50'sini içerir. Diğer durumlarda, polihidroksi amin bileşiği, bileşimin ağırlıkça yaklaşık %0.25 ila yaklaşık %20'si arasında bulunur. Diğer düzenlemelerde , polihidroksi amin bileşiği, bileşimin ağırlıkça yaklaşık %0.5 ila yaklaşık %10'unu içerir. Diğer düzenlemelerde, polihidroksi amin bileşiği, bileşimin ağırlıkça yaklaşık %1 ila yaklaşık %5'ini içerir.

f. Şelatlaştırıcı Ajanlar

10

Bu tarifnamenin bileşimleri ayrıca bir şelatlaştırıcı ajanı içerebilir. Bu şelatlaştırıcı ajanın, ayrıca şelatlaştırıcı özelliklerine sahip olabilen daha önceden burada açıklandığı üzere efervesan ajandan ayrı olduğu ve bunu içermediği anlaşılmalıdır. Siklodekstrin, polihidroksi amin bileşiği veya burada açıklanan diğer bileşenlerin ayrıca şelatlaştırıcı özelliklere sahip olabilmelerine rağmen, şelatlaştırıcı ajanı burada ayrıca siklodekstrin, polihidroksi amin bileşiği veya burada açıklanan diğer bileşenlerin herhangi birini hariç tutar şekilde açıklanır. Burada yararlı olan bir şelatlaştırıcı ajan örneği, etilendiamintetraasetik asit veya ayrıca bunun bir tuzu olarak bilinen EDTA'dır. Yararlı tuzlar örneğin bir sodyum tuzu, bir potasyum tuzu, bir kalsiyum tuzu, bir magnezyum tuzu ve bu tuzların karışımlarını içerir. Bir tuz karışımının veya karışık bir tuzun bir örneği, EDTA'nın monosodyum monokalsiyum tuzudur. Ayrıca distadyum EDTA olarak bilinen EDTA'nın disodyum tuzunun burada yararlı olduğu keşfedilmiştir. Kolaylık sağlamak üzere, disodyum EDTA ilk önce bu tarifnamenin bileşimlerinin formüle edilmesinde kullanılmak üzere aköz bir solüsyon halinde ayrı olarak hazırlanabilir.

25

Bir durumda, disodyum EDTA, bileşimin ağırlıkça yaklaşık %0.0010 ila yaklaşık %0.10'unu içerir. Diğer düzenlemelerde, disodyum EDTA, bileşimin ağırlıkça yaklaşık %0.0050 ila yaklaşık %0.050'sini içerir. Diğer düzenlemelerde, disodyum EDTA, bileşimin ağırlıkça yaklaşık %0.010 ila yaklaşık %0.020'sini içerir. Diğer örneklerde, disodyum EDTA, bileşimin yaklaşık %0.010'unu veya bileşimin yaklaşık %0.011'ini veya bileşimin yaklaşık %0.012'sini veya bileşimin yaklaşık %0.013'ünü veya bileşimin yaklaşık %0.014'ünü veya bileşimin yaklaşık %0.015'ini veya bileşimin yaklaşık %0.016'sini veya bileşimin yaklaşık %0.017'sini veya bileşimin yaklaşık %0.018'ini veya bileşimin yaklaşık %0.019'unu veya bileşimin yaklaşık %0.020'sini içerir. Burada

30

açıklanan disodyum EDTA'nın bu ağırlık yüzdeleri, etilendiamintetraasetik asit bazındadır.

G. pH Değiştiriciler ve Bileşimlerin pH'ı

5

Mevcut tarifnamenin bileşimleri ayrıca bileşimin pH değerini değiştirmek veya ayarlamak üzere çeşitli materyalleri içerebilir. Bu tür materyaller, asitleri, bazları, tampon sistemlerini vb. içerir. Bu tür pH değiştiricilerin kısıtlayıcı olmayan örnekleri, örneğin hidroklorik asit ve sodyum hidroksit içerir. Diğer faydalı materyallerin örnekleri arasında trietanolamin, sodyum karbonat ve lizin bulunur. Ayrıca, yukarıda açıklandığı üzere polihidroksi amin bileşiği, bir pH değiştirici olarak kullanılabilir. Daha öncelikli olarak, polihidroksi amin bileşiği, meglumin, bir pH değiştirici olarak kullanılabilir. Bazı düzenlemelerde, pH değiştirici, bileşim içerisinde 1-5 mg, 5-50 mg, 50-100 mg, 100-200 mg veya 200-500 mg miktarında mevcuttur.

15

Mevcut tarifnamenin bileşimleri, bileşimin bir hasta veya deneğe uygulanmasına yönelik olarak uygun olması amacıyla bir pH'a sahip olmalıdır. Bileşimler yaklaşık pH 7 ila yaklaşık pH 11 arasında bir pH'a sahiptir. Diğer örneklerde, bileşimler yaklaşık pH 8 ila yaklaşık pH 10 arasında bir pH'a sahiptir. Diğer örneklerde, bileşimler yaklaşık pH 8,5 ila yaklaşık pH 9,5 arasında bir pH'a sahiptir. Diğer örneklerde, bileşimler yaklaşık pH 8,8 ila yaklaşık pH 9,2 arasında bir pH'a sahiptir. Diğer örneklerde, bileşimler yaklaşık 9.0 pH'a sahiptir.

20

h. İlave Bileşenler

25

Mevcut tarifnamenin farmasötik bileşimleri, etkili miktarda bir kinolon karboksilik asit türevi veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve bir efervesan ajan veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir taşıyıcıda çözünmüş veya dağıtılmış bir veya daha fazla ilave ajanı içerir. "Farmasötik veya farmakolojik olarak kabul edilebilir" ifadeleri, örneğin bir insan gibi bir hayvana uygulandığında yan, alerjik veya diğer istenmeyen reaksiyonlar üretmeyen moleküler varlıklar ve bileşimleri refere eder. Etkili bir miktarda kinolon karboksilik asit türevi veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve bir efervesan ajan içeren bir farmasötik bileşimin hazırlanması, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed. Mack Printing Company, 1990 ile örneklendirildiği üzere mevcut açıklamanın ışığında, teknikte uzman kişilerce bilinecektir. Ayrıca,

30

35

hayvan (örneğin insan) uygulamasına yönelik olarak, preparatların, Gıda ve İlaç İdaresi Biyolojik Standartlar Ofisinin gerektirdiği üzere sterilite, pirojenlik, genel güvenlik ve saflık standartlarını karşılaması gerektiği anlaşılabacaktır.

- 5 Mevcut tarifnamenin bileşimleri ayrıca farmasötik formülasyon alanında bilinen çok çeşitli eksipiyanelardan seçilen bir veya daha fazla ilave bileşeni içerebilir. Tablet veya kapsülün istenen özelliklerine göre, mevcut buluşun bileşimlerinin hazırlanmasındaki bilinen kullanımlarına bağlı olarak herhangi bir sayıda bileşen, tek başına veya kombinasyon halinde seçilebilir. Burada kullanıldığı üzere "farmasötik olarak kabul
- 10 edilebilir taşıyıcı", teknikte sıradan uzmanlığa sahip birinin bileceği üzere (bakınız, örneğin, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289 1329), herhangi bir ve tüm solventler, dispersiyon ortamları, kaplamalar, sürfaktanlar, antioksidanlar, koruyucular (örneğin, antibakteriyel maddeler, antifungal ajanlar), izotonik maddeler, absorpsiyon geciktirici ajanlar, tuzlar,
- 15 koruyucular, ilaçlar, ilaç stabilizatörleri, jeller, bağlayıcılar, eksipiyenler, parçalanma maddeleri, yağlayıcılar, tatlandırıcı maddeler, lezzet verici maddeler, boyalar, bu tür materyaller ve bunların kombinasyonlarını içerir. Herhangi bir konvansiyonel taşıyıcı, etkin içerik ile uyumsuz olmadığı sürece, terapötik veya farmasötik bileşimlerde kullanılması düşünülür. Bu tür içerikler, bunlar ile sınırlı olmamak üzere, solventler
- 20 (örneğin etanol), dispersiyon ortamı, kaplamalar (örneğin enterik polimerler), izotonik ajanlar, absorpsiyon geciktirici ajanlar, tuzlar, ilaçlar, ilaç stabilizatörleri, jeller, plastikleştiriciler, bağlayıcılar, eksipiyenler, parçalayıcı maddeler, yağlayıcılar, tatlandırıcı maddeler, lezzet verici maddeler, boyalar, renklendiriciler mumlar, jelatin; koruyucular (örneğin, antibakteriyel ajanlar ve metil paraben, sodyum benzoat ve
- 25 potasyum benzoat gibi antifungal ajanlar); antioksidanlar (örneğin, bütile hidroksianisol ("BHA"), bütile hidroksitolüen ("BHT") ve E vitamini ve tokoferol asetat gibi E vitamini esterleri); sürfaktanlar; bu tür materyaller ve bunların kombinasyonları gibi UV absorplayicileri içerir. Örnek niteliğindeki selüloz eterleri arasında hidroksialkil selülozlar ve karboksialkil selülozlar bulunur. Örnek niteliğindeki selüloz eterleri
- 30 arasında hidroksietil selülozlar, hidroksipropil selülozlar, hidroksipropilmetil-selülozlar, karboksi metil selülozlar ve bunların karışımları bulunur.

- Eksipiyenlerden herhangi biri, formülasyonda yaklaşık 0 mg ile yaklaşık 1500 mg miktarında mevcut olabilir. Bazı durumlarda, bir eksipiyen, formülasyon içerisinde,
- 35 yaklaşık 0 mg ile yaklaşık 5 mg, yaklaşık 5 mg ile yaklaşık 10 mg, yaklaşık 10 mg ile

yaklaşık 20 mg, yaklaşık 20 mg ila yaklaşık 50 mg, yaklaşık 50 mg ila yaklaşık 100 mg, yaklaşık 100 mg ila yaklaşık 200 mg, yaklaşık 200 mg ila yaklaşık 500 mg, yaklaşık 500 mg ila yaklaşık 800 mg, yaklaşık 800 mg ila yaklaşık 1000 mg veya yaklaşık 1000 mg ila yaklaşık 1500 mg arasında bir miktarda mevcuttur.

5

Bazı örneklerde, mikrokristalin selüloz formülasyonda yaklaşık 0 mg ila yaklaşık 200 mg veya yaklaşık 200 mg ila yaklaşık 500 mg miktarında bulunur.

10

Bazı örneklerde, formülasyonda yaklaşık 0 mg ila yaklaşık 500 mg miktarında su bulunur.

Bazı örneklerde, bir bağlayıcı, formülasyonda yaklaşık 0 mg ila yaklaşık 100 mg veya yaklaşık 0 mg ila yaklaşık 200 mg miktarında bulunur.

15

Bazı örneklerde, dağıtıcı, formülasyonda yaklaşık 0 mg ila yaklaşık 100 mg veya yaklaşık 0 mg ila yaklaşık 200 mg miktarında bulunur.

20

Bazı örneklerde, bir film kaplama, bir tablette yaklaşık 0 mg ila yaklaşık 20 mg veya yaklaşık 0 mg ila yaklaşık 200 mg miktarında bulunur.

Bazı örneklerde, formülasyonda, yaklaşık 0.1 mg ila yaklaşık 20 mg miktarında bir yağlayıcı bulunur. Diğer örneklerde, formülasyonda yaklaşık 0.5 mg ila yaklaşık 10 mg miktarında bir yağlayıcı bulunur.

25

Bazı örneklerde, bir enterik kaplama, formülasyonda yaklaşık 0 mg ila yaklaşık 20 mg veya yaklaşık 0 mg ila yaklaşık 200 mg miktarında bulunur.

30

Bazı örneklerde, tablette yaklaşık 1 mg ila yaklaşık 30 mg miktarında bir plastikleştirici bulunur.

Bir örnekte, mevcut tarifnamenin bileşimleri bir taşıyıcıyı içerir. Taşıyıcı, farmasötik olarak kabul edilebilir bir bileşimde bir dekstrozu solüsyonu veya tuzlu su olabilir. Bir taşıyıcıyı içeren bileşim, bir hastaya, bir iv. torbası aracılığıyla uygulanabilir.

35

3. İşleme

- Mevcut tarifnamenin bileşimleri, konvansiyonel ekipman ve kuru granülasyon veya ıslak granülasyon gibi karıştırma teknikleri kullanılarak yapılır. Burada açıklanan bileşimleri yapmak üzere kullanılan tekniklere ait örnekler, Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th edition, 1985, Editor: Alfonso R. Gennaro, Mack Publishing Company, Easton, PA 18042'de sağlanır.

4. Gastrointestinal Tolere edilebilirlik

- Mevcut tarifnamenin bileşimleri, gelişmiş gastrointestinal tolere edilebilirliğe sahiptir. Mevcut tarifnamenin bileşimleri, gelişmiş gastrointestinal tolere edilebilirliğe sahiptir. Sınırlayıcı olmayan gastrointestinal yan etkiler arasında ishal, şişkinlik, bulantı, kusma, karın ağrısı, dispepsi, geğirme, şişkinlik, gastrit ve genel karın rahatsızlığı bulunur. Bu tarifnamenin bileşimlerinin gastrointestinal tolere edilebilirliği, aşağıdaki Örneklerde açıklanan çeşitli modeller kullanılarak değerlendirilebilir.

5. Enfeksiyon Riskini Tedavi Etme, Önleme veya Azaltma Yöntemleri ve Dozları

- Bazı örneklerde, burada açıklanan bileşimler, mikrobik enfeksiyonların (örneğin bakteriyel enfeksiyonların) tedavisinde faydalıdır.

- Mevcut tarifnameye ait bileşimler, örneğin bir cilt enfeksiyonu, karmaşık bir cilt ve deri yapısı enfeksiyonu (cSSSI) gibi bir cilt ve deri yapısı enfeksiyonları, komplike olmayan cilt ve deri yapısı enfeksiyonu (uSSSI) ve akut bakteriyel cilt ve deri yapısı enfeksiyonu (ABSSSI), pnömoni ve toplum kaynaklı solunum yolu enfeksiyonu gibi diğer solunum yolu enfeksiyonları, nosokomiyal (hastaneden kapılan) bir pnömoni, toplu kaynaklı bir pnömoni, hastaneden kapılan bir pnömonive post-viral bir pnömoni, bir karın enfeksiyonu, idrar yolu enfeksiyonu, bakteriyemi, septisemi, endokardit, kulakçık ve karıncığa ilişkin şant enfeksiyonu, vasküler erişim enfeksiyonu, menenjit, cerrahi veya invazif tıbbi prosedürlere bağlı bir enfeksiyon, periton enfeksiyonu, kemik enfeksiyonu, eklem enfeksiyonu, metisiline dirençli bir *Stafilokok aureus* (MRSA) enfeksiyonu, vankomisine dirençli *Enterokok* enfeksiyonu, linezolid dirençli bir organizma enfeksiyonu, tüberküloz, kinolon dirençli Gram pozitif enfeksiyon, siprofloksasin dirençli metisilin dirençli (MRSA) enfeksiyonu, bronşit, komplike olmayan bel soğukluğu ve

çoklu ilaca dirençli (MDR) Gram negatif bir enfeksiyon gibi mikrobiyal bir enfeksiyonun riskinin tedavi edilmesi, önlenmesi veya azaltılmasına yönelik olarak faydalıdır.

5 Etkin bileşik dozu ve uygulama şekli, örneğin enjeksiyon, intravenöz damla, istenen hastaya veya deneğe ve hedeflenen mikroorganizmaya, örneğin hedef bakteri organizmasına bağlı olacaktır. Dozlama stratejileri, L.S. Goodman, et al., The Pharmacological Basis of Therapeutics, 201-26 (5th ed. 1975) içerisinde açıklanır.

10 Bileşimler, uygulama kolaylığı ve dozajın tek biçimliliğine yönelik olarak birim dozaj formunda formüle edilebilir. Birim dozaj formu, tedavi edilecek olan deneğin üniter dozajlarına yönelik uygun fiziksel olarak ayrı birimleri refere eder; her birim, gerekli farmasötik taşıyıcı ile birlikte istenen terapötik etkiyi üretmek üzere hesaplanan önceden belirlenmiş bir miktarda etkin bileşiği içerir. Tarifnamenin birim dozaj formlarına yönelik özellikler, bireylerin tedavisine yönelik etkin bir bileşik olan etkin 15 bileşiğin kendine has özelliklerine ve elde edilecek terapötik etkiye ve bireylerin tedavisine yönelik bu tür etkin bir bileşiği birleştirme tekniğine ait sınırlamalara doğrudan bağlıdır.

20 Bu tarifnamenin bileşimleri, kuru bir karışım, aköz bir solüsyon, aköz bir süspansiyon, aköz olmayan bir solüsyon, aköz olmayan bir süspansiyon veya bir emülsiyon formunda yapılır. Farmasötik bileşimler ayrıca bir tablet veya kapsül şeklinde olabilen birim dozaj formlarında yapılır. Tablet, birden fazla katman içeren çift katmanlı bir tablet olabilir. Bir örnekte, çift katmanlı tablet bir birinci ve bir ikinci katmanı içerir. Bazı durumlarda, birinci katman kinolon karboksilik asit türevini veya bunun farmasötik 25 olarak kabul edilebilir bir tuzunu içerir ve ikinci katman alüminyum bileşiğini içerir. Bazı örneklerde, çift katmanlı tabletteki ikinci katman gecikmeli veya sürekli veya kontrollü bir serbest bırakma katmanıdır, burada ikinci katman mideden aşağı doğru gastrointestinal kanalda salınır. Alternatif olarak, kinolon karboksilik asit türevi veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya esteri ve alüminyum bileşiği ayrı 30 birim dozaj formları olarak uygulanır. Bazı örneklerde, kinolon karboksilik asit türevi veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya esteri ve alüminyum bileşiği ayrı birim dozaj formları olarak uygulandığında, ilk önce kinolon karboksilik asit türevi veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya esteri uygulanır ve alüminyum bileşiği, ikinci olarak ve kinolon karboksilik asit türevinin iki saati içerisinde uygulanır. 35 Diğer örneklerde, kinolon karboksilik asit türevi veya farmasötik olarak kabul edilebilir

bir tuzu veya esteri ve alüminyum bileşiği ayrı birim dozaj formları olarak eş zamanlı şekilde uygulanır.

5 Mevcut tarifnemenin yöntemleri ile birlikte, farmakogenomikler (diğer bir deyişle bir bireyin genotipi ile bir bireyin yabancı bir bileşiğe veya ilaca yanıtı arasındaki ilişkinin incelenmesi) düşünülebilir. Terapötiklerin metabolizmasındaki farklılıklar farmakolojik olarak etkin ilacın dozu ve kan konsantrasyonu arasındaki ilişkiyi değiştirerek ciddi toksisiteye veya terapötik başarısızlığa yol açabilir. Dolayısıyla, bir doktor veya klinik tedavi uzmanı, bir ilacın uygulanıp uygulanmayacağını belirlenmesinin yanı sıra, ilaçla 10 tedavinin dozajının ve/veya terapötik rejiminin uyarlanmasıyla belirlenmesinde ilgili farmakogenomik çalışmalarında elde edilen bilgilerin uygulanmasını düşünebilir.

Genel olarak, etkin bir miktarda aktif bileşik dozajı, günde yaklaşık 0.1 ila yaklaşık 100 mg/kg vücut ağırlığı aralığında olacaktır. Bir örnekte, miktar yaklaşık 1.0 ila yaklaşık 50 15 mg/kg vücut ağırlığı/gün oranında olacaktır. Uygulanan miktar aynı zamanda, hastanın genel sağlık durumu, sağlanan bileşiğin nispi biyolojik etkinliği, ilacın formülasyonu, formülasyondaki ekşiyanların varlığı ve türleri, uygulanma yolu ve tedavi edilecek, önleneyecek veya riski azaltılacak enfeksiyon gibi bu tür değişkenlere bağlı olacaktır. Ayrıca, istenen kan seviyesini veya doku seviyesini hızlı bir şekilde elde etmek üzere 20 uygulanan başlangıç dozajının yukarıdaki üst seviyenin üzerine çıkarılabileceği veya başlangıç dozajının en uygun halinden daha küçük olabileceği anlaşılmalıdır.

Bazı örneklerde, burada açıklanan bileşimler, doz başına yaklaşık 0.1 mg ila yaklaşık 1500 mg oranında bir etkin bileşik dozunu içerir. Bazı düzenlemelerde, burada 25 açıklanan bileşimler, doz başına yaklaşık 100 mg ila yaklaşık 750 mg oranında bir etkin bileşik dozunu içerir. Bazı örneklerde, burada açıklanan bileşimler, doz başına yaklaşık 250 mg ila yaklaşık 500 mg oranında bir etkin bileşik dozunu içerir. Bazı örneklerde, burada açıklanan bileşimler, doz başına yaklaşık 300 mg oranında bir etkin bileşik dozunu içerir. Bazı örneklerde, burada açıklanan bileşimler, doz başına yaklaşık 400 30 mg oranında bir etkin bileşik dozunu içerir. Bazı örneklerde, burada açıklanan bileşimler, doz başına yaklaşık 450 mg oranında bir etkin bileşik dozunu içerir. Bazı örneklerde, burada açıklanan bileşimler, doz başına yaklaşık 0.1 ila yaklaşık 10 mg, doz başına yaklaşık 10 mg ila yaklaşık 20 mg, doz başına yaklaşık 20 mg ila yaklaşık 50 mg, doz başına yaklaşık 50 mg ila yaklaşık 100 mg, doz başına yaklaşık 100 mg ila 35 yaklaşık 200 mg, doz başına yaklaşık 200 mg ila yaklaşık 500 mg, doz başına yaklaşık

500 mg ila yaklaşık 1000 mg veya doz başına yaklaşık 1000 mg ila yaklaşık 1500 mg arasında bir etkin bileşik dozunu içerir. Bir hastaya uygun uygulamaya yönelik olarak bir birim doz olarak formüle edilebilir olan dozların kısıtlayıcı olmayan örnekleri: yaklaşık 5 mg, yaklaşık 10 mg, yaklaşık 15 mg, yaklaşık 20 mg, yaklaşık 25 mg, yaklaşık 50 mg, yaklaşık 75 mg, yaklaşık 100 mg, yaklaşık 125 mg, yaklaşık 150 mg, yaklaşık 175 mg, yaklaşık 200 mg, yaklaşık 225 mg, yaklaşık 250 mg, yaklaşık 275 mg, yaklaşık 300 mg, yaklaşık 325 mg, yaklaşık 350 mg, yaklaşık 375 mg, yaklaşık 400 mg, yaklaşık 425 mg, yaklaşık 450 mg, yaklaşık 475 mg, yaklaşık 500 mg, yaklaşık 525 mg, yaklaşık 550 mg, yaklaşık 575 mg, yaklaşık 600 mg, yaklaşık 625 mg, yaklaşık 650 mg, yaklaşık 675 mg, yaklaşık 700 mg, yaklaşık 725 mg, yaklaşık 750 mg, yaklaşık 775 mg, yaklaşık 800 mg, yaklaşık 825 mg, yaklaşık 850 mg, yaklaşık 875 mg, yaklaşık 900 mg, yaklaşık 925 mg, yaklaşık 950 mg, yaklaşık 975 mg, yaklaşık 1000 mg, yaklaşık 1025 mg, yaklaşık 1050 mg, yaklaşık 1075 mg, yaklaşık 1100 mg, yaklaşık 1125 mg, yaklaşık 1150 mg, yaklaşık 1175 mg, yaklaşık 1200 mg, yaklaşık 1225 mg, yaklaşık 1250 mg, yaklaşık 1275 mg, yaklaşık 1300 mg, yaklaşık 1325 mg, yaklaşık 1350 mg, yaklaşık 1375 mg, yaklaşık 1400 mg, yaklaşık 1425 mg, yaklaşık 1450 mg, yaklaşık 1475 mg ve yaklaşık 1500 mg oranlarını içerir. Yukarıda belirtilen dozlar, mevcut buluşa ait bileşiklere, mevcut buluşa ait yöntemlere göre uygulanmak üzere faydalıdır. Yukarıda bulunan dozlar, mevcut tarifnamenin kinolon karboksilik asit türevlerini, özellikle delafloksasin adıyla bilinen bileşiği ve farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarını, esterlerini ve ön ilaçlarını uygulamak üzere özellikle yararlıdır.

Teknikte sıradan uzmanlığa sahip biri tarafından anlaşıldığı üzere, genel olarak, bir farmasötik etkin maddeye yönelik dozajlar açıklandığında, dozaj ana veya aktif kısım temelinde verilir. Bu nedenle, bir tuzun, hidratin veya ana veya etkin parçanın başka bir formunun kullanılması halinde, bileşiğin ağırlığına karşılık gelen bir ayarlama yapılır, buna rağmen, doz hala verilen ana veya etkin kısım temelinde refere edilir. Kısıtlayıcı olmayan bir örnek olarak, ilgili ana veya etkin kısım, molekül ağırlığı 250 olan bir monokarboksilik asit ise ve asidin monosodyum tuzunun aynı dozajda verilmek üzere sağlanmasının istenmesi halinde, daha sonra monosodyum tuzunun molekül ağırlığının yaklaşık 272 olacağı kabul edilerek bir ayar yapılır (diğer bir deyişle, eksi 1H veya 1.008 atomik kütle birimleri ve ayrıca 1 Na veya 22.99 atomik kütle birimleri). Bu nedenle, 250 mg ana veya etkin bileşik dozu, ayrıca yaklaşık 250 mg ana veya etkin bileşik verecek olan yaklaşık 272 mg monosodyum tuzuna karşılık gelecektir. Söz

konusu diğ er bir yol ile, yaklaşık 272 mg monosodyum tuzu, ana veya aktif bileş iğ in 250 mg dozuna eş değ er olacaktır.

Bir ö rnek te, tarifnameye ait bileş imler, ihtiyaçı olan bir hastada enfeksiyon riskini tedavi etmek, ö nlemek veya azaltmak amacına y ö nelik olarak bir ilacın ü retiminde faydalıdır. Diğ er bir ö rnek te, delafloksasin veya bunun farmas ö tik olarak kabul edilebilir bir tuzu, ihtiyaçı olan bir hastada enfeksiyon riskini tedavi etmek, ö nlemek veya azaltmak amacına y ö nelik olarak bir ilacın ü retiminde faydalıdır. Bu t ü r enfeksiyonlar, ö rmeğ in bir cilt enfeksiyonu, karmaş ık bir cilt ve deri yapısı enfeksiyonu (cSSSI) gibi bir cilt ve deri yapısı enfeksiyonları, komplike olmayan cilt ve deri yapısı enfeksiyonu (uSSSI) ve akut bakteriyel cilt ve deri yapısı enfeksiyonu (ABSSSI), pn ö moni ve toplum kaynaklı solunum yolu enfeksiyonu gibi diğ er solunum yolu enfeksiyonları, nosokomiyal (hastaneden kapılan) bir pn ö moni, toplu kaynaklı bir pn ö moni, hastaneden kapılan bir pn ö moni ve post-viral bir pn ö moni, bir karın enfeksiyonu, idrar yolu enfeksiyonu, bakteriyemi, sepsisemi, endokardit, kulakç ık ve karıncığ a iliş kin ş ant enfeksiyonu, vask ü ler eriş im enfeksiyonu, menenjit, cerrahi veya invazif tıbbi prosed ü rlere bağ lı bir enfeksiyon, periton enfeksiyonu, kemik enfeksiyonu, eklem enfeksiyonu, metisiline direnç li bir *Stafilokok aureus* (MRSA) enfeksiyonu, vankomisine direnç li *Enterokok* enfeksiyonu, linezolide direnç li bir organizma enfeksiyonu, t ü berk ü loz, kinolon direnç li Gram pozitif enfeksiyon, siprofloksasin direnç li metisilin direnç li (MRSA) enfeksiyonu, bronş it, komplike olmayan bel soğ ukluğ u ve ç oklu ilaca direnç li (MDR) Gram negatif bir enfeksiyona bağ lı olabilir.

Bazı ö rneklerde (buluş a g ö re olmayan), farmas ö tik bileş im: asit bazında bileş imin toplam ağı rlığ ı ile karş ılaşt ırıldığ ında; ağı rlıkç a yaklaşık %0.01 ila yaklaşık %80 oranında bir kinolon karboksilik asit t ü revi veya bunun farmas ö tik olarak kabul edilebilir bir tuzunu; ve bileş imin toplam ağı rlığ ı ile karş ılaşt ırıldığ ında, ağı rlıkç a yaklaşık %0.1 ila yaklaşık %50 oranında bir efervesan ajanı iç erir.

Bazı ö rneklerde (buluş a g ö re olmayan), farmas ö tik bileş im: asit bazında bileş imin toplam ağı rlığ ı ile karş ılaşt ırıldığ ında; ağı rlıkç a yaklaşık %1 ila yaklaşık %60 oranında bir kinolon karboksilik asit t ü revi veya bunun farmas ö tik olarak kabul edilebilir bir tuzunu; ve bileş imin toplam ağı rlığ ı ile karş ılaşt ırıldığ ında, ağı rlıkç a yaklaşık %0.1 ila yaklaşık %50 oranında bir efervesan ajanı iç erir.

Bazı örneklerde (buluşa göre olmayan), farmasötik bileşim: asit bazında bileşimin toplam ağırlığı ile karşılaştırıldığında; ağırlıkça yaklaşık %10 ila yaklaşık %50 oranında bir kinolon karboksilik asit türevi veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu; ve bileşimin toplam ağırlığı ile karşılaştırıldığında, ağırlıkça yaklaşık %0.1 ila yaklaşık %50 oranında bir efervesan ajanı içerir.

Bazı örneklerde (buluşa göre olmayan), farmasötik bileşim: asit bazında bileşimin toplam ağırlığı ile karşılaştırıldığında; ağırlıkça yaklaşık %0.01 ila yaklaşık %80 oranında bir kinolon karboksilik asit türevi veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu; ve bileşimin toplam ağırlığı ile karşılaştırıldığında ağırlıkça yaklaşık %0.1 ila yaklaşık %50 meglumini; ve bileşimin toplam ağırlığı ile karşılaştırıldığında, ağırlıkça yaklaşık %0.1 ila yaklaşık %50 oranında bir efervesan ajanı içerir.

Bazı örneklerde (buluşa göre olmayan), farmasötik bileşim: asit bazında bileşimin toplam ağırlığı ile karşılaştırıldığında; ağırlıkça yaklaşık %0.01 ila yaklaşık %80 oranında bir kinolon karboksilik asit türevi veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu; ve bileşimin toplam ağırlığı ile karşılaştırıldığında ağırlıkça yaklaşık %1 ila yaklaşık %40 meglumini; ve bileşimin toplam ağırlığı ile karşılaştırıldığında, ağırlıkça yaklaşık %0.1 ila yaklaşık %50 oranında bir efervesan ajanı içerir.

Bazı örneklerde (buluşa göre olmayan), farmasötik bileşim: asit bazında bileşimin toplam ağırlığı ile karşılaştırıldığında; ağırlıkça yaklaşık %0.01 ila yaklaşık %80 oranında bir kinolon karboksilik asit türevi veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu; ve bileşimin toplam ağırlığı ile karşılaştırıldığında ağırlıkça yaklaşık %10 ila yaklaşık %30 meglumini; ve bileşimin toplam ağırlığı ile karşılaştırıldığında, ağırlıkça yaklaşık %0.1 ila yaklaşık %50 oranında bir efervesan ajanı içerir.

Örnek olarak delafloksasinin kullanılması, bazı düzenlemelerde, mevcut tarifnamenin yöntemlerinde faydalı bir bileşimin bir örneği, yaklaşık 300 mg delafloksasin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu içerir. Diğer örneklerde, mevcut tarifnamenin yöntemlerinde yararlı olan bir bileşimin bir örneği yaklaşık 400 mg delafloksasin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu içerir. Diğer örneklerde, mevcut tarifnamenin yöntemlerinde yararlı olan bir bileşimin bir örneği

yaklaşık 450 mg delafloksasin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu içerir.

6. Örnekler

5

Aşağıda bulunan örnekler, düzenlemeleri daha fazla oranda mevcut buluşun kapsamında açıklar ve gösterir. Örnekler yalnızca açıklama amacıyla verilmiştir ve mevcut buluşun sınırlamaları olarak yorumlanmamalıdır.

10 İçerikler kimyasal, USP veya CTFA adı ile tanımlanır.

Aşağıdaki formülasyonlar, teknolojiye sıradan uzmanlığa sahip birine aşina olan karıştırma teknikleri ve ekipmanları kullanarak hazırlanır.

15 Açıklanan formülasyonlar, örneğin bir cilt enfeksiyonu, karmaşık bir cilt ve deri yapısı enfeksiyonu (cSSSI) gibi bir cilt ve deri yapısı enfeksiyonları, komplike olmayan cilt ve deri yapısı enfeksiyonu (uSSSI) ve akut bakteriyel cilt ve deri yapısı enfeksiyonu (ABSSSI), pnömoni ve toplum kaynaklı solunum yolu enfeksiyonu gibi diğer solunum yolu enfeksiyonları, nosokomiyal (hastaneden kapılan) bir pnömoni, toplu kaynaklı bir

20 pnömoni, hastaneden kapılan bir pnömonive post-viral bir pnömoni, bir karın enfeksiyonu, idrar yolu enfeksiyonu, bakteriyemi, sepsis, endokardit, kulakçık ve karıncığa ilişkin şant enfeksiyonu, vasküler erişim enfeksiyonu, menenjit, cerrahi veya invazif tıbbi prosedürlere bağlı bir enfeksiyon, periton enfeksiyonu, kemik enfeksiyonu, eklem enfeksiyonu, metisiline dirençli bir *Stafilokok aureus* (MRSA) enfeksiyonu,

25 vankomisine dirençli *Enterokok* enfeksiyonu, linezolid dirençli bir organizma enfeksiyonu, tüberküloz, kinolon dirençli Gram pozitif enfeksiyon, siprofloksasin dirençli metisilin dirençli (MRSA) enfeksiyonu, bronşit, komplike olmayan bel soğukluğu ve çoklu ilaca dirençli (MDR) Gram negatif bir enfeksiyon gibi mikrobiyal bir enfeksiyonun riskinin tedavi edilmesi, önlenmesi veya azaltılmasına yönelik olarak bir hastaya oral

30 yoldan uygulanma konusunda faydalıdır. Daha öncelikli olarak, açıklanan formülasyonlar, hastaya uygulanacak cerrahi veya invazif tıbbi prosedür nedeniyle enfeksiyon riskinin azaltılması veya önlenmesi amacıyla yararlıdır ve bu tür bir durumda, formülasyon, cerrahi veya invaziv tıbbi prosedürden hemen önce veya yaklaşık 1 saat önce uygulanabilir.

35

ÖRNEK 1

Aşağıdaki, delafloksasin ve bir efervesan ajan kombinasyonunu içeren örnek bir formülasyondur. Bu örneğe ait çift katmanlı tablet, standart formülasyon ve tabletleme teknikleri kullanılarak yapılmıştır. Tablo 1, 400 mg Delafloksasin Çift Katmanlı Tabletten bir kantitatif bileşimini sağlar.

TABLO 1

İçerik	mg/tablet	% w/w
İlaç Katmanı, Granül İçi (Islak Granülasyon)		
Delafloksasin (Meglumin tuzu) ⁽¹⁾	577.2	41.23
Selüloz, Mikrokristalin, Avicel PH 101 ⁽²⁾	287.8	20.56
Povidon	30.	2.1
Krospovidon, NF, Kollidon CL	50.	3.6
Su, USP ⁽³⁾	170.	Yok
Su, USP ⁽⁴⁾	q.s. (100'e varan)	Yok
İlaç Katmanı, Ekstra granüllü		
Krospovidon, NF, Kollidon CL	50.	3.6
Magnezyum stearat, NF	5.0	0.36
İlaç Katman Toplamı	1000	71.5

Tamponlama Katmanı, Granül İçi (Kuru Granülasyon)

Sodyum bikarbonat, toz, USP	140.	10.0
Sodyum fosfat monobazik, monohidrat, USP	5,5	0.39
Sitrik asit, anhidroz, toz, USP	5,5	0.39
Selüloz, Mikrokristalin, Avicel PH 101	247	17.6
Magnezyum stearat, NF	0,8	0.06
Tamponlama Katmanı, Ekstra granüllü		
Magnezyum stearat, NF	1,2	0.086

Tamponlama Katmanı, Granül İçi (Kuru Granülasyon)

Tamponlama Katman Toplamı **400** **28.5**

Çift Katmanlı Tablete yönelik Toplam **1400** **100**

(1) 400 mg serbest aside eşdeğer (%69.3 tuz dönüşümüne bağlı olarak). Gerçek değerler, analiz sertifikasından (CoA) saflık ve kalıntı çözücü içeriğine bağlı olarak biraz değişebilir.

2) Kesin miktar, API'nın saflığına bağlı olarak ayarlanacaktır.

(3) Bağlayıcı solüsyonu (PVP solüsyonu) hazırlığı ve granülasyona yönelik. Kurutma işlemi sırasında çıkarılır.

(4) Kurutma işlemi sırasında çıkan, granülasyona yönelik azami ilave su.

5 Tablo 2, her bir bileşenin toplam miktarlarını gösteren (diğer bir deyişle, bileşenlerin granülasyon veya tabaka ile ayrılmadığı) 400 mg Delafloksasin Çift Katmanlı Tabletinin basitleştirilmiş bir Kantitatif Bileşimini sağlar.

TABLO 2

İçerik	mg/tablet	% w/w
Delafloksasin (Meglumin tuzu) ⁽¹⁾	577,2	41.23
Selüloz, Mikrokristalin, Avicel PH 101 ⁽²⁾	535	38.2
Povidon	30.	2.1
Krospovidon, NF, Kollidon CL	100.	7.14
Sodyum bikarbonat, toz, USP	140.	10.0
Sodyum fosfat monobazik, monohidrat, USP	5,5	0.39
Sitrik asit, anhidroz, toz, USP	5,5	0.39
Magnezyum stearat, NF	7,0	0.50
Toplam	1400	100

(1) 400 mg serbest aside eşdeğer (%69.3 tuz dönüşümüne bağlı olarak). Gerçek değerler, analiz sertifikasından (CoA) saflık ve kalıntı çözücü içeriğine bağlı olarak biraz değişebilir.

2) Kesin miktar, API'nın saflığına bağlı olarak ayarlanacaktır.

Yukarıda bulunan bileşim, bir hastaya oral yolla verilmesi amacıyla mikrobiyal enfeksiyon riskini tedavi etmek, önlemek veya azaltmak üzere kullanışlıdır.

5 ÖRNEK 2

Aşağıdaki, delafloksasin ve bir efervesan ajan kombinasyonunu içeren örnek bir formülasyondur. Bu örneğe ait tek katmanlı tablet, standart formülasyon ve tabletleme teknikleri kullanılarak yapılmıştır. Tablo 3, 400 mg Delafloksasin Tek Katmanlı Tabletin bir kantitatif bileşimini sağlar.

TABLO 3

İçerik	mg/tablet	% w/w
İlaç Granülasyonu		
Delafloksasin (Meglumin tuzu) ⁽¹⁾	577,2	46.18
Selüloz, Mikrokristalin, PH 101 ⁽²⁾	262,8	21.02
Povidon	30,0	2.40
Krospovidon, NF	75,0	6.00
Su, USP ⁽³⁾	170.	Yok
Su, USP ⁽⁴⁾	q.s. (100'e varan)	Yok
Toplam İlaç Granülü	945	75.6
Tamponlama Harmanı		
Sodyum bikarbonat	140.	11.2
Sodyum fosfat monobazik, monohidrat	5,5	0.44
Sitrik asit, Anhidroz	5,5	0.44
Krospovidon, NF	25,0	2.00
Selüloz, Mikrokristalin, PH 101	124	9.92
Toplam Tamponlama Harmanı	300	24

İçerik	mg/tablet	% w/w
İlaç Granülasyonu		
Magnezyum stearat	5,0	0.40
Nihai Tablet Ağırlığı	1250	100

(1) 400 mg serbest aside eşdeğer (%69.3 tuz dönüşümüne bağlı olarak). Gerçek değerler, analiz sertifikasından (CoA) saflık ve kalıntı çözücü içeriğine bağlı olarak biraz değişebilir.

2) Kesin miktar, API'nın saflığına bağlı olarak ayarlanacaktır.

(3) Bağlayıcı solüsyonu (PVP solüsyonu) hazırlığı ve granülasyona yönelik. Kurutma işlemi sırasında çıkarılır.

(4) Kurutma işlemi sırasında çıkan, granülasyona yönelik azami ilave su.

5 Tablo 4, her bir bileşenin toplam miktarlarını gösteren (diğer bir deyişle, bileşenlerin granülasyon veya katman ile ayrıldığı) 400 mg Delafloksasin Tek Katmanlı Tabletinin basitleştirilmiş bir Kantitatif Bileşimini sağlar.

TABLO 4

İçerik	mg/tablet	% w/w
Delafloksasin (Meglumin tuzu) ⁽¹⁾	577,2	46,18
Selüloz, Mikrokristalin, PH101 ⁽²⁾	387	31.0
Povidon	30.0	2.40
Krospovidon, NF	100.	8.00
Sodyum bikarbonat	140.	11.2
Sodyum fosfat monobazik, monohidrat	5,5	0.44
Sitrik asit, Anhidroz	5,5	0.44
Magnezyum stearat	5.0	0.40
Toplam	1250	100

Delafloksasin miktarı, serbest asit olarak %100'lük teorik bir potansiyele dayanır (%69,3'lük tuz dönüşümüne bağlı olarak). Kesin miktar, analiz sertifikasından (CoA) saflık ve kalıntı çözücü içeriğine bağlı olarak biraz değişebilir.

İçerik	mg/tablet	% w/w
2) Kesin miktar, API'nın saflığına bağlı olarak ayarlanacaktır.		

Yukarıda bulunan bileşim, bir hastaya oral yolla verilmesi amacıyla mikrobiyal enfeksiyon riskini tedavi etmek, önlemek veya azaltmak üzere kullanışlıdır.

5

ÖRNEK 3

Aşağıdaki, delafloksasin ve bir efervesan ajan kombinasyonunu içeren örnek bir formülasyondur. Bu örneğe ait tek katmanlı tablet, standart formülasyon ve tabletleme teknikleri kullanılarak yapılmıştır. 450 mg tek katmanlı tablet, tablet çözünmesini geliştirir ve 400 mg çift katmanlı bir tablet ile karşılaştırıldığında genel tablet ağırlığını azaltır. Tablo 5, 450 mg Delafloksasin Tek Katmanlı Tablet'in bir kantitatif bileşimini sağlar.

10

TABLO 5

İçerik	mg/tablet (450 mg)	% w/w
İlaç Granülasyonu		
Delafloksasin (Meglumin tuzu) ⁽¹⁾	649,4	47.40
Mikrokristalin Selüloz, PH 101 ⁽²⁾	295,8	21.59
Povidon	33.8	2.47
Krospovidon	84,0	6.13
Su, USP ⁽³⁾	191,3	Yok
Su, USP ⁽⁴⁾	60.	Yok
Toplam İlaç Granülü	1063	77.6
<u>Ekstragranüllü</u>		
Sodyum bikarbonat	140.	10.2
Sodyum fosfat monobazik, monohidrat	5,5	0.40
Sitrik asit, Anhidroz	5,5	0.40
Krospovidon	25,0	1.82

İçerik	mg/tablet (450 mg)	% w/w
İlaç Granülasyonu		
Mikrokristalin Selüloz, PH 101	121,0	8.83
Magnezyum stearat	10.	0.73
Toplam ekstragranüllü	307	22.4
NİHAİ TABLET	1370	100

Delafloksasin miktarı, serbest asit olarak %100'lük teorik bir potansiyele dayanır (%69,3'lük tuz dönüşümüne bağlı olarak). Kesin miktar, analiz sertifikasından (CoA) saflık ve kalıntı çözücü içeriğine bağlı olarak biraz değişebilir.

2) Mikrokristalli selülozun kesin miktarı, API'nın saflığına bağlı olarak ayarlanacaktır.

(3) Bağlayıcı solüsyonun hazırlığı ve granülasyona yönelik. Kurutma işlemi sırasında çıkarılır.

(4) Granülasyona yönelik ilave su, 100 mg üst limitli granülasyon bitiş noktasına bağlı olarak nihai miktar. Bu su kurutma işlemi sırasında giderilir.

5 Tablo 6, her bir bileşenin toplam miktarlarını gösteren (diğer bir deyişle, bileşenlerin granülasyon veya katman ile ayrılmadığı) 450 mg Delafloksasin Tek Katmanlı Tabletinin basitleştirilmiş bir Kantitatif Bileşimini sağlar.

TABLO 6

İçerik	mg/tablet	% w/w
Delafloksasin (Meglumin tuzu) ⁽¹⁾	649,4	47.40
Mikrokristalin Selüloz, PH 101 ⁽²⁾	416,8	30.42
Povidon	33.8	2.47
Krospovidon	109	7.96
Sodyum bikarbonat	140.	10.2
Sodyum fosfat monobazik, monohidrat	5,5	0.40
Sitrik asit, Anhidroz	5,5	0.40
Magnezyum stearat	10.	0.73
Toplam	1370	100

İçerik	mg/tablet	% w/w
Delafloksasin miktarı, serbest asit olarak %100'lük teorik bir potansiyele dayanır (%69,3'lük tuz dönüşümüne bağlı olarak). Kesin miktar, analiz sertifikasından (CoA) saflık ve kalıntı çözücü içeriğine bağlı olarak biraz değişebilir.		
2) Mikrokristalli selülozun kesin miktarı, API'nın saflığına bağlı olarak ayarlanacaktır.		

Yukarıda bulunan bileşim, bir hastaya oral yolla verilmesi amacıyla mikrobiyal enfeksiyon riskini tedavi etmek, önlemek veya azaltmak üzere kullanışlıdır. Özellikle, bu bileşim, 300 mg'lık bir intravenöz delafloksasin meglumin formülasyonu ile neredeyse aynı olan bir AUC'un elde edilmesinde başarılı olmuştur. Özellikle, bu bileşim, Örnek 1'deki Çift Katmanlı Tablet bileşimine kıyasla daha yüksek bir ilaç içeriğini ancak daha düşük tablet ağırlığını içerir.

10 ÖRNEK 4

50 rpm bir kürek hızında, 30 mM heksadeciltrimetilamonyum bromür (HTAB) ile çözünme ortamı olarak pH 6.8 oranında olmak üzere 900 mL 50mM Sodyum Fosfat Tampon içerisinde, USP çözünme Aparatı 2 kullanılarak gerçekleştirilen bir çözünme çalışmasına ait sonuçlar ŞEKİL 4'te gösterilir. Test sıcaklığı 37.0 ± 0.5 ° C olmuştur. Numuneler 7.5, 15, 30, 45, 60 dakika ve her ilave 15 dakikada bir 250 rpm daha yüksek bir kürek hızında çekilmiştir. Örnekler HPLC ile analiz edilmiştir ve salınan ilaç miktarı ölçülmüş ve etiketteki doza karşı hesaplanmıştır. Spesifik olarak, ŞEKİL 4, Örnek 3'te açıklandığı üzere 450 mg Delafloksasin Tek Katmanlı Tablet'in çözünmesini, Örnek 2'de açıklandığı üzere 400 mg delafloksasin meglumin, 400 mg Delafloksasin Tek Katmanlı Tableti içeren bir kapsülü ve Örnek 1'de açıklandığı üzere 400 mg Delafloksasin Çift Katmanlı Tableti karşılaştırır.

Burada açıklanan bileşimler, Tablo 7'de gösterildiği üzere bir kapsüldeki delafloksasin meglumin formülasyonu ile karşılaştırıldığında karşılaştırılabilir bir çözünme profili sergilemiştir. Spesifik olarak, Örnek 1'de açıklanan 400 mg Delafloksasin Çift Katmanlı Tablet ve Örnek 2'de açıklanan 400 mg Delafloksasin Tek Katmanlı Tablet, bir kapsüldeki delafloksasin API'si ile karşılaştırıldığında tatmin edici bir çözünme profili sergilerken, Örnek 3'te açıklanan 450 mg Delafloksasin Tek Katmanlı Tablet, bir kapsül içerisindeki delafloksasin API ile karşılaştırıldığı üzere gelişmiş bir çözünme profili

(çözünen miktara bağlı olarak) göstermiştir. Önemli olarak, burada açıklanan bileşimler, API'nin bağırsak içine absorpsiyonunun ilk adımı olan konvansiyonel tabletlerden çok daha hızlı bir şekilde çözünürler.

5 **TABLO 7**

Delafloxacin Tabletlerinin Çözünme Profili

Süre (dakika)	Kapsül içinde Çift API, 400 mg	katmanlı Tek tabletler, 400 mg	katmanlı Tek tabletler, 400 mg	katmanlı tabletler, 450 mg
Çözünen % (etikette belirtilen %)				
0	0	0	0	0
7.5	86	40	69	70
15	87	56	75	77
30	89	65	79	79
45	89	68	82	81
60	90	78	82	83
75	94	95	86	98
(sonsuz)				
Çözülen miktar, mg				
0		0	0	0 0
7.5		344	160	276 315
15		348	224	300 346.5
30		356	260	316 355.5
45		356	272	328 364.5
60		360	312	328 373.5
75		376	380	344 441
Klinik maruziyet (AUC)		24,3	17.6	18.0 24.0

ÖRNEK 5

Bu buluşun bileşimleri, prelinik bir hayvan çalışmasında mini-domuzlara uygulanan klinik öncesi bir hayvan çalışmasında değerlendirilmiştir. Test formülasyonları, yaklaşık 5 dört aylık ve araştırmanın başlangıcında 10-12.8 kilogram ağırlığında olan, saf olmayan erkek Gottingen mini domuzlarına oral uygulama beslenmesine yönelik dozaj solüsyonları olarak formüle edilmiştir. Grup Atamaları ve doz seviyeleri Tablo 8'de sağlanmıştır.

TABLO 8

Grup	Delafloksasin Meglumin Tuz Dozu (mg/kg/gün)	Delafloksasin Meglumin Tuz Konsantrasyonu (mg/mL)	Doz # 1 Hacmi (mL/kg)	Doz # 2 Hacmi (mL/kg)	Hayvanların Sayısı Erkek
1. Kontrol (araç)	0	0	5.0	-	3
2. Delafloksasin meglumin tuzu	432	86.4	5.0	-	3
3. Delafloksasin meglumin tuzu + efervesan*	432 150	86.4 30	5.0	1 tablet/gün	3

* Grup 3'teki hayvanlara test ürünü formülasyonundan hemen sonra 1 efervesans tablet verilmiştir.

10

Grup 1 ve 2'deki hayvanlara, art arda yedi gün boyunca araç kontrolü veya delafloksasin meglumin tuzu ile günde bir kez doz verilmiştir. Grup 3'teki hayvanlara ard arda yedi gün boyunca günlük olarak delafloksasin meglumin tuzu, ardından 15 efervesan tedavisi verilmiştir. Mortalite ve klinik gözlemler günlük olarak ve dozlamının tamamlanmasından sonraki on üç gün boyunca değerlendirilmiştir. Delafloksasin

meglumin tuzu ve efervesans (diğer bir deyişle efervesan ajan) kombinasyonunu alan hayvanlar, anormal dışkı kıvamının şiddeti, insidansı, başlangıcı ve çözülmesinde ince gelişmeler olduğunu göstermiştir. Örneğin, Grup 1'deki hayvanlar, dozaj aşaması sırasında seyrek dışkıya sahip olmuştur, burada Grup 3'teki hayvanlar yalnızca, anormal dışkı kıvamının en az şiddete sahip kategorisi olan yumuşak dışkı sergilemiştir. Grup 3'te çalışma boyunca anormal dışkı tutarlılığı göstermeyen ayrı hayvanlar var olmuştur. Doz tamamlandıktan sonra, anormal dışkı kıvamı, Grup 3'te, Grup 2'den biraz daha hızlı şekilde çözülmüştür. Plazma maruziyeti kontrol grubu dışındaki gruplarda tutarlı olmuştur.

ÖRNEK 6

Mevcut buluşun bileşimleri, bir klinik deneyde insan deneklere uygulanmıştır. Deneklere, delafloksasin meglumin API (serbest asit bazlı kapsül başına 400 mg delafloksasin) ve efervesan ajan içeren çift katmanlı tabletler uygulanmıştır, yukarıda bulunan Örnek 1'e bakınız.

Bu dokuz (9) günlük klinik denemede aşağıdaki dozaj rejimi takip edilmiştir. 1. ve 2. günlerde, deneklere günde iki kez plasebo uygulanmıştır (BID). 3. günde, deneklere iki katmanlı tablet uygulanmıştır. 4 ila 9. günlerde, deneklere, on iki saat aralıklar ile açlık koşulları altında, çift katmanlı tablet günde iki kez uygulanmıştır.

Farmakokinetik/farmakodinamik (PK / PD) parametrelerinin belirlenmesi amacıyla ilaç kan seviyeleri, ishal insidansı (standart Bristol dışkı çizelgesi kullanılarak, kendiliğinden raporlu ve klinik değerlendirme) ve yan etki raporlaması dahil olmak üzere çalışmanın seyri boyunca çeşitli değerlendirmeler ve incelemeler yapılmıştır.

Klinik araştırmalarda, bir efervesan tablet ile delafloksasin uygulanması, Şekil 9'da gösterildiği üzere efervesan bir ajanın yokluğunda delafloksasin uygulanması ile karşılaştırıldığında, azaltılmış yan etkilerin gözlemlenmesi ile sonuçlanmıştır. Spesifik olarak, Tablo 9, efervesan ajan içermeyen delafloksasin bileşimleri ile karşılaştırıldığında, (diğer bir deyişle, delafloksasin meglumin içeren bir kapsül olan Rejim A ve delafloksasin potasyum içeren bir kapsül olan Rejim B) bir efervesan ajan (diğer bir deyişle, Rejim C) ve çift katmanlı bir delafloksasine yönelik gelişmiş özellikleri gösterir.

Genel olarak bu deneyde en sık olarak bildirilen Tedavi ile Ortaya Çıkan Yan Etkiler (TEAE'ler), ishal en sık bildirilen TEAE (% 11.7), akabinde karın ağrısı (% 5.0) olmak üzere, gastrointestinal bozukluklar (% 16.7) olarak sınıflandırılmıştır. İshal şikayeti 5 bildiren deneklerin en yüksek yüzdesi, oral delafloksasin meglumin tuzu çift katmanlı tableti alan denekler daha az ishal (%5,0) vakası bildirmiş olmakla birlikte, oral delafloksasin meglumin tuzu kapsüllerini veya oral delafloksasin potasyum tuzu kapsüllerini (her biri %15.0 oranında) almıştır, En yaygın olarak bildirilen TEAE olan karın ağrısı, oral delafloksasin potasyum tuzu kapsüllerini alan denekler (% 10.0), 10 akabinde oral bir delafloksasin meglumin tuzu çift katmanlı tableti alan denekler (% 5.0) tarafından bildirilmiştir.

TABLO 9

İki veya Daha Fazla Denek ile Raporlanan GI Olumsuz Etkiler (Güvenlik Nüfusu)

Oral Delafloksasin 400 mg

	Meglumin Tuzu (A1)	Potasyum Tuzu (B1)	Meglumin Salt Katmanlı Tablet (C¹)	Çift Ortalama
	n = 20	n = 20	n = 20	n = 60
Gastrointestinal bozukluklar	5 (%25.0)	3 (%15.0)	2 (%10.0)	10 (%16.7)
İshal	3 (%15.0)	3 (%15.0)	1 (%5.0)	7 (%11.7)
Karın ağrısı	0	2 (%10.0)	1 (%5.0)	3 (%5.0)
Bulantı	0	1 (%5.0)	0	1 (%1.7)
AUC (0-inf) (µg*saat/mL) ²	24.6 ± 6.5	11.6 ± 2.4	17.8 ± 5.2	-

¹ Rejim A: 400 mg delafloksasin meglumin tuzu (4 x 100 mg kapsül)

Rejim B: 400 mg delafloksasin potasyum tuzu (4 x 100 mg kapsül)

Rejim C: Bir ortalama değer olarak bildirilen 400 mg delafloksasin meglumin tuzu çift katmanlı tablet (1 x 400 mg tablet)²

Delafloksasinin farmakokinetik (PK) analizine yönelik kan örnekleri her denekten tüm gruplarda toplanmıştır. Plazma bileşim verilerinde Phoenix® WinNonlin® versiyon 6.1 (Certara, St. Louis, Missouri) kullanılarak bölmeli olmayan PK analizi yapılmıştır.

5 AUC'ler, doğrusal yamuk kuralı kullanılarak, onlara yuvarlanan ortalama artı veya eksi standart sapma olarak hesaplanmıştır. TAEA, TEAE gösteren deneklerin sıklığı ve yüzdesi olarak bildirilir.

Tablo 9'da gösterilen maruz kalma (diğer bir deyişle, AUC) ve TEAE verileri, ayrıca

10 burada açıklanan bileşimlerin avantajlarını gösterir. Örneğin, Rejim C, Rejim A'ya kıyasla %30 daha az maruz kalma gösterirken, Rejim C alan hastalar, Rejim A'yı alan hastalara göre daha az GI yan etkisi bildirmiştir. Delafloksasin meglumin dozunun Rejimler A ve C'de aynı kalmış olması nedeniyle, bu, Rejim C ile karşılaştırıldığında Regimen C alan hastaların bağırsaklarında daha büyük bir ilaç yüzdesi bulunduğunu

15 göstermiştir. Bağırsakta daha büyük bir ilaç yüzdesinin daha yüksek TEAE oranları ile sonuçlanması beklenir, ancak bu durumda tam tersi gözlemlenmiştir. Bu veriler, açıklanan efervesan formülasyonların GI yan etkilerini azaltmadaki derin etkisini ortaya koyar. İlave olarak, Rejim B, Rejim C'ye göre yaklaşık %35 oranında daha az maruz kalma sergilemiştir; bu, Rejim B alan hastaların, Rejim C ile karşılaştırıldığında,

20 bağırsakta daha az ilaca sahip olduğu anlamına gelir. Bununla birlikte Rejim B, aslında, Rejim C ile karşılaştırıldığında artan yan etkilerin gözlemlenmesi ile sonuçlanır. Yeniden, bu veriler, talep edilen efervesan formülasyonlarının derin ve beklenmedik etkisini gösterir. Teoriye bağlı kalmak istenmeksizin, buluş sahipleri, burada açıklanan bileşimler çözüldükçe açığa çıkan hava kabarcıklarının, efervesan ajan içermeyen bir

25 tablete kıyasla hastanın midesinde daha düşük bir kalma süresine yönelik olarak sağlanan ilaç granüllerinin mideden bağırsaklara geçmesine yardımcı olduğunu ortaya koyar. Midede bu azalmış kalma süresinin, burada açıklanan bileşimlerin gösterdiği şaşırtıcı derecede azalmış GI yan etkileriyle sonuçlanacağı kabul edilir.

30 Yukarıda belirtilen bileşimler, bir mikrobiyal enfeksiyon riskini tedavi etmek, önlemek veya azaltmak amacıyla bir hastaya oral yoldan sağlanmak üzere faydalıdır.



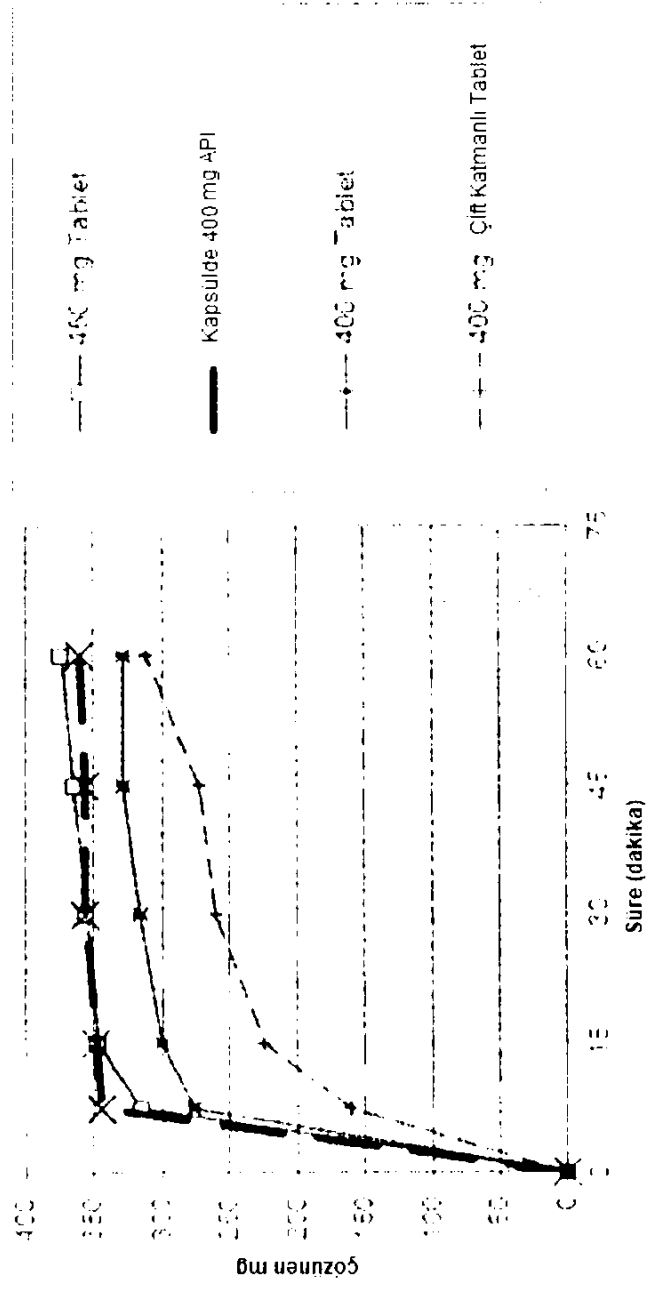
2-THETA-ÖLÇEĞİ

ŞEKİL 1



2-THETA ÖLÇEĞİ

ŞEKİL 2



ŞEKİL 4