

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2019113715, 31.10.2017

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

01.11.2016 US 62/416,010;

16.11.2016 US 62/422,843;

02.04.2017 US 62/480,516;

03.05.2017 US 62/500,611;

02.06.2017 US 62/514,415

(43) Дата публикации заявки: 03.12.2020 Бюл. № 34

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 03.06.2019

(86) Заявка РСТ:

US 2017/059165 (31.10.2017)

(87) Публикация заявки РСТ:

WO 2018/085216 (11.05.2018)

Адрес для переписки:

190000, Санкт-Петербург, БОКС-1125

(71) Заявитель(и):

ПАРАТЕК ФАРМАСЬЮТИКАЛС, ИНК.
(US)

(72) Автор(ы):

ЦАНИС, Евангелос Л. (US),
МАКГОВЕРН, Пол (US),
МЭНЛИ, Эми (US),
ГАРРИТИ-РАЙАН, Линн (US),
ТАНАКА, С. Кен (US)(54) **9-АМИНОМЕТИЛМИНОЦИКЛИНОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ
ЛЕЧЕНИЯ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ(ВБП)**

(57) Формула изобретения

1. Способ лечения внебольничной бактериальной пневмонии (ВБП) у нуждающегося в ее лечении субъекта, включающий введение указанному субъекту 9-[(2,2-диметилпропиламино)-метил]-миноциклина или его соли в соответствии со следующим режимом дозирования:

(1) три дозы внутривенно, каждая примерно 100 мг, вводимые с интервалом в 12 часов, после чего

(2) одна или более доз внутривенно, каждая примерно 100 мг, каждую из доз вводят через 24 часа после ближайшей предыдущей внутривенной дозы, после чего

(3) необязательно, одна доза перорально, примерно 300 мг, вводимая в утреннее время и через 12-24 ч после ближайшей предыдущей внутривенной дозы, после чего

(4) необязательно, одна или более доз перорально, каждая примерно 300 мг, каждую из доз вводят через 24 часа после ближайшей предыдущей пероральной дозы, с обеспечением лечения указанного субъекта.

2. Способ лечения внебольничной бактериальной пневмонии (ВБП) у нуждающегося в ее лечении субъекта, включающий введение указанному субъекту 9-[(2,2-диметилпропиламино)-метил]-миноциклина или его соли в соответствии со следующим

режимом дозирования:

(1) три дозы внутривенно, каждая примерно 100 мг, вводимые с интервалом в 12 часов, после чего

(2) необязательно, одна или более доз внутривенно, каждая примерно 100 мг, каждую из доз вводят через 24 часа после ближайшей предыдущей внутривенной дозы, после чего

(3) необязательно, одна доза перорально, примерно 300 мг, вводимая в утреннее время и через 12-24 ч после ближайшей предыдущей внутривенной дозы, после чего

(4) необязательно, одна или более доз перорально, каждая примерно 300 мг, каждую из доз вводят через 24 часа после ближайшей предыдущей пероральной дозы, с обеспечением лечения указанного субъекта.

3. Способ лечения внебольничной бактериальной пневмонии (ВБП) у нуждающегося в ее лечении субъекта, включающий введение указанному субъекту 9-[(2,2-диметилпропиламино)-метил]-миноциклина или его соли в соответствии со следующим режимом дозирования:

(1) три дозы внутривенно, каждая примерно 100 мг, вводимые с интервалом в 12 часов, после чего

(2) одна или более доз внутривенно, каждая примерно 100 мг, каждую из доз вводят через 24 часа после ближайшей предыдущей внутривенной дозы, после чего

(3) одна или более доз перорально, каждая примерно 300 мг, каждую из которых вводят через 24 часа после ближайшей предыдущей дозы, с обеспечением лечения указанного субъекта.

4. Способ лечения внебольничной бактериальной пневмонии (ВБП) у нуждающегося в ее лечении субъекта, включающий введение указанному субъекту 9-[(2,2-диметилпропиламино)-метил]-миноциклина или его соли в соответствии со следующим режимом дозирования:

(1) три дозы внутривенно, каждая примерно 100 мг, вводимые с интервалом в 12 часов, после чего

(2) необязательно, одна или более доз внутривенно, каждая примерно 100 мг, каждую из доз вводят через 24 часа после ближайшей предыдущей внутривенной дозы, после чего

(3) одна или более доз перорально, каждая примерно 300 мг, каждую из доз вводят через 24 часа после ближайшей предыдущей дозы, с обеспечением лечения указанного субъекта.

5. Способ по п. 3 или 4, отличающийся тем, что этап (2) состоит из одной внутривенной дозы, вводимой указанному субъекту в количестве примерно 100 мг 9-[(2,2-диметилпропиламино)-метил]-миноциклина или его соли.

6. Способ лечения внебольничной бактериальной пневмонии (ВБП) у нуждающегося в ее лечении субъекта, включающий введение указанному субъекту 9-[(2,2-диметилпропиламино)-метил]-миноциклина или его соли в соответствии со следующим режимом дозирования:

(1) три дозы внутривенно, каждая примерно 100 мг, вводимые с интервалом в 12 часов, после чего

(2) одна или более доз внутривенно, каждая примерно 100 мг, каждую из доз вводят через 24 часа после ближайшей предыдущей внутривенной дозы, с обеспечением лечения указанного субъекта.

7. Способ по любому из пп. 1-6, отличающийся тем, что указанные этапы завершаются в течение 7 дней, 8 дней, 9 дней, 10 дней, 11 дней, 12 дней, 13 дней, 14 дней, 15 дней, 16 дней, 17 дней, 18 дней, 19 дней или 20 дней.

8. Способ по любому из пп. 1-6, отличающийся тем, что указанные этапы завершаются

в течение 7-14 дней.

9. Способ по п. 8, отличающийся тем, что указанные этапы завершаются в течение 7-10 дней.

10. Способ по п. 8, отличающийся тем, что указанные этапы завершаются в течение 11-14 дней.

11. Способ по п. 8, отличающийся тем, что указанные этапы завершаются в течение 10 дней.

12. Способ по любому из пп. 1-11, отличающийся тем, что число дней с внутривенным введением доз составляет 3-10.

13. Способ по п. 12, отличающийся тем, что число дней с внутривенным введением доз составляет 3-6.

14. Способ по п. 12, отличающийся тем, что число дней с внутривенным введением доз составляет 7-10.

15. Способ по п. 12, отличающийся тем, что число дней с внутривенным введением доз составляет 5.

16. Способ по любому из пп. 1-15, включающий одну или более пероральных доз и в котором число дней с внутривенным введением доз составляет 4-7.

17. Способ по п. 16, отличающийся тем, что число дней с внутривенным введением доз составляет 4-5.

18. Способ по п. 16, отличающийся тем, что число дней с внутривенным введением доз составляет 6-7.

19. Способ по п. 16, отличающийся тем, что число дней с внутривенным введением доз составляет 5.

20. Способ по любому из пп. 16-19, отличающийся тем, что число дней с пероральным введением доз составляет 1-7.

21. Способ по п. 20, отличающийся тем, что число дней с пероральным введением доз составляет 1-4.

22. Способ по п. 20, отличающийся тем, что число дней с пероральным введением доз составляет 5-7.

23. Способ по п. 20, отличающийся тем, что число дней с пероральным введением доз составляет 5.

24. Способ по п. 16, отличающийся тем, что число дней с внутривенным введением доз составляет 5, и число дней с пероральным введением доз составляет 5.

25. Способ лечения внебольничной бактериальной пневмонии (ВБП) у нуждающегося в ее лечении субъекта, включающий введение указанному субъекту 9-[(2,2-диметилпропиламино)-метил]-миноциклина или его соли в соответствии со следующим режимом дозирования:

(1) три дозы перорально, примерно 300-450 мг каждая, вводимые с интервалом в 12 часов, после чего

(2) необязательно, одна или более доз перорально, примерно 300-600 мг каждая, каждую из доз вводят через 24 часа после ближайшей предыдущей пероральной дозы, с обеспечением лечения указанного субъекта.

26. Способ по п. 25, отличающийся тем, что каждая пероральная доза составляет примерно 300 мг.

27. Способ по п. 25, отличающийся тем, что каждая пероральная доза составляет примерно 450 мг.

28. Способ по п. 25, отличающийся тем, что каждая пероральная доза на этапе (1) составляет примерно 300 мг.

29. Способ по п. 25, отличающийся тем, что каждая пероральная доза на этапе (1) составляет примерно 450 мг.

30. Способ по пп. 25, 28 или 29, отличающийся тем, что каждая пероральная доза на этапе (2) составляет примерно 300 мг.

31. Способ по пп. 25, 28 или 29, отличающийся тем, что каждая пероральная доза на этапе (2) составляет примерно 450 мг.

32. Способ по пп. 25, 28 или 29, отличающийся тем, что каждая пероральная доза на этапе (2) составляет примерно 600 мг.

33. Способ по п. 25, отличающийся тем, что указанные первые две пероральные дозы на этапе (1) составляют 300 мг каждая, и последняя пероральная доза на этапе (1) составляет примерно 300, 450 или 600 мг.

34. Способ по п. 25, отличающийся тем, что указанные первые две пероральные дозы на этапе (1) составляют 450 мг каждая, и последняя пероральная доза на этапе (1) составляет примерно 300, 450 или 600 мг.

35. Способ лечения внебольничной бактериальной пневмонии (ВБП) у нуждающегося в ее лечении субъекта, включающий введение указанному субъекту 9-[(2,2-диметилпропиламино)-метил]-миноциклина или его соли в соответствии со следующим режимом дозирования:

(1) одна или две пероральные дозы однократно в сутки, составляющие примерно 450-600 мг (вводимые с интервалом в 24 часа при приеме двух пероральных доз однократно в сутки), после чего

(2) одна или две пероральные дозы, примерно 300-600 мг каждая, вводимые с интервалом в 24 часа после ближайшей предыдущей пероральной дозы, с обеспечением лечения указанного субъекта.

36. Способ по п. 35, отличающийся тем, что указанный режим дозирования представляет собой:

(1) одна или две пероральные дозы однократно в сутки, составляющие примерно 450 или 600 мг (вводимые с интервалом в 24 часа при приеме двух пероральных доз однократно в сутки), после чего

(2) одна или две пероральные дозы, примерно 300 мг каждая, вводимые с интервалом в 24 часа после ближайшей предыдущей пероральной дозы.

37. Способ по п. 35, отличающийся тем, что указанный режим дозирования представляет собой:

(1) две пероральные дозы однократно в сутки, составляющие примерно 450 мг, вводимые с интервалом в 24 часа, после чего

(2) одна или две пероральные дозы, примерно 300 мг каждая, вводимые с интервалом в 24 часа каждая после ближайшей предыдущей пероральной дозы.

38. Способ по любому из пп. 25-37, отличающийся тем, что указанные этапы завершаются в течение 7 дней, 8 дней, 9 дней, 10 дней, 11 дней, 12 дней, 13 дней, 14 дней, 15 дней, 16 дней, 17 дней, 18 дней, 19 дней, 20 дней или 21 дня.

39. Способ по любому из пп. 25-37, отличающийся тем, что указанные этапы завершаются в течение 7-14 дней, в течение 7-10 дней, в течение 11-14 дней или в течение 10 дней.

40. Способ по любому из пп. 1-39, отличающийся тем, что указанная ВБП вызвана *Staphylococcus aureus*, включая метициллин-резистентный *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Streptococcus pneumoniae*, включая пенициллин-резистентный *Streptococcus pneumoniae* (PRSP), *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila psittaci*, *Coxiella burnetii*, *Escherichia coli* или их комбинацией.

41. Способ по п. 40, отличающийся тем, что *Streptococcus pneumoniae* представляет собой пенициллин-резистентный *Streptococcus pneumoniae* (PRSP), макролид-резистентный *Streptococcus pneumoniae*, цефалоспорин-резистентный *Streptococcus pneumoniae* или

мультирезистентный *Streptococcus pneumoniae* (MDRSP).

42. Способ по любому из пп. 1-39, отличающийся тем, что указанная ВБП вызвана внутриклеточными патогенами, такими как *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Chlamydophila psittaci*, *Coxiella burnetii* или их комбинацией.

43. Способ по любому из пп. 1-39, отличающийся тем, что указанная ВБП вызвана *Haemophilus parainfluenzae*.

44. Способ по любому из пп. 1-43, отличающийся тем, что указанный субъект является человеком.

45. Способ по любому из пп. 1-44, отличающийся тем, что каждую указанную пероральную дозу вводят независимо в виде двух таблеток по 150 мг.

46. Способ по любому из пп. 1-45, отличающийся тем, что каждую указанную внутривенную дозу вводят непрерывно в течение не менее примерно 30 минут (например, по меньшей мере 30 минут и не более чем 45 минут).

47. Способ по любому из пп. 1-46, отличающийся тем, что указанный режим дозирования имеет показатель клинической эффективности, который входит в 10% (или 12,5%) границы не меньшей эффективности в сравнении с моксифлоксацином, вводимым в дозе 400 мг внутривенно один раз в 24 часа в течение трех или более дней с последующим введением одной или более доз моксифлоксацина по 400 мг перорально один раз каждые 24 часа.

48. Способ по любому из пп. 1-47, отличающийся тем, что указанный субъект испытывает улучшение, в день с 3 по 5 после этапа (1), по меньшей мере в отношении двух симптомов, выбранных из боли в груди, частоты или степени выраженности кашля, количества продуктивной мокроты и затрудненного дыхания, причем указанные симптомы оценивают по четырехбалльной шкале как отсутствующие, легкие, умеренные и тяжелые, и при этом улучшение происходит по меньшей мере на один пункт от изначального уровня до уровня на момент оценки в указанный день с 3 по 5 (например, от тяжелого до умеренного, от умеренного до отсутствующего или от легкого до отсутствующего).

49. Способ по любому из пп. 1-47, отличающийся тем, что указанный субъект, в день с 3 по 5 после этапа (1), испытывает улучшение по меньшей мере в отношении двух симптомов и отсутствие ухудшения любого из симптомов, выбранных из боли в груди, частоты или степени выраженности кашля, количества продуктивной мокроты и затрудненного дыхания, и улучшение по меньшей мере в отношении одного из основных физиологических показателей, выбранных из температуры тела, кровяного давления, частоты сердечных сокращений и частоты дыхания.

50. Способ по любому из пп. 1-49, отличающийся тем, что указанный субъект воздерживается в течение ночи от приема пищи и напитков, кроме воды, по меньшей мере в течение 6 часов непосредственно перед этапом (3) режима дозирования (при наличии), и при этом указанный субъект продолжает воздерживаться от принятия пищи после этапа (3) режима дозирования с отсутствием пищи в течение 2 часов и молочных продуктов в течение 4 часов.

51. Способ по любому из пп. 1-50, отличающийся тем, что указанная соль представляет собой тозилат.

52. Способ по любому из пп. 1-51, который имеет показатель клинической эффективности примерно 70% - 100%.

53. Способ по п. 52, отличающийся тем, что указанный показатель клинической эффективности составляет примерно 75-95%, примерно 80-95%, примерно 75-90%, примерно 80-90%, примерно 75-85%, примерно 80-85%, примерно 85-90%, примерно 90-95%, примерно 80-82% или примерно 81%.

54. Способ по п. 53, отличающийся тем, что указанный показатель клинической эффективности составляет примерно 75-85% и наблюдается примерно через 72-120 часов после введения первой внутривенной дозы.

55. Способ по п. 54, отличающийся тем, что указанный показатель клинической эффективности составляет примерно 80-82%, или 80%, или 81%.

56. Способ по п. 53, отличающийся тем, что указанный показатель клинической эффективности наблюдается примерно на 5-10 день после последней дозы курса лечения (например, равнозначно моменту проведения оценки после завершения лечения в выборки, предназначенной для клинической оценки, или СЕ-РТЕ; или в 1ТТ-выборке).

57. Способ по п. 56, отличающийся тем, что указанный показатель клинической эффективности составляет примерно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96% или 97%.

58. Способ по любому из пп. 1-57, в котором указанный субъект болен ВБП, относящейся к II классу риска по шкале PORT.

59. Способ по п. 58, отличающийся тем, что указанный способ имеет показатель клинической эффективности примерно 70-100%, примерно 75-96%, примерно 75-90%, примерно 80-83%, примерно 82%, примерно 80-96%, примерно 90-96% или примерно 95%.

60. Способ по п. 59, отличающийся тем, что указанный показатель клинической эффективности составляет примерно 75-85% или примерно 90-100% и наблюдается примерно на 5-10 день после последней дозы курса лечения.

61. Способ по п. 60, отличающийся тем, что указанный показатель клинической эффективности составляет примерно 82% или примерно 95%.

62. Способ по любому из пп. 1-57, в котором указанный субъект болен ВБП, относящейся к III классу риска по шкале PORT.

63. Способ по п. 62, отличающийся тем, что указанный способ имеет показатель клинической эффективности примерно 80-100%, примерно 85-95%, примерно 90-95%, примерно 90-91% или примерно 93-94%.

64. Способ по п. 63, отличающийся тем, что указанный показатель клинической эффективности составляет примерно 85-100% и наблюдается примерно на 5-10 день после последней дозы курса лечения.

65. Способ по п. 64, отличающийся тем, что указанный показатель клинической эффективности составляет примерно 90-91% или примерно 93-94%.

66. Способ по любому из пп. 1-57, в котором указанный субъект болен ВБП, относящейся к IV классу риска по шкале PORT.

67. Способ по п. 66, отличающийся тем, что указанный способ имеет показатель клинической эффективности примерно 70-100%, примерно 75-95%, примерно 80-95%, примерно 83-85% или примерно 90-91%.

68. Способ по п. 67, отличающийся тем, что указанный показатель клинической эффективности составляет примерно 80-95% и наблюдается примерно на 5-10 день после последней дозы курса лечения.

69. Способ по п. 68, отличающийся тем, что указанный показатель клинической эффективности составляет примерно 83-85% или примерно 90-91%.

70. Способ по любому из пп. 1-57, в котором указанный субъект болен ВБП, относящейся к III или IV классу риска по шкале PORT.

71. Способ по п. 70, отличающийся тем, что указанный способ имеет показатель клинической эффективности примерно 75-100%, примерно 85-95%, примерно 85-90%, примерно 88-89%, примерно 90-95% или примерно 92-93%.

72. Способ по п. 71, отличающийся тем, что указанный показатель клинической эффективности составляет примерно 85-95% и наблюдается примерно на 5-10 день

после последней дозы курса лечения.

73. Способ по п. 72, отличающийся тем, что указанный способ имеет показатель клинической эффективности примерно 88-89% или примерно 92-93%.

74. Способ по любому из пп. 1-73, отличающийся тем, что желудочно-кишечные (ЖК) нежелательные явления (НЯ), связанные с лечением указанного субъекта, являются легкими.

75. Способ по любому из пп. 1-73, отличающийся тем, что ЖК нежелательные явления (НЯ), связанные с лечением указанного субъекта, не приводят к прекращению терапии указанным способом.

76. Способ по любому из пп. 1-75, отличающийся тем, что лечение указанного субъекта (1) не приводит к повышению риска инфекции *C.difficile* (например, *C.difficile*-ассоциированный колит и псевдомембранозный колит) у указанного субъекта или (2) существенно не нарушает микробиоту ЖКТ у указанного субъекта.

77. Способ по п. 76, отличающийся тем, что указанный субъект имеет риск или предрасположен к развитию инфекции *C.difficile*.

78. Способ по п. 77, отличающийся тем, что указанный субъект в недавнем времени получал терапию одним или более антибиотиком (таким как антибиотики широкого спектра действия), перенес операцию на желудочно-кишечном тракте, имеет заболевание толстой кишки (такое как воспалительное заболевание кишечника или колоректальный рак), имеет заболевание почек, имеет ослабленную иммунную систему; получает химиотерапию, в прошлом имел инфекцию *C.difficile*, имеет возраст 65 лет или старше, принимает ингибиторы протонного насоса или проживает в среде, способной провоцировать у указанного субъекта развитие инфекции *C.difficile* (в такой как больница, центр сестринского ухода или дом престарелых).