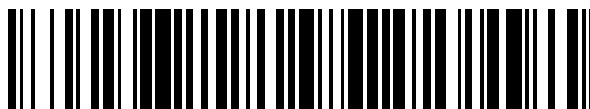


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 732 865**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4709 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/46 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

A61K 31/133 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.06.2015** **PCT/US2015/036605**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.12.2015** **WO15196027**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.06.2015** **E 15810507 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.03.2019** **EP 3157510**

54 Título: **Composiciones antimicrobianas con agentes efervescentes**

30 Prioridad:

20.06.2014 US 201462014786 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

26.11.2019

73 Titular/es:

**MELINTA SUBSIDIARY CORP. (100.0%)
300 George Street, Suite 301
New Haven, CT 06511, US**

72 Inventor/es:

LI, DANPING

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 732 865 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composiciones antimicrobianas con agentes efervescentes.

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas para uso en el tratamiento, la prevención o la reducción del riesgo de una infección bacteriana que comprende un agente antimicrobiano derivado de ácido carboxílico de la quinolona como se define en este documento y un agente efervescente como se define en este documento. Estas composiciones han mejorado la tolerabilidad gastrointestinal. Estas composiciones son útiles para la administración oral, para tratar, prevenir o reducir el riesgo de infecciones microbianas.

Antecedentes

Los antibióticos están ampliamente disponibles, son baratos y se ven como agentes de rutina para combatir infecciones bacterianas. Sin embargo, la prescripción excesiva y las fallas en el cumplimiento del paciente (por ejemplo, para completar un ciclo completo de antibióticos según lo prescrito) han dado lugar a bacterias resistentes a los antibióticos, conocidas como "superbacterias". Véase, Por ejemplo, "Antibiotics Crisis Prompts Rethinking On Risks, Rewards", Medscape 18 de marzo de 2013. Informes sobre el aumento constante en los informes de "superbacterias", en combinación con el número decreciente de aprobaciones de nuevos antibióticos sistémicos ha suscitado preocupación internacional. Véase id. Por ejemplo, se estima que *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina ("MRSA"), mata aproximadamente 40,000 personas cada año en los Estados Unidos y Europa, mientras que la tuberculosis totalmente resistente a los fármacos, cepas no tratables de gonorrea y "súper superbacterias" que tienen la mutación de la metallo-beta-lactamasa de Nueva Delhi (NDM 1) es cada vez más frecuente en todo el mundo. *Id.* De acuerdo con lo anterior, existe una necesidad de nuevos fármacos antibióticos.

Un sistema portador farmacéutico apropiado es generalmente un requisito para el suministro seguro y eficaz de un fármaco activo farmacéutico. La composición farmacéutica completa, esto es, el fármaco activo farmacéutico formulado en un portador farmacéutico, puede afectar la biodisponibilidad y también la farmacocinética y farmacodinamia del fármaco activo. Por lo tanto, es importante que una composición farmacéutica se desarrolle y fabrique cuidadosamente para administrar el fármaco activo farmacéutico deseado de manera segura y eficaz.

La administración de agentes antimicrobianos para tratar o prevenir infecciones microbianas puede presentar desafíos especiales. Para proporcionar eficacia terapéutica, generalmente se desea que el agente antimicrobiano se administre al paciente para lograr concentraciones sistémicas en el torrente sanguíneo u órganos diana por encima de una concentración inhibidora mínima durante un tiempo suficiente contra el organismo microbiano o los organismos específicos a los que se dirige. En consecuencia, un agente antimicrobiano que de otro modo muestre un perfil antimicrobiano eficaz *in vitro* puede ser ineficaz, o incluso dañino, a menos que esté formulado adecuadamente para la administración *in vivo*.

El desafío de desarrollar composiciones antimicrobianas apropiadas se complica adicionalmente para el desarrollo de composiciones para administración oral. Por ejemplo, los agentes antimicrobianos pueden afectar la flora del tracto gastrointestinal, particularmente en el intestino delgado y grueso, lo que puede provocar efectos secundarios gastrointestinales adversos, tales como diarrea, flatulencia y malestar abdominal general. Adicionalmente, los agentes antimicrobianos pueden ejercer una presión selectiva sobre las bacterias residentes del tracto gastrointestinal dando como resultado la aparición de bacterias resistentes al agente antimicrobiano. Los efectos secundarios gastrointestinales pueden afectar la conformidad del paciente con el régimen de dosificación antimicrobiana, por lo tanto que compromete la efectividad del fármaco y puede someter al paciente a infecciones recurrentes o más resistentes. En los casos graves, los efectos secundarios gastrointestinales pueden provocar una interrupción o incluso la interrupción total de la terapia.

El desarrollo potencial de la resistencia bacteriana es un problema de salud pública más amplio. En ciertos casos, debido a la presión selectiva del agente antimicrobiano sobre la flora bacteriana del tracto gastrointestinal, el paciente que recibe terapia antimicrobiana se puede colonizar por bacterias resistentes al agente antimicrobiano. Las bacterias resistentes resultantes no solo pueden ser dañinas para el paciente, sino que también pueden diseminarse y establecerse en la comunidad.

Los expertos en el arte creen que los efectos secundarios gastrointestinales y los problemas de resistencia están causados por un agente antimicrobiano residual que no se absorbe desde el tracto gastrointestinal hacia el torrente sanguíneo. En tales casos, se cree que el agente antimicrobiano que permanece en y pasa a través del tracto gastrointestinal, particularmente el agente antimicrobiano que pasa al ciego y el colon, puede causar estos efectos secundarios gastrointestinales y problemas de resistencia. Adicionalmente, el agente antimicrobiano que se absorbe en el torrente sanguíneo puede, según la farmacocinética particular del agente antimicrobiano, ser excretado desde el hígado a través de la bilis y regresar al tracto gastrointestinal para aumentar aún más los efectos secundarios gastrointestinales y los problemas de resistencia.

El documento WO 2010096551 describe composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de ácido carboxílico de la quinolona y un potenciador de la absorción, que comprende además opcionalmente un basificador o inhibidor de la cristalización o tanto un basificador como un inhibidor de la cristalización. El documento US2012/065186 también describe composiciones antimicrobianas que comprenden un ácido carboxílico de la quinolona y una ciclodextrina.

De este modo, existe la necesidad de desarrollar formulaciones que minimicen la presencia de un agente antimicrobiano residual o no deseado en el tracto gastrointestinal. En particular, existe la necesidad de desarrollar formulaciones que minimicen la presencia de agentes antimicrobianos residuales o no deseados en el ciego y el colon. También existe la necesidad de desarrollar formulaciones orales que minimicen los efectos secundarios gastrointestinales indeseables y el desarrollo de resistencia a los antibióticos.

Por lo tanto, la presente invención aborda las necesidades anteriores y otras proporcionando composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento, la prevención o la reducción del riesgo de una infección bacteriana como se define en este documento.

El alcance de la invención se define por las reivindicaciones. Cualquier referencia en la descripción a métodos de tratamiento se refiere a las composiciones farmacéuticas de la presente invención para uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

Breve descripción de las figuras.

La figura 1 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) de D-glucitol cristalino, 1-desoxi-1-(metilamino)-, 1-(6-amino-3,5-difluoropiridin-2-il)-8-cloro-6-fluoro-1,4-dihidro-7-(3-hidroxiazetidin-1-il)-4-oxo-3-quinolinocarboxilato.

La figura 2 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo del D-glucitol cristalino, 1-desoxi-1-(metilamino)-, trihidrato 1-(6-amino-3,5-difluoropiridin-2-il)-8-cloro-6-fluoro-1,4-dihidro-7-(3-hidroxiazetidin-1-il)-4-oxo-3-quinolinocarboxilato.

La figura 3 muestra un termograma de calorimetría de barrido diferencial (mDSC) de D-glucitol cristalino, 1-desoxi-1-(metilamino)-, 1-(6-amino-3,5-difluoropiridin-2-il)-8-cloro-6-fluoro-1,4-dihidro-7-(3-hidroxiazetidin-1-il)-4-oxo-3-quinolinocarboxilato.

La figura 4 muestra un perfil de disolución para ciertas formulaciones según la presente divulgación.

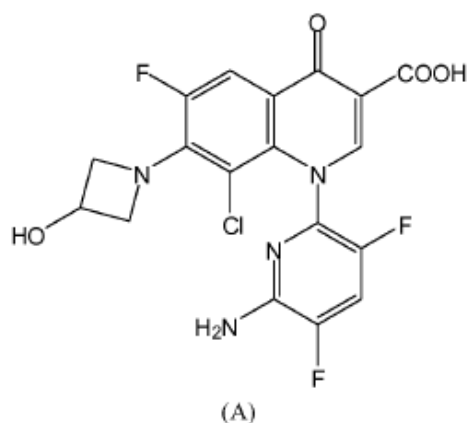
Resumen de la invención

La presente invención se basa, en parte, en el sorprendente descubrimiento de que las composiciones farmacéuticas que comprenden un agente antimicrobiano derivado de ácido carboxílico de la quinolona y un agente efervescente tienen una tolerabilidad gastrointestinal mejorada. Estas composiciones son útiles para la administración oral, para tratar, prevenir o reducir el riesgo de infecciones microbianas.

Según la invención, se proporciona una composición farmacéutica para uso en el tratamiento, la prevención o la reducción del riesgo de una infección bacteriana, en la que la composición farmacéutica comprende:

(a) un derivado de ácido carboxílico de la quinolona o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo; y

(b) un agente efervescente; en la que dicho derivado de ácido carboxílico de la quinolona corresponde al siguiente compuesto (A),



o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo; y

en la que dicho agente efervescente comprende una mezcla de bicarbonato de sodio, dihidrogenofosfato de sodio y ácido cítrico.

En tales composiciones farmacéuticas, el derivado de ácido carboxílico de la quinolona puede ser un D-glucitol, 1-desoxi-1-(metilamino)-, 1-(6-amino-3,5-difluoro-2-piridinil)-8-cloro-6-fluoro-1,4-dihidro-7-(3-hidroxi-1-azetidinil)-4-oxo-3-quinolinocarboxilato. El derivado de ácido carboxílico de la quinolona puede ser un D-glucitol cristalino, 1-desoxi-1-(metilamino)-, 1-(6-amino-3,5-difluoro-2-piridinil)-8-cloro-6-fluoro-1,4-dihidro-7-(3-hidroxi-1-azetidinil)-4-oxo-3-quinolinocarboxilato caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente de acuerdo con que se muestra en la figura 1, en la que el patrón se obtiene de una fuente de radiación de cobre (Cu-K α 40 kV, 4 mA). La forma cristalina se caracteriza por (i) un patrón de difracción de rayos X en polvo que tienen picos a 6.35, 12.70, 19.10 y 20.50 grados 2 θ , en la que el patrón se obtiene de una fuente de radiación de cobre (Cu-K α , 40 kV, 4 mA); (ii) un punto de fusión de 168-171 °C; o (iii) el termograma de calorimetría de barrido diferencial mostrado en la figura 3.

La composición farmacéutica de este aspecto de la invención puede comprender además un compuesto de polihidroxiamina.

En una realización, la composición farmacéutica del primer aspecto de la invención puede comprender:

(a) desde 100 mg a 750 mg de dicho derivado de ácido carboxílico de la quinolona, sobre una base ácida activa, en la que dicho derivado de ácido carboxílico de la quinolona es delafloxacina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; y

(b) desde 100 mg a 500 mg de dicho agente efervescente.

En una realización adicional, la composición farmacéutica del primer aspecto de la invención puede comprender:

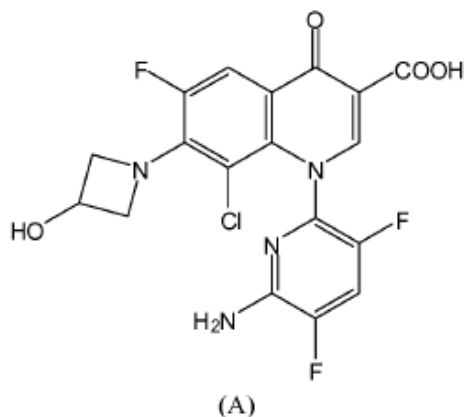
(a) 650 mg de dicho derivado de ácido carboxílico de la quinolona, en el que dicho ácido carboxílico de la quinolona es meglumina de delafloxacina; y

(b) 150 mg de dicho agente efervescente.

La composición farmacéutica de la invención puede estar presente en la forma de un comprimido o una cápsula. El comprimido es un comprimido de una sola capa o un comprimido de dos capas puede comprender una primera capa y una segunda capa. El comprimido puede ser un comprimido de una sola capa. En la presente invención, el compuesto de polihidroxiamina puede ser meglumina.

La infección bacteriana puede ser una infección de la piel, una infección complicada de la piel y la estructura de la piel, una infección no complicada de la piel y la estructura de la piel o una infección por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina.

Como se define en este documento, el derivado de ácido carboxílico de la quinolona corresponde al siguiente compuesto (A)



o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, el derivado de ácido carboxílico de la quinolona es un D-glucitol, 1-desoxi-1-(metilamino)-, 1-(6-amino-3,5-difluoro-2-piridinil)-8-cloro-6-fluoro-1,4-dihidro-7-(3-hidroxi-1-azetidini)-4-oxo-3-quinolinocarboxilato.

5 Como se describe en este documento, el derivado de ácido carboxílico de la quinolona es un D-glucitol cristalino, 1-desoxi-1-(metilamino)-, 1-(6-amino-3,5-difluoro-2-piridinil)-8-cloro-6-fluoro-1,4-dihidro-7-(3-hidroxi-1-azetidini)-4-oxo-3-quinolinocarboxilato caracterizado, en la que el patrón se obtiene de una fuente de radiación de cobre con radiación Cu-Ka, por el patrón de difracción de rayos X mostrado en la figura 1.

10 Como se describe en este documento, el derivado de ácido carboxílico de la quinolona es D-glucitol, 1-desoxi-1-(metilamino)-, 1-(6-amino-3,5-difluoro-2-piridinil)-8-cloro-6-fluoro-1,4-dihidro-7-(3-hidroxi-1-azetidini)-4-oxo-3-quinolinocarboxilato trihidrato.

15 Como se describe en este documento, el derivado de ácido carboxílico de la quinolona es D-glucitol cristalino, 1-desoxi-1-(metilamino)-, 1-(6-amino-3,5-difluoro-2-piridinil)-8-cloro-6-fluoro-1,4-dihidro-7-(3-hidroxi-1-azetidini)-4-oxo-3-quinolinocarboxilato trihidrato, caracterizado, cuando se mide a aproximadamente 25 °C con radiación Cu-Ka, por el patrón de difracción de rayos X mostrado en la figura 2.

20 Como se describe en este documento, el agente efervescente comprende una mezcla de bicarbonato de sodio, dihidrogenofosfato de sodio y ácido cítrico.

Como se describe en este documento, la composición farmacéutica comprende además un compuesto de polihidroxiamina.

25 Como se describe en este documento, el compuesto de polihidroxiamina es meglumina.

30 En otro caso, la divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende: (a) desde aproximadamente 0.01% a aproximadamente 50% en peso de delafloxacina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en comparación con el peso total de la composición sobre una base ácida; y (b) desde aproximadamente 0.1% a aproximadamente 50% en peso de un agente efervescente, en comparación con el peso total de la composición, el agente efervescente que comprende la mezcla de bicarbonato de sodio, dihidrogenofosfato de sodio, y ácido cítrico.

35 En otro caso, la divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende: (a) desde aproximadamente 0.01% a aproximadamente 50% en peso de delafloxacina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en comparación con el peso total de la composición sobre una base ácida; (b) desde aproximadamente 0.1% a aproximadamente 50% en peso de meglumina, en comparación con el peso total de la composición; y (c) desde aproximadamente 0.1% a aproximadamente 50% en peso de un agente efervescente, en comparación con el peso total de la composición, el agente efervescente que comprende la mezcla de bicarbonato de sodio, dihidrogenofosfato de sodio, y ácido cítrico.

40 En otro caso, la divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende: (a) desde aproximadamente 100 mg a aproximadamente 750 mg de delafloxacina, sobre una base ácida activa; y (b) desde aproximadamente 100 mg a aproximadamente 500 mg de un agente efervescente que comprende la mezcla de bicarbonato de sodio, dihidrogenofosfato de sodio, y ácido cítrico.

45 En otro caso, la divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende: (a) aproximadamente 400 mg de meglumina de delafloxacina, sobre una base ácida activa; y (b) aproximadamente 150 mg de un agente efervescente que comprende la mezcla de bicarbonato de sodio, dihidrogenofosfato de sodio, y ácido cítrico.

50 En otro caso, la divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende: (a) aproximadamente 450 mg de delafloxacina, (b) aproximadamente 199 mg de meglumina; y (c) aproximadamente 150 mg de un agente efervescente que comprende la mezcla de bicarbonato de sodio, fosfato de sodio, y ácido cítrico.

En algunos casos, la composición ha mejorado la tolerabilidad gastrointestinal.

55 En algunos casos, la composición tiene un potencial reducido para causar efectos secundarios gastrointestinales.

En algunos casos, la composición ha mejorado la tolerabilidad gastrointestinal o ha reducido el potencial para causar efectos secundarios gastrointestinales según se evaluó en un modelo de mini cerdo.

60 En algunos casos, la composición ha mejorado la tolerabilidad gastrointestinal o ha reducido el potencial para causar efectos secundarios gastrointestinales según se evaluó en seres humanos.

En algunos casos, la composición tiene un potencial disminuido para causar resistencia bacteriana.

65 En algunos casos, la composición está en forma de una mezcla seca, una solución acuosa, una suspensión acuosa, una solución no acuosa, una suspensión no acuosa o una emulsión.

En algunos casos, la composición es una dosis unitaria.

En algunos casos, la composición está en forma de un comprimido.

En algunos casos, la composición está en forma de un comprimido de una sola capa.

En algunos casos, la composición está en forma de un comprimido de dos capas que comprende una primera capa y una segunda capa. En algunos casos, la primera capa comprende el derivado de ácido carboxílico de la quinolona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y la segunda capa comprende el agente efervescente. En algunos casos, la segunda capa es una capa de liberación retardada, donde la segunda capa se libera en el tracto gastrointestinal aguas abajo del estómago.

En algunos casos, la composición está en forma de una cápsula.

En otro caso, la divulgación proporciona un método para tratar, prevenir o reducir el riesgo de una infección bacteriana que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz de la composición descrita en este documento.

En algunos casos, la divulgación proporciona un método para tratar una infección bacteriana que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz de la composición descrita en este documento. En algunos casos, la divulgación proporciona un método para prevenir una infección bacteriana que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz de la composición descrita en este documento. En algunos casos, la divulgación proporciona un método para reducir el riesgo de una infección bacteriana que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz de la composición descrita en este documento.

En algunos casos, el método ha mejorado la tolerabilidad gastrointestinal. En algunos casos, el método ha reducido el potencial de causar efectos secundarios gastrointestinales.

En un caso, la divulgación proporciona un método para tratar, prevenir o reducir el riesgo de una infección bacteriana, al tiempo que reduce el potencial de causar efectos secundarios gastrointestinales, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz de la composición descrita en este documento.

En un caso, la divulgación proporciona un método para tratar, prevenir o reducir el riesgo de una infección bacteriana, al tiempo que reduce el potencial de causar resistencia bacteriana, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz de la composición descrita en este documento.

Descripción detallada de la invención

En la presente invención como se define en las reivindicaciones adjuntas, se ha encontrado sorprendentemente que se encuentra que la combinación de un agente antimicrobiano derivado de ácido carboxílico de la quinolona y un agente efervescente proporciona un equilibrio deseado de actividad antimicrobiana y mejora la tolerancia gastrointestinal y también puede reducir el potencial de resistencia bacteriana. Sin estar limitado por la teoría, la formulación final del producto farmacológico puede ser el resultado de una compleja interacción de solubilidad, estabilidad y tolerancia.

La presente divulgación se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un derivado de ácido carboxílico de la quinolona y un agente efervescente. Se ha encontrado que estas composiciones han mejorado la tolerabilidad gastrointestinal. Estas composiciones son útiles para la administración oral, para tratar, prevenir o reducir el riesgo de una infección microbiana.

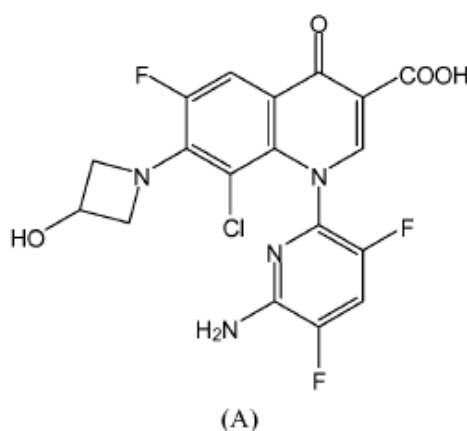
La presente divulgación se refiere a una composición farmacéutica que comprende un derivado de ácido carboxílico de la quinolona o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agente efervescente. Estas composiciones son útiles para la administración oral para tratar, prevenir o reducir el riesgo de infección. Estas composiciones han mejorado la tolerancia gastrointestinal del paciente cuando se administran por vía oral. La presente divulgación proporciona composiciones que tienen una tolerancia gastrointestinal mejorada en comparación con lo que de otro modo se podría alcanzar sin emplear la presente invención. La tolerancia mejorada del paciente gastrointestinal es importante, porque la invención proporciona composiciones que son seguras y bien toleradas. No es suficiente que una composición farmacéutica sea eficaz, es importante que la eficacia se logre a un nivel adecuado de seguridad y tolerancia. Por lo tanto, las composiciones de la presente divulgación proporcionan una ventaja sobre el estado de la técnica.

En un caso, la divulgación se refiere a un método para tratar, prevenir o reducir el riesgo de una infección bacteriana en un paciente que lo necesite, una composición como se describe en este documento, en la que dicha composición tiene una tolerabilidad gastrointestinal mejorada.

En un caso, la divulgación se refiere a un método para tratar, prevenir o reducir el riesgo de una infección bacteriana en un paciente que lo necesite, una composición como se describe en este documento, en la que dicha composición tiene el potencial reducido de causar efectos secundarios gastrointestinales. Los efectos secundarios gastrointestinales en lo anterior se seleccionan de diarrea, flatulencia, náuseas, vómitos, dolor abdominal, dispepsia, eructos, distensión abdominal, gastritis y malestar abdominal general.

En un caso, la divulgación se refiere a un método para tratar, prevenir o reducir el riesgo de una infección bacteriana en un paciente que lo necesite, una composición como se describe en este documento, en la que dicha composición tiene el potencial reducido de causar efectos secundarios gastrointestinales. y en la que dicha composición tiene el potencial reducido de causar resistencia bacteriana. Los efectos secundarios gastrointestinales en lo anterior se seleccionan de diarrea, flatulencia, náuseas, vómitos, dolor abdominal, dispepsia, eructos, distensión abdominal, gastritis y malestar abdominal general.

La presente divulgación se refiere a una composición en la que dicho derivado de ácido carboxílico de la quinolona corresponde al siguiente compuesto (A),



o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otros casos, la presente divulgación se refiere a una composición en la que dicho derivado de ácido carboxílico de la quinolona es un D-glucitol, 1-desoxi-1-(metilamino)-, 1-(6-amino-3,5-difluoro-2-piridinil)-8-cloro-6-fluoro-1,4-dihidro-7-(3-hidroxi-1-azetidil)-4-oxo-3-quinolinocarboxilato. En otras realizaciones, la presente invención se refiere a una composición en la que dicho derivado de ácido carboxílico de la quinolona es un D-glucitol cristalino, 1-desoxi-1-(metilamino)-, 1-(6-amino-3,5-difluoro-2-piridinil)-8-cloro-6-fluoro-1,4-dihidro-7-(3-hidroxi-1-azetidil)-4-oxo-3-quinolinocarboxilato. En otras realizaciones más, la presente invención se refiere a una composición en la que dicho derivado de ácido carboxílico de la quinolona es un D-glucitol cristalino, 1-desoxi-1-(metilamino)-, 1-(6-amino-3,5-difluoro-2-piridinil)-8-cloro-6-fluoro-1,4-dihidro-7-(3-hidroxi-1-azetidil)-4-oxo-3-quinolinocarboxilato caracterizado, en la que el patrón se obtiene de una fuente de radiación de cobre con radiación Cu-Ka, por el patrón de difracción de rayos X mostrado en la figura 1.

En otros casos, la presente divulgación se refiere a una composición en la que dicho derivado de ácido carboxílico de la quinolona es D-glucitol, 1-desoxi-1-(metilamino)-, 1-(6-amino-3,5-difluoro-2-piridinil)-8-cloro-6-fluoro-1,4-dihidro-7-(3-hidroxi-1-azetidil)-4-oxo-3-quinolinocarboxilato trihidrato. En otras realizaciones, la presente invención se refiere a una composición en la que dicho derivado de ácido carboxílico de la quinolona es D-glucitol cristalino, 1-desoxi-1-(metilamino)-, 1-(6-amino-3,5-difluoro-2-piridinil)-8-cloro-6-fluoro-1,4-dihidro-7-(3-hidroxi-1-azetidil)-4-oxo-3-quinolinocarboxilato trihidrato. En otras distancias más, la presente divulgación se refiere a una composición en la que dicho derivado de ácido carboxílico de la quinolona es D-glucitol cristalino, 1-desoxi-1-(metilamino)-, 1-(6-amino-3,5-difluoro-2-piridinil)-8-cloro-6-fluoro-1,4-dihidro-7-(3-hidroxi-1-azetidil)-4-oxo-3-quinolinocarboxilato trihidrato caracterizado, cuando se mide a aproximadamente 25 °C con radiación Cu-Ka, por el patrón de difracción de rayos X mostrado en la figura 2.

En otros casos, la divulgación se refiere a una composición farmacéutica en la que dicho agente efervescente es el que libera dióxido de carbono al entrar en contacto con agua o un fluido gastrointestinal.

En otros casos, la presente divulgación se refiere a una composición en la que dicha composición proporciona una mejora medible en la tolerancia gastrointestinal. En otros casos, la presente divulgación se refiere a una composición en la que dicha tolerancia gastrointestinal se mide en un modelo animal. En otros casos, la presente divulgación se refiere a una composición en la que dicha tolerancia gastrointestinal se mide en un modelo de mini-cerdo. En otros

casos, la presente divulgación se refiere a una composición en la que dicha tolerancia gastrointestinal se mide en seres humanos.

En otros casos, la presente divulgación se refiere a un método para tratar, prevenir o reducir el riesgo de una infección bacteriana que comprende administrar a un paciente que lo necesite una composición como se describe en este documento.

1. Definiciones

El término "paciente", como se usa en este documento, significa el sujeto humano o animal (en el caso de un animal, más por lo general un mamífero). El término "mamífero" incluye un humano, ratón, rata, cobayo, perro, gato, caballo, vaca, cerdo o primate no humano, tal como un mono, chimpancé, babuino o Rhesus. En un caso, el mamífero es un humano. El paciente suele ser uno de los que necesita las composiciones o métodos descritos en este documento.

"Necesidad de" puede significar que el paciente tiene o se diagnostica que tiene una infección, por ejemplo, una infección microbiana, o que el paciente está en riesgo de contraer una infección debido a una lesión, un procedimiento médico o quirúrgico o exposición a microbios, o podría estar en una posición que podría someter al paciente a dicha exposición. Tales infecciones se pueden deber, por ejemplo, a una infección de la piel, neumonía nosocomial, neumonía postviral, una infección abdominal, una infección del tracto urinario, bacteremia, septicemia, endocarditis, una infección de derivación atrioventricular, una infección de acceso vascular, meningitis, infección debida a procedimientos médicos quirúrgicos o invasivos, una infección peritoneal, una infección ósea, una infección articular, una infección por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina, una infección por *Enterococci* resistente a la vancomicina, una infección por organismos resistentes a linezolid, tuberculosis, una infección Gram-positiva resistente a quinolona, una infección resistente a la meticilina resistente a la ciprofloxacina (MRSA), bronquitis, una infección complicada de la piel y la estructura de la piel (cSSSI), una infección no complicada de la piel y la estructura de la piel (uSSSI), una infección del tracto respiratorio en la comunidad y una infección Gram-negativa resistente a múltiples fármacos (MDR).

El término "prevenir", como se usa en este documento, significa, por ejemplo, detener completamente o casi por completo la aparición de una infección, por ejemplo, cuando el paciente está predispuesto a una infección o en riesgo de contraer una infección.

El término "reducir el riesgo de", como se usa en este documento, significa, por ejemplo, reducir la posibilidad o probabilidad de que ocurra una infección, por ejemplo, cuando el paciente está predispuesto a una infección o en riesgo de contraer una infección.

El término "tratar" como se usa en este documento significa, por ejemplo, curar, inhibir, detener el desarrollo, aliviar los síntomas o efectos, mejorar o causar la regresión de una infección en un paciente que tiene una infección.

Como se usa en este documento, el término "cantidad eficaz" significa una cantidad de un compuesto farmacéuticamente activo, esto es, un fármaco activo, por ejemplo, un derivado de ácido carboxílico de la quinolona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, administrada a un paciente receptor suficiente para provocar actividad biológica, por ejemplo, actividad antiinfecciosa, por ejemplo, actividad antimicrobiana.

El término "cantidad profilácticamente eficaz" significa una cantidad de un compuesto farmacéuticamente activo, esto es, un fármaco activo, por ejemplo, un derivado de ácido carboxílico de la quinolona dado a una patente receptora suficiente para prevenir o reducir el riesgo de una infección microbiana.

Como se usa en este documento, la frase "farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones, portadores y/o formas de dosificación que están, dentro del alcance del buen juicio médico, apropiados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, en proporción con una proporción razonable de riesgo/beneficio.

Como se usa en este documento, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos descritos en los que el compuesto original se modifica haciendo sales ácidas o básicas del mismo. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos tales como aminas, sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos, tales como ácidos carboxílicos, y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternarias del compuesto original formado, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, tales sales convencionales no tóxicas incluyen, pero no se limitan a, aquellas derivadas de ácidos inorgánicos y orgánicos seleccionados de 2-acetoxibenzoico, 2-hidroxietano sulfónico, acético, ascórbico, benceno sulfónico, benzoico, bicarbónico, carbónico, cítrico, edético, etano disulfónico, etano sulfónico, fumárico, glucoheptónico, glucónico, glutámico, glicólico, glicolilarsanílico, hexilresorcínico, hidrabámico, bromhídrico, clorhídrico, yodhídrico, hidroximaleico, hidroxinaftoico, isetiónico, láctico, lactobiónico, laurilsulfónico, maleico, málico, mandélico, meglumina, metanosulfónico, napsílico, nítrico, oxálico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fosfórico, poligalacturónico, propiónico, salicílico, esteárico, subacético, succínico, sulfámico, sulfanílico, sulfúrico,

tánico, tartárico, toluenosulfónico, y los aminoácidos que se producen comúnmente, por ejemplo, glicina, alanina, fenilalanina, arginina, etc.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir de un compuesto original que contiene una unidad estructural básico o ácido por métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales se pueden preparar haciendo reaccionar las formas de base o ácido libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos. En un caso, los medios no acuosos, por ejemplo, éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo son útiles para formar sales de los presentes compuestos. Las listas de sales apropiadas se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed. (Mack Publishing Company, 1990). Por ejemplo, las sales pueden incluir, pero no se limitan a, las sales de clorhidrato y acetato de los compuestos que contienen amina alifática, que contienen hidroxilamina y que contienen imina de la presente invención.

Adicionalmente, los compuestos de la presente divulgación, por ejemplo, las sales de los compuestos, pueden existir ya sea en forma hidratada o no hidratada (la anhidra) o como solvatos con otras moléculas de solvente. Los ejemplos no limitantes de hidratos incluyen monohidratos, dihidratos, etc. Los ejemplos no limitantes de solvatos incluyen solvatos de etanol, solvatos de acetona, etc.

Como se usa en este documento, "ésteres farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos descritos en los que el compuesto original está modificado por un éster de alcohol de un ácido carboxílico o un éster de ácido carboxílico de un alcohol. Los compuestos de la presente divulgación también se pueden preparar como ésteres, por ejemplo, ésteres farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, un grupo de función de ácido carboxílico en un compuesto se puede convertir en su éster correspondiente, por ejemplo, un metilo, etilo u otro éster. También, un grupo de alcohol en un compuesto se puede convertir en su correspondiente éster, por ejemplo, un acetato, propionato u otro éster. En la presente divulgación, los ésteres particularmente útiles son los ésteres de alcohol alquílico C₁-C₆, esto es, los ésteres de alquilo C₁-C₆ lineales, ramificados y cíclicos, el éster fenílico y el éster bencílico. Los ejemplos de estos ésteres incluyen el éster metílico, el éster etílico, el éster n-propílico, el éster isopropílico, el éster n-butilico, y así sucesivamente.

Como se usa en este documento, el término "dosis unitaria" o "forma de dosis unitaria", significa una dosis única de una composición farmacéutica que está destinada a ser administrada en su totalidad. Una dosis unitaria o una forma de dosificación unitaria es una forma conveniente para administrar una cantidad previamente medida de un fármaco activo.

Todos los porcentajes y proporciones usados en este documento, a menos que se indique lo contrario, son en peso.

A lo largo de la descripción, cuando se describe que las composiciones tienen, incluyen o comprenden componentes específicos, se contempla que las composiciones también consistan esencialmente en, o consisten en, los componentes citados. De manera similar, cuando los métodos o procedimientos se describen como que tienen, que incluyen o comprenden etapas del procedimiento específicas, los procedimientos también consisten esencialmente en, o consisten en, las etapas de procesamiento citadas. Además, se debe entender que el orden de las etapas u orden para realizar ciertas acciones es irrelevante siempre y cuando la invención permanezca operativa. Además, dos o más etapas o acciones se pueden llevar a cabo simultáneamente.

2. Composiciones de la presente invención.

Las composiciones de la presente divulgación comprenden todos o algunos de los siguientes componentes. Las composiciones se pueden definir ya sea antes o después de la mezcla de los componentes.

Los componentes apropiados se describen, por ejemplo, en 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); y Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins, 2000. A pesar de que se puede proporcionar una categoría funcional para muchos de estos componentes de portadores, dicha categoría funcional no pretende limitar la función o alcance del componente, ya que un experto en el arte reconocerá que un componente puede pertenecer a más de una categoría funcional y que el nivel de un componente específico y la presencia de otros componentes pueden afectar las propiedades funcionales de un componente.

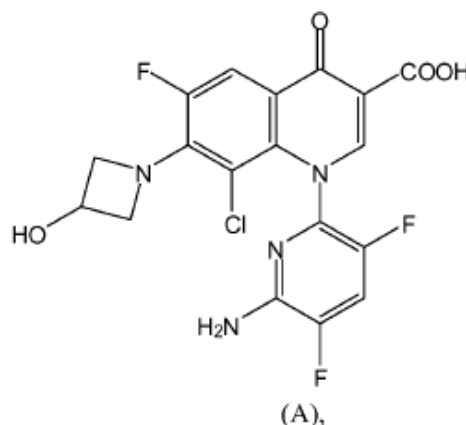
a. Derivado del ácido carboxílico de la quinolona

Las composiciones de la presente divulgación comprenden un derivado de ácido carboxílico de la quinolona (alternativamente conocido como, entre otros, un derivado de ácido piridona carboxílico o un derivado de ácido piridona carboxílico), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como un compuesto antimicrobiano, esto es, como ingrediente farmacéutico activo, o API, de las composiciones de la presente divulgación. La divulgación proporciona además métodos para sintetizar uno cualquiera de los compuestos de la presente divulgación. La divulgación también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de uno o más

de los compuestos de la presente divulgación y un portador farmacéuticamente aceptable. La presente divulgación proporciona además métodos para preparar estos compuestos, portadores, y composiciones farmacéuticas.

Los derivados del ácido carboxílico de la quinolona se describen, incluyendo sus síntesis, formulación y uso, en la Patente de los Estados Unidos No. 6,156,903, de Yazaki et al., expedida el 5 de diciembre de 2000 y sus certificados de corrección del 13 de noviembre de 2001 y del 11 de diciembre, 2001; la Patente de los Estados Unidos No. 6,133, 284, de Yazaki et al., expedida el 17 de octubre de 2000; la Patente de los Estados Unidos No. 5,998, 436, de Yazaki et al., expedida el 7 de diciembre de 1999 y sus certificados de corrección del 23 de enero de 2001, 30 de octubre de 2001 y 17 de diciembre de 2002; la Solicitud PCT No. WO 2006/110815, de Abbott Laboratories, publicada el 19 de octubre de 2006; la Solicitud PCT No. WO 2006/042034, de Abbott Laboratories, publicada el 20 de abril de 2006, la Solicitud PCT No. WO 2006/015194, de Abbott Laboratories, publicada el 9 de febrero de 2006; la Solicitud PCT No. WO 01/34595, de Wakunaga Pharmaceutical Co., Ltd., publicada el 17 de mayo de 2001; y la Solicitud PCT No. WO 97/11068, de Wakunaga Pharmaceutical Co., Ltd., publicada el 27 de marzo de 1997.

La presente divulgación se refiere a una composición para uso en el tratamiento, la prevención o la reducción del riesgo de una infección bacteriana, en la que dicho ácido carboxílico de la quinolona corresponde al compuesto (A):



o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo. Este derivado de ácido carboxílico de la quinolona anterior, compuesto (A), también es conocido por el USAN, delafloxacin, los nombres en código descritos públicamente RX-3341, ABT-492 y WQ 3034, y también, entre otros, el nombre químico ácido 1-(6-amino-3,5-difluoro-2-piridinil)-8-cloro-6-fluoro-1,4-dihidro-7-(3-hidroxi-1-azetidil)-4-oxo-3-quinolinocarboxílico o ácido 1-(6-amino-3,5-difluoro-2-piridinil)-8-cloro-6-fluoro-1,4-dihidro-7-(3-hidroxi-1-azetidil)-4-oxo-3-quinolinocarboxílico. Esta forma de ácido carboxílico del compuesto corresponde al número de registro CAS 189279-58-1. Adicionalmente, el documento WO 2006/042034, citado anteriormente, describe la sal de 1-desoxi-1-(metilamino)-D-glucitol de este compuesto, también conocida como D-glucitol, 1-desoxi-1-(metilamino)-, 1-(6-amino-3,5-difluoro-2-piridinil)-8-cloro-6-fluoro-1,4-dihidro-7-(3-hidroxi-1-azetidil)-4-oxo-3-quinolinocarboxilato, y el trihidrato de la sal de 1-desoxi-1-(metilamino)-D-glucitol de este compuesto, también conocido como D-glucitol, 1-desoxi-1-(metilamino)-, 1-(6-amino-3,5-difluoro-2-piridinil)-8-cloro-6-fluoro-1,4-dihidro-7-(3-hidroxi-1-azetidil)-4-oxo-3-quinolinocarboxilato de trihidrato. La sal de 1-desoxi-1-(metilamino)-D-glucitol y el trihidrato de la sal de 1-desoxi-1-(metilamino)-D-glucitol corresponden a los números de registro CAS 352458-37-8 y 883105-02-0, respectivamente. El 1-Desoxi-1-(metilamino)-D-glucitol corresponde al número de registro CAS 6284-40-8. El 1-Desoxi-1-(metilamino)-D-glucitol también se conoce con el nombre meglumina. D-glucitol, 1-desoxi-1-(metilamino)-, 1-(6-amino-3,5-difluoro-2-piridinil)-8-cloro-6-fluoro-1,4-dihidro-7-(3-hidroxi-1-azetidil)-4-oxo-3-quinolinocarboxilato, que es la sal de meglumina de delafloxacin, también se conoce como meglumina de delafloxacin. D-glucitol, 1-desoxi-1-(metilamino)-, 1-(6-amino-3,5-difluoro-2-piridinil)-8-cloro-6-fluoro-1,4-dihidro-7-(3-hidroxi-1-azetidil)-4-oxo-3-quinolinocarboxilato trihidrato, que es el trihidrato de la sal de la meglumina de delafloxacin, también se conoce como trihidrato de meglumina de delafloxacin. El documento WO 2006/042034 también describe una forma cristalina de la sal de 1-desoxi-1-(metilamino)-D-glucitol caracterizada cuando se mide a aproximadamente 25 °C con radiación Cu-Kα, por el patrón de difracción de rayos X descrito en el mismo y una forma cristalina del trihidrato de la sal de 1-desoxi-1-(metilamino)-D-glucitol cuando se mide a aproximadamente 25 °C con radiación Cu-Kα, por el patrón de difracción de rayos X mostrado en la figura 2 (véase, el documento WO 2006/042034). Estas sales de 1-desoxi-1-(metilamino)-D-glucitol son útiles en la presente invención. También, véase A.R. Haight et al. "Synthesis of the Quinolone ABT-492: Crystallizations for Optimal Processing", Organic Process Research & Development (2006), 10(4), 751-756.

Adicionalmente, otras sales farmacéuticamente aceptables del compuesto anterior, la delafloxacin, incluyen la sal potásica y la sal tris. Tris es una abreviatura común para tris(hidroximetil)aminometano, que es conocida por el nombre IUPAC 2-Amino-2-hidroximetil-propano-1,3-diol.

En algunos casos, el derivado de ácido carboxílico de la quinolona comprende desde aproximadamente 0.01% a aproximadamente 50% en peso de la composición. En realizaciones adicionales, el derivado de ácido carboxílico de la quinolona comprende desde aproximadamente 0.25% a aproximadamente 20% en peso de la composición. En otros casos más, el derivado de ácido carboxílico de la quinolona comprende desde aproximadamente 0.5% a aproximadamente 10% en peso de la composición. En otros casos más, el derivado de ácido carboxílico de la quinolona comprende desde aproximadamente 1% a aproximadamente 5% en peso de la composición. El porcentaje en peso del derivado de ácido carboxílico de la quinolona se determina sobre una base de peso activo del compuesto original. En otras palabras, los ajustes y cálculos apropiados bien conocidos para un experto en el arte se pueden realizar fácilmente para determinar la base del peso activo. Como ejemplo no limitativo, si el ácido carboxílico libre del original de delafloxacin, esto es, se usa el ácido 1-(6-amino-3,5- difluoro-2-piridinil)-8-cloro-6-fluoro-1,4-dihidro-7-(3-hidroxi-1-azetidín)-4-oxo-3-quinolino carboxílico, su peso tendría que ajustarse si se usara una sal tal como la sal de sodio, debido al peso molecular del compuesto aumentaría en aproximadamente 21.9, aunque la cantidad de compuesto activo administrado es la misma.

En algunos casos, el derivado de ácido carboxílico de la quinolona está presente en las composiciones farmacéuticas descritas en este documento en la cantidad desde aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 1500 mg. En algunos casos, el derivado de ácido carboxílico de la quinolona está presente en las composiciones farmacéuticas descritas en este documento en la cantidad desde aproximadamente 100 mg a aproximadamente 750 mg. En algunos casos, el derivado de ácido carboxílico de la quinolona está presente en las composiciones farmacéuticas descritas en este documento en la cantidad desde aproximadamente 250 a aproximadamente 500 mg. En algunos casos, el derivado de ácido carboxílico de la quinolona está presente en las composiciones farmacéuticas descritas en este documento en la cantidad de aproximadamente 300 mg. En algunos casos, el derivado de ácido carboxílico de la quinolona está presente en las composiciones farmacéuticas descritas en este documento en la cantidad de aproximadamente 400 mg. En algunos casos, el derivado de ácido carboxílico de la quinolona está presente en las composiciones farmacéuticas descritas en este documento en la cantidad de aproximadamente 450 mg. En algunos casos, el derivado de ácido carboxílico de la quinolona está presente en las composiciones farmacéuticas descritas en este documento en la cantidad desde aproximadamente 0.1 a aproximadamente 10 mg, desde aproximadamente 10 mg a aproximadamente 20 mg, desde aproximadamente 20 mg a aproximadamente 50 mg, desde aproximadamente 50 mg a aproximadamente 100 mg, desde aproximadamente 100 mg a aproximadamente 200 mg, desde aproximadamente 200 mg a aproximadamente 500 mg, desde aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1000 mg o desde aproximadamente 1000 mg a aproximadamente 1500 mg. En algunos casos, el derivado de ácido carboxílico de la quinolona está presente en las composiciones farmacéuticas descritas en este documento en la cantidad de aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 175 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 225 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 275 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 325 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 375 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 425 mg, aproximadamente 450 mg, aproximadamente 475 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 525 mg, aproximadamente 550 mg, aproximadamente 575 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 625 mg, aproximadamente 650 mg, aproximadamente 675 mg aproximadamente 700 mg, aproximadamente 725 mg, aproximadamente 750 mg, aproximadamente 775 mg, aproximadamente 800 mg, aproximadamente 825 mg, aproximadamente 850 mg, aproximadamente 875 mg, aproximadamente 900 mg, aproximadamente 925 mg, aproximadamente 950 mg, aproximadamente 975 mg, aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 1025 mg, aproximadamente 1050, mg, aproximadamente 1075 mg, aproximadamente 1100 mg, aproximadamente 1125 mg, aproximadamente 1150 mg, aproximadamente 1175 mg, aproximadamente 1200 mg, aproximadamente 1225 mg, aproximadamente 1250 mg, aproximadamente 1275 mg, aproximadamente 1300 mg, aproximadamente 1325 mg, aproximadamente 1350 mg, aproximadamente 1375 mg, aproximadamente 1400 mg, aproximadamente 1425 mg, aproximadamente 1450 mg, aproximadamente 1475 mg, o aproximadamente 1500 mg.

La dosis del activo farmacéutico y el modo de administración de la composición farmacéutica dependerán del paciente o sujeto deseado y del microorganismo objetivo, por ejemplo, el organismo bacteriano objetivo.

Como se describe adicionalmente a continuación, a menudo es ventajoso moler el producto farmacéutico activo a un tamaño de partícula pequeño y uniforme, generalmente en el rango de micras, esto es, micronización. La molienda se puede realizar usando técnicas estándar bien conocidas para un experto en el arte. En un caso, los intervalos de tamaño de partícula útiles para el activo farmacéutico son generalmente desde aproximadamente 0.01 micras a aproximadamente 100 micras. En otro caso, los intervalos de tamaño de partícula útiles para el activo farmacéutico son de aproximadamente 0.1 micras a aproximadamente 20 micras. En otro caso, los intervalos de tamaño de partícula útiles para el fármaco activo farmacéutico son de aproximadamente 0.5 micras a aproximadamente 5 micras.

b. Agente (s) efervescente (s)

Las composiciones de la presente divulgación comprenden un agente efervescente. Sin estar limitado por la teoría, se postula que el agente efervescente puede, en ciertos casos, ayudar a expulsar el compuesto antimicrobiano del estómago al intestino delgado y, por lo tanto, al estrato sanguíneo. Parte de la razón de esto es que en el ambiente altamente ácido del estómago, el agente efervescente, que por lo general es la sal de un material básico o la mezcla de una sal de un material básico y un material ácido o su sal, puede reaccionar con el ácido del estómago para generar burbujas de dióxido de carbono, esto es, efervescencia, que a su vez puede ayudar en la desintegración del comprimido y el movimiento o absorción del agente antimicrobiano del estómago al torrente sanguíneo. Se cree que el efecto neto reduce la cantidad de compuesto antimicrobiano libre en el tracto gastrointestinal, reduciendo de este modo la posibilidad de efectos secundarios gastrointestinales indeseables o contribuye al desarrollo de resistencia a los antibióticos.

La divulgación se refiere a una composición farmacéutica en la que dicho agente efervescente comprende bicarbonato de sodio, dihidrogenofosfato de sodio y ácido cítrico.

En algunos casos, la divulgación se refiere a una composición farmacéutica en la que dicho agente efervescente comprende bicarbonato de sodio, dihidrogenofosfato de sodio monohidrato (también conocido como fosfato de sodio monobásico monohidrato) y ácido cítrico anhidro.

En algunos casos, el agente efervescente está presente en las composiciones farmacéuticas descritas en este documento en la cantidad desde aproximadamente 0.1 a aproximadamente 1500 mg. En algunos casos, el agente efervescente está presente en las composiciones farmacéuticas descritas en este documento en la cantidad desde aproximadamente 100 mg a aproximadamente 750 mg. En algunas realizaciones, el agente efervescente está presente en las composiciones farmacéuticas descritas en este documento en la cantidad desde aproximadamente 250 mg a aproximadamente 500 mg. En algunos casos, el agente efervescente está presente en las composiciones farmacéuticas descritas en este documento en la cantidad desde aproximadamente 0.1 a aproximadamente 10 mg, desde aproximadamente 10 mg a aproximadamente 20 mg, desde aproximadamente 20 mg a aproximadamente 50 mg, desde aproximadamente 50 mg a aproximadamente 100 mg, desde aproximadamente 100 mg a aproximadamente 200 mg, desde aproximadamente 200 mg a aproximadamente 500 mg, desde aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1000 mg o desde aproximadamente 1000 mg a aproximadamente 1500 mg. En algunos casos, el agente efervescente está presente en las composiciones farmacéuticas descritas en este documento en la cantidad de aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, 25 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 175 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 225 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 275 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 325, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 375 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 425 mg, aproximadamente 450 mg, aproximadamente 475 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 525 mg, aproximadamente 550 mg, aproximadamente 575 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 625 mg, aproximadamente 650 mg, aproximadamente 675 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 725 mg, aproximadamente 750 mg, aproximadamente 775 mg, aproximadamente 800 mg, aproximadamente 825 mg, aproximadamente 850 mg, aproximadamente 875 mg, aproximadamente 900 mg, aproximadamente 925 mg, aproximadamente 950 mg, aproximadamente 975 mg, aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 1025 mg, aproximadamente 1050 mg, aproximadamente 1075 mg, aproximadamente 1100 mg, aproximadamente 1125 mg, aproximadamente 1150 mg, aproximadamente 1175 mg, aproximadamente 1200 mg, aproximadamente 1225 mg, aproximadamente 1250 mg, aproximadamente 1275 mg, aproximadamente 1300 mg, aproximadamente 1325 mg, aproximadamente 1350 mg, aproximadamente 1375 mg, aproximadamente 1400 mg, aproximadamente 1425 mg, aproximadamente 1450 mg, aproximadamente 1475 mg, y aproximadamente 1500 mg.

c. Agua

En un caso, las composiciones de la presente invención comprenden desde aproximadamente 0.1 % a aproximadamente 99.9% de agua, en otros casos desde aproximadamente 1% a aproximadamente 99% de agua, en otras realizaciones adicionales desde aproximadamente 5% a aproximadamente 95% de agua, y en otras realizaciones adicionales desde aproximadamente 10% a aproximadamente 90% de agua. Al definir una composición, la cantidad de agua se puede designar como "c.s." o "C.S.", que significa lo suficiente como para proporcionar una composición o volumen final del 100%.

d. Azúcares y alcoholes de azúcar.

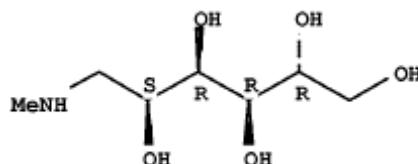
Las composiciones de la presente divulgación, cuando se convierten adicionalmente en un liófilo, pueden comprender además un azúcar, un alcohol de azúcar, o mezclas de los mismos. Sin estar limitados por la teoría, se cree que estos azúcares y alcoholes de azúcar ayudan en la formación del liófilo durante el proceso de liofilización. Por lo general, el liófilo se prepara secando la composición en condiciones apropiadas, tales como, por ejemplo, por liofilización. Los ejemplos no limitantes de azúcares incluyen manosa, sacarosa, dextrosa y mezclas de las mismas. Los ejemplos no limitantes de alcoholes de azúcar útiles en este documento incluyen sorbitol, manitol, xilitol y mezclas de los mismos.

En un caso, las composiciones comprenden desde aproximadamente 0.1% a aproximadamente 50% de un azúcar o alcohol de azúcar.

e. Compuesto de polihidroxiamina

En un caso, las composiciones de la presente divulgación comprenden un compuesto de polihidroxiamina. El compuesto de polihidroxiamina está separado y no abarca el compuesto de polihidroxi de las composiciones de la presente invención. El compuesto de polihidroxiamina es generalmente un compuesto lineal, ramificado o cíclico C₃-C₈ que tiene 2 o más sustituyentes hidroxilo, y al menos un sustituyente amina (sustituido o no sustituido).

En casos adicionales, el compuesto de polihidroxiamina es meglumina. La meglumina corresponde al número de registro CAS 6284-40-8 y también se conoce como meglumina, USP; 1-Desoxi-1-(metilamino)-D-glucitol; N-Metil-D-glucamina; Glucitol, 1-desoxi-1-(metilamino)-, D- (8Cl); Sorbitol, 1-desoxi-1-metilamino- (6Cl); 1-Desoxi-1-(metilamino)-D-glucitol; 1-Desoxi-1-metilaminosorbitol; D-(-)-N-Metilglucamina; Meglumina; Metilglucamina; Metilglucamina; N-Metil- D-(-)-glucamina; N-Metil-D-glucamina; N-Metilglucamina; N-Metilsorbitilamina; NSC 52907; NSC 7391. También tiene el nombre de índice de CA D-Glucitol, 1-desoxi-1-(metilamino)-(9Cl). Una fórmula química para la meglumina es la siguiente:



En un caso, el compuesto de polihidroxiamina comprende desde aproximadamente 0.1% a aproximadamente 50% en peso de la composición. En casos adicionales, el compuesto de polihidroxiamina comprende desde aproximadamente 0.25% a aproximadamente 20% en peso de la composición. En otros casos más, el compuesto de polihidroxiamina comprende desde aproximadamente 0.5% a aproximadamente 10% en peso de la composición. En otros casos más, el compuesto de polihidroxiamina comprende desde aproximadamente 1% a aproximadamente 5% en peso de la composición.

f. Agentes quelantes

Las composiciones de la presente divulgación pueden comprender además un agente quelante. Se debe entender que este agente quelante se define en este documento como se separa y no incluye el agente efervescente ya descrito, que también puede tener propiedades quelantes. El agente quelante también se define en este documento como excluyente de la ciclodextrina, el compuesto de polihidroxiamina, o cualquiera de los otros componentes descritos en este documento, aunque la ciclodextrina, el compuesto de polihidroxilamina u otros componentes descritos en este documento también pueden tener propiedades quelantes. Un ejemplo de un agente quelante útil en este documento es el EDTA, también conocido como ácido etilendiaminotetraacético, o una sal del mismo. Las sales útiles incluyen, por ejemplo, una sal de sodio, una sal potásica, una sal de calcio, una sal de magnesio y mezclas de estas sales. Un ejemplo de una mezcla de sales o una sal mixta es la sal monocalcica monosódica de EDTA. Se encuentra que la sal disódica de EDTA, también conocida como EDTA disódica, es útil en este documento. Por conveniencia, el EDTA disódico se puede preparar primero por separado como una solución acuosa para usar en la formulación de las composiciones de la presente divulgación.

En un caso, el EDTA disódico comprende desde aproximadamente 0.0010% a aproximadamente 0.10% en peso de la composición. En realizaciones adicionales, el EDTA disódico comprende desde aproximadamente 0.0050% a aproximadamente 0.050% en peso de la composición. En otros casos más, el EDTA disódico comprende desde aproximadamente 0.010% a aproximadamente 0.020% en peso de la composición. En otros ejemplos el EDTA disódico comprende aproximadamente 0.010% de la composición, o aproximadamente 0.011% de la composición, o aproximadamente 0.012% de la composición, o aproximadamente 0.013% de la composición, o aproximadamente 0.014% de la composición, o aproximadamente 0.015% de la composición, o aproximadamente 0.016% de la composición, o aproximadamente 0.017% de la composición, o aproximadamente 0.018% de la composición, o aproximadamente 0.019% de la composición, o aproximadamente 0.020% de la composición. Estos porcentajes en peso del EDTA disódico descrito en este documento se basan en el ácido etilendiaminotetraacético.

g. Modificadores de pH y pH de las composiciones.

Las composiciones de la presente divulgación pueden comprender además diversos materiales para modificar o ajustar el pH de la composición. Tales materiales incluyen ácidos, bases, sistemas reguladores, etc. Los ejemplos no limitantes de tales modificadores de pH incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico e hidróxido de sodio. Ejemplos de otros materiales útiles incluyen trietanolamina, carbonato de sodio y lisina. Adicionalmente, el compuesto de

polihidroxiamina, tal como se describe anteriormente, se puede usar como un modificador de pH. Más específicamente, el compuesto de polihidroxiamina, meglumina, se puede usar como un modificador de pH. En algunas realizaciones, el modificador de pH está presente en la composición en una cantidad de 1-5 mg, 5-50 mg, 50-100 mg, 100-200 mg, o 200-500 mg.

Las composiciones de la presente divulgación deben tener un pH de modo que la composición sea apropiada para la administración a un paciente o sujeto. Las composiciones tienen un pH desde aproximadamente pH 7 a aproximadamente pH 11. En casos adicionales, las composiciones tienen un pH desde aproximadamente pH 8 a aproximadamente pH 10. En casos adicionales, las composiciones tienen un pH desde aproximadamente pH 8.5 a aproximadamente pH 9.5. En casos adicionales, las composiciones tienen un pH desde aproximadamente pH 8.8 a aproximadamente pH 9.2. En casos adicionales, las composiciones tienen un pH de aproximadamente 9.0.

h. Componentes adicionales

Las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación comprenden una cantidad eficaz de un derivado de ácido carboxílico de la quinolona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y un agente efervescente, o uno o más agentes adicionales disueltos o dispersos en un portador farmacéuticamente aceptable. Las frases "farmacéutica o farmacológicamente aceptables" se refieren a entidades moleculares y composiciones que no producen una reacción adversa, alérgica u otra adversa cuando se administran a un animal, tal como, por ejemplo, un ser humano, según corresponda. La preparación de una composición farmacéutica que contiene una cantidad eficaz de un derivado de ácido carboxílico de la quinolona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un agente efervescente será conocida para los expertos en el arte a la luz de la presente divulgación, como se ilustra en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed. Mack Printing Company, 1990. Además, para la administración de animales (por ejemplo, humanos), se entenderá que las preparaciones deben cumplir con los estándares de esterilidad, pirogenicidad, seguridad general y pureza requeridos por the Food and Drug Administration's Office of Biological Standards.

Las composiciones de la presente divulgación pueden comprender además uno o más componentes adicionales seleccionados de una amplia variedad de excipientes conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. De acuerdo con las propiedades deseadas del comprimido o cápsula, se puede seleccionar cualquier número de ingredientes, solos o en combinación, basándose en sus usos conocidos en la preparación de las composiciones de la presente invención.

Como se usa en este documento, "portador farmacéuticamente aceptable" incluye todos y cada uno de los solventes, medios de dispersión, recubrimientos, surfactantes, antioxidantes, conservantes (por ejemplo, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos), agentes isotónicos, agentes retardantes de la absorción, sales, conservantes, fármacos, estabilizantes de fármacos, geles, aglutinantes, excipientes, agentes de desintegración, lubricantes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, colorantes, tales como materiales y combinaciones de los mismos, como sería conocido para un experto en el arte (véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289 1329). Excepto en la medida en que cualquier portador convencional sea incompatible con el ingrediente activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas. Tales ingredientes incluyen, pero no se limitan a solventes (por ejemplo, etanol), medios de dispersión, recubrimientos (por ejemplo, polímeros entéricos), agentes isotónicos, agentes retardantes de la absorción, sales, fármacos, estabilizantes de fármacos, geles, plastificantes, aglutinantes, excipientes, agentes de desintegración, lubricantes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, tintes, colorantes; ceras, gelatina; conservantes (por ejemplo, agentes antibacterianos y agentes antifúngicos tales como metilparabeno, benzoato de sodio y benzoato de potasio); antioxidantes (por ejemplo, hidroxianisol butilado ("BHA"), hidroxitolueno butilado ("BHT") y vitamina E y ésteres de vitamina E tal como el acetato de tocoferol); surfactantes; absorbentes de UV, tales como materiales y combinaciones de los mismos. Los éteres de celulosa de ejemplo incluyen hidroxialquilcelulosas y carboxialquilcelulosas. Los éteres de celulosa de ejemplo incluyen hidroxietilcelulosas, hidroxipropilcelulosas, hidroxipropilmetil-celulosas, carboxi metilcelulosas y mezclas de los mismos.

Cualquiera de los excipientes puede estar presente en la formulación en una cantidad de aproximadamente 0 mg a aproximadamente 1500 mg. En algunos casos, un excipiente está presente en la formulación en una cantidad de aproximadamente 0 mg a aproximadamente 5 mg, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 10 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 20 mg, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 800 mg a aproximadamente 1000 mg o de aproximadamente 1000 mg a aproximadamente 1500 mg.

En algunos casos, la celulosa microcristalina está presente en la formulación en una cantidad de aproximadamente 0 mg a aproximadamente 200 mg o de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 500 mg.

En algunos casos, el agua está presente en la formulación en una cantidad de aproximadamente 0 mg a aproximadamente 500 mg.

En algunos casos, un aglutinante está presente en la formulación en una cantidad de aproximadamente 0 mg a aproximadamente 100 mg o de aproximadamente 0 a aproximadamente 200 mg.

- 5 En algunos casos, un desintegrante está presente en la formulación en una cantidad de aproximadamente 0 mg a aproximadamente 100 mg o de aproximadamente 0 mg a aproximadamente 200 mg.

En algunos casos, un recubrimiento de película está presente en un comprimido en una cantidad de aproximadamente 0 mg a aproximadamente 20 mg o de aproximadamente 0 mg a aproximadamente 200 mg.

- 10 En algunos casos, un lubricante está presente en la formulación en una cantidad de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 20 mg. En casos adicionales, un lubricante está presente en la formulación en una cantidad de aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 10 mg.

- 15 En algunos casos, un recubrimiento entérico está presente en un comprimido en una cantidad de aproximadamente 0 mg a aproximadamente 20 mg o de aproximadamente 0 mg a aproximadamente 200 mg.

En algunos casos, un plastificante está presente en un comprimido en una cantidad de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 30 mg.

- 20 En un caso, las composiciones de la presente divulgación comprenden un portador. El portador puede ser una solución de dextrosa o solución salina, en una concentración farmacéuticamente aceptable. La composición que comprende un portador se puede administrar a un paciente a través de una bolsa i.v.

25 3. Procesamiento

Las composiciones de la presente divulgación se realizan usando equipos convencionales y técnicas de mezcla, tales como granulación en seco o granulación en húmedo. Ejemplos de las técnicas usadas para hacer las composiciones descritas en este documento se proporcionan en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th edition, 1985, Editor: Alfonso R. Gennaro, Mack Publishing Company, Easton, PA 18042.

- 30

4. Tolerabilidad gastrointestinal

Las composiciones de la presente divulgación han mejorado la tolerabilidad gastrointestinal. También, las composiciones de la presente divulgación reducen el potencial de efectos secundarios gastrointestinales. Los efectos secundarios gastrointestinales no limitantes incluyen diarrea, flatulencia, náuseas, vómitos, dolor abdominal, dispepsia, eructos, distensión abdominal, gastritis y malestar abdominal general. La tolerabilidad gastrointestinal de las composiciones de la presente divulgación se puede evaluar usando varios modelos como se describe en los ejemplos a continuación.

- 40 5. Dosis y métodos para tratar, prevenir o reducir el riesgo de infecciones

En algunos casos, las composiciones descritas en este documento son útiles para tratar infecciones microbianas (por ejemplo, infecciones bacterianas).

- 45 Las composiciones de la presente divulgación son útiles para tratar, prevenir o reducir el riesgo de una infección microbiana, por ejemplo, una infección de la piel, una infección de la piel y de la estructura de la piel tal como una infección complicada de la piel y la estructura de la piel (cSSSI), una infección no complicada de la piel y la estructura de la piel (uSSSI) y una infección bacteriana aguda de la piel y la estructura de la piel (ABSSSI),
 50 neumonía y otras infecciones del tracto respiratorio, tal como una infección del tracto respiratorio en la comunidad, una neumonía nosocomial (adquirida en el hospital), una neumonía adquirida en la comunidad, una neumonía comunitaria adquirida en el hospital y una neumonía postviral, una infección abdominal, una infección del tracto urinario, una bacteremia, una septicemia, una endocarditis, una infección de derivación atrio-ventricular, una infección de acceso vascular, una meningitis, una infección debida a procedimientos médicos invasivos o
 55 quirúrgicos, una infección peritoneal, una infección ósea, una infección articular, una infección por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA), una infección por *Enterococci* resistente a la vancomicina, infección por microorganismos resistentes a linezolid, tuberculosis, una infección grampositiva resistente a quinolonas, infección resistente a la meticilina resistente a la ciprofloxacina (MRSA), bronquitis, gonorrea no complicada y una infección gramnegativa resistente a multifármacos (MDR).

- 60 La dosis del compuesto activo y el modo de administración, por ejemplo, inyección, goteo intravenoso, etc. dependerán del paciente o sujeto deseado y del microorganismo objetivo, por ejemplo, el organismo bacteriano diana. Las estrategias de dosificación se describen en L.S. Goodman, et al., The Pharmacological Basis of Therapeutics, 201-26 (5th ed. 1975).

65

Las composiciones se pueden formular en una forma de dosificación unitaria para facilitar la administración y la uniformidad de la dosificación. La forma de dosificación unitaria se refiere a unidades físicamente discretas apropiadas como dosificaciones unitarias para el sujeto que se va a tratar; cada unidad contiene una cantidad predeterminada de compuesto activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el portador farmacéutico requerido. La especificación para las formas de dosificación unitaria de la divulgación está dictada por y depende directamente de las características únicas del compuesto activo y el efecto terapéutico que se logrará, y las limitaciones inherentes a la técnica de composición de dicho compuesto activo para el tratamiento de individuos.

Las composiciones de la presente divulgación se realizan en forma de una mezcla seca, una solución acuosa, una suspensión acuosa, una solución no acuosa, una suspensión no acuosa o una emulsión. Las composiciones farmacéuticas se fabrican en formas de dosificación unitaria, que además pueden estar en forma de un comprimido o cápsula. El comprimido puede ser un comprimido de dos capas que comprende más de una capa. En un caso, el comprimido de dos capas comprende una primera y una segunda capa. En algunos casos, la primera capa comprende el derivado de ácido carboxílico de la quinolona o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo y la segunda capa comprende el compuesto de aluminio. En algunos casos, la segunda capa en el comprimido de dos capas es una capa de liberación retardada o sostenida o controlada, en la que la segunda capa se libera en el tracto gastrointestinal aguas abajo del estómago. Alternativamente, el derivado de ácido carboxílico de la quinolona o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo y el compuesto de aluminio se administran como formas de dosificación unitarias separadas. En algunos casos, cuando el derivado de ácido carboxílico de la quinolona o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo y el compuesto de aluminio se administran como formas de dosificación unitarias separadas, primero se administra el derivado de ácido carboxílico de la quinolona o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo y el compuesto de aluminio se administra segundo y dentro de las dos horas del derivado de ácido carboxílico de la quinolona. En otros casos más, el derivado de ácido carboxílico de la quinolona o una sal o éster farmacéuticamente aceptable y el compuesto de aluminio se administran simultáneamente como formas de dosificación unitaria separadas.

Junto con los métodos de la presente divulgación, se puede considerar la farmacogenómica (esto es, el estudio de la relación entre el genotipo de un individuo y la respuesta de ese individuo a un compuesto o fármaco extraño). Las diferencias en el metabolismo de las terapias pueden conducir a una toxicidad grave o un fracaso terapéutico alterando la relación entre la dosis y la concentración en sangre del fármaco farmacológicamente activo. De este modo, un médico o clínico puede considerar aplicar el conocimiento obtenido en estudios farmacogenómicos relevantes para determinar si administrar un fármaco, así como adaptar la dosis y/o el régimen terapéutico del tratamiento con el fármaco.

En general, una cantidad eficaz de dosificación de compuesto activo estará en el intervalo desde aproximadamente 0.1 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal/día. En un caso, la cantidad será desde aproximadamente 1.0 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal/día. La cantidad administrada también dependerá probablemente de variables tales como el estado general de salud del paciente, la eficacia biológica relativa del compuesto administrado, la formulación del fármaco, la presencia y los tipos de excipientes en la formulación, la vía de administración y la infección a tratar, prevenir o reducir el riesgo de. También, se debe entender que la dosis inicial administrada se puede aumentar más allá del nivel superior para alcanzar rápidamente el nivel de sangre o nivel de tejido deseado, o la dosis inicial puede ser más pequeña que la óptima.

En algunos casos, las composiciones descritas en este documento comprenden una dosis de compuesto activo desde aproximadamente 0.1 a aproximadamente 1500 mg por dosis. En algunas realizaciones, las composiciones descritas en este documento comprenden una dosis de compuesto activo de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 750 mg por dosis. En algunos casos, las composiciones descritas en este documento comprenden una dosis de compuesto activo de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 500 mg por dosis. En algunos casos, las composiciones descritas en este documento comprenden una dosis de compuesto activo de aproximadamente 300 mg por dosis. En algunos casos, las composiciones descritas en este documento comprenden una dosis de compuesto activo de aproximadamente 400 mg por dosis. En algunos casos, las composiciones descritas en este documento comprenden una dosis de compuesto activo de aproximadamente 450 mg por dosis. En algunos casos, las composiciones descritas en este documento comprenden una dosis de compuesto activo de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 10 mg por dosis, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 20 mg por dosis, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 50 mg por dosis, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 100 mg por dosis, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 200 mg por dosis, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 500 mg por dosis, de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1000 mg por dosis o de aproximadamente 1000 mg a aproximadamente 1500 mg por dosis. Ejemplos no limitantes de dosis, que puede formularse como una dosis unitaria para una administración conveniente a un paciente incluye: aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 175 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 225 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 275 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 325 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 375 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 425 mg, aproximadamente 450 mg, aproximadamente 475 mg,

aproximadamente 500 mg, aproximadamente 525 mg, aproximadamente 550 mg, aproximadamente 575 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 625 mg, aproximadamente 650 mg, aproximadamente 675 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 725 mg, aproximadamente 750 mg, aproximadamente 775 mg, aproximadamente 800 mg, aproximadamente 825 mg, aproximadamente 850 mg, aproximadamente 875 mg, aproximadamente 900 mg, aproximadamente 925 mg, aproximadamente 950 mg, aproximadamente 975 mg, aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 1025 mg, aproximadamente 1050 mg, aproximadamente 1075 mg, aproximadamente 1100 mg, aproximadamente 1125 mg, aproximadamente 1150 mg, aproximadamente 1175 mg, aproximadamente 1200 mg, aproximadamente 1225 mg, aproximadamente 1250 mg, aproximadamente 1275 mg, aproximadamente 1300 mg, aproximadamente 1325 mg, aproximadamente 1350 mg, aproximadamente 1375 mg, aproximadamente 1400 mg, aproximadamente 1425 mg, aproximadamente 1450 mg, aproximadamente 1475 mg, y aproximadamente 1500 mg. Las dosis anteriores son útiles para administrar los compuestos de la presente invención según los métodos de la presente invención. Las dosis anteriores son particularmente útiles para administrar los derivados de ácido carboxílico de la quinolona de la presente divulgación, particularmente el compuesto conocido por el nombre delafloxacina y las sales, ésteres y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Como entiende un experto en el arte, en general, cuando se describen dosis para un producto farmacéutico activo, la dosis se administra en función de la unidad estructural original o activa. Por lo tanto, si se usa una sal, hidrato u otra forma de la unidad estructural original o activa, se realiza un ajuste correspondiente en el peso del compuesto, aunque la dosis aún se menciona en función de la unidad estructural original o activa administrada. Como ejemplo no limitativo, si la unidad estructural original o activa de interés es un ácido monocarboxílico que tiene un peso molecular de 250, y si se desea que la sal monosódica del ácido se administre para ser administrada en la misma dosis, entonces se realizará un ajuste se hace reconociendo que la sal monosódica tendría un peso molecular de aproximadamente 272 (esto es, menos 1H o 1.008 unidades de masa atómica y más 1 Na o 22.99 unidades de masa atómica). Por lo tanto, una dosis de 250 mg del compuesto original o activo correspondería a aproximadamente 272 mg de la sal monosódica, que también administraría 250 mg del compuesto original o activo. Dicho de otra manera, aproximadamente 272 mg de la sal monosódica serían equivalentes a una dosis de 250 mg del compuesto original o activo.

En un caso, las composiciones de la divulgación son útiles en la fabricación de un medicamento para tratar, prevenir o reducir el riesgo de infección en un paciente que lo necesite. En otro caso, la delafloxacina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, es útil en la fabricación de un medicamento para tratar, prevenir o reducir el riesgo de infección en un paciente que lo necesite. Tales infecciones se pueden deber a, por ejemplo, una infección de la piel, una infección de la piel y de la estructura de la piel, tal como una infección complicada de la piel y de la estructura de la piel (cSSSI), una infección no complicada de la piel y la estructura de la piel (uSSSI) y una infección bacteriana aguda de la piel y de la estructura de la piel (ABSSI), neumonía y otras infecciones del tracto respiratorio, tal como una infección del tracto respiratorio en la comunidad, una neumonía nosocomial (adquirida en el hospital), una neumonía adquirida en la comunidad, una neumonía comunitaria adquirida en el hospital y una neumonía postviral, una infección abdominal, una infección del tracto urinario, bacteremia, septicemia, endocarditis, una infección de derivación atrio-ventricular, una infección de acceso vascular, meningitis, una infección debida a procedimientos médicos quirúrgicos o invasivos, una infección peritoneal, una infección ósea, una infección articular, una infección por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. (MRSA), una infección por *Enterococci* resistente a la vancomicina, una infección por organismos resistentes a linezolid, tuberculosis, una infección por grampositivos resistentes a la quinolona, una infección resistente a la meticilina resistente a la ciprofloxacina (MRSA), bronquitis, gonorrea no complicada y una infección por gramnegativos resistentes a múltiples fármacos (MDR).

En algunos casos (no según la invención), la composición farmacéutica comprende: desde aproximadamente 0.01% a aproximadamente 80 % en peso de un derivado de ácido carboxílico de la quinolona, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en comparación con el peso total de la composición sobre una base ácida; y desde aproximadamente 0.1% a aproximadamente 50% en peso de un agente efervescente, en comparación con el peso total de la composición.

En algunos casos (no según la invención), la composición farmacéutica comprende: desde aproximadamente 1% a aproximadamente 60 % en peso de un derivado de ácido carboxílico de la quinolona, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en comparación con el peso total de la composición sobre una base ácida; y desde aproximadamente 0.1% a aproximadamente 50% en peso de un agente efervescente, en comparación con el peso total de la composición.

En algunos casos (no según la invención), la composición farmacéutica comprende: desde aproximadamente 10% a aproximadamente 50 % en peso de un derivado de ácido carboxílico de la quinolona, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en comparación con el peso total de la composición sobre una base ácida; y desde aproximadamente 0.1% a aproximadamente 50% en peso de un agente efervescente, en comparación con el peso total de la composición.

En algunos casos (no según la invención), la composición farmacéutica comprende: desde aproximadamente 0.01% a aproximadamente 80% en peso de un derivado de ácido carboxílico de la quinolona, o una sal farmacéuticamente

aceptable de la misma, en comparación con el peso total de la composición sobre una base ácida; desde aproximadamente 0.1% a aproximadamente 50% en peso de meglumina, en comparación con el peso total de la composición; y desde aproximadamente 0.1% a aproximadamente 50% en peso de un agente efervescente, en comparación con el peso total de la composición.

En algunos casos (no según la invención), la composición farmacéutica comprende: desde aproximadamente 0.01% a aproximadamente 80% en peso de un derivado de ácido carboxílico de la quinolona, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en comparación con el peso total de la composición sobre una base ácida; desde aproximadamente 1% a aproximadamente 40% en peso de meglumina, en comparación con el peso total de la composición; y desde aproximadamente 0.1% a aproximadamente 50% en peso de un agente efervescente, en comparación con el peso total de la composición.

En algunos casos (no según la invención), la composición farmacéutica comprende: desde aproximadamente 0.01% a aproximadamente 80% en peso de un derivado de ácido carboxílico de la quinolona, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en comparación con el peso total de la composición sobre una base ácida; desde aproximadamente 10% a aproximadamente 30% en peso de meglumina, en comparación con el peso total de la composición; y desde aproximadamente 0.1% a aproximadamente 50% en peso de un agente efervescente, en comparación con el peso total de la composición.

Usando delafloxacina como ejemplo, en algunas realizaciones, un ejemplo de una composición útil en los métodos de la presente divulgación contiene aproximadamente 300 mg de delafloxacina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En casos adicionales, un ejemplo de una composición útil en los métodos de la presente divulgación contiene aproximadamente 400 mg de delafloxacina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En casos adicionales, un ejemplo de una composición útil en los métodos de la presente divulgación contiene aproximadamente 450 mg de delafloxacina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

6. Ejemplos

Los siguientes ejemplos describen y demuestran realizaciones dentro del alcance de la presente invención. Los ejemplos se ofrecen únicamente con fines ilustrativos y no deben interpretarse como limitaciones de la presente invención.

Los ingredientes se identifican por nombre químico, USP o CTFA.

Las siguientes formulaciones se preparan usando técnicas de mezcla y equipos familiares para un experto en el arte.

Las formulaciones descritas son útiles para la administración oral a un paciente para tratar, prevenir o reducir el riesgo de una infección microbiana, por ejemplo, una infección de la piel, una infección de la piel y de la estructura de la piel tal como una infección complicada de la piel y la estructura de la piel (cSSSI), una infección no complicada de la piel y la estructura de la piel (uSSSI) y una infección bacteriana aguda de la piel y la estructura de la piel (ABSSSI), neumonía y otras infecciones del tracto respiratorio tal como una infección del tracto respiratorio en la comunidad, una neumonía nosocomial (adquirida en el hospital), una neumonía adquirida en la comunidad, una neumonía en la comunidad adquirida en el hospital y una neumonía postviral, una infección abdominal, una infección del tracto urinario, bacteremia, septicemia, endocarditis, una infección de derivación atrio-ventricular, una infección de acceso vascular, meningitis, infección por procedimientos médicos quirúrgicos o invasivos, una infección peritoneal, una infección ósea, una infección articular, una infección por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA), una infección por *Enterococci* resistente a la vancomicina, una infección por organismos resistentes a linezolid, tuberculosis, una infección por grampositivos resistentes a la quinolona, una infección resistente a la meticilina resistente a la ciprofloxacina (MRSA), bronquitis, gonorrea sin complicaciones y una infección por gramnegativos resistentes a múltiples fármacos (MDR). Más específicamente, las formulaciones descritas son útiles para reducir el riesgo de o prevenir una infección debida a un procedimiento médico quirúrgico o invasivo que se realizará en el paciente, y en tal caso, la formulación se puede administrar justo antes o hasta aproximadamente 1 hora antes del procedimiento médico quirúrgico o invasivo.

Ejemplo 1

La siguiente es una formulación de muestra que comprende la combinación de delafloxacina y un agente efervescente. El comprimido de dos capas de este ejemplo se realizó usando una formulación estándar y técnicas de preparación de comprimidos. La tabla 1 proporciona una composición cuantitativa de 400 mg de comprimido de bicapa de delafloxacina.

TABLA 1

Ingrediente	mg/comprimido	% p/p
Capa de fármaco, Intra-granular (Granulación húmeda)		
Delafloxacin (Sal de meglumina) ⁽¹⁾	577.2	41.23
Celulosa, Microcristalina, Avicel PH 101 ⁽²⁾	287.8	20.56
Povidona	30.	2.1
Crospovidona, NF, Kollidon CL	50.	3.6
Agua, USP (3)	170.	N/A
Agua, USP (4)	c.s. (Hasta 100.)	N/A
Capa de fármaco, Extra-granular		
Crospovidona, NF, Kollidon CL	50.	3.6
Estearato de magnesio, NF	5.0	0.36
Capa de fármaco Total	1000	71.5
Capa reguladora, Intra-granular (Granulación seca)		
Bicarbonato de sodio, polvo, USP	140.	10.0
Fosfato de sodio monobásico, monohidrato, USP	5.5	0.39
Ácido cítrico, Anhidro, polvo, USP	5.5	0.39
Celulosa, Microcristalina, Avicel PH 101	247	17.6
Estearato de magnesio, NF	0.8	0.06
Capa reguladora, Extra-granular		
Estearato de magnesio, NF	1.2	0.086
Capa reguladora Total	400	28.5
Total para comprimido bicapa	1400	100
(1) Equivalente a 400 mg de ácido libre (basado en una conversión de sal del 69.3%). Los valores reales pueden variar ligeramente dependiendo de la pureza y el contenido de solvente residual del certificado de análisis (CoA).		
(2) La cantidad exacta se ajustará según la pureza del API.		
(3) Para la preparación de la solución aglutinante (solución PVP) y granulación. Eliminado durante el proceso de secado.		
(4) Máximo de agua adicional para granulación, eliminada durante el proceso de secado.		

La tabla 2 proporciona una composición cuantitativa simplificada de 400 mg de comprimido de bicapa de delafloxacin, que muestra las cantidades totales de cada ingrediente (esto es, donde los componentes no están separados por granulación o capa).

TABLA 2

Ingrediente	mg/comprimido	% p/p
Delafloxacin (Sal de meglumina) ⁽¹⁾	577.2	41.23
Celulosa, Microcristalina, Avicel PH 101 ⁽²⁾	535	38.2
Povidona	30.	2.1
Crospovidona, NF, Kollidon CL	100.	7.14
Bicarbonato de sodio, polvo, USP	140.	10.0
Fosfato de sodio monobásico, monohidrato, USP	5.5	0.39

Ácido cítrico, Anhidro, polvo, USP	5.5	0.39
Estearato de magnesio, NF	7.0	0.50
Total	1400	100
(1) Equivalente a 400 mg de ácido libre (basado en una conversión de sal del 69.3%). Los valores reales pueden variar ligeramente dependiendo de la pureza y el contenido de solvente residual del certificado de análisis (CoA).		
(2) La cantidad exacta se ajustará según la pureza del API.		

La composición anterior es útil para la administración oral a un paciente para tratar, prevenir o reducir el riesgo de una infección microbiana.

5 Ejemplo 2

La siguiente es una formulación de muestra que comprende la combinación de delafloxacin y un agente efervescente. El comprimido de una sola capa de este ejemplo se realizó usando una formulación estándar y técnicas de formación de comprimidos. La tabla 3 proporciona una composición cuantitativa de 400 mg de comprimido de una sola capa de delafloxacin.

TABLA 3

Ingrediente	mg/comprimido	% p/p
Granulación del fármaco		
Delafloxacin (Sal de meglumina)(1)	577.2	46.18
Celulosa, Microcristalina, PH 101(2)	262.8	21.02
Povidona	30.0	2.40
Crospovidona, NF	75.0	6.00
Agua, USP (3)	170.	N/A
Agua, USP (4)	c.s. (Hasta 100.)	N/A
Granulo de fármaco total	945	75.6
Mezcla reguladora		
Bicarbonato de sodio	140.	11.2
Fosfato de sodio monobásico, monohidrato	5.5	0.44
Ácido cítrico, Anhidro	5.5	0.44
Crospovidona, NF	25.0	2.00
Celulosa, Microcristalina, PH 101	124	9.92
Mezcla reguladora total	300	24
Estearato de magnesio	5.0	0.40
Peso final del comprimido	1250	100
(1) Equivalente a 400 mg de ácido libre (basado en una conversión de sal del 69.3%). Los valores reales pueden variar ligeramente dependiendo de la pureza y el contenido de solvente residual del certificado de análisis (CoA).		
(2) La cantidad exacta se ajustará según la pureza del API.		
(3) Para la preparación y granulación de la solución aglutinante (solución PVP). Eliminado durante el proceso de secado.		
(4) Máximo de agua adicional para granulación, eliminado durante el proceso de secado.		

La tabla 4 proporciona una composición cuantitativa simplificada de 400 mg de comprimido de capa única de delafloxacin, que muestra las cantidades totales de cada ingrediente (esto es, donde los componentes no están separados por granulación).

5

TABLA 4

Ingrediente	mg/comprimido	% p/p
Delafloxacin (Sal de meglumina) ⁽¹⁾	577.2	46.18
Celulosa, Microcristalina, PH101 ⁽²⁾	387	31.0
Povidona	30.0	2.40
Crospovidona, NF	100.	8.00
Bicarbonato de sodio	140.	11.2
Fosfato de sodio monobásico, monohidrato	5.5	0.44
Ácido cítrico, Anhidro	5.5	0.44
Estearato de magnesio	5.0	0.40
Total	1250	100

(1) La cantidad de delafloxacin se basa en una potencia teórica del 100% como ácido libre (basado en una conversión de sal del 69.3%). La cantidad exacta puede variar ligeramente según la pureza y el contenido de solvente residual del certificado de análisis (CoA).

(2) La cantidad exacta se ajustará según la pureza del API.

La composición anterior es útil para la administración oral a un paciente para tratar, prevenir o reducir el riesgo de una infección microbiana.

10 Ejemplo 3

15 La siguiente es una formulación de muestra que comprende la combinación de delafloxacin y un agente efervescente. El comprimido de una sola capa de este ejemplo se realizó usando una formulación estándar y técnicas de formación de comprimidos. El comprimido de una sola capa de 450 mg mejora la disolución del comprimido y reduce el peso total del comprimido en comparación con un comprimido de 400 mg de dos capas. La tabla 5 proporciona una composición cuantitativa del comprimido de una sola capa de delafloxacin de 450 mg.

TABLA 5

Ingrediente	mg/comprimido (450 mg)	% p/p
Granulación del fármaco		
Delafloxacin (Sal de meglumina) ⁽¹⁾	649.4	47.40
Microcristalina Celulosa, PH 101 ⁽²⁾	295.8	21.59
Povidona	33.8	2.47
Crospovidona	84.0	6.13
Agua, USP ⁽³⁾	191.3	NA
Agua, USP ⁽⁴⁾	60.	NA
Gránulo de fármaco total	1063	77.6
Extragranular		
Bicarbonato de sodio	140.	10.2
Fosfato de sodio monobásico, monohidrato	5.5	0.40
Ácido cítrico, Anhidro	5.5	0.40
Crospovidona	25.0	1.82
Microcristalina Celulosa, PH 101	121.0	8.83

Estearato de magnesio	10.	0.73
Extragranular total	307	22.4
COMPRIMIDO FINAL	1370	100

(1) La cantidad de delafloxacina se basa en una potencia teórica del 100% como ácido libre (basado en una conversión de sal del 69.3%). La cantidad exacta puede variar ligeramente según la pureza y el contenido de solvente residual del certificado de análisis (CoA).

(2) La cantidad exacta de celulosa microcristalina se ajustará según la pureza del API.

(3) Para la preparación de la solución aglutinante y granulación. Eliminada durante el proceso de secado.

(4) Objetivo de agua adicional para granulación, cantidad final que depende del punto final de la granulación con un límite superior de 100 mg. Esta agua se elimina durante el proceso de secado.

La tabla 6 proporciona una composición cuantitativa simplificada del comprimido de una sola capa de delafloxacina de 450 mg, que muestra las cantidades totales de cada ingrediente (esto es, donde los componentes no están separados por granulación).

5

TABLA 6

Ingrediente	mg/comprimido	% p/p
Delafloxacina (Sal de meglumina) ⁽¹⁾	649.4	47.40
Microcristalina Celulosa, PH 101 ⁽²⁾	416.8	30.42
Povidona	33.8	2.47
Crospovidona	109	7.96
Bicarbonato de sodio	140.	10.2
Fosfato de sodio monobásico, monohidrato	5.5	0.40
Ácido cítrico, Anhidro	5.5	0.40
Estearato de magnesio	10.	0.73
Total	1370	100

(1) La cantidad de delafloxacina se basa en una potencia teórica del 100% como ácido libre (basado en una conversión de sal del 69.3%). La cantidad exacta puede variar ligeramente según la pureza y el contenido de solvente residual del certificado de análisis (CoA).

(2) La cantidad exacta de celulosa microcristalina se ajustará según la pureza del API.

La composición anterior es útil para la administración oral a un paciente para tratar, prevenir o reducir el riesgo de una infección microbiana. En particular, esta composición tuvo éxito en lograr un AUC casi idéntico al de una formulación intravenosa de 300 mg de meglumina de delafloxacina. Notablemente, esta composición incluye un mayor contenido de fármaco en comparación con la composición del comprimido de bicapa del ejemplo 1, pero con un peso reducido del comprimido.

Ejemplo 4

Los resultados de un estudio de disolución realizado usando el aparato de disolución USP 2 a una velocidad de paleta de 50 rpm, en 900 mL de solución reguladora de fosfato de sodio 50 mM con bromuro de hexadeciltrimetilamonio 30 mM (HTAB), pH 6.8 como medio de disolución se muestran en la figura 4. La temperatura de prueba fue de 37.0 ± 0.5 °C. Las muestras se extrajeron a 7.5, 15, 30, 45, 60 minutos y cada 15 minutos adicionales hasta el infinito a una velocidad de paleta mayor de 250 rpm. Las muestras se analizaron por HPLC y la cantidad de fármaco liberado se midió y se calculó en función de la dosis indicada en la etiqueta. Específicamente, la figura 4 compara la disolución del comprimido de una sola capa de delafloxacina de 450 mg como se describe en el ejemplo 3, una cápsula que contiene 400 mg de meglumina de delafloxacina, el comprimido de una sola capa de delafloxacina de 400 mg como se describe en el ejemplo 2 y el comprimido de bicapa de delafloxacina de 400 mg como se describe en el ejemplo 1.

Las composiciones descritas en este documento presentaron un perfil de disolución comparable en comparación con una formulación de meglumina de delafloxacina en una cápsula, como se muestra en la tabla 7. Específicamente, el

comprimido de bicapa de delafloxacin de 400 mg descrito en el ejemplo 1 y el comprimido de capa única de delafloxacin de 400 mg descrito en el ejemplo 2 se mostró un perfil de disolución satisfactorio en comparación con el API de delafloxacin en una cápsula, mientras que el comprimido de una sola capa de delafloxacin de 450 mg descrito en el ejemplo 3 mostró un perfil de disolución mejorado (basado en la cantidad disuelta) en comparación con el API de delafloxacin en una cápsula. Es importante destacar que las composiciones descritas en este documento se disuelven mucho más rápidamente que los comprimidos tradicionales, que es la primera etapa para la absorción del API en el intestino.

TABLA 7

Perfil de disolución del comprimido de delafloxacin				
Tiempo (min)	API en cápsula, 400 mg	Comprimidos bicapa, 400 mg	Comprimidos de una sola capa, 400 mg	Comprimidos de una sola capa, 450 mg
	% disuelto (% declarado en la etiqueta)			
0	0	0	0	0
7.5	86	40	69	70
15	87	56	75	77
30	89	65	79	79

Perfil de disolución del comprimido de delafloxacin				
Tiempo (min)	API en cápsula, 400 mg	Comprimidos bicapa, 400 mg	Comprimidos de una sola capa, 400 mg	Comprimidos de una sola capa, 450 mg
	% disuelto (% declarado en la etiqueta)			
45	89	68	82	81
60	90	78	82	83
75 (infinito)	94	95	86	98
	Cantidad disuelta, 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
Exposición clínica (AUC)	24.3	17.6	18.0	24.0

Ejemplo 5

Las composiciones de la presente invención se evaluaron en un estudio preclínico en animales, se administras a mini-cerdos en un estudio preclínico en animales. Las formulaciones de prueba se formularon como soluciones de dosificación para la administración oral por sonda para mini-cerdos Gottingen machos no ingenuos, de aproximadamente cuatro meses de edad y un peso de 10-12.8 kilogramos al inicio del estudio. Las asignaciones de grupo y los niveles de dosis se proporcionan en la tabla 8.

TABLA 8

Grupo	Dosis de sal de meglumina de delafloxacina	Concentración de sal de meglumina de delafloxacina	Dosis #1 Volumen	Dosis #2 Volumen	Número de animales
	(mg/kg/día)	(mg/mL)	(mL/kg)	(mL/kg)	Machos
1. Control (vehículo)	0	0	5.0	-	3
2. Sal de meglumina de delafloxacina	432	86.4	5.0	-	3
3. Sal de meglumina de delafloxacina	432	86.4	5.0	1 comprimido/día	3
+ efervescencia*	150	30			
** Los animales del grupo 3 recibieron 1 comprimido efervescente inmediatamente después de la formulación del artículo de prueba.					

Los animales en los grupos 1 y 2 se dosificaron una vez al día con control de vehículo o sal de meglumina de delafloxacina durante siete días consecutivos. A los animales del Grupo 3 se les administró sal de meglumina de delafloxacina, seguido del tratamiento efervescente, diariamente durante siete días consecutivos. La mortalidad y las observaciones clínicas se evaluaron diariamente y durante los trece días posteriores a la finalización de la dosificación. Los animales que recibieron la combinación de sal de meglumina de delafloxacina y efervescencia (esto es, el agente efervescente) mostraron mejoras sutiles en la gravedad, la incidencia, el inicio y la resolución de la consistencia fecal anormal. Por ejemplo, los animales en el grupo 1 tuvieron heces sueltas durante la fase de dosificación, mientras que los animales en el grupo 3 solo presentaron heces blandas, que es la categoría menos severa de consistencia fecal anormal. Hubo animales individuales en el grupo 3 que no mostraron una consistencia fecal anormal durante todo el estudio. Una vez completada la dosis, la consistencia fecal anormal se resolvió algo más rápido en el grupo 3 que en el grupo 2. La exposición al plasma fue consistente en todos los grupos sin control.

Ejemplo 6

Las composiciones de la presente invención se administraron a sujetos humanos en un ensayo clínico. A los sujetos se les administraron comprimidos de dos capas, véase el ejemplo 1, arriba, que contienen el API meglumina de delafloxacina (400 mg de delafloxacina por cápsula en una base de ácido libre) y el agente efervescente.

El siguiente régimen de dosificación se siguió en este ensayo clínico de nueve (9) días. En los días 1 y 2, a los sujetos se les administró placebo dos veces al día (BID). En el día 3, a los sujetos se les administró el comprimido de bicapa. En los días 4 a 9, a los sujetos se les administró el comprimido de dos capas dos veces al día, con doce horas de diferencia, en condiciones de ayuno.

Se realizaron diversas evaluaciones y valoraciones durante el curso del estudio, incluidos los niveles en sangre del fármaco para determinar los parámetros farmacocinéticos/farmacodinámicos (PK/PD), la incidencia de diarrea (tanto autoinformada como la evaluación clínica usando la tabla estándar de heces de Bristol), y reporte de eventos adversos.

En ensayos clínicos, la administración de delafloxacina con un agente efervescente resultó en efectos secundarios reducidos, en comparación con la administración de delafloxacina en ausencia de un agente efervescente, como se muestra en la tabla 9. Específicamente, la tabla 9 muestra propiedades mejoradas para un comprimido bicapa de delafloxacina y un agente efervescente (esto es, el régimen C) en comparación con composiciones de delafloxacina sin un agente efervescente (esto es, el régimen A, una cápsula que contiene meglumina de delafloxacina, y el régimen B, una cápsula que contiene delafloxacina potásica).

Los eventos adversos emergentes de tratamiento (TEAE, por sus siglas en inglés) reportados con mayor frecuencia en este ensayo se clasificaron como trastornos gastrointestinales (16.7%), siendo la diarrea el TEAE reportado más frecuentemente (11.7%), seguido por dolor abdominal (5.0%). El porcentaje más alto de sujetos que reportaron diarrea recibió cápsulas orales de sal de meglumina de delafloxacina o cápsulas orales de sal potásica de delafloxacina (15.0% cada una), con sujetos que recibieron un comprimido de bicapa oral de sal de meglumina de delafloxacina que informó menos incidencias de diarrea (5.0%). El dolor abdominal, el segundo TEAE reportado con más frecuencia, fue el que más reportado por los sujetos que recibieron cápsulas orales de sal potásica de

delafloxacin (10.0%), seguidos de los sujetos que recibieron un comprimido de bicapa oral de sal de meglumina de delafloxacin (5.0%).

TABLA 9

Eventos adversos GI reportados por dos o más sujetos (población de seguridad)				
Delafloxacin Oral 400 mg				
	Sal de Meglumina (A ¹)	Sal potásica (B ¹)	Comprimido bicapa de sal de meglumina (C ¹)	Global
	n = 20	n = 20	n = 20	n = 60
Trastornos gastrointestinales	5 (25.0%)	3 (15.0%)	2 (10.0%)	10 (16.7%)
Diarrea	3 (15.0%)	3 (15.0%)	1 (5.0%)	7 (11.7%)
Dolor abdominal	0	2 (10.0%)	1 (5.0%)	3 (5.0%)
Nausea	0	1 (5.0%)	0	1 (1.7%)
AUC (0-inf) (µg·h/mL) ²	24. ± 6.5	11. ± 6.2	17.8 ± 5.2	-
¹ Régimen A: sal de meglumina de delafloxacin de 400 mg (4 x cápsulas de 100 mg) Régimen B: 400 mg de sal potásica de delafloxacin (4 x cápsulas de 100 mg) Régimen C: comprimido de bicapa de sal de meglumina de delafloxacin de 400 mg (1 x comprimido de 400 mg)				
² Reportado como un valor medio.				

Se recogieron muestras de sangre para el análisis farmacocinético (PK) de delafloxacin de cada sujeto en todos los grupos. El análisis de PK no compartimental se realizó en los datos de concentración plasmática usando Phoenix® WinNonlin® versión 6.1 (Certara, St. Louis, Missouri). Las AUC se calcularon como media más o menos de la desviación estándar, redondeadas a las décimas, usando la regla trapezoidal lineal. Los TEAE se reportan como la frecuencia y el porcentaje de sujetos que presentaron el TEAE.

La exposición (esto es, AUC) y los datos de TEAE mostrados en la tabla 9 demuestran además las ventajas de las composiciones descritas en este documento. Por ejemplo, mientras que el Régimen C demostró aproximadamente un 30% menos de exposición en comparación con el Régimen A, los pacientes que recibieron el Régimen C reportaron menos efectos secundarios GI que los que recibieron el Régimen A. Debido a que la dosis de meglumina de delafloxacin fue la misma en los Regímenes A y C, esto significa que un mayor porcentaje del fármaco estaba presente en el intestino de los pacientes que recibieron el Régimen C en comparación con el Régimen A. Se esperaba que un mayor porcentaje del fármaco en el intestino resultara en una mayor tasa de TEAE, pero en este caso se vio exactamente lo contrario. Estos datos evidencian el profundo efecto de las formulaciones efervescentes descritas para reducir los eventos adversos GI. Adicionalmente, el régimen B demostró aproximadamente un 35% menos de exposición que el régimen C, lo que significa que los pacientes que recibieron el régimen B tenían menos fármaco en el intestino en comparación con el régimen C. Sin embargo, el régimen B en realidad produce un aumento de los efectos secundarios en comparación con el régimen C. Nuevamente, estos datos muestran el efecto profundo e inesperado de las formulaciones efervescentes reivindicadas. Sin querer limitarse a ninguna teoría, los inventores postulan que las burbujas de aire que evolucionan a medida que se disuelven las composiciones descritas en este documento ayudan a los gránulos del fármaco a pasar a través del estómago hacia el intestino, lo que proporciona un tiempo de residencia más bajo en el estómago del paciente en comparación con un comprimido que carece de un agente efervescente. Esta disminución del tiempo de residencia en el estómago se postula para dar como resultado los efectos secundarios de GI sorprendentemente reducidos demostrados por las composiciones descritas en este documento.

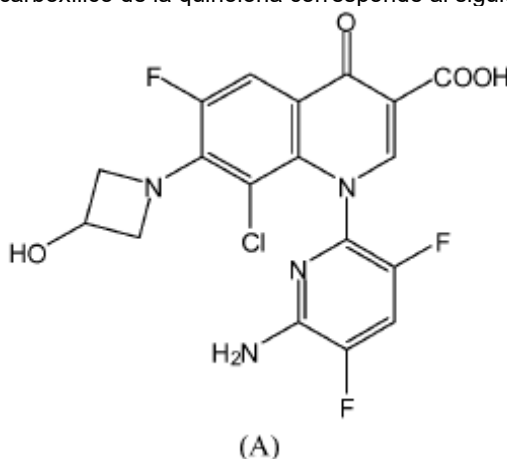
Las composiciones anteriores son útiles para la administración oral a un paciente para tratar, prevenir o reducir el riesgo de una infección microbiana.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para uso en el tratamiento, la prevención o la reducción del riesgo de una infección bacteriana, en la que la composición farmacéutica comprende:

- (a) un derivado de ácido carboxílico de la quinolona o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo; y
- (b) un agente efervescente;

en la que dicho derivado de ácido carboxílico de la quinolona corresponde al siguiente compuesto (A),



o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo; y

en la que dicho agente efervescente comprende una mezcla de bicarbonato de sodio, dihidrogenofosfato de sodio y ácido cítrico.

2. La composición farmacéutica para uso de la reivindicación 1, en la que dicho derivado de ácido carboxílico de la quinolona es un D-glucitol, 1-desoxi-1-(metilamino)-, 1-(6-amino-3,5-difluoro-2-piridinil)-8-cloro-6-fluoro-1,4-dihidro-7-(3-hidroxi-1-azetidil)- 4-oxo-3-quinolinocarboxilato.

3. La composición farmacéutica para uso de la reivindicación 2, en la que dicho derivado de ácido carboxílico de la quinolona es un D-glucitol cristalino, 1-desoxi-1-(metilamino)-, 1-(6-amino-3,5-difluoro-2-piridinil)-8-cloro-6-fluoro-1,4-dihidro-7-(3-hidroxi- 1-azetidil)-4-oxo-3-quinolinocarboxilato caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente de acuerdo con eso mostrado en la figura 1, en la que el patrón se obtiene de una fuente de radiación de cobre (Cu-K α 40 kV, 4 mA).

4. La composición farmacéutica para uso de la reivindicación 3, en la que dicha forma cristalina se caracteriza por (i) un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos a 6.35, 12.70, 19.10 y 20.50 grados 2 θ , en la que el patrón se obtiene de una fuente de radiación de cobre (Cu-K α , 40 kV, 4 mA); (ii) un punto de fusión de 168-171 °C; o (iii) el termograma de calorimetría de barrido diferencial mostrado en la figura 3.

5. La composición farmacéutica para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, que comprende además un compuesto de polihidroxiamina.

6. La composición farmacéutica para uso de la reivindicación 1, que comprende:

- (a) desde 100 mg a 750 mg de dicho derivado de ácido carboxílico de la quinolona, sobre una base ácida activa, en la que dicho derivado de ácido carboxílico de la quinolona es delafloxacina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; y
- (b) desde 100 mg a 500 mg de dicho agente efervescente.

7. La composición farmacéutica para uso de la reivindicación 1, que comprende:

- (a) 650 mg de dicho derivado de ácido carboxílico de la quinolona, en la que dicho ácido carboxílico de la quinolona es meglumina de delafloxacina; y
- (b) 150 mg de dicho agente efervescente.

8. La composición farmacéutica para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 u 11 en forma de un comprimido o una cápsula.
- 5 9. La composición farmacéutica para uso de la reivindicación 8, en la que el comprimido es un comprimido de una sola capa o un comprimido de dos capas que comprende una primera capa y una segunda capa.
- 10 10. La composición farmacéutica para uso de la reivindicación 9, en la que el comprimido es un comprimido de una sola capa.
- 10 11. La composición farmacéutica para uso de la reivindicación 5, en la que el compuesto de polihidroxiamina es meglumina.
- 15 12. La composición farmacéutica para uso de la reivindicación 1, en la que la infección bacteriana es una infección de la piel.
- 15 13. La composición farmacéutica para uso de la reivindicación 1, en la que la infección bacteriana es una infección complicada de la piel y la estructura de la piel.
- 20 14. La composición farmacéutica para uso de la reivindicación 1, en la que la infección bacteriana es una infección de la piel y de la estructura de la piel sin complicaciones.
15. La composición farmacéutica para uso de la reivindicación 1, en la que la infección bacteriana es una infección por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina.

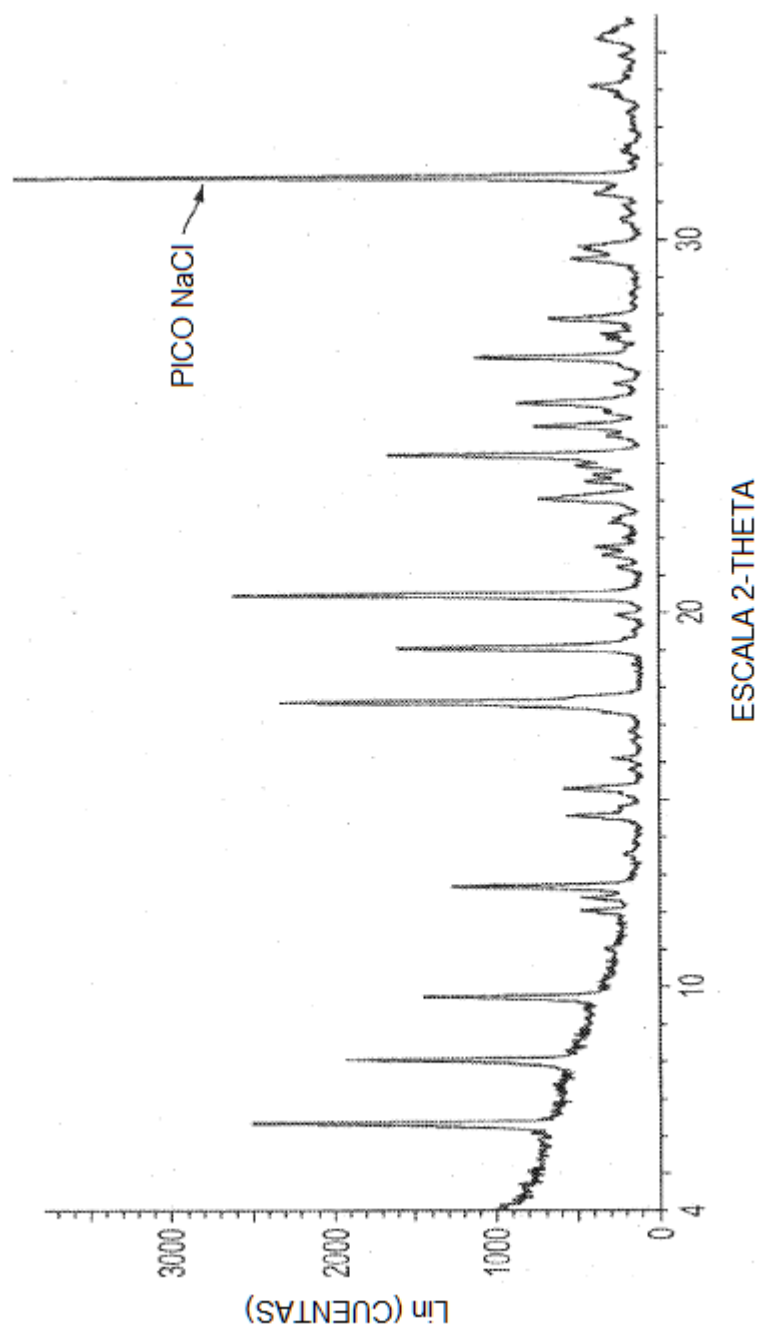


FIG. 1

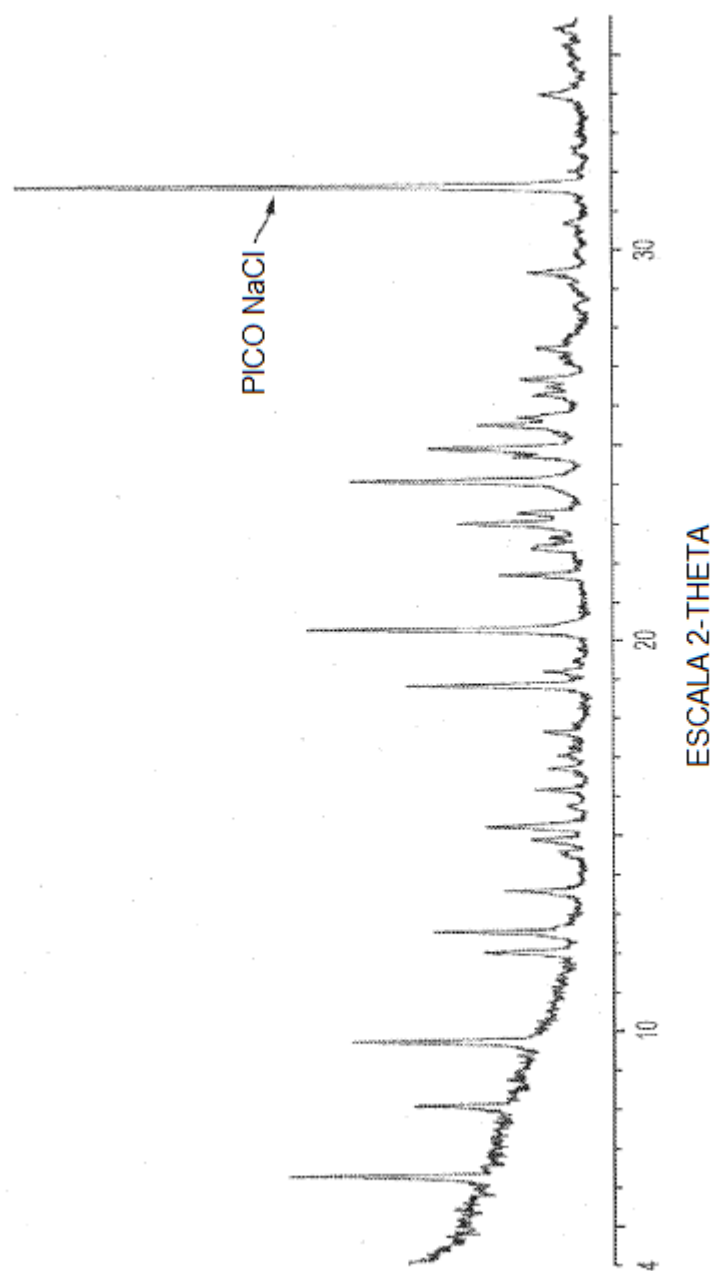


FIG. 2

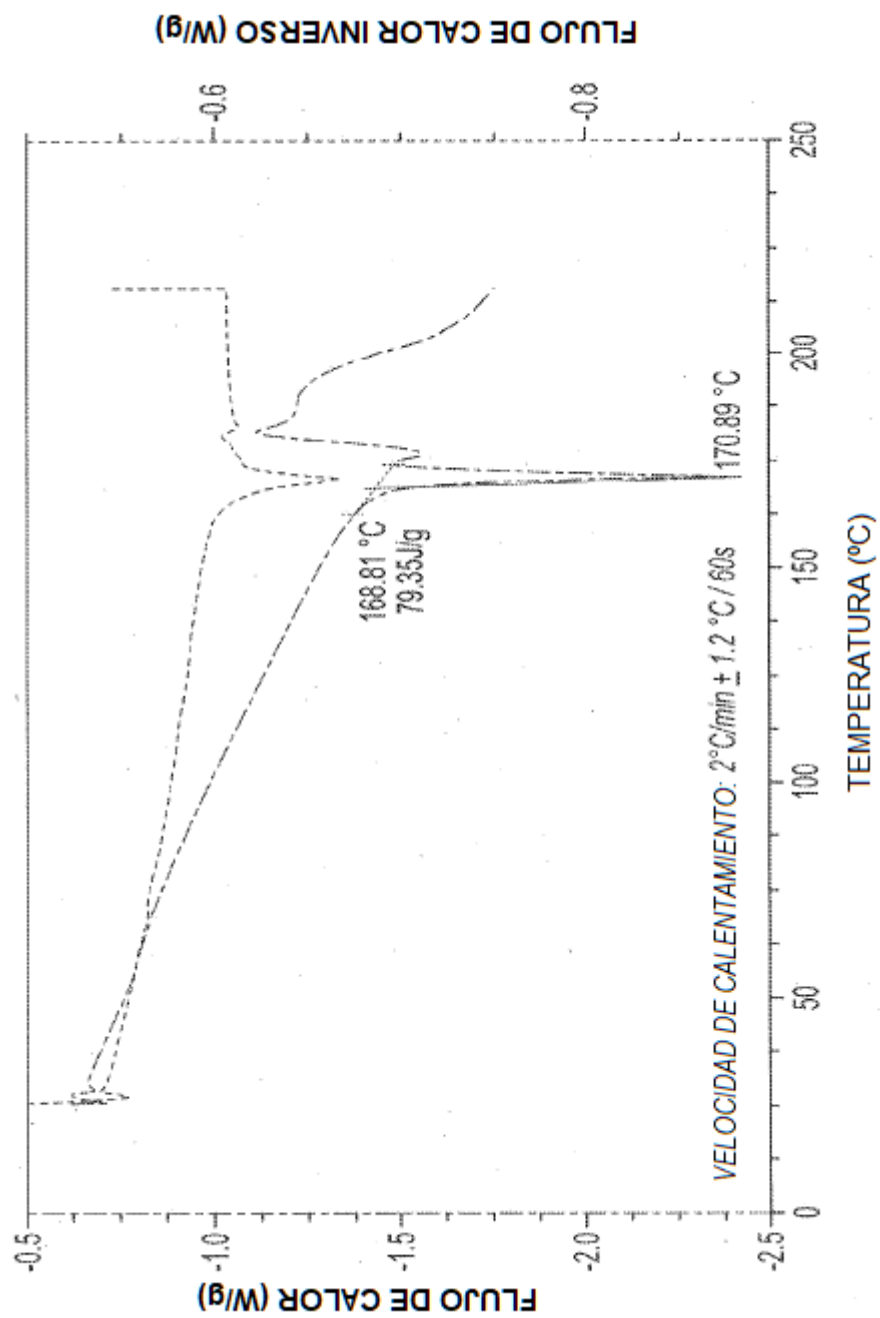


FIG. 3

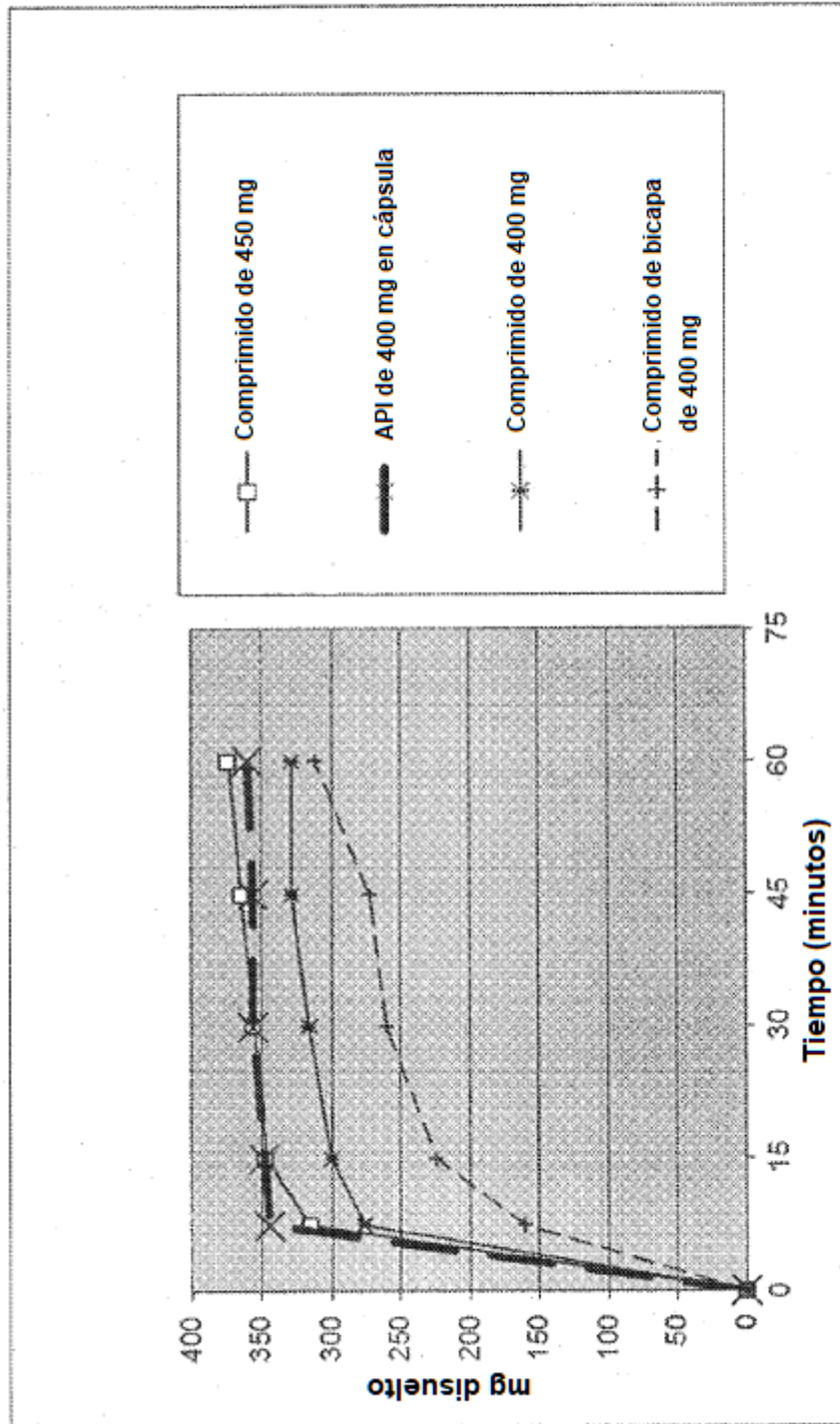


FIG. 4