



No. 11-071900-00000-0000

Fecha: 2011-06-09 17:32:43 Dep: 2020 DIR NULVASOR
Tra: 11 PATENTE IYI Eje: 378 FASE NACIONAL I
Act: 411 PRESENTACION Folios: 83



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION



21. EXPEDIENTE No.

11-71900

54. TÍTULO: "COMPOSICIONES ANTIMICROBIANAS"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A01N 43/42

71. SOLICITANTE: RIB-X PHARMACEUTICALS, INC.

DOMICILIO: NEW HAVEN, ESTADO DE CONNECTICUT,
ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLORED A RICAURTE
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. 2011

(FORMA P 10).

15-06-2011

N. G. m

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-071900- -00000-0000

Fecha: 2011-06-09 17:32:43 Dep. 2020 DIR.NULVASOR
Lra. 11 PATENTEIYII Lve. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios. 83

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: **RIB-X PHARMACEUTICALS, INC.**

Dirección: 300 George Street, Suite 301, New Haven, CT 06511, Estados Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio: New Haven, Estado de Connecticut, Estados Unidos de América.

Lugar de Constitución:

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá, Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES) (72)

Nombre: LI, Danping, BURAK, Eric, S.; DRESBACK, David, S.; LORD, Danielle, Beurer.

Dirección: 4 Colonial Court, Middlebury, CT 06762; 51 Bone Mill Road, East Haddam, CT 06423; 21 Elm St., Stonington, CT 06378 y 34 Dorrance Street, Hamden, CT 06518.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2009/064220

Fecha: 12/11/09

Publicación Internacional No. WO 2010/056872 A3

Fecha: 20/05/10

⑥

Título (54)

"COMPOSICIONES ANTIMICROBIANAS"

⑦

Clasificación Internacional (51) A01N 43/42

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

15/11/08

(31) Número de Solicitud

61/199,253

⑨

Comprobante de Pago No. 11-0049421

Fecha: 24 de Mayo de 2011

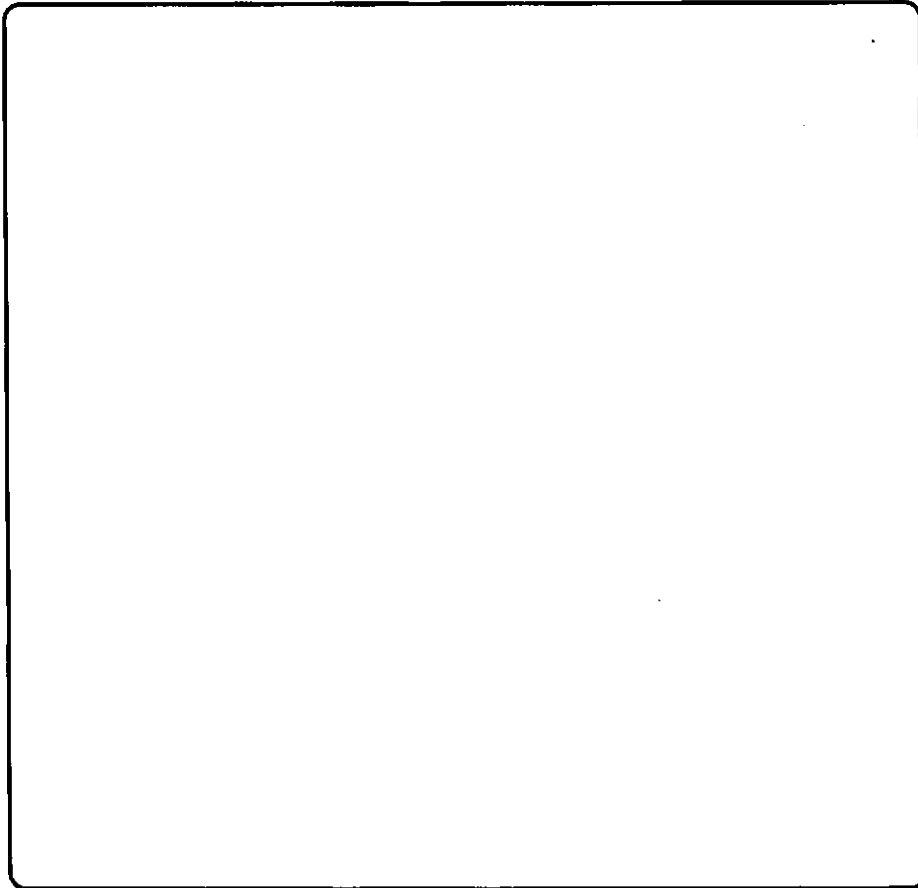
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ Traducción del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: reporte de búsqueda internacional, publicación y opinión escrita.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713

T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0049421

Bogotá D.C., Mayo 24 de 2011 - 07:01:16

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A.

NI 830.022.145

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	415004590	23/05/2011	33.149.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
			<u>\$571.000.00</u>
			=====

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-071900- 00000-0000

Fecha: 2011-06-09 17:32:43 Dep: 2020 DIR. NULVASCH
Tra: 11 PATENTILYII Lve: 378 FASENACIONAL
Act: 411 PRESENTACION Folios: 83

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-810165 Call Center: (571) 6513240

Mayo 24 de 2011 - 07:01:22

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: A01N 43/42	
(22) Fecha de solicitud: 09-06-11		(71) Solicitante(s): RIB-X PHARMACEUTICALS, INC.	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad 61/199,253	(32) Fecha 15-11-08	(33) País US
		(72) Inventor(es): LI, Danping, BURAK, Eric, S.; DRESBACK, David, S.; LORD, Danielle, Beurer.	
		(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85)	Fecha límite inicio fase nacional: 15-06-11	(87) Publicación internacional	
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT	Fecha: 20-05-10	
	Fecha de presentación de la solicitud: 12-11-09	N° publicación: WO 2010/056872 A3	
	No. De solicitud: PCT/US2009/064220		
(54) Título:		"COMPOSICIONES ANTIMICROBIANAS"	

Resumen.-Reivindicación(es):

Sector: Industria farmacéutica, especialmente composiciones antimicrobiales para uso medicinal que comprenden compuestos que contienen anillos heterocíclicos nitrogenados junto con ciclodextrinas.

Resumen.-

La presente invención se refiere a composiciones antimicrobianas y más específicamente composiciones de derivados del ácido carboxílico de quinolona. Estas composiciones tienen solubilidad, estabilidad, y tolerabilidad mejorada. Estas composiciones son útiles para la administración intravenosa para tratar, prevenir, o reducir el riesgo de infección.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ____ PCT X MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 09-06-11

(51) Clasificación Internacional: A01N 43/42

(71) Solicitante(s): RIB-X PHARMACEUTICALS, INC.

(72) Inventor(es): LI, Danping, BURAK, Eric, S.; DRESBACK, David, S.; LORD, Danielle, Beurer.

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad

(31)

No. Prioridad

(32)

Fecha

(33)

País

61/199,253

15-11-08

US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 15-06-11

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha de presentación de la solicitud: 12-11-09

No. de solicitud: **PCT/US2009/064220**

(87) Publicación internacional

Fecha: **20-05-10**

N° publicación: **WO 2010/056872 A3**

(54) Título: **"COMPOSICIONES ANTIMICROBIANAS"**



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO

PATENTE DE INVENCION ____ PCT X MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 09-06-11

(51) Clasificación Internacional: A01N 43/42

(71) Solicitante(s): RIB-X PHARMACEUTICALS, INC.

(72) Inventor(es): LI, Danping, BURAK, Eric, S.; DRESBACK, David, S.; LORD, Danielle, Beurer.

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	61/199,253	15-11-08	US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 15-06-11

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 12-11-09
No. de solicitud: **PCT/US2009/064220**

(87) Publicación internacional:

Fecha: **20-05-10**

No. Publicación : **WO 2010/056872 A3**

FIGURA CARACTERISTICA
6 x 6 cm

(54) Título: "COMPOSICIONES ANTIMICROBIANAS"

(57) Resumen.-Relvindicación (es):

Sector: Industria farmacéutica, especialmente composiciones antimicrobiales para uso medicinal que comprenden compuestos que contienen anillos heterocíclicos nitrogenados junto con ciclodextrinas.

Resumen.-

La presente invención se refiere a composiciones antimicrobianas y más específicamente composiciones de derivados del ácido carboxílico de quinolona. Estas composiciones tienen solubilidad, estabilidad, y tolerabilidad mejorada. Estas composiciones son útiles para la administración intravenosa para tratar, prevenir, o reducir el riesgo de infección.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 2202503.124W01	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2009/064220	International filing date (day/month/year) 12 NOVEMBER 2009 (12.11.2009)	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 15 NOVEMBER 2008 (15.11.2008)
Applicant RIB-X PHARMACEUTICALS, INC. et al		

This International search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 4 sheets.

☐ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of :

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☒ Certain claims were found unsearchable (See Box No. II)

3. ☐ Unity of invention is lacking (See Box No. III)

4. With regard to the title,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant.
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant.
☐ the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the drawings,

- a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant.
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.
b. ☒ none of the figure is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2009/064220

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 91-94
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 91-94 pertain to method for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.
2. ☒ Claims Nos.: 12, 17-24, 26-34, 37, 39-42, 44, 45, 47 59-64, 66-71, 94, 96, 97
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
Since the claims refer to claims 11, 13-16, 25, 35, 36, 38, 43, 46, 48-58, 65, 72, 89-93 or 95, which are not drafted in accordance with the third sentences of Rule 6.4(a).
3. ☒ Claims Nos.: 11, 13-16, 25, 35, 36, 38, 43, 46, 48-58, 65, 72, 89-93, 95
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2009/064220**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER***A01N 43/42(2006.01)i, A01N 43/44(2006.01)i, A01P 1/00(2006.01)i, A61K 8/49(2006.01)i, A61K 31/47(2006.01)i, A61K 47/40(2006.01)i*

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A01N 43/42; A61F 13/00; A61F 2/00; A61K 31/4709; A61K 31/71; A61K 31/715; A61K 31/716; A61K 31/722

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Korean utility models and applications for utility models

Japanese utility models and applications for utility models

(Chinese Patents and application for patent)

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS(KIPO internal)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	US 2007-0238720 A1 (SCOTT J. HOPKINS et al.) 11 October 2007 See [0034]: examples I, II.	1-10 73-88
A	BASAVARAJ, S. et al. "BIOAVAILABILITY ENHANCEMENT OF POORLY WATER SOLUBLE AND WEAKLY ACIDIC NEW CHEMICAL ENTITY WITH 2-HYDROXYPROPLY-BETA-CYCLODEXTRIN :SELECTION OF MEGLUMINE, A POLYHYDROXY BASE, AS A NOVEL TERNARY COMPONENT", PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT AND TECHNOLOGY, 2006, Vol.11, No. 4, pages 443-451. See abstract; table 1.	73-88
A	US 5134127 A1 (STELLA; VALENTINO et al.) 28 July 1992 See column 12, line 55 - column 15, line 45.	73-88
X	US 6685958 B2 (ROY; SAMIR et al.) 03 February 2004 See abstract; column 5, lines 10-29; column 10, lines 15-26; table 1.	1-10
X	WO 2007-097888 A2 (IDEXX LABORATORIES INC. et al.) 30 August 2007 See claims 1-35.	1-10



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

03 MAY 2010 (03.05.2010)

Date of mailing of the international search report

01 JUNE 2010 (01.06.2010)

Name and mailing address of the ISA/KR

Korean Intellectual Property Office
Government Complex-Daejeon, 139 Seonsa-ro, Seo-
gu, Daejeon 302-701, Republic of Korea

Facsimile No. 82-42-472-7140

Authorized officer

KANG, TAI HYUN

Telephone No. 82-42-481-5627



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/US2009/064220

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2007-0238720 A1	11.10.2007	US 2007-0238719 A1 US 2007-0249577 A1 WO 2008-020904 A2	11.10.2007 25.10.2007 21.02.2008
US 5134127 A1	28.07.1992	CA 2074186 C EP 0512050 A1 EP 0512050 A1 EP 0620828 A1 JP 02-722277 B2 JP 03-393253 B2 KR 10-0166088 B1 KR 10-0279111 B1 US 5376645 A1 WO 91-11172 A1 WO 94-02518 A1	03.04.2001 26.08.1998 11.11.1992 10.04.2002 28.11.1997 31.01.2003 15.01.1999 02.03.2001 27.12.1994 08.08.1991 03.02.1994
US 6685958 B2	03.02.2004	AU 2000-39203 A1 AU 2000-39203 B2 CA 2368637-A1 CA 2445408-A1 EP 1165058 A2 EP 1165058 B1 EP 1395215 A1 EP 1588702 A1 JP 2002-540147 A JP 2004-529199 A KR 10-0701721 B1 KR 10-0927067 B1 KR 10-2009-0021226 A US 2002-0182255 A1 US 2002-0187193 A1 US 2003-206956 A1 WO 00-57866 A2 WO 02-100309 A1	16.10.2000 22.04.2004 05.10.2000 19.12.2002 02.01.2002 25.05.2005 10.03.2004 26.10.2005 26.11.2002 24.09.2004 29.03.2007 13.11.2009 27.02.2009 05.12.2002 12.12.2002 06.11.2003 05.10.2000 19.12.2002
WO 2007-097888 A2	30.08.2007	AU 2007-218103 A1 CA 2642104-A1 CN 101420956 A EP 1988895 A2 JP 2009-526845 A	30.08.2007 30.08.2007 29.04.2009 12.11.2008 23.07.2009

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
20 May 2010 (20.05.2010)

(10) International Publication Number
WO 2010/056872 A3

(51) International Patent Classification:

A01N 43/42 (2006.01) A61K 8/49 (2006.01)
A01N 43/44 (2006.01) A61K 31/47 (2006.01)
A01P 1/00 (2006.01) A61K 47/40 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2009/064220

(22) International Filing Date:

12 November 2009 (12.11.2009)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/199,253 15 November 2008 (15.11.2008) US

(71) Applicant (for all designated States except US): RIB-X
PHARMACEUTICALS, INC. [US/US]; 300 George
Street, Suite 301, New Haven, CT 06511 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): LI, Danping
[US/US]; 4 Colonial Court, Middlebury, CT 06762 (US).
BURAK, Erle, S. [US/US]; 51 Bone Mill Road, East
Haddam, CT 06423 (US). DRESBACK, David, S. [US/
US]; 21 Elm St., Stonington, CT 06378 (US). LORD,
Danielle, Beurer [US/US]; 34 Dorrance Street, Hamden,
CT 06518 (US).

(74) Agents: MCMURRY, Scott, A. et al.; Wilmer Cutler
Pickering Hale and Dorr LLP, 399 Park Avenue, New
York, NY 10022 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP,
KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD,
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT,
TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,
MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM,
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report (Art. 21(3))
- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments (Rule 48.2(h))

(88) Date of publication of the international search report:
29 July 2010

(54) Title: ANTIMICROBIAL COMPOSITIONS

(57) Abstract: The present invention relates to antimicrobial compositions and more specifically compositions of quinolone carboxylic acid derivatives. These compositions have improved solubility, stability, and tolerability. These compositions are useful for intravenous administration for treating, preventing, or reducing the risk of infection.

WO 2010/056872 A3

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

MCMURRY PH.D. SCOTT A.

WILMER CUTLER PICKERING HALE AND DORR LLP
399 PARK AVENUE NEW YORK NY 10022 USA

PCT

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) **01 JUNE 2010 (01.06.2010)**

Applicant's or agent's file reference
2202503.124W01

FOR FURTHER ACTION

See paragraph 2 below

International application No.

PCT/US2009/064220

International filing date (day/month/year)

12 NOVEMBER 2009 (12.11.2009)

Priority date(day/month/year)

15 NOVEMBER 2008 (15.11.2008)

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC

A01N 43/42(2006.01)i, A01N 43/44(2006.01)i, A01P 1/00(2006.01)i, A61K 8/49(2006.01)i, A61K 31/47(2006.01)i, A61K 47/40(2006.01)i

Applicant

RIB-X PHARMACEUTICALS, INC. et al

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☒ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA/KR
Korean Intellectual Property Office
Government Complex-Daejeon, 139
Seonsa-ro, Seo-gu, Daejeon 302
-701, Republic of Korea
Facsimile No. 82-42-472-7140

Date of completion of this opinion

03 MAY 2010 (03.05.2010)

Authorized officer

KANG, TAI HYUN

Telephone No.82-42-481-5627



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.

PCT/US2009/064220

Box No. 1 Basis of this opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of :

- ☒ the international application in the language in which it was filed
- ☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43*bis*.1(a))

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of:

a. a sequence listing filed or furnished

- ☐ on paper
- ☐ in electronic form

b. time of filing or furnishing

- ☐ contained in the international application as filed.
- ☐ filed together with the international application in electronic form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.

4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

5. Additional comments:

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.

PCT/US2009/064220

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application

☒ claims Nos. 11-72 and 89-97

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 91-94

relate to the following subject matter which does not require an international search (*specify*):

The subject matter of claims 91-94 does not require a written opinion of ISA, as it is directed to methods of treatment by therapy for the human body (Rules 43 bis.1(b), Rule 67.1(iv)).

☒ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. (see below) are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

Since claims 12, 17-24, 26-34, 37, 39-42, 44, 45, 47 59-64, 66-71, 94, 96 and 97 refer to claims 11, 13-16, 25, 35, 36, 38, 43, 46, 48-58, 65, 72, 89-93 or 95, which are not drafted in accordance with the third sentences of Rule 6.4(a).

☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☒ no international search report has been established for said claims Nos. 11-72 and 89-97

☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:

☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rule 13ter.1(a) or (b).

☐ See Supplemental Box for further details.

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2009/064220

**Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability:
citations and explanations supporting such statement**

1. Statement

Novelty (N)	Claims	73-88	YES
	Claims	1-10	NO
Inventive step (IS)	Claims	73-88	YES
	Claims	1-10	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-10, 73-88	YES
	Claims	NONE	NO

2. Citations and explanations :

Reference is made to the following documents:

D1: US 2007-0238720 A1 (SCOTT J. HOPKINS et al.) 11 October 2007
D2: US 6685958 B2 (ROY; SAMIR et al.) 03 February 2004
D3: WO 2007-097888 A2 (IDEXX LABORATORIES INC. et al.) 30 August 2007

1. Novelty and Inventive Step

D1 states that a lyophilisate and solution comprising delafloxacin and cyclodextrin (examples I, II). The subject-matter of claims 1, 3, 5 and 7-10 is therefore not new in view of D1.

D2 discloses a solution comprising a quinolone carboxylic acid of formula (I), cyclodextrin and/or EDTA (in claims 1, 17; table 1). D2 is thus prejudicial to the novelty of claims 1-7.

D3 discloses a solution comprising fluoroquinolone carboxylic acid and cyclodextrin (in claims 1-35). The subject-matter of claims 1, 3, 5 and 7 is therefore not new in view of D3.

Therefore, the subject-matter of claims 1-10 does not fulfill the requirements of PCT Article 33(2).

D1 and D3 do not refer to the adding of a chelating agent such as EDTA. However, a chelating agent such as EDTA is conventional agents in pharmaceutical composition. Also, D2 and D3 do not refer to the formulation such as dry mixture or lyophile. However, it is merely matters of design option when the general technical knowledge about the state of the art is used, because it is obvious to a person who skilled in the art that formulations can be modified as needed.

Consequently, the subject-matter of claims 1-10 is not considered to fulfill the requirement of inventive step (PCT Article 33(3)).

The subject matter of claims 73-88 meets the criteria set out in PCT Article 33(2) and 33(3), because the prior art(D1-D3) does not teach or fairly suggest the invention found in the claims.

2. Industrial Applicability

Claims 1-10 and 73-88 are industrially applicable under PCT Article 33(4).

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.

PCT/US2009/064220

Box No. VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

(1) Claims 11, 13-16, 25, 35, 36, 38, 43, 46, 48-58, 65, 72, 89-93 and 95 do not comply with PCT Rule 6.4(a) because multiple dependent claims should not serve as a basis for any other multiple dependent claim.

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2009/064220

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

(1) Claim 24 is worded in reference to hydroxypropyl beta-cyclodextrin of claim 28. However, said hydroxypropyl beta-cyclodextrin has not been worded in claim 28 (PCT Article 6).

COMPOSICIONES ANTIMICROBIANAS

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

- 5 La presente invención se refiere a composiciones antimicrobianas y más específicamente composiciones de derivados del ácido carboxílico de quinolona. Estas composiciones tienen solubilidad, estabilidad, y tolerabilidad mejorada. Estas composiciones son útiles para la administración intravenosa para tratar, prevenir, o reducir el riesgo de infección.
- 10 **SECTOR:** Industria farmacéutica, especialmente composiciones antimicrobiales para uso medicinal que comprenden compuestos que contienen anillos heterocíclicos nitrogenados junto con ciclodextrinas.

COMPOSICIONES ANTIMICROBIANAS

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

- 5 La presente invención se refiere a composiciones antimicrobianas y más específicamente composiciones de derivados del ácido carboxílico de quinolona. Estas composiciones tienen solubilidad, estabilidad, y tolerabilidad mejorada. Estas composiciones son útiles para la administración intravenosa para tratar, prevenir, o reducir el riesgo de infección.
- 10 **SECTOR:** Industria farmacéutica, especialmente composiciones antimicrobiales para uso medicinal que comprenden compuestos que contienen anillos heterocíclicos nitrogenados junto con ciclodextrinas.

COMPOSICIONES ANTIMICROBIANAS

Campo de la invención

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto antimicrobiano derivado del ácido carboxílico de quinolona y una ciclodextrina.

- 5 Estas composiciones tienen solubilidad, estabilidad y tolerabilidad mejorada. Estas composiciones son útiles para la administración por vía intravenosa para tratar, prevenir, o reducir el riesgo de infección.

ANTECEDENTES

- 10 Un sistema portador farmacéutico apropiado es generalmente un requisito para la entrega segura y eficaz de un fármaco farmacéutico activo. La composición farmacéutica completa, es decir, el fármaco farmacéutico activo formulado en un portador farmacéutico, puede afectar la biodisponibilidad y también la farmacocinética y farmacodinámica del fármaco activo. Por tanto, es importante que una composición farmacéutica sea cuidadosamente desarrollada y preparada
15 para entregar el fármaco farmacéutico activo deseado de una manera segura y eficaz.

- La entrega de los agentes antimicrobianos para el tratamiento o prevención de las infecciones microbianas pueden presentar desafíos especiales. Para proporcionar eficacia terapéutica, se desea por lo general que el agente antimicrobiano se administre al paciente para lograr concentraciones sistémicas en la corriente sanguínea o los órganos diana por encima de
20 una concentración inhibitoria mínima (MIC) durante un tiempo suficiente siendo específicos contra el organismo u organismos microbianos en particular. Por consiguiente, un agente antimicrobiano que de otra manera presenta un perfil antimicrobiano eficaz *in vitro* puede ser ineficaz o incluso perjudicial, a menos que se formule apropiadamente para la administración *in vivo*.

- 25 El desafío de desarrollar composiciones antimicrobianas adecuadas se complica además por el desarrollo de formulaciones líquidas para la administración parenteral, tal como la administración por vía intravenosa. La entrega por vía intravenosa de un fármaco activo es una importante vía de administración, donde el fármaco no se puede administrar por vía oral o por otros medios, por ejemplo, cuando un paciente está inconsciente o gravemente enfermo, y no
30 puede de otra manera tomar el fármaco por vía oral. Aunque no es el caso con los agentes antimicrobianos de ácido piridina carboxílico de la presente invención, muchos fármacos no se pueden entregar por vía oral debido a la baja biodisponibilidad oral o la baja tolerancia oral. El desarrollo de composiciones adecuadas para la administración por vía intravenosa plantea a menudo muchos y complejos desafíos incluyendo equilibrar la interacción de, solubilidad del
35 fármaco activo, estabilidad química y física de la composición, y la tolerancia de la composición a la infusión. Además de la solubilidad, estabilidad y tolerancia, otras consideraciones incluyen la facilidad de preparación de la composición, conveniencia de almacenar la composición, y facilidad de la reconstitución de la composición, por ejemplo, en el caso de las composiciones

que son en forma de polvo seco o liofilizados diseñados para la reconstitución antes de la administración.

La solubilidad del fármaco farmacéutico activo es una consideración importante, si no la principal consideración, para un producto propuesto para la administración por vía intravenosa debido a que sin suficiente solubilidad, el fármaco farmacéutico activo podría no ser adecuada para la administración por vía intravenosa. Además, las limitaciones en el volumen de una formulación por vía intravenosa que se puede administrar de manera segura y conveniente restringirán además los parámetros para el desarrollo de una formulación práctica. Si el fármaco farmacéutico activo no se puede solubilizar a nivel práctico, no podría ser posible aún desarrollar después una formulación por vía intravenosa del fármaco.

La estabilidad de una composición farmacéutica es otra consideración importante. Una composición farmacéutica debe tener estabilidad química y física suficiente tal que la potencia del fármaco farmacéutico activo se mantiene por encima de un nivel requerido y la integridad de la formulación en general se mantiene para permitir la administración segura. Es importante que se minimice la formación de desechos potencialmente dañinos y subproductos.

La tolerabilidad de una composición farmacéutica aún es otra importante consideración, debido a que una formulación por vía intravenosa no debería irritar o dañar los vasos sanguíneos y el tejido circundante del paciente. Además, la composición no debería causar intolerancia venosa indebida o molestias indebidas durante la administración, o bien debería reducir la intolerancia venosa o malestar.

Una composición farmacéutica debería tener eficacia suficiente. Una composición farmacéutica debería tener también estabilidad química y física suficiente para permitir la administración a un paciente. Una composición farmacéutica debería mantener también la potencia del fármaco activo durante un período de tiempo útil. La potencia de un fármaco activo en una composición farmacéutica se puede mantener, por ejemplo, por la conservación constante o casi constante, de la concentración o el nivel del fármaco activo en la composición con el paso del tiempo.

Por lo tanto, la presente invención se dirige a lo anterior y otras necesidades.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Figura 1 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo del D-glucitol cristalino, 1-deoxi-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-quinolinacarboxilato (sal).

La Figura 2 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo D-glucitol cristalino, 1-deoxi-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-quinolinacarboxilato trihidrato (sal).

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a composiciones antimicrobianas y más específicamente a composiciones de derivados del ácido carboxílico de quinolona. La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un derivado del ácido carboxílico de quinolona o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de éste y una ciclodextrina seleccionada del grupo consistente de una alfa-ciclodextrina, una beta-ciclodextrina, una gamma-ciclodextrina, y las mezclas de éstas. Estas composiciones tienen solubilidad mejorada del fármaco activo, estabilidad química y física mejorada, es decir, estabilidad mejorada del fármaco activo y de la composición en general, y tolerabilidad mejorada para la administración o inyección por vía intravenosa. Estas composiciones son útiles para la administración o inyección por vía intravenosa, para tratar, prevenir, o reducir el riesgo de infección.

En un aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que antes de mezclar comprende (a) un derivado del ácido carboxílico de quinolona o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de éste, y (b) una ciclodextrina.

En un aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que antes de mezclar comprende (a) un derivado del ácido carboxílico de quinolona o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de éste, (b) una ciclodextrina, y (c) un agente quelante.

En un aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende (a) un derivado del ácido carboxílico de quinolona o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de éste y (b) una ciclodextrina.

En un aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende (a) un derivado del ácido carboxílico de quinolona o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de éste, (b) una ciclodextrina, y (c) un agente quelante.

En un aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un complejo de inclusión, dicho complejo de inclusión comprendiendo (a) un derivado del ácido carboxílico de quinolona o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de éste, y (b) una ciclodextrina.

En un aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende (a) un complejo de inclusión, dicho complejo de inclusión comprende, además, (i) un derivado del ácido carboxílico de quinolona o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de éste, y (ii) una ciclodextrina, y (b) un agente quelante.

En un aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende (que está en la forma de) una solución acuosa.

En un aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende (que está en la forma de) una mezcla seca. En un aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica donde dicha mezcla seca es un liofilizado. En un aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica donde dicha mezcla seca se prepara por liofilización. En un aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica donde se reconstituye

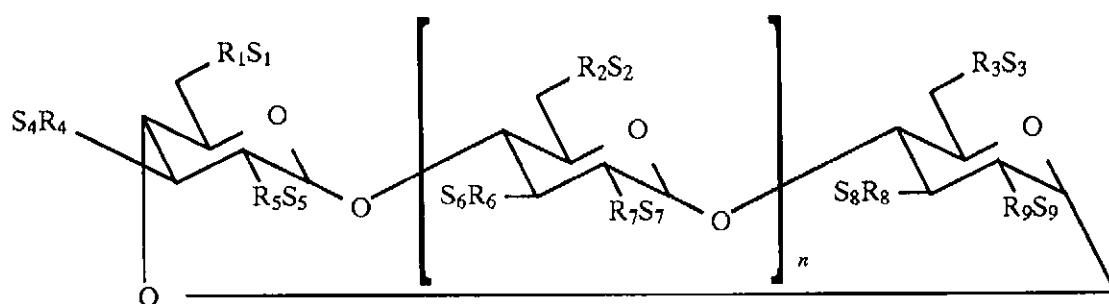
dicha mezcla seca o liofilizada. En un aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica donde se diluye dicha composición farmacéutica.

En un aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica donde dicha ciclodextrina se selecciona del grupo consistente de alfa-ciclodextrinas, beta-ciclodextrinas, gamma-ciclodextrinas, y mezclas de éstas. En un aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica donde dicha ciclodextrina se selecciona del grupo consistente de beta-ciclodextrinas, gamma-ciclodextrinas, y mezclas de éstas. En un aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica donde dicha ciclodextrina es una beta-ciclodextrina.

En un aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica donde dicha ciclodextrina es una beta-ciclodextrina seleccionada del grupo consistente de un éter beta-ciclodextrina, un éster de beta-ciclodextrina, y mezclas de éstos. En un aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica donde dicha ciclodextrina es un hidroxialquil-beta-ciclodextrina. En un aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica donde dicho hidroxialquil-beta-ciclodextrina es un hidroxipropil-beta-ciclodextrina.

En un aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica donde dicha ciclodextrina es un beta-ciclodextrina, correspondiente a la siguiente Fórmula (3) (beta-ciclodextrina)-OR (3) donde los residuos R son hidrógeno o grupos hidroxialquilo y parte de los residuos R podrían ser opcionalmente grupos alquilo, teniendo el éter beta-ciclodextrina una solubilidad en agua de más de 1.8 g en 100 ml de agua. En un aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica donde R se selecciona del grupo consistente de hidroxietilo, hidroxipropilo, dihidroxipropilo, metilo o etilo. En un aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica donde dicho grupo R es hidroxipropilo. En un aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica donde dicho hidroxipropil beta-ciclodextrina tiene una sustitución molecular por unidad de glucosa anhidra de aproximadamente 0.86 a aproximadamente 1.14. En un aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica donde dicha hidroxil-propil beta ciclodextrina tiene una sustitución molecular por unidad de glucosa anhidra de aproximadamente 0.59 a aproximadamente 0.73. En un aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica donde dicha hidroxipropil beta-ciclodextrina se corresponde con el número de registro CAS 128446-35-5.

En un aspecto, la invención se relaciona con una composición farmacéutica en donde dicha ciclodextrina es un derivado de sulfoalquil éter ciclodextrina de la Fórmula 1



Fórmula 1

en donde n es 4, 5 ó 6;

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ y R₉ en la Fórmula 1 son cada uno, independientemente, O⁻ o un grupo O-(C₂₋₆ alquileo)-SO₃⁻, y al menos uno de R₁ y R₂ es, independientemente, dicho grupo

5 O-(C₂₋₆ alquileo)-SO₃⁻; y

S₁, S₂, S₃, S₄, S₅, S₆, S₇, S₈ y S₉ son cada uno, independientemente, un catión farmacéuticamente aceptable, y en donde dicha composición muestra una ausencia de ciclodextrina no derivatizada como se midió por cromatografía de capa fina. En un aspecto, R₁, R₂ y R₃ son cada uno, independientemente, dicho grupo O-(C₂₋₆-alquileo)-SO₃⁻. En un aspecto, al menos uno de R₁,

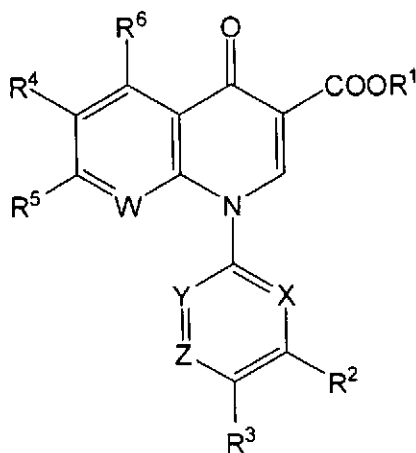
10 R₂ y R₃ es, independientemente, un grupo O-(CH₂)_m-SO₃⁻, en donde m es 2, 3, 4, 5 ó 6. En un aspecto, R₁, R₂ y R₃ son cada uno, independientemente un grupo O-(CH₂)_m-SO₃⁻, en donde m es 3 ó 4. En un aspecto, R₄, R₆ y R₈ es, independientemente, dicho grupo O-(C₂₋₆ -alquileo)-SO₃⁻; y R₅, R₇ y R₉ son cada uno -O⁻. En un aspecto, R₄, R₆ y R₈ es, independientemente, dicho grupo O-(C₂₋₆-alquileo)-SO₃⁻; y R₅, R₇ y R₉ son cada uno -O⁻. En un aspecto, R₄, R₆ y R₈ son cada uno un grupo -O-(C₂₋₆-alquileo)-SO₃; y R₅, R₇ y R₉ son cada uno -O⁻. En un aspecto, S₁, S₂, S₃, S₄, S₅, S₆, S₇, S₈ and S₉ son cada uno, independientemente, H⁺, Li⁺, Na⁺, K⁺, Ca⁺², Mg⁺², o amonio.

En un aspecto de la invención dicho sulfoalquil éter ciclodextrina es sulfobutil éter beta-ciclodextrina. En un aspecto, dicho sulfoalquil éter beta-ciclodextrina corresponde al número de
20 registro CAS 194615-04-8.

En un aspecto, la invención se relaciona con una composición farmacéutica en donde dicho ciclodextrina es una gamma-ciclodextrina.

En un aspecto, la invención se relaciona con una composición farmacéutica en donde dicho derivado del ácido carboxílico de quinolona corresponde a la siguiente estructura de la

25 Fórmula 2

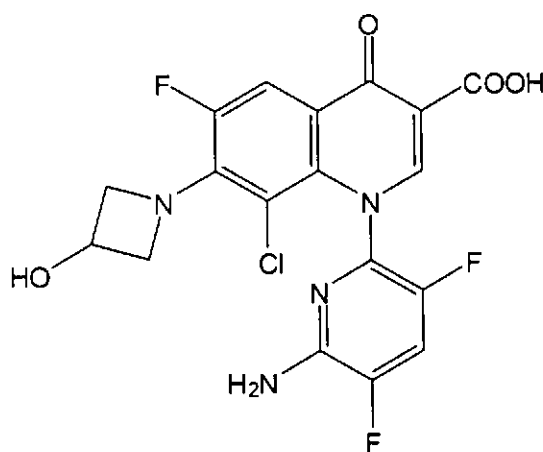


Fórmula 2

en donde R¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo carboxilo de protección; R² representa un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi inferior, o un grupo amino sustituido o sin sustituir; R³
30 representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno; R⁴ representa un átomo de hidrógeno

o un átomo de halógeno; R^5 representa un átomo de halógeno o un grupo amino cíclico saturado opcionalmente sustituido; R^6 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo nitro, o un grupo amino opcionalmente protegido; X, Y y Z pueden ser iguales o diferentes y respectivamente representan un átomo de nitrógeno, $-CH=$ o $-CR^7=$ (en donde R^7 representa un grupo alquilo inferior, un átomo de halógeno, o un grupo ciano), con la condición de que al menos uno de X, Y y Z representa un átomo de nitrógeno, y W representa un átomo de nitrógeno o $-CR^8=$ (en donde R^8 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, o un grupo alquilo inferior); con la condición de que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , W, X, Y, y Z como se definió en esta reivindicación se definen con respecto a la Fórmula 2, o un éster o sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En un aspecto, cuando R^1 representa un átomo de hidrógeno, R^2 representa un grupo amino, R^3 y R^4 representan un átomo de flúor, R^6 representa un átomo de hidrógeno, X representa un átomo de nitrógeno, Y representa $-CR^7=$ (en donde R^7 representa un átomo de flúor), Z representa $-CH=$, y W es $-CR^8=$ (en donde R^8 representa un átomo de cloro), entonces R^5 no es un grupo 3-hidroxiazetidina-1-il, o un éster o sal farmacéuticamente aceptable de éste.

En un aspecto, la invención se relaciona con una composición farmacéutica en donde dicho derivado del ácido carboxílico de quinolona corresponde al siguiente compuesto (A)



(A)

o una de sus sales, o ésteres farmacéuticamente aceptables.

En un aspecto, la invención se relaciona con una composición farmacéutica en donde dicho derivado del ácido carboxílico de quinolona es un D-glucitol, 1-deoxi-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-quinolinacarboxilato (sal).

En un aspecto, la invención se relaciona con una composición farmacéutica en donde dicho derivado del ácido carboxílico de quinolona es un D-glucitol cristalino, 1-deoxi-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-quinolinacarboxilato (sal) caracterizado, cuando se mide a aproximadamente 25 °C con radiación Cu-Ka, por el patrón de difracción en polvo mostrado en la FIGURA 1 .

En un aspecto, la invención se relaciona con una composición farmacéutica en donde dicho derivado del ácido carboxílico de quinolona es D-glucitol, 1-deoxi-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-quinolinacarboxilato trihidrato (sal).

5 En un aspecto, la invención se relaciona con una composición farmacéutica en donde dicho derivado del ácido carboxílico de quinolona es D-glucitol cristalino, 1-deoxi-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-quinolinacarboxilato trihidrato (sal), caracterizado, cuando se mide a aproximadamente 25 °C con radiación Cu-Ka, por el patrón de difracción en polvo mostrado en
10 la FIGURA 2.

En un aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica donde dicho agente quelante es EDTA o es una sal de éste. En un aspecto, dicho agente quelante es una sal de EDTA seleccionada del grupo consistente de una sal de sodio, una sal de potasio, una sal de calcio, una sal de magnesio, y mezclas de éstas. En un aspecto, dicho agente quelante es EDTA
15 disódico.

En un aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende además un compuesto polihidroxiamina. En un aspecto, dicho compuesto polihidroxiamina es meglumina.

En un aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica donde dicho
20 derivado del ácido carboxílico de quinolona tiene una mejora apreciable en la solubilidad en agua en comparación con el derivado del ácido carboxílico de quinolona. En un aspecto, dicho derivado del ácido carboxílico de quinolona tiene una solubilidad de al menos aproximadamente 1 mg/ml a 25°C. En un aspecto, dicho derivado del ácido carboxílico de quinolona tiene una solubilidad de al menos aproximadamente 2 mg/ml a 25 °C. En un aspecto, el derivado del ácido
25 carboxílico de quinolona tiene una solubilidad de al menos aproximadamente 3 mg/ml a 25 °C. En un aspecto, dicho derivado del ácido carboxílico de quinolona tiene una solubilidad de al menos aproximadamente 5 mg/ml a 25°C. En un aspecto, dicho derivado del ácido carboxílico de quinolona tiene una solubilidad de al menos aproximadamente 10 mg/ml a 25 °C. En un aspecto, dicho derivado del ácido carboxílico de quinolona tiene una solubilidad de al menos
30 aproximadamente 15 mg/ml a 25 °C. En un aspecto, dicho derivado del ácido carboxílico de quinolona tiene una solubilidad de al menos aproximadamente 20 mg/ml a 25 °C. En un aspecto, dicho derivado del ácido carboxílico de quinolona tiene una solubilidad de al menos aproximadamente 25 mg/ml a 25 °C. En un aspecto, dicho derivado del ácido carboxílico de quinolona tiene una solubilidad de al menos aproximadamente 30 mg/ml a 25°C.

35 En un aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que tiene estabilidad mejorada.

En un aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que tiene estabilidad mejorada que se mide por al menos uno de los siguientes parámetros:

(a) la composición mantiene un pH dentro de aproximadamente 10% de su pH inicial, o

(b) la composición conserva al menos aproximadamente 90%, o al menos 95%, de la cantidad inicial del derivado del ácido carboxílico de quinolona, o

(c) la composición no forma un precipitado tal que por cada unidad de envase, la composición tiene 6000 o menos partículas de 10 micras o mayores y tiene 600 o menos partículas de 25 micras o mayores que se mide usando una prueba estándar de partículas de oscurecimiento luminoso como se describe en la Sección 788 de la USP en sustancia particulada en inyectables.

En un aspecto, cualquiera de los parámetros (a), (b) o (c) de la invención se determina al menos 30, 69, 90, 180 días o un año después que la composición se dejó reposar durante ese tiempo a temperatura ambiente.

En un aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica donde dicha composición proporciona una mejora apreciable en la tolerancia venosa. En un aspecto, dicha tolerancia venosa se mide en un modelo de infusión en la cola de rata. En un aspecto, dicha composición se puede infundir en un modelo de infusión en la cola de rata durante al menos una hora a la velocidad de 10 ml/kg/hora. En un aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 65 donde dicha composición se puede infundir en al menos dos, tres, cuatro, o cinco días consecutivos en un modelo de infusión en la cola de rata durante al menos una hora a la velocidad de 10 ml/kg/hora.

En un aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica de acuerdo en que dicho derivado del ácido carboxílico de quinolona tiene una mejora apreciable en la solubilidad en agua en comparación con el derivado ácido carboxílico de quinolona, y/o la composición tiene la estabilidad mejorada y/o la composición proporciona una mejora apreciable en la tolerancia venosa.

En un aspecto, la invención se relaciona con una composición farmacéutica que comprende

- (a) de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 50% por peso de delafloxacina, cuando se compara con el peso total de la composición;
- (b) de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 50% por peso de meglumina, cuando se compara con el peso total de la composición; y
- (c) de aproximadamente 1% a aproximadamente 50% por peso de sulfobutil éter beta-ciclodextrina correspondiente al número de registro CAS 194615-04-8, cuando se compara con el peso total de la composición.

En un aspecto, la invención se relaciona con una composición farmacéutica que comprende

- (a) de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 50% por peso de delafloxacina, cuando se compara con el peso total de la composición;
- (b) de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 50% por peso de meglumina, cuando se compara con el peso total de la composición;

(c) de aproximadamente 1% a aproximadamente 50% por peso de sulfobutil éter beta-ciclodextrina correspondiente al número de registro CAS 194615-04-8, cuando se compara con el peso total de la composición; y

5 (d) de aproximadamente 0.001% a aproximadamente 0.10% por peso de EDTA disódico, cuando se compara con el peso total de la composición.

En un aspecto, la invención se relaciona con una composición farmacéutica que comprende

- (a) de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 500 mg de delafloxacina,
- (b) de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 125 mg de meglumina, y
- 10 (c) de aproximadamente 1000 mg a aproximadamente 5000 mg de sulfobutil éter beta-ciclodextrina correspondiente al número de registro CAS 194615-04-8.

En un aspecto, la invención se relaciona con una composición farmacéutica que comprende

- (a) de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 500 mg de delafloxacina,
- 15 (b) de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 125 mg de meglumina,
- (c) de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 5000 mg de sulfobutil éter beta-ciclodextrina correspondiente al número de registro CAS 194615-04-8, y
- (d) de 0 mg a aproximadamente 4 mg de EDTA disódico.

20 En un aspecto, la invención se relaciona con una composición farmacéutica que comprende

- (a) de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 500 mg de delafloxacina,
- (b) de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 125 mg de meglumina,
- (c) de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 5000 mg de sulfobutil éter beta-ciclodextrina correspondiente al número de registro CAS 194615-04-8, y
- 25 (d) de aproximadamente 0.40 mg a aproximadamente 4 mg EDTA disódico.

En un aspecto, la invención se relaciona con una composición farmacéutica que comprende

- (a) aproximadamente 100 mg de delafloxacina,
- (b) aproximadamente 24.4 mg de meglumina, y
- 30 (c) aproximadamente 1000 mg de sulfobutil éter beta-ciclodextrina correspondiente al número de registro CAS 194615-04-8.

En un aspecto, la invención se relaciona con una composición farmacéutica que comprende

- (a) aproximadamente 300 mg de delafloxacina,
- 35 (b) aproximadamente 73.2 mg de meglumina, y
- (c) aproximadamente 3000 mg de sulfobutil éter beta-ciclodextrina correspondiente al número de registro CAS 194615-04-8.

En un aspecto, la invención se relaciona con una composición farmacéutica que comprende

- (a) aproximadamente 500 mg de delafloxacin,
- (b) aproximadamente 122 mg de meglumina, y
- (c) aproximadamente 5000 mg de sulfobutil éter beta-ciclodextrina correspondiente al número de registro CAS 194615-04-8.

5 En un aspecto, la invención se relaciona con una composición farmacéutica que comprende

- (a) aproximadamente 100 mg de delafloxacin,
- (b) aproximadamente 19.52 mg de meglumina,
- (c) aproximadamente 800 mg de sulfobutil éter beta-ciclodextrina correspondiente al
- 10 número de registro CAS 194615-04-8, y
- (d) aproximadamente 0.44 mg de EDTA disódico.

En un aspecto, la invención se relaciona con una composición farmacéutica que comprende

- (a) aproximadamente 300 mg de delafloxacin,
- 15 (b) aproximadamente 58.56 mg de meglumina,
- (c) aproximadamente 2400 mg de sulfobutil éter beta-ciclodextrina correspondiente al número de registro CAS 194615-04-8, y
- (d) aproximadamente 1.32 mg de EDTA disódico.

En un aspecto, la invención se relaciona con una composición farmacéutica que

20 comprende

- (a) aproximadamente 500 mg de delafloxacin,
- (b) aproximadamente 97.6 mg de meglumina,
- (c) aproximadamente 4000 mg de sulfobutil éter beta-ciclodextrina correspondiente al número de registro CAS 194615-04-8, y
- 25 (d) aproximadamente 2.2 mg de EDTA disódico

En un aspecto, la invención se relaciona con una composición farmacéutica acuosa que comprende

- (a) aproximadamente 20 mg/ml de delafloxacin,
- (b) aproximadamente 4.88 mg/ml de meglumina,
- 30 (c) aproximadamente 200 mg/ml de sulfobutil éter beta-ciclodextrina correspondiente al número de registro CAS 194615-04-8, y
- (d) agua.

En un aspecto, la invención se relaciona con una composición farmacéutica acuosa que comprende

- 35 (a) aproximadamente 25 mg/ml de delafloxacin,
- (b) aproximadamente 4.88 mg/ml de meglumina,
- (c) aproximadamente 200 mg/ml de sulfobutil éter beta-ciclodextrina correspondiente al número de registro CAS 194615-04-8,
- (d) aproximadamente 0.11 mg/ml de EDTA disódico, y

(e) agua.

En un aspecto, la invención se refiere a cualquier composición farmacéutica enseñada anteriormente que tiene un pH de aproximadamente 9 ± 0.1 unidades de pH.

En un aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que
5 comprende además manitol.

En un aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica en la forma de una dosis unitaria.

En un aspecto, la invención se refiere a un método para tratar, prevenir, o reducir el riesgo de una infección bacteriana que comprende administrar a un paciente necesitado de éste
10 una composición como se enseña en este documento.

En un aspecto, la invención se refiere a un método para tratar, prevenir, o reducir el riesgo de una infección bacteriana en un paciente con necesidad de éste, al reducir la intolerancia venosa durante la administración, que comprende administrar a un paciente con necesidad de éste una composición como se enseña en este documento, por ejemplo, usando una bolsa de
15 goteo i.v.. La composición puede comprender un portador salino o dextrosa.

En un aspecto, la invención se refiere a un kit que comprende una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 90 y un envase. El envase puede ser una botella, un frasco, una jeringuilla o una bolsa de goteo, o la composición puede comprender además el envase, por ejemplo, una botella, un frasco, una jeringa o una bolsa de
20 goteo.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

En la presente invención, se encontró sorprendentemente que la combinación de determinados compuestos de ciclodextrina con un compuesto antimicrobiano derivado del ácido
25 carboxílico de quinolona se encuentra que proporciona un equilibrio deseado de la solubilidad, estabilidad y tolerancia del producto. La formulación del producto final del fármaco es el resultado de una compleja interacción de la solubilidad, estabilidad y tolerancia.

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un derivado del ácido carboxílico de quinolona o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de
30 éste y una ciclodextrina seleccionada del grupo consistente de una beta-ciclodextrina, una gamma-ciclodextrina, y mezclas de éstas. Estas composiciones son útiles para la administración o inyección por vía intravenosa, para tratar, prevenir, o reducir el riesgo de infección. Estas composiciones tienen estabilidad mejorada, solubilidad mejorada de los ácidos carboxílicos quinolona, y tolerancia mejorada del paciente cuando se administra por vía intravenosa o
35 comouna inyección. La estabilidad mejorada es importante porque una composición farmacéutica debe poseer vida útil suficiente para ser almacenada convenientemente durante un período de tiempo útil. La solubilidad mejorada es importante porque algunos compuestos ácido carboxílico de quinolona no tienen solubilidad en agua suficiente para ser formulados en una concentración diana deseada. La presente invención proporciona composiciones que tienen

solubilidad mejorada en comparación con lo que no podría de otra manera ser factible empleando la presente invención. La tolerancia mejorada del paciente es importante, porque la invención proporciona composiciones que son seguras y bien toleradas. No es suficiente para una composición farmacéutica ser eficaz, es importante que la eficacia se logre en un nivel apropiado de seguridad y tolerancia. Por lo tanto, las composiciones de la invención proporcionan una ventaja sobre el estado de la técnica.

En una modalidad, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que antes de mezclar comprende (a) un derivado del ácido carboxílico de quinolona o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de éste, y (b) una ciclodextrina. En otras modalidades, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende (a) un derivado del ácido carboxílico de quinolona o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de éste, y (b) una ciclodextrina. En una modalidad, la composición comprende un derivado del ácido carboxílico de quinolona y una ciclodextrina. En otra modalidad, la composición comprende una sal farmacéuticamente aceptable de un derivado del ácido carboxílico de quinolona y una ciclodextrina. En otra modalidad, la composición comprende un éster farmacéuticamente aceptable de un derivado del ácido carboxílico de quinolona y una ciclodextrina. En otras modalidades, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un complejo de inclusión, dicho complejo de inclusión comprende (a) un derivado del ácido carboxílico de quinolona o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de éste, y (b) una ciclodextrina. En una modalidad, la composición comprende un derivado del ácido carboxílico de quinolona o sal o éster farmacéuticamente aceptable de éste dentro de la ciclodextrina.

En otras modalidades, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende (que está en la forma de) una solución acuosa.

En otras modalidades, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende (que está en la forma de) una mezcla seca. En otras modalidades, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica donde la mezcla seca es un liofilizado. En otras modalidades, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica donde dicha mezcla seca se prepara por liofilización. En otras modalidades, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica donde la mezcla seca o liofilizada se reconstituye. En otras modalidades, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica donde dicha composición farmacéutica está además diluida.

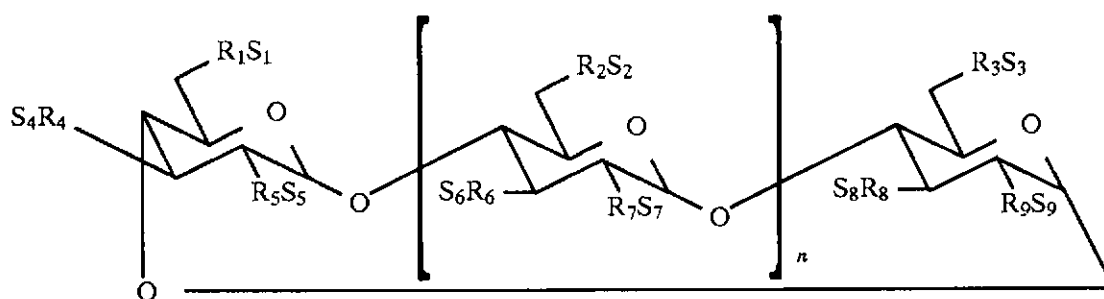
En una modalidad, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica donde dicha ciclodextrina se selecciona del grupo consistente de alfa-ciclodextrinas, beta-ciclodextrinas, gamma ciclodextrinas, y mezclas de éstas. En otras modalidades, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica donde dicha ciclodextrina se selecciona del grupo consistente de beta-ciclodextrinas, gamma ciclodextrinas, y mezclas de éstas. En una modalidad, los hidroxilos libres de la ciclodextrina son completamente o parcialmente derivatizados. En otra modalidad, los hidroxilos libres de la ciclodextrina son completamente derivatizados. En otra modalidad, los hidroxilos libres de la ciclodextrina son parcialmente

derivatizados. En otras modalidades, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica donde dicha ciclodextrina es una beta-ciclodextrina seleccionada del grupo consistente de un éter beta-ciclodextrina, un éster beta-ciclodextrina, y las mezclas de éstos. En otras modalidades, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica donde dicha
5 ciclodextrina es un hidroxialquil-beta-ciclodextrina. En otras modalidades, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica donde la hidroxialquil-beta-ciclodextrina es un hidroxipropil-beta-ciclodextrina. En otras modalidades, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica donde dicha ciclodextrina es una beta-ciclodextrina, que se corresponde con la Fórmula (3) siguiente:



donde los residuos R son grupos hidroxialquilo y parte de los residuos R podrían ser opcionalmente grupos alquilo, teniendo el éter beta-ciclodextrina una solubilidad en agua de más de 1.8 g en 100 ml de agua. En otras modalidades, la presente invención se refiere a una
15 composición farmacéutica donde dicha ciclodextrina es una beta-ciclodextrina, que se corresponde con la Fórmula siguiente: (beta-ciclodextrina)-OR, en el que todos o parte de los residuos R son opcionalmente e independientemente hidrógeno, grupos hidroxialquilo o grupos alquilo. En otras modalidades, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica donde dicha ciclodextrina es una beta-ciclodextrina, que se corresponde con la siguiente Fórmula
20 (3): (beta-ciclodextrina)-OR, en el que todos o parte de los residuos R son opcionalmente e independientemente grupos hidroxialquilo o grupos alquilo. En una modalidad, la beta-ciclodextrina tiene una solubilidad en agua de más de 1.8 g en 100 ml de agua. En otras modalidades, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica donde R se selecciona del grupo consistente de hidroxietilo, hidroxipropilo, dihidroxipropilo, metilo, o etilo.
25 En otras modalidades, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica donde el grupo R es hidroxipropilo. En otras modalidades, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica donde dicho hidroxipropil beta-ciclodextrina tiene una sustitución molecular por unidad de glucosa anhidra de aproximadamente 0.86 a aproximadamente 1.14. En otras modalidades, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica donde dicha
30 hidroxil-propil- beta ciclodextrina tiene una sustitución molecular por unidad de glucosa anhidra de aproximadamente 0.59 a aproximadamente 0.73. En otras modalidades, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica donde dicha hidroxipropil beta-ciclodextrina se corresponde con el número de registro CAS 128446-35-5.

En otras modalidades, la presente invención se relaciona con una composición
35 farmacéutica en donde dicho ciclodextrina es un derivado sulfoalquil éter ciclodextrina de la Fórmula 1

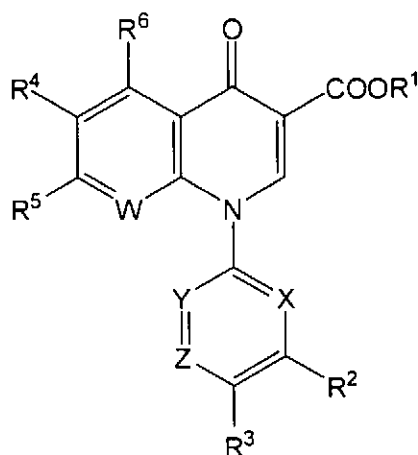


Fórmula 1

en donde n es 4, 5 ó 6; R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 y R_9 son cada uno, independientemente, O^- o un grupo $O-(C_{2-6} \text{ alquileo})-SO_3^-$, y al menos uno de R_1 y R_2 es, independientemente, dicho grupo $O-(C_{2-6} \text{ alquileo})-SO_3^-$; y S_1 , S_2 , S_3 , S_4 , S_5 , S_6 , S_7 , S_8 y S_9 son cada uno, independientemente, un catión farmacéuticamente aceptable, y en donde dicha composición muestra una ausencia de ciclodextrina no derivatizada como se midió por cromatografía de capa fina. En otras modalidades, la presente invención se relaciona con una composición, en donde R_1 , R_2 y R_3 son cada uno, independientemente, dicho grupo $O-(C_{2-6} \text{ alquileo})-SO_3^-$. En otras modalidades, la presente invención se relaciona con una composición, en donde al menos uno de R_1 , R_2 y R_3 es, independientemente, un grupo $O-(CH_2)_m-SO_3^-$, en donde m es 2, 3, 4, 5 ó 6. En otras modalidades, la presente invención se relaciona con una composición, en donde R_1 , R_2 y R_3 son cada uno, independientemente un grupo $O-(CH_2)_m-SO_3^-$, en donde m es 3 ó 4. En otras modalidades, la presente invención se relaciona con una composición, en donde al menos uno de R_4 , R_6 y R_8 es, independientemente, dicho grupo $O-(C_{2-6} \text{ alquileo})-SO_3^-$; y R_5 , R_7 y R_9 son cada uno O^- . En otras modalidades, la presente invención se relaciona con una composición, en donde al menos uno de R_4 , R_6 y R_8 es, independientemente, dicho grupo $O-(C_{2-6} \text{ alquileo})-SO_3^-$; y R_5 , R_7 y R_9 son cada uno O^- . En otras modalidades, la presente invención se relaciona con una composición, en donde: R_4 , R_6 y R_8 son cada uno un grupo $O-(C_{2-6} \text{ alquileo})-SO_3^-$; y R_5 , R_7 y R_9 son cada uno O^- . En otras modalidades, la presente invención se relaciona con una composición farmacéutica en donde dicha sulfoalquil éter ciclodextrina es sulfobutil éter beta-ciclodextrina. En otras modalidades, la presente invención se relaciona con una composición farmacéutica en donde dicho sulfoalquil éter beta-ciclodextrina corresponde al número de registro CAS 194615-04-8.

En otras modalidades, la presente invención se relaciona con una composición farmacéutica en donde dicha ciclodextrina es una gamma-ciclodextrina.

En otras modalidades, la presente invención se relaciona con una composición en donde dicho derivado del ácido carboxílico de quinolona corresponde a la siguiente estructura de la Fórmula 2:

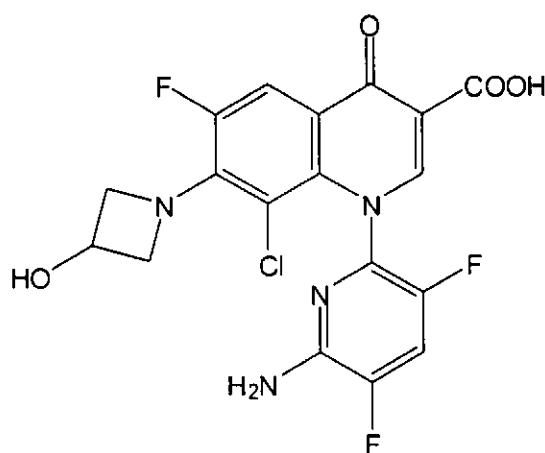


Fórmula 2

en donde R¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo carboxilo de protección; R² representa un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi inferior, o un grupo amino sustituido o sin sustituir; R³ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno; R⁴ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno; R⁵ representa un átomo de halógeno o un grupo amino cíclico saturado opcionalmente sustituido; R⁶ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo nitro, o un grupo amino opcionalmente protegido; X, Y y Z pueden ser iguales o diferentes y respectivamente representan un átomo de nitrógeno, -CH= o -CR⁷= (en donde R⁷ representa un grupo alquilo inferior, un átomo de halógeno, o un grupo ciano), con la condición de que al menos uno de X, Y y Z representan un átomo de nitrógeno, y W representa un átomo de nitrógeno o -CR⁸= (en donde R⁸ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, o un grupo alquilo inferior); con la condición de que R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, W, X, Y, y Z como se describen en este párrafo se definen por la Fórmula 2, y no como se definió para las ciclodextrinas, o un éster o sal farmacéuticamente aceptable de éste.

En una modalidad, cuando R¹ representa un átomo de hidrógeno, R² representa un grupo amino, R³ y R⁴ representan un átomo de flúor, R⁶ representa un átomo de hidrógeno, X representa un átomo de nitrógeno, Y representa -CR⁷= (en donde R⁷ representa un átomo de flúor), Z representa -CH=, y W es -CR⁸= (en donde R⁸ representa un átomo de cloro), entonces R⁵ no es un grupo 3-hidroxiazetidina-1-il;

En otras modalidades, la presente invención se relaciona con una composición en donde dicho derivado del ácido carboxílico de quinolona corresponde al siguiente compuesto (A),



(A)

o una de sus sales, o ésteres farmacéuticamente aceptables. En otras modalidades, la presente invención se relaciona con una composición en donde dicho derivado del ácido carboxílico de quinolona es a D-glucitol, 1-deoxi-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-quinolinacarboxilato (sal). En otras modalidades, la presente invención se relaciona con una composición en donde dicho derivado del ácido carboxílico de quinolona es un D-glucitol cristalino, 1-deoxi-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-quinolinacarboxilato (sal). En aún otras modalidades, la presente invención se relaciona con una composición en donde dicho derivado del ácido carboxílico de quinolona es un D-glucitol cristalino, 1-deoxi-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-quinolinacarboxilato (sal) caracterizado, cuando se mide a aproximadamente 25 °C con radiación Cu-Ka, por el patrón de difracción en polvo mostrado en la FIGURA 1.

En otras modalidades, la presente invención se relaciona con una composición en donde dicho derivado del ácido carboxílico de quinolona es D-glucitol, 1-deoxi-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-quinolinacarboxilato trihidrato (sal). En otras modalidades, la presente invención se relaciona con una composición en donde dicho derivado del ácido carboxílico de quinolona es D-glucitol cristalino, 1-deoxi-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-quinolinacarboxilato trihidrato (sal). En aún otras modalidades, la presente invención se relaciona con una composición en donde dicho derivado del ácido carboxílico de quinolona es D-glucitol cristalino, 1-deoxi-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-quinolinacarboxilato trihidrato (sal) caracterizado, cuando se mide a aproximadamente 25 °C con radiación Cu-Ka, por el patrón de difracción en polvo mostrado en la FIGURA 2.

En otras modalidades, la presente invención se refiere a una composición donde dicho derivado del ácido carboxílico de quinolona tiene una mejora apreciable en la solubilidad. En otras modalidades, la presente invención se refiere a una composición donde dicho derivado del

ácido carboxílico de quinolona tiene una mejora apreciable en la solubilidad solo en agua en comparación con el derivado del ácido carboxílico de quinolona.

En otras modalidades, la presente invención se refiere a una composición donde dicho derivado del ácido carboxílico de quinolona tiene una solubilidad de al menos aproximadamente 1 mg/ml a 25 °C. En otras modalidades, la presente invención se refiere a una composición donde dicho derivado del ácido carboxílico de quinolona tiene una solubilidad de al menos aproximadamente 2 mg/ml a 25 °C. En otras modalidades, la presente invención se refiere a una composición donde dicho derivado del ácido carboxílico de quinolona tiene una solubilidad de al menos aproximadamente 3 mg/ml a 25 °C. En otras modalidades, la presente invención se refiere a una composición donde dicho derivado del ácido carboxílico de quinolona tiene una solubilidad de al menos aproximadamente 5 mg/ml a 25 °C. En otras modalidades, la presente invención se refiere a una composición donde dicho derivado del ácido carboxílico de quinolona tiene una solubilidad de al menos aproximadamente 10 mg/ml a 25 °C. En otras modalidades, la presente invención se refiere a una composición donde dicho derivado del ácido carboxílico de quinolona tiene una solubilidad de al menos aproximadamente 15 mg/ml a 25 °C. En otras modalidades, la presente invención se refiere a una composición donde dicho derivado del ácido carboxílico de quinolona tiene una solubilidad de al menos aproximadamente 20 mg/ml a 25 °C. En otras modalidades, la presente invención se refiere a una composición donde el derivado del ácido carboxílico de quinolona tiene una solubilidad de al menos aproximadamente 25 mg/ml a 25 °C. En otras modalidades, la presente invención se refiere a una composición donde el derivado del ácido carboxílico de quinolona tiene una solubilidad de al menos aproximadamente 30 mg/ml a 25 °C.

En otras modalidades, la presente invención se refiere a una composición que tiene la estabilidad mejorada. En otras modalidades, la presente invención se refiere a una composición que tiene la estabilidad mejorada, que se mide por al menos uno de los siguientes parámetros: (a) la composición mantiene un pH dentro de aproximadamente 10% de su pH inicial, o (b) la composición conserva al menos aproximadamente 90%, ó 95% de la cantidad inicial del derivado de ácido carboxílico de quinolona, o (c) la composición no forma un precipitado tal que por unidad de envase, la composición tiene 6000 o menos partículas de 10 micras o mayores y tiene 600 o menos partículas de 25 micras o mayores que se mide usando prueba estándar de partículas de oscurecimiento luminoso como se describe en la Sección 788 de la USP en sustancia particulada en inyectables.

Las composiciones farmacéuticas de la invención tienen estabilidad física y química suficiente para permitir la administración a un paciente y mantener la eficacia del fármaco activo durante un periodo de tiempo útil. En una modalidad, en la composición farmacéutica, la potencia del ingrediente activo del derivado del ácido carboxílico de quinolona se mantiene mediante la conservación del fármaco activo en solución, por la limitación de la degradación química de los fármacos activos u otros componentes de la composición farmacéutica, o por limitación de la degradación física de la composición. En una modalidad, la

composición conserva la solubilidad del fármaco, la eficacia del fármaco, o protege el fármaco o componentes de la composición de la degradación física o química. En otra modalidad, la composición conserva la potencia del fármaco de la formulación inicial, o una potencia sustancialmente similar a la formulación inicial.

5 En otras modalidades, la presente invención se refiere a una composición donde cualquiera de los parámetros (a), (b) o (c) se determinan al menos 30 días después de que la composición se dejó reposar a temperatura ambiente. En otras modalidades, la presente invención se refiere a una composición donde cualquiera de los parámetros (a), (b) o (c) se determinan al menos 60 días después de que la composición se dejó reposar a temperatura
10 ambiente. En otras modalidades, la presente invención se refiere a una composición donde cualquiera de los parámetros (a), (b) o (c) se determinan al menos 90 días después de que la composición se dejó reposar a temperatura ambiente. En otras modalidades, la presente invención se refiere a una composición donde cualquiera de los parámetros (a), (b) o (c) se determinan al menos 180 días después de la composición se dejó reposar a temperatura
15 ambiente. En otras modalidades, la presente invención se refiere a una composición donde cualquiera de los parámetros (a), (b) o (c) se determinan al menos 1 año después de que la composición se dejó reposar a temperatura ambiente.

En otras modalidades, la presente invención se refiere a una composición donde dicha composición proporciona una mejora apreciable en la tolerancia venosa. En otras modalidades,
20 la presente invención se refiere a una composición donde dicha tolerancia venosa se mide en un modelo de infusión en la cola de rata. En otras modalidades, la presente invención se refiere a una composición donde la composición se puede infundir en un modelo de infusión en la cola de rata durante al menos una hora a la velocidad de 10 ml/kg/hora.

En otras modalidades, la presente invención se refiere a una composición donde dicha
25 composición se puede infundir en al menos dos días consecutivos en un modelo de infusión en la cola de rata durante al menos una hora a la velocidad 10 ml/kg/hora. En otras modalidades, la presente invención se refiere a una composición donde se puede infundir dicha composición en al menos tres días consecutivos en un modelo de rata de infusión en la cola durante al menos una hora a la velocidad de 10 ml/kg/hora. En otras modalidades, la presente invención se refiere a una
30 composición donde se puede infundir dicha composición en al menos cuatro días consecutivos en un modelo de rata de infusión en la cola durante al menos una hora a la velocidad de 10 ml/kg/hora. En otras modalidades, la presente invención se refiere a una composición donde se puede infundir dicha composición en al menos cinco días consecutivos en un modelo de rata de infusión en la cola durante al menos una hora a la velocidad de 10
35 ml/kg/hora.

En otras modalidades, la presente invención se refiere a una composición donde dicho derivado del ácido carboxílico de quinolona tiene una mejora apreciable en la solubilidad en agua en comparación con el derivado del ácido carboxílico de quinolona, y/o la composición

tiene estabilidad mejorada y/o la composición proporciona una mejora apreciable en la tolerancia venosa.

En otras modalidades, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende (a) de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 500 mg de meglumina delafloxacina, y (b) de aproximadamente 1000 mg a aproximadamente 5000 mg de sulfobutiléter beta-ciclodextrina correspondiente al número de registro CAS 194615-04-8. En otras modalidades, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende (a) aproximadamente 300 mg de meglumina delafloxacina, y (b) de aproximadamente 3000 mg de sulfobutil éter beta-ciclodextrina correspondiente al número de registro CAS 194615-04-8. En otras modalidades, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que antes de mezclar comprende (a) aproximadamente 300 mg de meglumina delafloxacina, y (b) aproximadamente 3000 mg de sulfobutil éter beta-ciclodextrina correspondiente al número de registro CAS 194615-04-8.

En otras modalidades, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica acuosa que comprende (a) aproximadamente 300 mg de meglumina delafloxacina, (b) aproximadamente 3000 mg de sulfobutil éter beta-ciclodextrina correspondiente al número de registro CAS 194615-04-8, y (c) agua, donde dicha composición tiene un volumen, de aproximadamente 15 ml a aproximadamente 25 °C y un pH de aproximadamente 9. En otras modalidades, la presente invención se refiere a una composición que está en la forma de un liofilizado. En otras modalidades, la presente invención se refiere a una composición que comprende además manitol.

En otras modalidades, la presente invención se refiere a un método para tratar, prevenir, o reducir el riesgo de una infección bacteriana que comprende administrar a un paciente con necesidad de éste una composición como se describe en este documento. En otras modalidades, la presente invención se refiere a un método para tratar, prevenir, o reducir el riesgo de una infección bacteriana en un paciente con necesidad de éste, al reducirla molestia a la infusión, que comprende administrar a un paciente con necesidad de éste una composición tal 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 típicamente un mamífero). El paciente es usualmente uno que está necesitado de las composiciones o métodos descritos en este documento. "Necesitado de," puede significar que el paciente tiene o se diagnostica como 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 la exposición microbiana, o podría estar en una posición en la que el paciente se podría someter a semejante exposición. Las infecciones de ese tipo pueden deberse a, por ejemplo, una infección de la piel, neumonía nosocomial, neumonía post-viral, una infección abdominal, una infección del tracto urinario,

bacteriemia, septicemia, endocarditis, una infección de la derivación aurículo-ventricular, una infección de acceso vascular, meningitis, infección debido a procedimientos médicos quirúrgicos o invasivos, una infección peritoneal, una infección del hueso, una infección común, una infección por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina, una infección por *Enterococcus* resistente a vancomicina, una infección de organismo resistente a linezolid, tuberculosis, una infección por Gram-positivo resistente a quinolona, una infección resistente a la ciprofloxacina y resistente a la meticilina (MRSA), bronquitis, una infección complicada de piel y de estructura de la piel (cSSSI), una infección no complicada de piel y de estructura de la piel (uSSSI), una infección comunitaria del tracto respiratorio, y una infección por Gram-negativo resistente a múltiples fármacos Gram-negativo resistente a múltiples fármacos resistente a múltiples fármacos (MDR).

El término “prevención”, como se usa en este documento, significa, por ejemplo, detener completamente o casi completamente de que ocurra 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 una infección ocurra, por ejemplo cuando el paciente está predispuesto a una infección o en riesgo de contraer una infección.

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

Se debería reconocer que los términos “prevención”, “reducción del riesgo de”, y “tratamiento” no pretenden limitar el alcance de la invención y que puede haber solapamiento entre estos términos.

Como se usa en este documento, el término “cantidad efectiva” significa una cantidad de un compuesto farmacéuticamente activo, es decir, un fármaco activo, por ejemplo, un agente antimicrobiano ácido carboxílico de quinolona o sal o éster farmacéuticamente aceptable de éste, dado a un paciente receptor lo suficiente para provocar la actividad biológica, por ejemplo, la actividad anti-infecciosa, por ejemplo, actividad anti-microbiana.

El término “cantidad profilácticamente efectiva” significa una cantidad de un compuesto farmacéuticamente activo, es decir, un fármaco activo, por ejemplo, un agente antimicrobiano ácido carboxílico de quinolona dado a un paciente receptor lo 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 dosis que están, dentro del alcance del juicio médico acertado, adecuados para el uso en contacto con los tejidos de los seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, reacción alérgica, u otro problema o complicación, en consonancia con una razonable relación riesgo/beneficio.

Como se usa en este documento, “sales farmacéuticamente aceptables” se refieren a los derivados de los compuestos descritos donde el compuesto primario se modifica por la

preparación de las sales de ácido o base de éstas. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, minerales o sales de ácidos orgánicos de los residuos básicos tales como aminas, álcalis o sales orgánicas de residuos ácidos como los ácidos carboxílicos, y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto primario formado, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, las sales no tóxicas convencionales de ese tipo 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, glicoliarsanílico, hexilresorcínico, hidrabámico, bromídrico, clorhídrico, yodhídrico, hidroximaleico, hidroxinaftoicos, isetiónico, láctico, lactobiónico, lauril sulfónico, maleico, málico, mandélico, metano sulfónico, napsílico, nítrico, oxálico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fosfórico, poligalacturónico, propiónico, salicílico, esteárico, subacético, succínico, sulfámico, sulfanílico, sulfúrico, tánico, tartárico, tolueno sulfónico, y los aminoácidos que de existencia común, por ejemplo, glicina, alanina, fenilalanina, arginina, etc.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar por métodos químicos convencionales de un compuesto primario que contiene una porción básica o ácida. Generalmente, las sales de este tipo se pueden preparar por la reacción de las formas de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos. En una modalidad, los medios no acuosos, por ejemplo, éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo son útiles para la formación de las sales de los compuestos presentes. Las listas de sales adecuadas se encuentran en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18^{va} edición. (Mack Publishing Company, 1990). Por ejemplo, las sales pueden incluir, pero no se limitan a, sales de clorhidrato y acetato de los compuestos alifáticos de la presente invención que contienen aminas, hidroxilo que contienen aminas y que contienen imina.

Además, los compuestos de la presente invención, por ejemplo, las sales de los compuestos, pueden existir, ya sea en forma hidratada o no hidratada (el anhidro) o como solvatos con otras moléculas disolventes. Los ejemplos no limitativos de los hidratos incluyen monohidratos, dihidratos, etc. Los ejemplos no limitativos de solvatos incluyen solvatos etanol, solvatos acetona, etc.

Como se usa en este documento, "ésteres farmacéuticamente aceptables" se refiere a los derivados de los compuestos descritos donde el compuesto primario se modifica por un éster de alcohol de un ácido carboxílico o un éster de ácido carboxílico de un alcohol. Los compuestos de la presente invención se pueden preparar también como ésteres, por ejemplo, ésteres farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, un grupo funcional ácido carboxílico en un compuesto se puede convertir en su éster correspondiente, por ejemplo, un grupo metilo, etilo, u

otro éster. Además, un grupo alcohol en un compuesto se puede convertir en su éster correspondiente, por ejemplo, un acetato, propionato, u otro éster.

Como se usan este documento, el término “dosis unitaria”, significa una dosis única de una composición farmacéutica que se pretende se administre en su totalidad. Una dosis unitaria es una forma conveniente para la administración de una cantidad previamente medida de un fármaco activo.

En la especificación, las formas singulares también incluyen el plural, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en este documento tienen el mismo significado que comúnmente se entiende por una persona con conocimiento en la técnica a la que pertenece esta invención. En el caso de conflicto, controlará la presente descripción.

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

A lo largo de toda la descripción, donde las composiciones se describen como que tienen, incluyen o comprenden componentes específicos, se contempla que las composiciones consisten también esencialmente de, o consisten de, los componentes enumerados. Del mismo modo, donde los métodos o procesos se describen como que tienen, incluyen, o comprenden etapas específicas del proceso, los procesos consisten también esencialmente de, o consisten de, las etapas de procesamiento enumeradas. Además, se debería entender que el orden de las etapas o el orden para la realización de acciones determinadas son irrelevantes siempre que la invención continúe siendo factible. Además, dos o más etapas o acciones se pueden conducir simultáneamente.

2. Composiciones de la presente invención

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

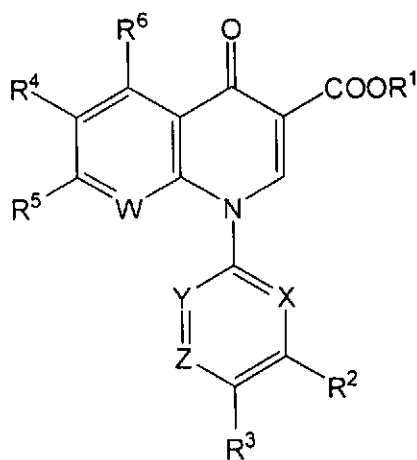
Los componentes adecuados se describen en, por ejemplo, Editores. R. RC, y otros, Handbook of Pharmaceutical Excipients, Quinta Edición, Pharmaceutical Press (2006); *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18^{va} edición. (Mack Publishing Company, 1990); y *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20^{ma} Edición, Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins, 2000, que se incorporan en este documento como referencia en su totalidad. Aún cuando una categoría funcional se puede proporcionar para muchos de estos componentes portadores, una categoría funcional de ese tipo no pretende limitar la función o alcance del componente, mientras una persona con conocimiento en la técnica 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. Derivados del ácido carboxílico de quinolona

Las composiciones de la presente invención comprenden un derivado del ácido carboxílico de quinolona, (alternativamente conocido como, *entre otros*, un derivado de ácido piridona carboxílico o un derivado del ácido carboxílico piridona), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de éste, como un compuesto antimicrobiano, es decir, como el ingrediente farmacéutico activo, o API, de las composiciones de la presente invención. La invención proporciona también métodos para la síntesis de cualquiera de los compuestos de la presente invención. La invención proporciona también composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de uno o más de los compuestos de la presente invención y un portador farmacéuticamente aceptable. La presente invención proporciona además los métodos para la fabricación de estos compuestos, portadores, y composiciones farmacéuticas.

Los derivados del ácido carboxílico de quinolona, útiles en la presente se describen, incluyendo sus síntesis, formulación, y uso, en patente de los Estados Unidos núm. 6,156,903, de Yazaki y otros, concedida el 5 de diciembre de 2000 y sus certificados de corrección del 13 de noviembre de 2001 y 11 de diciembre de 2001; patente de los Estados Unidos núm. 6,133, 284, de Yazaki y otros, concedida el 17 de octubre de 2000; patente de los Estados Unidos núm. 5,998, 436, de Yazaki y otros, concedida 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; solicitud PCT núm. WO 2006/110815, de Abbott Laboratories, publicada el 19 de octubre de 2006; solicitud PCT núm. WO 2006/042034, de Abbott Laboratories, publicada el 20 de abril de 2006, solicitud PCT núm. WO 2006/015194, de Abbott Laboratories, publicada el 9 de febrero de 2006; solicitud PCT núm. WO 01/34595, de Wakunaga Pharmaceutical Co., Ltd., publicada el 17 de mayo de 2001; y la solicitud PCT núm. WO 97/11068, de Wakunaga Pharmaceutical Co., Ltd., publicada el 27 de marzo de 1997, el contenido de las mismas se incorpora de este modo como referencia en su totalidad.

Los derivados del ácido carboxílico de quinolona útiles en los métodos, composiciones, y usos de la presente invención incluyen los compuestos que corresponden a la Fórmula 2



Fórmula 2,

en donde con respecto a la Fórmula 2, R¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo carboxilo de protección; R² representa un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi inferior, o un grupo amino sustituido o sin sustituir; R³ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno; R⁴ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno; R⁵ representa un átomo de halógeno o un grupo amino cíclico saturado opcionalmente sustituido; R⁶ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo nitro, o un grupo amino opcionalmente protegido; X, Y y Z pueden ser iguales o diferentes y respectivamente representan un átomo de nitrógeno, -CH= o -CR⁷= (en donde R⁷ representa a grupo alquilo inferior, un átomo de halógeno, o un grupo ciano), con la condición de que al menos uno de X, Y y Z representan un átomo de nitrógeno, y W representa un átomo de nitrógeno o -CR⁸= (en donde R⁸ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, o un grupo alquilo inferior).

En una modalidad, cuando R¹ representa un átomo de hidrógeno, R² representa un grupo amino, R³ y R⁴ representan un átomo de flúor, R⁶ representa un átomo de hidrógeno, X representa un átomo de nitrógeno, Y representa -CR⁷= (en donde R⁷ representa un átomo de flúor), Z representa -CH=, y W es -CR⁸= (en donde R⁸ representa un átomo de cloro), entonces R⁵ no es un grupo 3-hidroxiazetidina-1-il; un profármaco, éster o sal farmacéuticamente aceptable de éste.

Cuando R¹ es un grupo carboxilo de protección, podría ser cualquier residuo éster carboxilato que se escinde con relativa facilidad, tal como *in vivo*, para generar el correspondiente grupo carboxilo libre. Los grupos carboxilos de protección ilustrativos incluyen aquellos que se pueden eliminar por hidrólisis, reducción catalítica, y otros tratamientos bajo condiciones suaves, tales como grupos alquilo inferior, tal como grupo metilo, grupo etilo, grupo n-propilo, grupo i-propilo, grupo de n-butilo, grupo i-butilo, grupo t-butilo, grupo pentilo, grupo hexilo, y grupo heptilo; grupos alquenilo inferior tal como grupo vinilo, grupo alilo, grupo 1-propenilo, grupo butenilo, grupo pentenilo, grupo hexenilo, y el grupo heptenilo; grupos aralquilo tal como grupo bencilo; y los grupos arilo tales como grupo fenilo y grupo naftilo, y aquellos que podrían ser fácilmente eliminados en el cuerpo tal como grupos alquilo inferior alcanilo inferior tales como grupo acetoximetilo y grupo pivaloilo oximetilo; grupo alquilo inferior alcoxicarbonilo inferior tal como grupo metoxicarbonilo oximetilo y grupo 1-etoxicarbonilo oxietilo; grupo alcoximetilo inferior tal como el grupo metoximetilo; grupo lactonilo tal como ftalidilo; grupo alquilo inferior alquilamino di-inferior, tales como el grupo 1-dimetilaminoetilo, y grupo metilo (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il).

En una modalidad, R¹ en la Fórmula 2 es H.

En una modalidad, R² en la Fórmula 2 es -NH₂.

En una modalidad, R³ en la Fórmula 2 es halógeno.

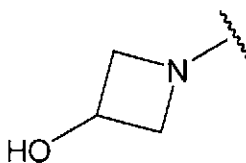
En otra modalidad, R³ en la Fórmula 2 es flúor.

En una modalidad, R⁴ en la Fórmula 2 es halógeno.

En otra modalidad, R⁴ en la Fórmula 2 es flúor.

En una modalidad, R⁵ en la Fórmula 2 es un grupo amino cíclico sustituido.

En una modalidad, R^5 en la Fórmula 2 es



En una modalidad, R^6 en la Fórmula 2 es hidrógeno.

En una modalidad, X en la Fórmula 2 es un átomo de nitrógeno.

5 En una modalidad, Y en la Fórmula 2 es $=CR^7-$.

En una modalidad, R^7 en la Fórmula 2 es un halógeno.

En otra modalidad, R^7 en la Fórmula 2 es flúor.

En una modalidad, Z en la Fórmula 2 es $=CH-$.

En una modalidad, W en la Fórmula es $2 =CR^8-$.

10 En una modalidad, R^8 en la Fórmula 2 es un halógeno.

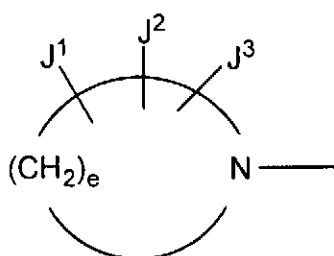
En otra modalidad, R^8 en la Fórmula 2 es cloro.

Es de destacar que los sustituyentes $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, A, J^1, J^2, J^3, W, X, Y, Z, e, f,$ y g se definen en la presente por conveniencia con respecto a la estructura química para el derivado del ácido carboxílico de quinolonas, por ejemplo por la Fórmula 2.

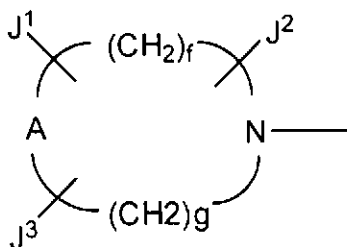
15 En otras modalidades, la presente invención se relaciona con un método, composición, o uso de un compuesto de la Fórmula 2, en donde W es $-CR^8=$, en donde R^8 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, o un grupo alquilo inferior.

En otras modalidades, la presente invención se relaciona con un método, composición, o uso de un derivado del ácido carboxílico de quinolona de la Fórmula 2, en donde R^5 es un grupo

20 representado por la siguiente Fórmula (a) o (b): (a)



(b)



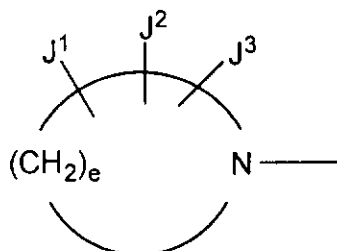
en donde A representa un átomo de oxígeno, átomo de azufre o NR^9 (en donde R^9 representa un

25 átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior), e representa un número de 3 a 5, f representa un número de 1 a 3, g representa un número de 0 a 2, J^1, J^2 y J^3 , que pueden ser iguales o diferentes uno de otro, representan un átomo de hidrógeno, grupo hidroxilo, grupo alquilo inferior, grupo

alquilo inferior amino, grupo amino, grupo alquilamino inferior, grupo alcoxi inferior, o un átomo de halógeno.

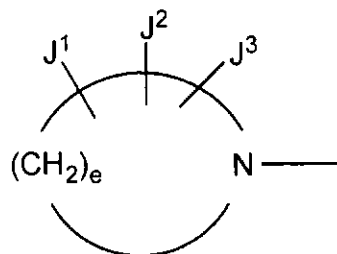
En otras modalidades, la presente invención se relaciona con un método, composición, o uso de un derivado del ácido carboxílico de quinolona de la Fórmula 2, en donde R^5 es un grupo representado por la Fórmula (a).

(a)



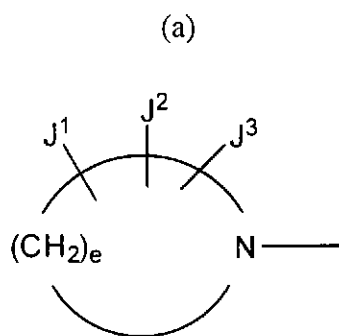
En otras modalidades, la presente invención se relaciona con un método, composición, o uso de un derivado del ácido carboxílico de quinolona de derivado del ácido carboxílico de quinolona de estructura 1, en donde e en la Fórmula (a) es 3 ó 4.

(a)



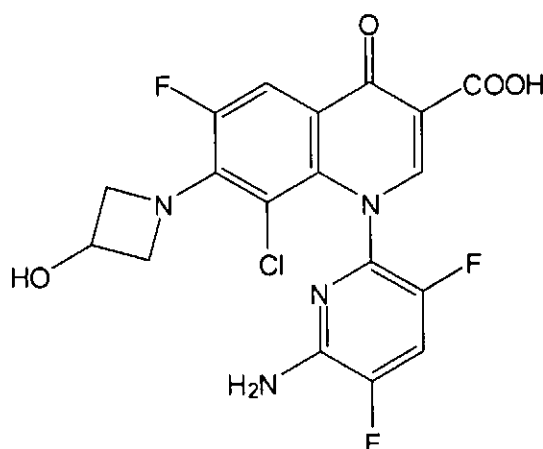
En otras modalidades, la presente invención se relaciona con un método, composición, o uso de un derivado del ácido carboxílico de quinolona del derivado del ácido carboxílico de quinolona de estructura 1, en donde R^1 es un átomo de hidrógeno; R^2 es un grupo amino, grupo alquilamino inferior, o un grupo di-alquilamino inferior; R^3 es un átomo de halógeno; R^4 es un átomo de halógeno; R^6 es un átomo de hidrógeno; X es un átomo de nitrógeno; Y y Z son $-CH=$ o $-CR^7=$ (en donde R^7 es un grupo alquilo inferior o un átomo de halógeno); y W es $-CR^8=$ (en donde R^8 es un átomo de halógeno o un grupo alquilo inferior).

En otras modalidades, la presente invención se refiere a un método, composición, o uso de derivado del ácido carboxílico de quinolona de estructura 1 derivado del ácido carboxílico de quinolona, donde R^2 es un grupo amino, R^3 es un átomo de flúor; R^4 es un átomo de flúor, Y es $-CF=$; Z es $-CH=$; W es $-CR^8=$ (donde R^8 es un átomo de cloro, átomo de bromo o un grupo metilo), y en la Fórmula (a) es 3.



Se debería señalar que las variables usadas para describir los derivados de ácido
5 carboxílico de quinolona se pretenden que se separen de las variables usadas para definir las
ciclodextrinas.

En otras modalidades, la presente invención se relaciona con un método, composición, o
uso en donde dicho ácido carboxílico de quinolona corresponde al compuesto (A):



10

(A)

o una sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo. Este derivado del ácido
carboxílico de quinolona anterior, compuesto (A), se conoce también por el USAN,
delafloxacin, los nombres en código descritos públicamente RX-3341, ABT-492 y WQ 3034, y
también por, entre otros, los nombres químicos ácido 1-(6-amino-3,5-difluoro-2-piridinil)-8-
15 cloro-6-fluoro-1,4-dihidro-7-(3-hidroxi-1-azetidil)-4-oxo-3-quinolinacarboxílico o ácido 1-(6-
amino-3,5-difluoro-2-piridinil)-8-cloro-6-fluoro-1,4-dihidro-7-(3-hidroxi-azetidil-1-il)-4-oxo-3-
quinolinacarboxílico. Esta forma de ácido carboxílico del compuesto corresponde al número de
registro CAS 189279-58-1. Además, WO 2006/042034, citado anteriormente describe la sal de
1-deoxi-1-(metilamino)-D-glucitol de este compuesto, conocido también como D-glucitol, 1-
20 deoxi-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-quinolinacarboxilato (sal), y el trihidrato de la sal de 1-deoxi-1-
(metilamino)-D-glucitol de este compuesto, conocido también como D-glucitol, 1-deoxi-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-quinolinacarboxilato trihidrato (sal). La sal 1-deoxi-1-(metilamino)-D-
25 glucitol y el trihidrato de la sal de 1-deoxi-1-(metilamino)-D-glucitol corresponden al CAS

Números de registro 352458-37-8 y 883105-02-0, respectivamente. El 1-Deoxi-1-(metilamino)-D-glucitol corresponde al número de registro CAS 6284-40-8. El 1-Deoxi-1-(metilamino)-D-glucitol se conoce también con el nombre de meglumina. El D-glucitol, 1-deoxi-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-quinolinacarboxilato, la cual es una sal de meglumina de delafloxacina, se conoce también como delafloxacina meglumina. El D-glucitol, 1-deoxi-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-quinolinacarboxilato trihidrato, el cual es el trihidrato de la sal de meglumina de delafloxacina, se conoce también como delafloxacina meglumina trihidrato. WO 2006/042034 describe, además, una forma cristalina de la sal de 1-deoxi-1-(metilamino)-D-glucitol caracterizada cuando se mide a aproximadamente 25 °C con radiación Cu-Ka, por el patrón de difracción en polvo mostrado en la FIG. 1 (ver WO 2006/042034) y una forma cristalina del trihidrato de la sal de 1-deoxi-1-(metilamino)-D-glucitol cuando se mide a aproximadamente 25 °C con radiación Cu-Ka, por el patrón de difracción en polvo mostrado en la FIG. 2 (ver WO 2006/042034, la cual se incorpora por este medio como referencia en su totalidad). Estas sales de 1-deoxi-1-(metilamino)-D-glucitol son útiles en la presente invención. Ver, además, A.R. Haight y otros, "Synthesis of the Quinolone ABT-492: Crystallizations for Optimal Processing", Organic Process Research & Development (2006), 10(4), 751-756, la cual se incorpora en la presente como referencia en su totalidad.

Además, otras sales farmacéuticamente aceptables del compuesto precedente, delafloxacina, incluyen la sal de potasio y la sal tris. Tris es una abreviatura común para tris (hidroximetil)aminometano, que se conoce con el nombre IUPAC 2-amino-2-hidroximetilpropano-1,3-diol.

El agente antimicrobiano ácido carboxílico de quinolona comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 50% por peso de la composición. En modalidades adicionales, el agente antimicrobiano ácido carboxílico de quinolona comprende de aproximadamente 0.25% a aproximadamente 20% por peso de la composición. Aún en modalidades adicionales, el agente antimicrobiano ácido carboxílico de quinolona comprende de aproximadamente 0.5% a aproximadamente 10% por peso de la composición. Aún en modalidades adicionales, el agente antimicrobiano ácido carboxílico de quinolona comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 5% por peso de la composición. El porcentaje de peso del agente antimicrobiano del ácido carboxílico de quinolona se determina sobre una base de peso activo del compuesto primario. En otras palabras, los ajustes apropiados y cálculos bien conocidos de una persona con conocimiento en la técnica se pueden realizar fácilmente para determinar la base del peso activo. Si como un ejemplo no limitativo, se usa el ácido carboxílico libre de la delafloxacina primaria, es decir, ácido 1-(6-amino-3,5-difluoro-2-piridinil)-8-cloro-6-fluoro-1,4-dihidro-7-(3-hidroxi-1-azetidil)-4-oxo-3-quinolinacarboxílico, su peso se tendría que ajustar si una sal como la sal de sodio fuera a usarse, debido a que el peso molecular del

compuesto podría aumentar en aproximadamente 21.9, aunque la cantidad de compuesto activo entregado es el mismo.

La dosis farmacéutica activa y el modo de administración de la composición farmacéutica dependerá del paciente o individuo propuesto y el microorganismo específico, por ejemplo, el organismo bacteriano diana.

Como se describe además a continuación, a menudo es ventajoso moler el farmacéutico activo a un tamaño de partícula pequeña y uniforme, por lo general en el orden de la micra, es decir, micronización. El molido se puede realizar usando técnicas estándares bien conocidas por una persona con conocimiento en la técnica. En una modalidad, los intervalos útiles de tamaño de partícula para el farmacéutico activo son generalmente de aproximadamente 0.01 micras a aproximadamente 100 micras. En otra modalidad, los intervalos útiles de tamaño de partícula para el farmacéutico activo son de aproximadamente 0.1 micras a aproximadamente 20 micras. En otra modalidad, los intervalos útiles de tamaño de partícula para el farmacéutico activo son de aproximadamente 0.5 micras a aproximadamente 5 micras.

b. Ciclodextrinas

Las composiciones de la presente invención comprenden una ciclodextrina (abreviada a veces como "CD"). Las ciclodextrinas son oligosacáridos cíclicos compuestos por cinco o más unidades de alfa-D-glucopiranosido, es decir, unidades de azúcar. Las ciclodextrinas se producen a partir de almidón, por medio de la conversión enzimática. Las ciclodextrinas que tienen seis unidades de azúcar se refieren como alfa-ciclodextrinas (también "α-ciclodextrinas"). Las ciclodextrinas que tienen siete unidades de azúcar se refieren como beta-ciclodextrinas (también "β-ciclodextrinas"). Las ciclodextrinas que tienen ocho unidades de azúcar se refieren como gamma-ciclodextrinas (también "γ-ciclodextrinas"). Las ciclodextrinas se describen además en el *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, tercera edición, editado por A. H. Kibbe, páginas 165-168, American Pharmaceutical Association and Pharmaceutical Press (2000), que se incorporan en este documento como referencia en su totalidad.

Las ciclodextrinas, que son oligosacáridos cíclicos, se reportaron por el uso en formulaciones farmacéuticas. También, las publicaciones en el campo de desarrollo del producto farmacéutico han reportado diferentes formulaciones y tecnologías relacionadas con la solubilidad y estabilidad del fármaco, y también para la tolerabilidad de las formulaciones por vía intravenosa. Ver, por ejemplo, la patente de los Estados Unidos núm. 6,407,079 B1, de Muller y otros, concedida el 18 de junio de 2002; la patente de los Estados Unidos núm. 5,874,418, de Stella y otros, concedida el 23 de febrero de 1999; patente de los Estados Unidos 5,376,645, de Stella y otros, concedida el 27 de diciembre de 1994; la patente de los Estados Unidos 5,134,127, de Stella y otros, concedida el 28 de julio de 1992; y la patente de los Estados Unidos núm. 5,084,276, de Yunker y otros, concedida el 28 de enero de 1992, cada una de las mismas se incorpora en la presente como referencia en su totalidad.

Sin embargo, aunque las ciclodextrinas se han enseñado como excipientes para formular composiciones farmacéuticas de administración por vía intravenosa, no todas las ciclodextrinas se utilizan para proporcionar automáticamente las características y beneficios de la formulación deseada. Basado en la literatura, se enseña que para obtener el resultado final deseado no se puede seleccionar *a priori* una ciclodextrina para el uso con un producto de fármaco en particular. La formulación del producto final del fármaco es el resultado de una compleja interacción de la solubilidad, estabilidad y tolerancia.

La ciclodextrina comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 50% por peso de la composición. En modalidades adicionales, el agente antimicrobiano ácido carboxílico de quinolona comprende de aproximadamente 0.25% a aproximadamente 20% por peso de la composición.

En una modalidad, las composiciones de la presente invención comprenden una ciclodextrina seleccionada del grupo consistente de una alfa-ciclodextrina, una beta-ciclodextrina, una gamma-ciclodextrina, y mezclas de éstas. En una modalidad, las composiciones de la presente invención comprenden una ciclodextrina seleccionada del grupo consistente de una beta-ciclodextrina, una gamma-ciclodextrina, y mezclas de éstas.

Las beta-ciclodextrinas útiles en este documento comprenden a éteres de beta-ciclodextrina, ésteres de beta-ciclodextrina, y mezclas de éstos. Las beta-ciclodextrinas se describen además en la patente de los Estados Unidos núm. 6,407,079, de Muller y otros, publicado el 18 de junio de 2002, que se incorpora en este documento como referencia en su totalidad. Esta patente '079 describe estas beta-ciclodextrinas que se corresponden con la Fórmula (3) siguiente:

(beta-ciclodextrina)-OR

(3)

donde los residuos R son grupos hidrógeno o hidroxialquilo y parte de los residuos R podrían ser opcionalmente grupos alquilo, teniendo el éter de beta-ciclodextrina una solubilidad en agua de más de 1.8 g en 100 ml de agua. En una modalidad, los residuos R son grupos hidroxialquilo y parte de los residuos R podrían ser opcionalmente grupos alquilo. En otra modalidad, el éter de beta-ciclodextrina tiene una solubilidad en agua de más de 1.8 g en 100 ml de agua. Aún en otra modalidad, los residuos R son grupos hidroxialquilo y parte de los residuos R podrían ser opcionalmente grupos alquilo, teniendo el éter de beta-ciclodextrina una solubilidad en agua de más de 1.8 g en 100 ml de agua.

En una modalidad, se usa una beta-ciclodextrina parcialmente eterificada de Fórmula 3 donde algunos de los residuos R son grupos hidroxietilo, hidroxipropilo o dihidroxipropilo. Opcionalmente parte de los residuos R podrían ser por ejemplo, grupos metilo o etilo. En una modalidad, no se supedita a la presente invención el uso de éteres de beta-ciclodextrina parcialmente metilados con 7 a 14 grupos metilo en la molécula de beta-ciclodextrina, como se les conoce del alemán Offenlegungsschrift 31 18 218. En una modalidad, los éteres parciales de beta-ciclodextrina que comprenden solamente grupos alquilo (metilo, etilo), de acuerdo con la

invención se podrían adecuar si tienen un bajo grado de sustitución (como se define a continuación) de 0.05 a 0.2.

La beta-ciclodextrina es un compuesto con estructura de anillo consistente de 7 unidades de glucosa anhidro, la que se refiere también como cicloheptaamilosa. Cada uno de los siete
5 anillos de glucosa contiene en la posición 2-, 3-, y 6-, tres grupos hidroxilo que podrían ser eterificados. En los derivados parcialmente eterificados de beta-ciclodextrina que se usan de acuerdo con la invención solamente parte de estos grupos hidroxilo se eterifican con los grupos hidroxialquilo y, además opcionalmente, con grupos alquilo. Cuando la eterificación con los grupos hidroxilo alquilo se puede llevar a cabo por reacción con los óxidos de alquilenos
10 correspondientes, el grado de sustitución se establece como sustitución molar (MS), a saber, en mol de óxido de alquilenos por unidad de glucosa anhidro, comparado con la patente de los Estados Unidos núm. 3,459,731, columna 4. En los hidroxialquil éteres de betabeta-ciclodextrina usados de acuerdo con la invención, la sustitución molar está entre 0.05 y 10. En otra modalidad, la sustitución molar está entre 0.2 y 2. En otra modalidad, la sustitución molar es de
15 aproximadamente 0.25 a aproximadamente 1.

La eterificación con los grupos alquilo se podría establecer directamente como el grado de sustitución (DS) por unidad de glucosa que—como se estableció anteriormente—es 3 para la sustitución completa. Las betabeta-ciclodextrinas parcialmente eterificadas que se usan dentro de la invención comprenden, además de grupos hidroxialquilo también grupos alquilo,
20 especialmente grupos metilo o etilo, hasta un grado de sustitución de 0.05 a 2.0. En una modalidad, el grado de sustitución con grupos alquilo está entre 0.2 a 1.5. En una modalidad, el grado de sustitución con grupos alquilo está entre aproximadamente 0.5 y aproximadamente 1.2.

En una modalidad, la proporción molar de fármaco para éter de beta-ciclodextrina es aproximadamente 1:6 a 4:1, especialmente aproximadamente 1:2 a 1:1. En una modalidad, el
25 agente formador de complejo se usa en un exceso molar.

Los agentes útiles formadores de complejo son especialmente el hidroxietil, hidroxipropil y dihidroxipropil éter, sus mezclas correspondientes de éteres y, además, éteres mezclados con grupos metilo o etilo, tales como metil-hidroxietil, metil-hidroxipropil, etil-hidroxietil y etil-hidroxipropil éter de beta-ciclodextrina.

30 La preparación de los hidroxialquil éteres de beta-ciclodextrina se podría llevar a cabo usando el método de la patente de los Estados Unidos núm. 3,459,731. Los métodos adecuados para la preparación de los éteres de beta-ciclodextrina se podrían encontrar además en J. Szejtli y otros, *Starke* 32, 165 (1980) y A. P. Croft y R. a. Bartsch, *Tetrahedron* 39, 1417 (1983). Los éteres de beta-ciclodextrina mezclados se pueden preparar por la reacción de beta-ciclodextrina
35 en un medio de reacción líquido básico que comprende un hidróxido de metal alcalino, agua y, al menos opcionalmente, un disolvente orgánico (por ejemplo, dimetoxietano o isopropanol) con al menos dos hidroxialquilantes diferentes y, opcionalmente, agentes alquilantes de eterificación (por ejemplo, óxido de etileno, óxido de propileno, cloruro de metilo o etilo).

Las beta-ciclodextrinas útiles en este documento incluyen las hidroxipropil-beta-ciclodextrinas.

Los ejemplos de hidroxipropil-beta-ciclodextrina útiles en este documento incluyen Cavitron® W7 HP7 Pharma, número de registro CAS 128446-35-5, que es una hidroxipropil-beta-ciclodextrina que tiene siete unidades de glucosa y una sustitución molecular por unidad de glucosa anhidra de 0.86 – 1.14 y Cavitron® W7 HP5 Pharma, que es un hidroxipropil-beta-ciclodextrina que tiene siete unidades de glucosa y una sustitución molecular por unidad de glucosa anhidra de 0.59 – 0.73.

10 Derivados de sulfoalquil éter de ciclodextrina

Las ciclodextrinas sulfoalquil éteres útiles en este documento incluyen derivados de sulfoalquil éter ciclodextrina descritos además en la patente de los Estados Unidos núm. 5,874,418, de Stella y otros, publicado el 23 de febrero de 1999; la patente de los Estados Unidos núm. 5,376,645, de Stella y otros, publicado el 27 de diciembre de 1994, junto con su certificado de corrección del 19 de mayo de 2008; y la patente de los Estados Unidos núm. 5,134,127, de Stella y otros, publicada el 28 de julio de 1992, que se incorporan en este documento como referencia en su totalidad. Estas patentes describen los sulfoalquil éteres de ciclodextrinas como a continuación se indica:

Esta invención proporciona también derivados de ciclodextrinas adecuados para el uso farmacéutico. Estos derivados son adecuados para el uso como agentes de clatrato con fármacos para proporcionar complejos clatrato que son útiles en formulaciones parenterales y otras formulaciones farmacéuticas. Los procedimientos para la preparación y aislamiento de los derivados de ciclodextrina se proporcionan también.

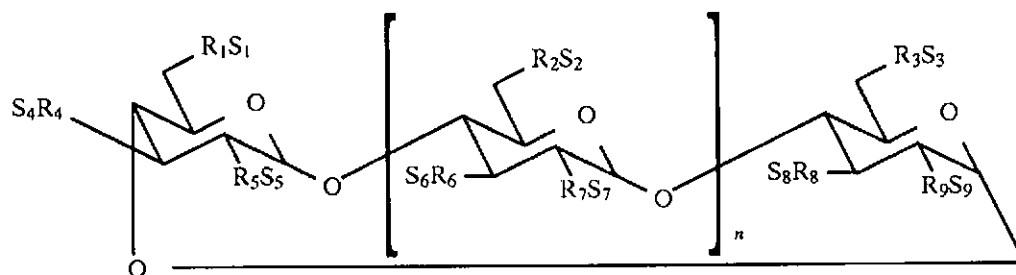
Los derivados de sulfoalquil éter de ciclodextrina de la presente invención son funcionales con grupos $(C_{2-6} \text{ alquileo})-SO_3^-$, y de este modo son especies cargadas. Es sorprendente el hecho de que se descubrieran estos compuestos que poseen un nivel muy bajo de toxicidad, en lugar de la creencia de la técnica anterior de que para preservar la falta de toxicidad los derivados de ciclodextrina debían conservar la electroneutralidad (cf. Pitha, "Amorphous agua-Soluble" "Tercer simposio internacional de avances recientes en los sistemas de suministro de fármaco", Salt Lake City, Utah, 23-27 de febrero de 1987).

La alta solubilidad acuosa de los derivados de ciclodextrina de la presente invención, y su baja nefrotoxicidad resultante, es sorprendente además a consecuencia de la descripción de la patente de los Estados Unidos núm. 4,727,064 de que para mantener un alto nivel de solubilidad por los derivados de ciclodextrina, se debería usar una mezcla de los derivados.

La solubilidad acuosa presentada por los presentes derivados de sulfoalquil ciclodextrina parece obtenerse a través de la solvatación de las porciones de ácido sulfónico. De este modo, la mezcla heterogénea de los presentes derivados de ciclodextrina no es un requisito para que ocurra la solvatación mejorada que se observó. Aunque una mezcla de derivados de sulfoalquil

éter se puede usar de acuerdo con la presente invención, una mezcla de este tipo no se requiere para la solubilidad mejorada.

En una modalidad, los derivados sulfoalquil éter ciclodextrina de esta invención tienen estructuras representadas por la Fórmula (1) mostradas inmediatamente a continuación:



Fórmula 1

en donde: n es 4, 5 ó 6;

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ y R₉ son cada uno independientemente, O⁻ o un grupo O-(C₂₋₆ alquileo)-SO₃⁻, en donde al menos uno de R₁ y R₂ es independientemente un grupo O-(C₂₋₆ alquileo)-SO₃⁻, por ejemplo un grupo O-(CH₂)_m-SO₃⁻, en donde m es 2 a 6, por ejemplo 2 a 4, (por ejemplo OCH₂CH₂CH₂SO₃⁻ o OCH₂CH₂CH₂CH₂SO₃⁻); y

S₁, S₂, S₃, S₄, S₅, S₆, S₇, S₈ y S₉ son cada uno, independientemente, un catión farmacéuticamente aceptable el cual incluye, por ejemplo, H⁺, metales alcalinos (por ejemplo Li⁺, Na⁺, K⁺), metales alcalinotérreos (por ejemplo, Ca⁺², Mg⁺²), iones amonio y cationes amina tales como los cationes C₁₋₆ alquilaminas, piperidina, pirazina, C₁₋₆ alcanolamina y C₄₋₈ cicloalcanolamina.

En otra modalidad (2):

R₁ es un grupo O-(C₂₋₆ alquileo)-SO₃⁻, por ejemplo un grupo O-(CH₂)_m-SO₃⁻, (por ejemplo OCH₂CH₂CH₂SO₃⁻ o OCH₂CH₂CH₂CH₂SO₃⁻);

R₂ a R₉ son O⁻; y

S₁ a S₉ son como se definió para la Fórmula 1, supra.

En otra modalidad (3):

R₁, R₂ y R₃ son cada uno, independientemente, un grupo O-(C₂₋₆ alquileo)-SO₃⁻, por ejemplo un grupo O-(CH₂)_mSO₃⁻, (por ejemplo OCH₂CH₂CH₂SO₃⁻ o OCH₂CH₂CH₂CH₂SO₃⁻);

R₄ a R₉ son O⁻; y

S₁ a S₉ son como se definió para la Fórmula 1, supra.

En otra modalidad (4):

R₁ a R₃ son como se definió en las modalidades (2) o (3); supra;

al menos uno de R₄, R₆ y R₈ es un grupo O-C₂₋₆-alquileo-SO₃⁻, por ejemplo un grupo O-(CH₂)_mSO₃⁻ (por ejemplo OCH₂CH₂CH₂SO₃⁻ o OCH₂CH₂CH₂CH₂SO₃⁻).

R₅, R₇ y R₉ son O⁻; y

S₁ a S₉ son como se definió para la Fórmula 1, supra.

En otra modalidad (6):

R_1, R_2, R_3, R_4, R_6 y R_8 son cada uno, independientemente, un grupo $O-(C_{2-6}\text{-alquileo})-SO_3^-$, por ejemplo un grupo $O-(CH_2)_mSO_3^-$ (por ejemplo $OCH_2CH_2CH_2SO_3^-$ o $OCH_2CH_2CH_2CH_2SO_3^-$);

R_5, R_7 y R_9 son O^- ; y

5 S_1 a S_9 son como se definió para la Fórmula 1, supra.

Los términos “alquileo” y “alquilo” en este texto (por ejemplo, en el grupo $O-(C_{2-6}\text{-alquileo})SO_3^-$ o en las alquilaminas) incluyen grupos alquileo divalente y grupos alquilo monovalente tanto lineales como ramificados, saturados e insaturados (es decir, que contienen un doble enlace), respectivamente. El término “alcanol” en este texto incluye de la misma manera
10 componentes alquilo tanto lineales como ramificados, saturados e insaturados de los grupos alcanol, en los que los grupos hidroxilo se podrían situar en cualquier posición de la porción alquilo. El término “cicloalcanol” incluye alcoholes cíclicos sin sustituir o sustituidos (por ejemplo, por metilo o etilo).

En una modalidad, la presente invención proporciona composiciones que contienen una
15 mezcla de derivados de ciclodextrinas con la estructura expuesta en la Fórmula (1), donde la composición general contiene en promedio al menos 1 y hasta $3n+6$ porciones de ácido alquilsulfónico por molécula de ciclodextrina. La presente invención proporciona también composiciones que sólo contienen esencialmente un único tipo de derivado de ciclodextrina.

En una modalidad, los derivados de ciclodextrina presentes son sustituidos ya sea al
20 menos en uno de los grupos hidroxilo primario (es decir, al menos uno de R_1 a R_3 es un sustituyente), o son sustituidos tanto en el grupo hidroxilo primario como en el grupo hidroxilo de posición-3 (es decir, tanto al menos uno de R_1 a R_3 como al menos uno de R_4, R_6 y R_8 son un sustituyente). En otra modalidad, la sustitución en el grupo hidroxilo de posición-2, aunque teóricamente posible, no parece dar la apariencia de que sea importante en los productos de la
25 invención. Los derivados de ciclodextrina de la presente invención se obtienen (como se analiza a continuación) como composiciones purificadas, por ejemplo, como composiciones que contienen al menos 95% por peso de derivado(s) de ciclodextrina con la sustitución que ocurre al menos en el principal grupo hidroxilo de la molécula de ciclodextrina (es decir, R_1, R_2 o R_3 de Fórmula (1)), según se determinó por RMN de 1H 300 MHz). En una modalidad, se pueden
30 obtener las composiciones purificadas que contienen al menos 98% por peso de derivado(s) de ciclodextrina.

En una modalidad, se debe contrastar con la descripción de la patente de los Estados Unidos núm. 3,426,011 de la reacción de una ciclodextrina con un reactivo sulfona que reporta la obtención de productos únicos de reacción. Los productos de reacción en la patente '011
35 contienen cantidades considerables de material de partida de ciclodextrina sin sustituir.

En una modalidad de las composiciones de la invención, la ciclodextrina sin reaccionar, se eliminó sustancialmente, con las impurezas restantes (es decir, $\leq 5\%$ por peso de composición) siendo intrascendentes para el desempeño de la composición que contiene el derivado de ciclodextrina.

Se debería señalar que las variables usadas para describir las ciclodextrinas se pretenden que se separen de las variables usadas para definir los derivados del ácido carboxílico de quinolona.

5 Los derivados alquil ácido sulfónico de ciclodextrina más altamente sustituidos de la presente invención se descubrieron que poseen, además de características de solubilidad notablemente mejoradas y baja toxicidad, la propiedad ventajosa de causar menos ruptura de la membrana. En estudios de hemólisis de glóbulos rojos, los derivados de ciclodextrina más altamente sustituidos mostraron insignificante ruptura de membrana. Los derivados de ciclodextrinas mono-sustituidos causaron aproximadamente la misma cantidad de ruptura de
10 membrana que el derivado hidroxipropilo.

En una modalidad, las características mejoradas se logran por las composiciones purificadas de la invención, conteniendo <5%, por ejemplo, menos del 2%, de beta-ciclodextrina sin reaccionar, por ejemplo para las composiciones que se administran a un paciente por vía parenteral. En una modalidad, las composiciones que contienen cantidades algo mayores de beta-
15 ciclodextrina sin reaccionar, son útiles para la administración oral.

La asignación de residuos de beta-ciclodextrina puede ser más amplia para una preparación sulfoalquiléter de ciclodextrina cuando se usa en una formulación oral. La absorción oral de beta-ciclodextrina se puede limitar a veces (si ocurre del todo) y la eliminación de beta-ciclodextrina en las heces podría descartar cualquier nefrotoxicidad. Sin embargo, el nivel de
20 beta-ciclodextrina, que se pudiera tolerar en una formulación oral todavía sería dependiente de otras características de los materiales, especialmente de su solubilidad acuosa intrínseca.

En una modalidad, las sulfoalquiléter ciclodextrinas de la presente invención se podrían usar para las formulaciones orales, incluso si la beta-ciclodextrina sin reaccionar está contenida en una cantidad de hasta aproximadamente 50%. En una modalidad, la cantidad se limita a
25 menos del 40%. En una modalidad, la cantidad se limita a menos de aproximadamente 25%.

Preparación de los derivados de la ciclodextrina (CD):

Los derivados de ciclodextrina descritos se podrían preparar generalmente por la disolución de la ciclodextrina en base acuosa a una temperatura apropiada, por ejemplo, 70
30 grados a 80 grados C., a la más alta concentración posible. Por ejemplo, para preparar los derivados de ciclodextrina de una modalidad en este documento, una cantidad de un alquil sulfona apropiado, correspondiente al número de moles del presente grupo hidroxilo principal de CD, se adiciona con agitación vigorosa para asegurar el contacto máximo de la fase heterogénea.

Para preparar los derivados de ciclodextrina de una modalidad en este documento, se usa
35 una cantidad molar del alquil sulfona, que corresponde al número de moles de CD usado. Como se podría determinar fácilmente por un experto en esta técnica, para preparar derivados de ciclodextrina de una modalidad en este documento, se usa una cantidad de alquil sulfona entre las establecidas anteriormente. Otros derivados de ciclodextrina proporcionados por la presente invención se preparan cambiando lo que se debe cambiar.

Las mezclas se dejan reaccionar hasta una fase que resulta ser indicativa del agotamiento del alquil sulfona. La mezcla de reacción se diluye con un volumen igual de agua y se neutraliza con un ácido tal como el ácido clorhídrico. La solución se dializa después para eliminar las impurezas, seguido por la concentración de la solución mediante ultrafiltración.

5 La solución concentrada se somete después a la cromatografía de intercambio iónico para eliminar la ciclodextrina sin reaccionar y, se liofiliza después para obtener el producto deseado.

El CD usado en esta invención podría ser cualquier CD obtenido por métodos conocidos, por ejemplo, por la acción de la ciclodextrina-glucanotransferasa (CGTasa, E.C., 2.4.1.19.) sobre el almidón. De este modo, el CD en este documento significa alfa-CD en el que seis unidades de
10 glucosa están unidas entre sí a través del enlace alfa-1,4, beta-CD en el que siete unidades de glucosa están unidas entre sí, o gamma-CD en el que ocho unidades de glucosa están unidas entre sí, o una mezcla de éstos. En una modalidad, el beta-CD es útil para la producción de productos parcialmente derivados de amplia utilidad.

Como se señala en este documento y en función del derivado de ciclodextrina buscado, la
15 cantidad de alquil sulfona usada como el agente de derivatización no debería ser más que aproximadamente un equivalente molar, basado en el número de grupos hidroxilo primarios presentes en el CD, aunque la cantidad óptima podría ser un tanto dependiente de la concentración de reactivo. El hidróxido de litio, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio se podrían usar como el acelerador. En una modalidad, el hidróxido de sodio es útil debido a su
20 bajo costo. Su cantidad debe ser más que aproximadamente 30 equivalentes molares, y de preferencia debería estar en el intervalo de 80 a 200 equivalentes molares, con la concentración de reactivo siendo fijada a un nivel superior que 10% (p/p), de preferencia en el intervalo de 40 a 60% (p/p). Cualquier disolvente que sea sustancialmente inerte para la alquilación parcial se podría usar como medio de reacción. Los ejemplos típicos son el agua, DMF, DMSO, y las
25 mezclas de éstos. En una modalidad, el uso único de agua facilita el tratamiento posterior. El tipo y la concentración de alquilsulfona y álcali no son críticas para la reacción. Sin embargo, la reacción se lleva a cabo normalmente con agitación de 10° a 80 ° C durante una hora, o de 20° a 50° C durante 5 a 20 horas.

Las técnicas de uso común en este campo se podrían emplear para aislar y purificar los
30 compuestos objetivos a partir de mezclas de reacción. Estos incluyen la extracción con solventes orgánicos, diálisis cromatografía de adsorción con carbón activado, gel de sílice, alúmina y otros adsorbentes, cromatografía usando, como portador, dextrina reticulada, copolímeros de estireno/divinilbenceno y otros polímeros reticulados, y combinaciones de éstos.

Los derivados sulfoalquil éter ciclodextrina útiles en este documento incluyen sulfobutil
35 éter ciclodextrinas, incluyendo sulfobutil éter beta-ciclodextrinas.

Un ejemplo en este documento de un derivado de sulfoalquil éter ciclodextrina útil incluye Captisol, número de registro CAS 194615-04-8.

La ciclodextrina comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 50% por peso de la composición. En modalidades adicionales, la ciclodextrina comprende de aproximadamente

5% a 40% por peso de la composición. Aún en modalidades adicionales, la ciclodextrina comprende de aproximadamente 10% a 30% por peso de la composición. Aún en modalidades adicionales, la ciclodextrina comprende aproximadamente 15% a 25% por peso de la composición.

5

c. Agua

En una modalidad, las composiciones de la presente invención comprenden de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 99.9% de agua, en modalidades adicionales de aproximadamente 1% a aproximadamente 99% de agua, aún en modalidades adicionales de aproximadamente 5% a aproximadamente 95% de agua, y en aún modalidades adicionales de aproximadamente 10% a aproximadamente 90% de agua. En la definición de una composición, la cantidad de agua se puede designar como “q.s.” o “Q.S.”, que significa tanto como sea suficiente, para proporcionar una composición o volumen final de 100%.

15 **d. Azúcares y alcoholes de azúcar**

Las composiciones de la presente invención, cuando se preparan además en un liofilizado, pueden comprender además un azúcar, un alcohol de azúcar, o mezclas de éstos. Sin que sea limitado por la teoría, se cree que estos azúcares y alcoholes de azúcar auxilian en la formación del liofilizado durante el proceso de liofilización. Típicamente, el liofilizado se prepara por el secado de la composición bajo condiciones apropiadas, tales como, por ejemplo, mediante secado por congelación. Los ejemplos no limitativos de azúcar incluyen manosa, sacarosa, dextrosa, sorbitol, manitol, y mezclas de éstas. Los ejemplos no limitativos de alcoholes de azúcar útiles en este documento incluyen manitol y xilitol y mezclas de éstos.

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

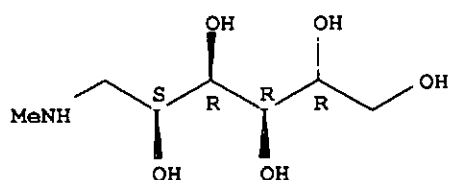
e. Compuesto de polihidroxi amina

En una modalidad, las composiciones de la presente invención comprenden un compuesto de polihidroxi amina. El compuesto de polihidroxi amina es independiente y no incluye el compuesto polihidroxi de las composiciones de la presente invención. El compuesto de polihidroxi amina es generalmente un compuesto C₃-C₈ lineal, ramificado, o cíclico que tiene dos o más sustituyentes hidroxilo, y al menos un sustituyente de amina (ya sea sustituido o no sustituido).

En otras modalidades el compuesto de polihidroxi amina es meglumina. La meglumina corresponde al número de registro CAS 6284-40-8 y se conoce también 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; meglumin; metilglucamin; metilglucamina, N-metil-D(-)-glucamina; N-metil-D-glucamina; N-metilglucamina; N-Metilsorbitilamina; NSC

58

52907; NSC 7391. También tiene el índice de nombre CAD-glucitol, 1-desoxi-1-(metilamino)-(9Cl). Una fórmula química de meglumina es como sigue:



En una modalidad, el compuesto de polihidroxi amina comprende de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 50% por peso de la composición. En modalidades adicionales, el compuesto de polihidroxi amina comprende de aproximadamente 0.25% a aproximadamente 20% por peso de la composición. Aún en modalidades adicionales, el compuesto de polihidroxi amina comprende de aproximadamente 0.5% a aproximadamente 10% por peso de la composición. Aún en modalidades adicionales, el compuesto de polihidroxi amina comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 5% por peso de la composición.

f. Agentes Quelantes

Las composiciones de la presente invención pueden comprender además un agente quelante. El agente quelante se define en este documento excluyendo la ciclodextrina, el compuesto de polihidroxi amina, o cualquiera de los otros componentes descritos en este documento, a pesar de que la ciclodextrina, el compuesto de polihidroxi amina, u otros componentes descritos en este documento pueden tener también propiedades quelantes. Un ejemplo de un agente quelante útil en este documento es el EDTA, también conocido como ácido etilenodiaminotetraacético, o una sal de éste. Las sales útiles incluyen, por ejemplo, una sal de sodio, una sal de potasio, una sal de calcio, una sal de magnesio, y mezclas de estas sales. Un ejemplo de una mezcla de sales o una sal mezclada es la sal monocálcica monosódica de EDTA. Se comprueba que la sal disódica de EDTA, también conocida como EDTA disódico, es útil en este documento. Por conveniencia, el EDTA disódico se puede preparar por separado primero como una solución acuosa para uso en la formulación de las composiciones de la presente invención.

En una modalidad, el EDTA disódico comprende de aproximadamente 0.0010% a aproximadamente 0.10% por peso de la composición. En modalidades adicionales, el EDTA disódico comprende de aproximadamente 0.0050% a aproximadamente 0.050% por peso de la composición. Aún en modalidades adicionales, el EDTA disódico comprende de aproximadamente 0.010% a aproximadamente 0.020% por peso de la composición. En otras modalidades el EDTA disódico comprende de 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 de peso del EDTA disódico descritos en este documento son en base al ácido etilenodiaminotetraacético.

5 **g. Modificadores de pH y pH de las composiciones**

Las composiciones de la presente invención pueden comprender además materiales diferentes para modificar o ajustar el pH de la composición. Los materiales de este tipo incluyen ácidos, bases, sistemas de tampón, etc. Los ejemplos no limitativos de semejantes modificadores de pH incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico e hidróxido de sodio. Los ejemplos de otros
10 materiales útiles incluyen trietanolamina, carbonato de sodio, y lisina. Además, el compuesto de polihidroxi amina, tal como se describió anteriormente, se puede usar como un modificador de pH. Más específicamente, el compuesto de polihidroxi amina, meglumina, se puede usar como un modificador de pH.

Las composiciones de la presente invención deberían tener un pH de manera que la
15 composición sea adecuada para la administración a un paciente o sujeto. Las composiciones tienen un pH de aproximadamente pH 7 a aproximadamente pH 11. En modalidades adicionales, las composiciones tienen un pH de aproximadamente pH 8 a aproximadamente pH 10. En modalidades adicionales, las composiciones tienen un pH de aproximadamente pH 8.5 a aproximadamente pH 9.5. En modalidades adicionales, las composiciones tienen un pH de
20 aproximadamente pH 8.8 a aproximadamente pH 9.2. En modalidades adicionales, las composiciones tienen un pH de aproximadamente 9.0.

h. Componentes Adicionales

Las composiciones de la presente invención pueden comprender además uno o más
25 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, cualquier número de ingredientes se puede seleccionar, sólo o en combinación, en base a sus usos conocidos en la preparación de las composiciones de la presente invención. Los ingredientes de este tipo incluyen, pero no se limitan a disolventes (por ejemplo,
30 etanol); colorantes; ceras, gelatina; conservantes (por ejemplo, metilparabeno, benzoato de sodio y benzoato de potasio); antioxidantes [por ejemplo, hidroxianisol butilado ("BHA"), hidroxitolueno butilado ("BHT"), y vitamina E y ésteres de la vitamina E tales como acetato de tocoferol]; agentes tensioactivos, absorbentes de UV, etc.

En una modalidad, las composiciones de la presente invención comprenden un portador.
35 El portador puede ser una solución de dextrosa o salina, a una concentración farmacéuticamente aceptable. La composición que comprende un portador se puede administrar a un paciente a través de una bolsa por vía i.v.

3. Procesamiento

Las composiciones de la presente invención se preparan usando equipos convencionales y técnicas de mezclado.

La liofilización, también conocida como secado por congelación es un proceso de deshidratación para eliminar el líquido, típicamente agua y otros disolventes relativamente volátiles, de un material. El secado por congelación funciona congelando el material y reduciendo después la presión circundante y, según sea apropiado, adicionando calor suficiente para dejar sublimar directamente de fase sólida a gas el agua congelada móvil y otros disolventes en el material.

4. Envasado

Las composiciones de la invención se pueden envasar en los recipientes estándares disponibles en el comercio, tales como frascos para el almacenamiento de líquidos o liofilizado. Generalmente, el frasco es de cristal. El cristal puede ser incoloro o de color claro o ámbar. Diferentes tipos de sistemas de cierre se pueden usar tales como frascos de rosca (cerrado con tapa de rosca), frascos de pico (cerrado con un tapón), o frascos con reborde (cerrados con un tapón de goma y una tapa de metal).

Además, las composiciones de la invención, incluyendo un liofilizado reconstituido, se pueden diluir además en una bolsa o botella de entrega por vía intravenosa.

La invención incluye los kits que pueden simplificar la administración a un sujeto de un derivado del ácido carboxílico de quinolona o una composición que lo comprenda. En una modalidad, un kit de la invención comprende una forma de dosis unitaria de un derivado del ácido carboxílico de quinolona. En una modalidad, la forma de dosis unitaria es un recipiente, que puede ser estéril, que contiene una cantidad efectiva de un derivado del ácido carboxílico de quinolona y un portador o vehículo fisiológicamente aceptable. Los portadores fisiológicamente aceptables incluyen las soluciones salina y dextrosa en concentraciones farmacéuticamente aceptables. Las composiciones de este tipo pueden contenerse en una bolsa de goteo i.v. El kit puede comprender además una etiqueta o las instrucciones impresas que instruyen el uso del derivado del ácido carboxílico de quinolona para tratar, prevenir o reducir el riesgo de una infección. Los kits de la invención pueden comprender además un dispositivo que es útil para la administración de las formas de dosis unitarias. Los ejemplos de un dispositivo de este tipo incluyen, pero no se limitan a, una botella, un frasco, una jeringuilla y una bolsa de goteo. Otros ejemplos de dispositivos incluyen, pero no se limitan a un parche, un inhalador, y una bolsa de enema. En una modalidad, es el recipiente el dispositivo que es útil para la administración de las formas de dosis unitaria.

5. Dosis y métodos de tratamiento, prevención o reducción del riesgo de infecciones.

Las composiciones de la presente invención son útiles para el tratamiento, prevención o reducción del riesgo de infección debido a, por ejemplo, una infección de la piel, neumonía

nosocomial, neumonía post-viral, una infección abdominal, una infección del tracto urinario, bacteriemia, septicemia, endocarditis, una infección de la derivación aurículo-ventricular, una infección de acceso vascular, meningitis, infección debido a procedimientos médicos quirúrgicos o invasivos, una infección peritoneal, una infección del hueso, una infección común, una
5 infección por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina, una infección por *Enterococcus* resistente a vancomicina, una infección de organismo resistente a linezolid, tuberculosis, una infección por Gram-positivo resistente a quinolona, una infección resistente a la ciprofloxacina y resistente a la meticilina (MRSA), bronquitis, una infección complicada de piel y de estructura de la piel (cSSSI), una infección no complicada de piel y de estructura de la piel (uSSSI), una
10 infección comunitaria del tracto respiratorio, y una infección por Gram-negativo resistente a múltiples fármacos (MDR).

La dosis del compuesto activo y el modo de administración, por ejemplo, inyección, goteo por vía intravenosa, etc. dependerá del paciente o sujeto propuesto y el microorganismo específico, por ejemplo, el organismo bacteriano diana. Las estrategias de dosis se describen en
15 L.S. Goodman, y otros, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 201-26 (5ta edición 1975), cuyos contenidos completos se incorporan en este documento en su totalidad.

Las composiciones se pueden formular en forma de dosis unitaria para facilitar la administración y la uniformidad de la dosis. La forma de dosis unitaria se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para el sujeto que se trata, cada unidad
20 conteniendo una cantidad predeterminada de compuesto activo se calcula para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el portador farmacéutico necesario. La especificación para las formas de dosis unitarias de la invención se dictan por y dependen directamente de las características únicas del compuesto activo y el efecto terapéutico que se logra, y las limitaciones inherentes en la técnica de combinar un compuesto activo de este tipo para el tratamiento de
25 individuos. Además, la administración puede ser por inyecciones periódicas de un bolo, o se puede preparar por la administración más continua vía intravenosa, intramuscular o intraperitoneal a partir de un depósito externo (por ejemplo, una bolsa para vía intravenosa).

Cuando el compuesto activo se va a usar como parte de un procedimiento de trasplante, se puede proporcionar a los tejidos u órganos vivos a ser trasplantados antes de extraer el tejido u
30 órgano del donante. El compuesto se puede proporcionar al huésped del donante. Como alternativa, o además de, una vez extraído del donante, el órgano o tejido vivo se pueden colocar en una solución de preservación que contiene el compuesto activo. En todos los casos, el compuesto activo se puede administrar directamente al tejido deseado, tal como por inyección en el tejido, o se puede proporcionar de manera sistémica, por administración parenteral, mediante
35 cualquiera de los métodos y formulaciones descritas en este documento y/o conocidas en la técnica. Cuando el fármaco comprende la solución de preservación de parte de un tejido u órgano, se puede usar para favorecer cualquier solución de preservación comercialmente disponible. Por ejemplo, las soluciones útiles conocidas en la técnica incluyen la solución de

Collins, solución de Wisconsin, solución de Belzer, solución Eurocollins y solución de Ringer lactato.

En relación con los métodos de la presente invención, se puede considerar la farmacogenómica (es decir, el estudio de la relación entre un genotipo del individuo y la respuesta del individuo a un compuesto o fármaco extraña). Las diferencias en el metabolismo de los terapéuticos pueden conducir a toxicidad severa o falla terapéutica por la alteración de la relación entre la dosis y la concentración sanguínea del fármaco farmacológicamente activa. De este modo, un médico o clínico pueden considerar la aplicación del conocimiento obtenido en los estudios pertinentes de farmacogenómica en determinar si administrar un fármaco, así como ajustar la dosis y/o régimen terapéutico de tratamiento con el fármaco.

Por lo general, una cantidad efectiva de dosis de compuesto activo estará en el intervalo de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal/día. En una modalidad, la cantidad será de aproximadamente 1.0 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal/día. La cantidad administrada probablemente dependerá también de variables tales como el estado de salud general del paciente, la eficacia biológica relativa de los compuestos suministrados, la formulación del fármaco, la presencia y tipos de excipientes de la formulación, la vía de administración, y la infección que se trata, previene o reduce el riesgo de ésta. También, se debe entender que la dosis inicial administrada se puede aumentar más allá por encima del nivel superior para lograr rápidamente el nivel deseado en tejido o sangre, o la dosis inicial puede ser menor que la óptima.

Las dosis no limitantes del compuesto activo comprenden de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 1500 mg por dosis. Los ejemplos no limitantes de dosis, las cuales se pueden formular como una dosis unitaria para la administración conveniente a un paciente incluyen: 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, 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 de acuerdo con los métodos de la presente invención. Las dosis anteriores son particularmente útiles para administrar el derivado del ácido carboxílico de quinolonas de la presente invención, particularmente el compuesto conocido por el nombre delafloxacin y sales, ésteres y profármacos farmacéuticamente aceptables de éstos.

Como se entiende por una persona con conocimiento en la técnica, generalmente, cuando se describen las dosis para un farmacéutico activo, la dosis se administra en base a la porción primaria o activa. Por lo tanto, si se usa una sal, hidrato, u otra forma de la porción primaria o activa, se hace un ajuste correspondiente en el peso del compuesto, aunque la dosis se refiera todavía en base a la porción primaria o activa entregada. Como un ejemplo no limitativo, si la porción primaria 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 sea entregada a la misma dosis, se hace un ajuste después reconociendo que la sal monosódica podría tener un peso molecular de aproximadamente 272 (es decir, menos 1H ó 1.008 unidades de masa atómica y más 1Na ó 22.99 unidades de masa atómica). Por lo tanto, una dosis de 250 mg del compuesto primario o activo podría corresponder a aproximadamente 272 mg de la sal monosódica, que podría también entregar 250 mg del compuesto primario o activo. Dicho de otra manera, aproximadamente 272 mg de la sal monosódica sería equivalente a una dosis de 250 mg del compuesto primario o activo.

En una modalidad, las composiciones de la invención son útiles en la preparación de un medicamento para el tratamiento, prevención o reducción del riesgo de infección en un paciente con necesidad de éste. En otra modalidad, delafloxacin, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de ésta, es útil en la preparación de un medicamento para el tratamiento, prevención o reducción del riesgo de infección en un paciente con necesidad de éste. Las infecciones de ese tipo pueden deberse a, por ejemplo, una infección de la piel, neumonía nosocomial, neumonía post-viral, una infección abdominal, una infección del tracto urinario, bacteriemia, septicemia, endocarditis, una infección de la derivación aurículo-ventricular, una infección de acceso vascular, meningitis, infección debido a procedimientos médicos quirúrgicos o invasivos, una infección peritoneal, una infección del hueso, una infección común, una infección por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina, una infección por *Enterococcus* resistente a vancomicina, una infección de organismo resistente a linezolid, tuberculosis, una infección por Gram-positivo resistente a quinolona, una infección resistente a la ciprofloxacina y resistente a la meticilina (MRSA), bronquitis, una infección complicada de piel y de estructura de la piel (cSSSI), una infección no complicada de piel y de estructura de la piel (uSSSI), una infección comunitaria del tracto respiratorio, y una infección por Gram-negativo resistente a múltiples fármacos (MDR).

El uso de delafloxacin como un ejemplo no limitativo, un ejemplo de una composición útil en los métodos de la presente invención puede contener aproximadamente 300 mg de delafloxacin, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de ésta.

5 6. Ejemplos

Los siguientes ejemplos además describen y demuestran modalidades dentro del alcance de la presente invención. Los ejemplos se dan solamente con el propósito de ilustración y no se deben interpretar como limitaciones de la presente invención, otras tantas modificaciones de ésta que son posibles sin apartarse del espíritu y el alcance de la invención.

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

Las formulaciones a continuación se preparan usando técnicas de mezcla y el equipo familiar para una persona con conocimiento en la técnica.

Estas formulaciones son útiles para la administración intravenosa, ya sea de infusión o bolo, tales como la inyección, a un paciente para el tratamiento, prevención, o reducción del
15 riesgo de una infección microbiana, por ejemplo, una infección de la piel, incluyendo infecciones de la piel sin complicaciones, infecciones de piel y tejidos blandos, infecciones de la piel complicadas, neumonía, incluyendo, por ejemplo, neumonía adquirida en la comunidad, neumonía nosocomial (adquirida en hospital), neumonía comunitaria adquirida en el hospital, neumonía post-viral, una infección abdominal, una infección del tracto urinario, bacteriemia,
20 septicemia, endocarditis, una infección de la derivación aurículo-ventricular, una infección de acceso vascular, meningitis, infección debido a procedimientos médicos quirúrgicos o invasivos, una infección peritoneal, una infección del hueso, una infección común, una infección por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina, una infección por *Enterococcus* resistentes a vancomicina, una infección de organismo resistente a linezolid, y tuberculosis. Más
25 específicamente, esta formulación es útil para la reducción del riesgo o prevención de la infección debido a un procedimiento médico quirúrgico o invasivo que se realiza al paciente, y en tal caso, la formulación se puede administrar inmediatamente antes o hasta aproximadamente 1 hora antes del procedimiento médico quirúrgico o invasivo.

EJEMPLO 1.

Composición de la formulación delafloxacina-meglumina para la administración intravenosa

Ingrediente	mg/ml	Tamaño del lote, ml	Lote de 1000 gramos
		% (peso/volumen)	Amt (g) / lote
Delafloxacina meglumina (cantidad como ácido libre)	20.000	2.00%	20.000
Meglumina (anhidra, mw 195.21)	4.88	0.49%	4.880
Captisol	200	20.00%	200
agua para inyección	q.s.	q.s.	q.s.
1 N NaOH y/o ácido HCl	q.s.	q.s.	q.s.
Densidad	1.082 g/ml		
pH final	9.0 (±0.1)		

API suministrado como sal de meglumina de delafloxacina, 28.86 mg/ml sal de delafloxacina meglumina = 20 mg/ml como base libre

Factor de conversión entre RX-3341 sal/ ácido libre = 1.4429

Volumen por 150 mg dosis, ml 8

Procedimiento:

1. Pesar agua para inyección aproximadamente 70% del peso total de lote en un recipiente adecuado.
2. Adicionar la cantidad necesaria de captisol (beta-ciclodextrina sulfobutil éter sódico) a la solución y mezclar hasta que se disuelva.
3. Adicionar la cantidad necesaria de meglumina a la solución y mezclar hasta que se disuelva.
4. Adicionar la cantidad necesaria de delafloxacina corregida para la pureza y contenido de sal y mezclar hasta que se disuelva.
5. Prueba de pH. El pH diana es de 9.0 ((±0.1).
Ajustar con ácido clorhídrico (como una solución 1N) o hidróxido de sodio (como una solución 1N) según sea necesario.

6. q.s. al peso o volumen final con agua para inyección.
 7. Filtrar la solución estéril (dos filtros de 0.22 µm)
- y rellenar en frascos.

Basado en la tabla de formulación anterior, los mg siguientes del componente indicado se entregan en una dosificación dada.

	contenido de la unidad de dosificación 100 mg	contenido de la unidad de dosificación 300 mg	contenido de la unidad de dosificación 500 mg
Delafloxacina	100 mg	300 mg	500 mg
Meglumina	24.4 mg	73.2 mg	122 mg
Captisol	1000 mg	3000 mg	5000 mg

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

EJEMPLO 2:

Composición de la formulación delafloxacina-meglumina para la administración intravenosa

Ingrediente	mg/ml	Tamaño del lote, ml	Lote de 1000 gramos
		% (peso/volumen)	Amt (g) / lote
Delafloxacina meglumina (cantidad como ácido libre)	25.000	2.50%	25.000
Meglumina (anhidra, mw 195.21)	4.88	0.49%	4.880
Captisol	200	20.00%	200
EDTA disódico, Solución 0.1 M	0.11*	0.011%	0.11
agua para inyección	q.s.	q.s.	q.s.
1 N NaOH y/o ácido HCl	q.s.	q.s.	q.s.
Densidad	1.087 g/ml		
pH final	9.0 (±0.1)		

API suministrado como sal de meglumina de delafloxacina, 28.86 mg/ml sal de delafloxacina meglumina = 20 mg/ml como base libre

EJEMPLO 3: Liofilizados de reconstitución para administración por vía intravenosa

Las formulaciones se pueden preparar también como liofilizados. Por ejemplo, las formulaciones de los ejemplos 1 y 2, anteriores se pueden preparar también como liofilizados. Esto se logra mediante el filtrado estéril de soluciones en los frascos de liofilizado y, el secado por congelación después usando técnicas convencionales de secado por congelación.

Las formulaciones de este tipo se reconstituyen con agua u otra solución de base acuosa apropiada. Estos liofilizados son una forma compacta y conveniente para almacenar la formulación.

EJEMPLO 4. Solubilidad

La solubilidad del antimicrobiano de ácido carboxílico de quinolona activo en las composiciones de la presente invención se evalúa.

Para las mediciones del equilibrio de solubilidad a temperatura ambiente, un exceso del compuesto antimicrobiano de ácido carboxílico de quinolona que se evalúa en la prueba se mezcla con un vehículo de prueba. El pH inicial se registra y se ajusta después para el estudio al pH diana, ya sea con HCl o NaOH. Las muestras se colocan a 25 °C en un agitador de rotación gira a 200 rpm durante 24 a 72 horas, con múltiples intervalos de tiempo que se toman generalmente de cada muestra para asegurar que se alcanzó el equilibrio. Para cada intervalo de tiempo se extrae una alícuota y se centrifuga a 14K rpm durante 10 minutos. El sobrenadante se decanta y se midió el pH. Una muestra se diluyó después con metanol para el análisis por HPLC.

Para las mediciones de la solubilidad a 4 °C, una muestra del estudio de solubilidad a temperatura ambiente se coloca a 4 °C. Generalmente se toman múltiples intervalos de tiempo para garantizar que se alcance el equilibrio. Para cada intervalo de tiempo, una alícuota se extrae y se centrifuga a 14K rpm durante 10 minutos mientras que la muestra está fría todavía. El sobrenadante se decanta y el pH se mide una vez que la muestra se calienta a temperatura ambiente. Una muestra se diluyó después con metanol para el análisis HPLC.

Se comprueba que las composiciones de la invención proporcionan una mejor solubilidad, es decir, tienen la solubilidad mejorada, para el agente antimicrobiano de ácido carboxílico de quinolona, en comparación con composiciones fuera de la presente invención.

EJEMPLO 5. Estabilidad

La estabilidad de las composiciones de la presente invención se evalúa.

Las muestras de estabilidad se colocan en una prueba de estabilidad a -20, 4, 40 y 55 °C, y a temperatura ambiente. Las muestras se colocan en frascos de 20 ml con reborde para suero (Wheaton) con tapones de polímero gris bromobutilado 39 fluorados (Wheaton). El pH, concentración, y el perfil de estabilidad se miden a los 10 días, 1 mes, 2 meses, y 3 meses. Las muestras a -20 °C se descongelan antes del análisis por descongelación a temperatura ambiente hasta que ningún hielo más esté presente y, se colocan después en un baño de agua a 37 °C

durante 10 minutos. Las muestras se agitan brevemente (aproximadamente 15 segundos) para asegurar que todos los sólidos se disuelven.

Se comprueba que las composiciones de la invención proporcionan composiciones que tienen la estabilidad mejorada, en comparación con composiciones fuera de la presente invención.

EJEMPLO 6. Tolerancia venosa

La tolerancia venosa de las composiciones de la presente se puede evaluar *in vivo* en un modelo de cola de rata. Para estudiar la tolerancia venosa, la composición de interés se infundiona mediante una bomba peristáltica en una única vena en una cola de rata. Las composiciones se infunden en días consecutivos, hasta aproximadamente cinco días. Cada infusión diaria está por encima de un período de aproximadamente una hora, a la velocidad de 10 ml/kg/hora. La condición de la cola de rata se evalúa visualmente usando una escala de calificación. La tolerancia venosa de la composición se evalúa a partir de la condición de la cola de rata y del número de días consecutivos que se puede infundir la composición. En otras palabras, una composición que se puede infundir con éxito en cuatro días consecutivos tiene una mejor tolerancia venosa que una composición que sólo se puede infundir en dos días consecutivos. Las composiciones adecuadas de control se pueden evaluar también. Se comprueba que las composiciones de la invención son mejor toleradas, es decir, tienen la tolerancia venosa aumentada, en comparación con las composiciones fuera de la presente invención.

Para medir la tolerancia venosa, las ratas se colocan bajo una lámpara de calor para el calentamiento. Ellas están restringidas durante todo el período de infusión por el uso del sistema de infusión de avanzada (CellPoint Scientific). La rata se coloca dentro de una bolsa triangular de polietileno seis mil (DecapiCone, Braintree Scientific). El roedor en la bolsa se mantiene después en el lugar de la mesa de la infusión (15 ¾" x 15 ¾") usando 3 bandas de tubo de silicona para la sujeción del cuerpo. Un catéter interior Abbocath-T (G720-A01, 4535-24, 24 G x ¾", Abbott, Irlanda) se coloca ya sea a la derecha o izquierda de la vena lateral de la cola, y se asegura con cinta quirúrgica (3M, micropura hipoalergénica) en el lugar del sitio de inserción. La colocación correcta se confirma por el retroceso de la sangre en el catéter. Un conjunto de extensión 16" IV (Baxter, 2C5643) unido a una jeringuilla de 5 ml y preparada previamente con la dosis de solución se une al catéter interior y asegura en el lugar con cinta adhesiva quirúrgica. Una hora de infusión lenta (10ml/kg/hora) del compuesto se administra por el aparato bomba de infusión Harvard. A continuación de la infusión, la cinta quirúrgica se elimina y el catéter se saca suavemente desde el sitio de inserción, mientras se aplica una ligera presión con gasa. Las colas se limpian de cualquier residuo de sangre por lavado con agua tibia. Las ratas se retiran de la bolsa de Decapi-Cone y regresan a su jaula.

INCORPORACIÓN COMO REFERENCIA

La descripción completa de cada uno de los documentos de patente, incluyendo certificados de corrección, documentos de solicitud de patentes, artículos científicos, informes gubernamentales, sitios web y otras referencias que se refieren en el presente documento, se
5 incorporan para todos los propósitos como referencia en su totalidad

EQUIVALENTES

La invención puede estar en otras formas específicas de modalidad sin separarse del espíritu o características esenciales de ésta. Las modalidades anteriores, más bien que limitar se
10 deben considerar por lo tanto en todos los aspectos ilustrativos la invención descrita en este documento.

REIVINDICACIONES:

1. Una composición farmacéutica la cual antes de mezclar comprende
 - (a) un derivado del ácido carboxílico de quinolona o un éster o sal farmacéuticamente aceptable de éste, y
 - (b) una ciclodextrina.
2. Una composición farmacéutica la cual antes de mezclar comprende
 - (a) un derivado del ácido carboxílico de quinolona o un éster o sal farmacéuticamente aceptable de éste,
 - (b) una ciclodextrina, y
 - (c) un agente quelante.
3. Una composición farmacéutica que comprende
 - (a) un derivado del ácido carboxílico de quinolona o un éster o sal farmacéuticamente aceptable de éste, y
 - (b) una ciclodextrina.
4. Una composición farmacéutica que comprende
 - (a) un derivado del ácido carboxílico de quinolona o un éster o sal farmacéuticamente aceptable de éste,
 - (b) una ciclodextrina, y
 - (c) un agente quelante.
5. Una composición farmacéutica que comprende un complejo de inclusión, dicho complejo de inclusión comprende
 - (a) un derivado del ácido carboxílico de quinolona o un éster o sal farmacéuticamente aceptable de éste, y
 - (b) una ciclodextrina.
6. Una composición farmacéutica que comprende
 - (a) un complejo de inclusión, dicho complejo de inclusión comprende, además,
 - (i) un derivado del ácido carboxílico de quinolona o un éster o sal farmacéuticamente aceptable de éste, y
 - (ii) una ciclodextrina; y
 - (b) un agente quelante.
7. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6 que comprende (o sea, en la forma de) una solución acuosa.

8. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6 que comprende (o sea, en la forma de) una mezcla seca.
- 5 9. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8 en donde dicha mezcla seca es un liofilizado.
10. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8 en donde dicha mezcla seca se prepara por liofilización.
- 10 11. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8 ó 9 en donde dicha mezcla seca o liofilizado es reconstituido.
12. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11 en donde dicha
15 composición farmacéutica es diluida.
13. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 en donde dicha ciclodextrina se selecciona del grupo consistente de alfa-ciclodextrinas, beta-ciclodextrinas, gamma-ciclodextrinas, y mezclas de éstas.
- 20 14. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 en donde dicha ciclodextrina se selecciona del grupo consistente de beta-ciclodextrinas, gamma-ciclodextrinas, y mezclas de éstas.
- 25 15. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 en donde dicha ciclodextrina es una beta-ciclodextrina.
16. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 en donde dicha ciclodextrina es una beta-ciclodextrina seleccionada del grupo consistente de un
30 éter beta-ciclodextrina, un éster de beta-ciclodextrina, y mezclas de éstos.
17. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 16 en donde en donde dicha ciclodextrina es una hidroxialquil-beta-ciclodextrina.
- 35 18. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 17 en donde dicha hidroxialquil-beta-ciclodextrina es una hidroxipropil-beta-ciclodextrina.
19. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 15 en donde dicha ciclodextrina es una beta-ciclodextrina que corresponde a la siguiente Fórmula (3)

(beta-ciclodextrina)-OR

(3)

donde los residuos R son grupos hidrógeno o hidroxialquilo y parte de los residuos R podrían ser
opcionalmente grupos alquilo, teniendo el éter de beta-ciclodextrina una solubilidad en agua de
5 más de 1.8 g en 100 ml de agua.

20. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 19 en donde R se
selecciona del grupo consistente de hidroxietil, hidroxipropil, dihidroxipropil, metil, o etil.

10 21. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 20 en donde dicho grupo
R es hidroxipropil.

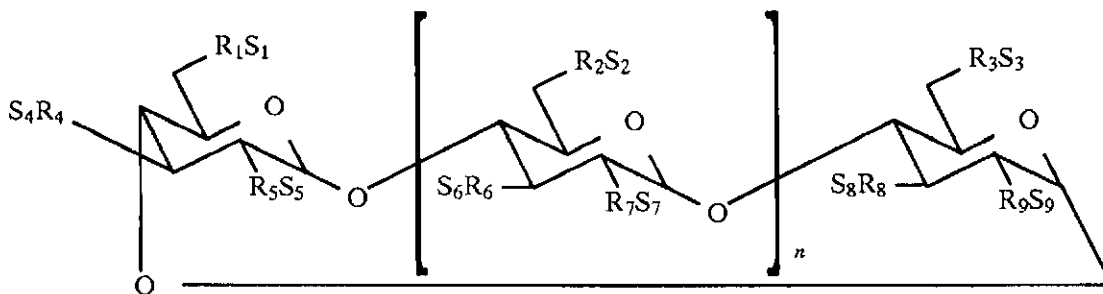
22. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 21 en donde dicha
hidroxipropil beta-ciclodextrina tiene una sustitución molecular por unidad de glucosa anhidra
15 de aproximadamente 0.86 a aproximadamente 1.14.

23. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 21 en donde dicha
hidroxil-propil beta-ciclodextrina tiene molecular una sustitución molecular por unidad de
glucosa anhidra de aproximadamente 0.59 a aproximadamente 0.73.

20

24. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 28 en donde dicha
hidroxipropil beta-ciclodextrina corresponde al número de registro CAS 128446-35-5.

25. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12
25 en donde dicha ciclodextrina es un derivado de sulfoalquil éter ciclodextrina de la Fórmula 1



Fórmula 1

en donde n es 4, 5 ó 6;

30 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ y R₉ en la Fórmula 1 son cada uno, independientemente, O⁻ o un
grupo O-(C₂₋₆ alquilen)-SO₃⁻, y al menos uno de R₁ y R₂ es, independientemente, dicho grupo
O-(C₂₋₆ alquilen)-SO₃⁻; y

S₁, S₂, S₃, S₄, S₅, S₆, S₇, S₈ y S₉ son cada uno, independientemente, un catión farmacéuticamente aceptable, y en donde dicha composición muestra una ausencia de ciclodextrina no derivatizada como se midió por cromatografía de capa fina.

5 26. La composición farmacéutica de la reivindicación 25, en donde R₁, R₂ y R₃ son cada uno, independientemente, dicho grupo O-(C₂₋₆-alquileo)-SO₃⁻.

27. La composición farmacéutica de la reivindicación 25, en donde al menos uno de R₁, R₂ y R₃ es, independientemente, un grupo O-(CH₂)_m-SO₃⁻, en donde m es 2, 3, 4, 5 ó 6.

10

28. La composición farmacéutica de la reivindicación 25, en donde R₁, R₂ y R₃ son cada uno, independientemente un grupo O-(CH₂)_m-SO₃⁻, en donde m es 3 ó 4.

29. La composición farmacéutica de la reivindicación 25, en donde al menos uno de R₄, R₆ y
15 R₈ es, independientemente, dicho grupo O-(C₂₋₆-alquileo)-SO₃⁻; y R₅, R₇ y R₉ son cada uno -O⁻.

30. La composición farmacéutica de la reivindicación 26, en donde al menos uno de R₄, R₆ y R₈ es, independientemente, dicho grupo O-(C₂₋₆-alquileo)-SO₃⁻; y R₅, R₇ y R₉ son cada uno -O⁻.

20

31. La composición farmacéutica de la reivindicación 26, en donde: R₄, R₆ y R₈ son cada uno un grupo -O-(C₂₋₆-alquileo)-SO₃; y R₅, R₇ y R₉ son cada uno -O⁻.

32. La composición farmacéutica de la reivindicación 25, en donde S₁, S₂, S₃, S₄, S₅, S₆, S₇,
25 S₈ y S₉ son cada uno, independientemente, H⁺, Li⁺, Na⁺, K⁺, Ca⁺², Mg⁺², o amonio.

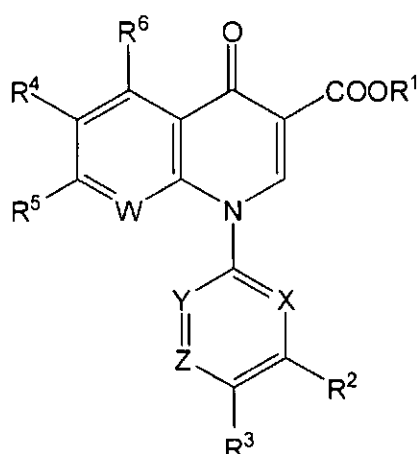
33. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 25 en donde dicha sulfoalquil éter ciclodextrina es sulfobutil éter beta-ciclodextrina.

30 34. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 33 en donde dicha sulfoalquil éter beta-ciclodextrina corresponde al número de registro CAS 194615-04-8.

35. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 en donde dicha ciclodextrina es a gamma-ciclodextrina.

35

36. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-35 en donde dicho derivado del ácido carboxílico de quinolona corresponde a la siguiente estructura de la Fórmula 2

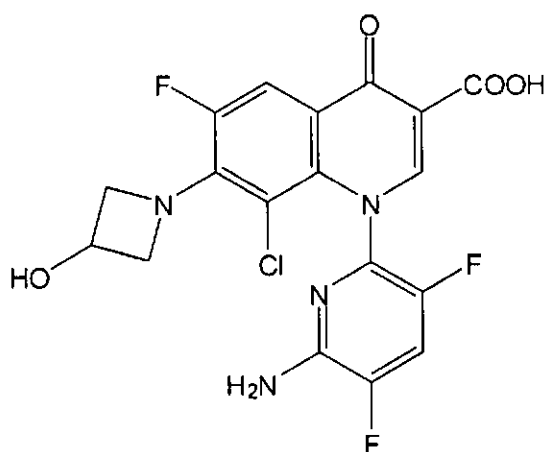


Fórmula 2

en donde R¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo carboxilo de protección; R² representa un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi inferior, o un grupo amino sustituido o sin sustituir; R³ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno; R⁴ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno; R⁵ representa un átomo de halógeno o un grupo amino cíclico saturado opcionalmente sustituido; R⁶ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo nitro, o un grupo amino opcionalmente protegido; X, Y y Z pueden ser iguales o diferentes y respectivamente representan un átomo de nitrógeno, -CH= o -CR⁷= (en donde R⁷ representa un grupo alquilo inferior, un átomo de halógeno, o un grupo ciano), con la condición de que al menos uno de X, Y y Z representa un átomo de nitrógeno, y W representa un átomo de nitrógeno o -CR⁸= (en donde R⁸ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, o un grupo alquilo inferior); con la condición de que R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, W, X, Y, y Z como se definió en esta reivindicación se definen con respecto a la Fórmula 2, o un éster o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

37. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 36, con la condición de que cuando R¹ representa un átomo de hidrógeno, R² representa un grupo amino, R³ y R⁴ representa un átomo de flúor, R⁶ representa un átomo de hidrógeno, X representa un átomo de nitrógeno, Y representa -CR⁷= (en donde R⁷ representa un átomo de flúor), Z representa -CH=, y W es -CR⁸= (en donde R⁸ representa un átomo de cloro), entonces R⁵ no es un grupo 3-hidroxiazetidina-1-il, o un éster o sal farmacéuticamente aceptable de éste.

38. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-36, en donde dicho derivado del ácido carboxílico de quinolona corresponde al siguiente compuesto (A)



(A)

o una sal, o éster farmacéuticamente aceptable.

5 39. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 38 en donde dicho derivado del ácido carboxílico de quinolona es un D-glucitol, 1-deoxi-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-quinolinacarboxilato (sal).

10 40. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 39 en donde dicho derivado del ácido carboxílico de quinolona es un D-glucitol cristalino, 1-deoxi-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-quinolinacarboxilato (sal) caracterizado, cuando se mide a aproximadamente 25 °C con radiación Cu-Ka, por el patrón de difracción en polvo mostrado en la FIGURA 1 .

15 41. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 38 en donde dicho derivado del ácido carboxílico de quinolona es D-glucitol, 1-deoxi-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-quinolinacarboxilato trihidrato (sal).

20 42. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 41 en donde dicho derivado del ácido carboxílico de quinolona es D-glucitol cristalino, 1-deoxi-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-quinolinacarboxilato trihidrato (sal), caracterizado, cuando se mide a aproximadamente 25 °C
25 con radiación Cu-Ka, por el patrón de difracción en polvo mostrado en la FIGURA 2.

43. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2, 4, ó 6 a 42 en donde dicho agente quelante es EDTA o una sal de éste.

44. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 43 en donde dicho agente quelante es una sal de EDTA seleccionada del grupo consistente de una sal de sodio, una sal de potasio, una sal de calcio, una sal de magnesio, y mezclas de éstas.

5 45. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 43 en donde dicho agente quelante es EDTA disódico.

46. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 45 que comprende, además, un compuesto de polihidroxiamina.

10

47. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 46 en donde dicho compuesto de polihidroxiamina es meglumina.

15 48. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 47 en donde dicho derivado del ácido carboxílico de quinolona tiene una mejora apreciable en la solubilidad en agua en comparación con el derivado del ácido carboxílico de quinolona.

20 49. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 47 en donde dicho derivado del ácido carboxílico de quinolona tiene una solubilidad de al menos aproximadamente 1 mg/ml a 25° C.

50. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 47 en donde dicho derivado del ácido carboxílico de quinolona tiene una solubilidad de al menos aproximadamente 2 mg/ml a 25° C.

25

51. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 47 en donde dicho derivado del ácido carboxílico de quinolona tiene una solubilidad de al menos aproximadamente 3 mg/ml a 25° C.

30 52. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 47 en donde dicho derivado del ácido carboxílico de quinolona tiene una solubilidad de al menos aproximadamente 5 mg/ml a 25° C.

35 53. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 47 en donde dicho derivado del ácido carboxílico de quinolona tiene una solubilidad de al menos aproximadamente 10 mg/ml a 25° C.

54. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 47 en donde dicho derivado del ácido carboxílico de quinolona tiene una solubilidad de al menos aproximadamente 15 mg/ml a 25° C.
- 5 55. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 47 en donde dicho derivado del ácido carboxílico de quinolona tiene una solubilidad de al menos aproximadamente 20 mg/ml a 25° C.
56. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 47
10 en donde dicho derivado del ácido carboxílico de quinolona tiene una solubilidad de al menos aproximadamente 25 mg/ml a 25° C.
57. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 47 en donde dicho derivado del ácido carboxílico de quinolona tiene una solubilidad de al menos
15 aproximadamente 30 mg/ml a 25° C.
58. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 57 la cual tiene estabilidad mejorada.
- 20 59. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 58 que tiene estabilidad mejorada según se midió por al menos uno de los siguientes parámetros:
- (a) la composición mantiene un pH dentro de aproximadamente 10% de su pH inicial, o
(b) la composición conserva al menos aproximadamente 90% de la cantidad inicial del derivado del ácido carboxílico de quinolona, o
25 (c) la composición no forma un precipitado tal que por cada unidad de envase, la composición tiene 6000 o menos partículas de 10 micras o mayores y tiene 600 o menos partículas de 25 micras o mayor es que se mide usando una prueba estándar de partículas de oscurecimiento luminoso como se describe en la Sección 788 de la USP en sustancia particulada en inyectables.
- 30 60. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 59 en donde cualquiera de los parámetros (a), (b), o (c) se determinan al menos 30 días después que la composición se dejó reposar a temperatura ambiente.
- 35 61. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 59 en donde cualquiera de los parámetros (a), (b), o (c) se determinan al menos 60 días después que la composición se dejó reposar a temperatura ambiente.

62. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 59 en donde cualquiera de los parámetros (a), (b), o (c) se determinan al menos 90 días después que la composición se dejó reposar a temperatura ambiente.

5 63. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 59 en donde cualquiera de los parámetros (a), (b), o (c) se determinan al menos 180 días después que la composición se dejó reposar a temperatura ambiente.

10 64. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 59 en donde cualquiera de los parámetros (a), (b), o (c) se determinan al menos 1 año después que la composición se dejó reposar a temperatura ambiente.

15 65. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 64 en donde dicha composición proporciona una mejora apreciable en la tolerancia venosa.

66. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 65 en donde dicha tolerancia venosa se mide en un modelo de infusión en la cola de rata.

20 67. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 64 en donde dicha composición se puede infundir en un modelo de infusión en la cola de rata durante al menos una hora a una velocidad de 10 ml/kg/hr.

25 68. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 65 en donde dicha composición se puede infundir en al menos dos días consecutivos en un modelo de infusión en la cola de rata por al menos una hora a una velocidad de 10 ml/kg/hr.

30 69. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 65 en donde dicha composición se puede infundir en al menos tres días consecutivos en un modelo de infusión en la cola de rata por al menos una hora a una velocidad de 10 ml/kg/hr.

70. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 65 en donde dicha composición se puede infundir en al menos cuatro días consecutivos en un modelo de infusión en la cola de rata por al menos una hora a una velocidad de 10 ml/kg/hr.

35 71. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 65 en donde dicha composición se puede infundir en al menos cinco días consecutivos en un modelo de infusión en la cola de rata por al menos una hora a una velocidad de 10 ml/kg/hr.

72. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 47 en donde dicho derivado del ácido carboxílico de quinolona tiene una mejora apreciable en la solubilidad en agua en comparación con el derivado ácido carboxílico de quinolona, y/o la composición tiene la estabilidad mejorada y/o la composición proporciona una mejora apreciable en la tolerancia venosa.
73. Una composición farmacéutica que comprende
- (a) de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 50% por peso de delafloxacin, cuando se compara con el peso total de la composición;
 - (b) de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 50% por peso de meglumina, cuando se compara con el peso total de la composición; y
 - (c) de aproximadamente 1% a aproximadamente 50% por peso de sulfobutil éter beta-ciclodextrina correspondiente al número de registro CAS 194615-04-8, cuando se compara con el peso total de la composición.
74. Una composición farmacéutica que comprende
- (a) de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 50% por peso de delafloxacin, cuando se compara con el peso total de la composición;
 - (b) de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 50% por peso de meglumina, cuando se compara con el peso total de la composición;
 - (c) de aproximadamente 1% a aproximadamente 50% por peso de sulfobutil éter beta-ciclodextrina correspondiente al número de registro CAS 194615-04-8, cuando se compara con el peso total de la composición; y
 - (d) de aproximadamente 0.001% a aproximadamente 0.10% por peso de EDTA disódico, cuando se compara con el peso total de la composición.
75. Una composición farmacéutica que comprende
- (a) de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 500 mg de delafloxacin,
 - (b) de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 125 mg de meglumina, y
 - (c) de aproximadamente 1000 mg a aproximadamente 5000 mg de sulfobutil éter beta-ciclodextrina correspondiente al número de registro CAS 194615-04-8.
76. Una composición farmacéutica que comprende
- (a) de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 500 mg de delafloxacin,
 - (b) de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 125 mg de meglumina,
 - (c) de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 5000 mg de sulfobutil éter beta-ciclodextrina correspondiente al número de registro CAS 194615-04-8, y
 - (d) de 0 mg a aproximadamente 4 mg de EDTA disódico.

77. Una composición farmacéutica que comprende
- (a) de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 500 mg de delafloracina,
 - (b) de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 125 mg de meglumina,
 - (c) de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 5000 mg de sulfobutil éter beta-ciclodextrina correspondiente al número de registro CAS 194615-04-8, y
 - (d) de aproximadamente 0.40 mg a aproximadamente 4 mg EDTA disódico.
78. Una composición farmacéutica que comprende
- (a) aproximadamente 100 mg de delafloracina,
 - (b) aproximadamente 24.4 mg de meglumina, y
 - (c) aproximadamente 1000 mg de sulfobutil éter beta-ciclodextrina correspondiente al número de registro CAS 194615-04-8.
79. Una composición farmacéutica que comprende
- (a) aproximadamente 300 mg de delafloracina,
 - (b) aproximadamente 73.2 mg de meglumina, y
 - (c) aproximadamente 3000 mg de sulfobutil éter beta-ciclodextrina correspondiente al número de registro CAS 194615-04-8.
80. Una composición farmacéutica que comprende
- (a) aproximadamente 500 mg de delafloracina,
 - (b) aproximadamente 122 mg de meglumina, y
 - (c) aproximadamente 5000 mg de sulfobutil éter beta-ciclodextrina correspondiente al número de registro CAS 194615-04-8.
81. Una composición farmacéutica que comprende
- (a) aproximadamente 100 mg de delafloracina,
 - (b) aproximadamente 19.52 mg de meglumina,
 - (c) aproximadamente 800 mg de sulfobutil éter beta-ciclodextrina correspondiente al número de registro CAS 194615-04-8, y
 - (d) aproximadamente 0.44 mg de EDTA disódico.
82. Una composición farmacéutica que comprende
- (a) aproximadamente 300 mg de delafloracina,
 - (b) aproximadamente 58.56 mg de meglumina,
 - (c) aproximadamente 2400 mg de sulfobutil éter beta-ciclodextrina correspondiente al número de registro CAS 194615-04-8, y
 - (d) aproximadamente 1.32 mg de EDTA disódico.

83. Una composición farmacéutica que comprende
- (a) aproximadamente 500 mg de delafloxacina,
 - (b) aproximadamente 97.6 mg de meglumina,
 - (c) aproximadamente 4000 mg de sulfobutil éter beta-ciclodextrina correspondiente al número de registro CAS 194615-04-8, y
 - (d) aproximadamente 2.2 mg de EDTA disódico
- 5
84. Una composición farmacéutica acuosa que comprende
- (a) aproximadamente 20 mg/ml de delafloxacina,
 - (b) aproximadamente 4.88 mg/ml de meglumina,
 - (c) aproximadamente 200 mg/ml de sulfobutil éter beta-ciclodextrina correspondiente al número de registro CAS 194615-04-8, y
 - (d) agua.
- 10
- 15 85. Una composición de acuerdo con la reivindicación 84 que tiene un pH de aproximadamente 9 ± 0.1 unidades de pH.
86. Una composición farmacéutica acuosa que comprende
- (a) aproximadamente 25 mg/ml de delafloxacina,
 - (b) aproximadamente 4.88 mg/ml de meglumina,
 - (c) aproximadamente 200 mg/ml de sulfobutil éter beta-ciclodextrina correspondiente al número de registro CAS 194615-04-8,
 - (d) aproximadamente 0.11 mg/ml de EDTA disódico, y
 - (e) agua.
- 20
- 25
87. Una composición de acuerdo con la reivindicación 86 que tiene un pH de aproximadamente 9 ± 0.1 unidades de pH.
88. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 73 a 83 la cual está en forma de un liofilizado.
- 30
89. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 73 a 88 la cual comprende, además, manitol.
- 35 90. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 73 a 89 en forma de una dosificación unitaria.

91. Un método para tratar, prevenir, o reducir el riesgo de una infección bacteriana que comprende administrar a un paciente con necesidad de éste una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 90.

5 92. Un método para tratar, prevenir, o reducir el riesgo de una infección bacteriana en un paciente con necesidad de éste, al reducir la intolerancia venosa durante la administración, que comprende administrar a un paciente con necesidad de éste una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 91.

10 93. El método de las reivindicaciones 91 ó 92, en donde la composición se administra a un paciente usando un bolsa de goteo i.v..

94. El método de la reivindicación 93, en donde la composición comprende un portador de solución salina o dextrosa.

15

95. Un kit que comprende una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 90 y un contenedor.

20 96. El kit de la reivindicación 94, en donde el contenedor es una botella, un frasco, una jeringuilla o una bolsa de goteo.

97. El kit de la reivindicación 94, que comprende, además, una botella, un frasco, una jeringuilla o una bolsa de goteo.

- 1/2 -

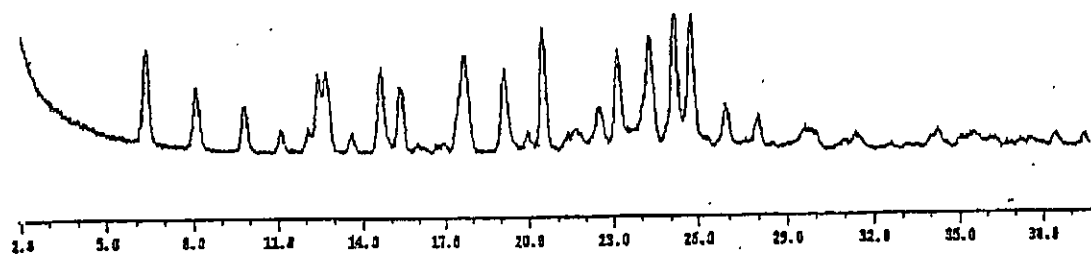


FIG. 1

- 2/2 -

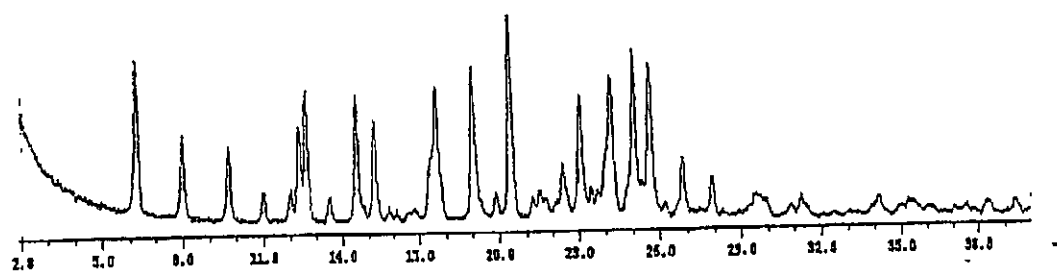


FIG. 2



No. 11-071900- -00000-0000

Fecha 2011-06-09 17:32.43

Tra 11 PATENTE/II

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NULVASCR

Lve. 378 FASE NACIONAL

Folios: 83

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

- ☐ Indicación que solicita una patente
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser caso formato de descuento)

Completa ☐

Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ **MODELO DE UTILIDAD PCT** ☐ **Art 33 Decisión 486/00, Circular Única**

- (1) ☒ Indicación que se solicita una PCT
- (17) ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resume)
- (02) ☒ Dibujos de ser estos pertinentes.
- (2) ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☒

Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño Industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐

ESQUEMA TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐

Bogotá,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA

REFERENCIA	Radicación No.	11 71900
	Solicitud internacional	PCT/US2009/064220
	Fecha inicio fase nacional	15/06/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	211516

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

Continúa en la página siguiente...

Radicación No.: 11 71900


CARLOS DANIEL LEMUS GIRALDO

Profesional Universitario 2044-09 (P) con asignación de funciones
de la Dirección de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha _____
adpall **22 JUL 2017**

Bogotá,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
RIB-X PHARMACEUTICALS, INC.

REFERENCIA	Radicación No.	11 71900
	Solicitud internacional	PCT/US2009/064220
	Fecha inicio fase nacional	15/06/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	11.15.11

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de diez reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


CARLOS DANIER LEMUS GIRALDO
Profesional Universitario 2044-09 (P) con asignación de funciones
de la Dirección de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha _____ **22 JUL. 2011**
adpall