

MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES
PRESENTADAS EN FASE INTERNACIONAL
(INDICADAS EN EL REPORTE PRELIMINAR SOBRE
PATENTABILIDAD)

Atentamente me permito informar a ese Despacho que el Capítulo Reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional fue modificado en dicha instancia bajo el Reporte Preliminar Internacional sobre Patentabilidad.

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

COMPOSICIONES ANTIMICROBIANAS CON AGENTES EFERVESCENTES

CAMPO DE LA INVENCIÓN

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

ANTECEDENTES

Los antibióticos se encuentran ampliamente disponibles, son económicos y vistos como agentes rutinarios para combatir infecciones bacterianas. Sin embargo, la prescripción excesiva y fallas en el cumplimiento por parte de los pacientes (por ej., para completar un ciclo completo de antibióticos de acuerdo con lo recetado) ha dado origen a bacterias resistentes a los antibióticos, conocidas como “superbacterias” (“superbugs”). Ver, por ej., “Antibiotics Crisis Prompts Rethinking On Risks, Rewards,” *Medscape* 18 Mar., 2013. Los informes del aumento constante en informes de “superbacterias” en combinación con el número en disminución de aprobaciones de nuevos antibióticos sistémicos han elevado la preocupación internacional. Ver *id.* Por ejemplo, *Staphylococcus aureus* resistente a metilina (“MRSA”, por sus siglas en inglés), se estima que mata aproximadamente 40.000 personas por año en los Estados Unidos y Europa, si bien la tuberculosis totalmente resistente a fármacos, cepas no tratables de gonorrea y “super superbacterias” que tienen la mutación metalo–beta–lactamasa de Nueva Delhi (NDM 1) se han vuelto más prevalentes alrededor del mundo. *Id.* Por lo tanto, existe la necesidad de nuevos fármacos antibióticos.

Un sistema portador farmacéutico apropiado es generalmente un requerimiento para la administración segura y eficaz de un activo de fármaco farmacéutico. La composición farmacéutica entera, es decir, el activo farmacológico farmacéutico formulado en un portador farmacéutico, puede afectar la biodisponibilidad y también la farmacocinética y farmacodinámica del activo del fármaco. Por lo tanto, es importante que una composición farmacéutica sea desarrollada cuidadosamente y fabricada para suministrar el activo de fármaco farmacéutico deseado en forma segura y eficaz.

La administración de agentes antimicrobianos para tratar o prevenir infecciones microbianas puede presentar desafíos especiales. Para proporcionar eficacia terapéutica, es generalmente deseado que el agente antimicrobiano sea administrado al paciente para lograr concentraciones sistémicas en el torrente

sanguíneo u órganos blanco por encima de una concentración inhibitoria mínima durante un tiempo suficiente contra el organismo microbiano en particular u organismos que se desean como blanco. Por consiguiente, un agente antimicrobiano que de otro modo exhibe un perfil antimicrobiano eficaz *in vitro* puede ser ineficaz, o incluso dañino, a menos que se formule apropiadamente para la administración *in vivo*.

El desafío de desarrollar composiciones antimicrobianas adecuadas es adicionalmente complicado para el desarrollo de composiciones para la administración oral. Por ejemplo, los agentes antimicrobianos pueden afectar la flora del tracto gastrointestinal, particularmente en el intestino delgado y grueso, lo cual puede dar como resultado efectos secundarios gastrointestinales adversos tales como diarrea, flatulencia, y molestia abdominal general. Por añadidura, los agentes antimicrobianos pueden ejercer una presión selectiva sobre las bacterias residentes del tracto gastrointestinal dando como resultado la emergencia de bacterias resistentes al agente antimicrobiano. Los efectos secundarios gastrointestinales pueden afectar el cumplimiento del paciente con el régimen de dosificación antimicrobiano, por lo tanto comprometiendo la eficacia del fármaco y sometiendo potencialmente al paciente a infecciones recurrentes o más resistentes. En casos severos, los efectos secundarios gastrointestinales pueden dar como resultado la interrupción o incluso la discontinuación total de la terapia.

El desarrollo potencial de resistencia bacteriana es una preocupación más amplia de salud pública. En ciertas instancias, debido a la presión selectiva del agente antimicrobiano en la flora bacteriana del tracto gastrointestinal, el paciente que recibe la terapia antimicrobiana puede ser colonizado por bacterias resistentes al agente antimicrobiano. Las bacterias resistentes resultantes no solo pueden ser dañinas para el paciente sino que pueden ser adicionalmente diseminadas en la comunidad y establecerse en la misma.

Los expertos en la técnica creen que los efectos secundarios gastrointestinales y los problemas de resistencia son causados por agente antimicrobiano residual que no es absorbido del tracto gastrointestinal en el torrente sanguíneo. En dichas instancias, se cree que el agente antimicrobiano que permanece en el tracto gastrointestinal y pasa a través del mismo, particularmente el agente antimicrobiano que pasa al ciego y al colon, puede causar estos efectos secundarios gastrointestinales y problemas de resistencia. Por añadidura, el agente antimicrobiano que es absorbido en el torrente sanguíneo puede, dependiendo de la farmacocinética particular del agente antimicrobiano, ser excretado del hígado a través de la bilis y nuevamente al tracto gastrointestinal para aumentar adicionalmente los efectos secundarios gastrointestinales y

problemas de resistencia.

Por lo tanto, existe la necesidad de desarrollar formulaciones las cuales minimicen la presencia de agente antimicrobiano residual o no deseado en el tracto gastrointestinal. En particular existe la necesidad de desarrollar formulaciones las cuales reduzcan al mínimo la presencia de agente antimicrobiano residual o no deseado en el ciego y en el colon. Existe además la necesidad de desarrollar formulaciones orales las cuales reduzcan al mínimo los efectos secundarios gastrointestinales no deseados y el desarrollo de resistencia a los antibióticos.

Por lo tanto, la presente invención hace frente a las necesidades antes mencionadas y otras necesidades proporcionando composiciones y métodos.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La FIG. 1 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD, por sus siglas en inglés) de D-glucitol, 1-desoxi-1-(metilamino)-, 1-(6-amino-3,5-difluorpiridin-2-il)-8-cloro-6-fluor-1,4-dihidro-7-(3-hidroxiazetidin-1-il)-4-oxo-3-quinolincarboxilato cristalino.

La FIG. 2 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo de D-glucitol, 1-desoxi-1-(metilamino)-, 1-(6-amino-3,5-difluorpiridin-2-il)-8-cloro-6-fluor-1,4-dihidro-7-(3-hidroxiazetidin-1-il)-4-oxo-3-quinolincarboxilato trihidrato cristalino.

La FIG. 3 muestra un termograma de Calorimetría Diferencial de Barrido Modulada (mDSC, por sus siglas en inglés) de D-glucitol, 1-desoxi-1-(metilamino)-, 1-(6-amino-3,5-difluorpiridin-2-il)-8-cloro-6-fluor-1,4-dihidro-7-(3-hidroxiazetidin-1-il)-4-oxo-3-quinolincarboxilato cristalino.

La FIG. 4 muestra un perfil de disolución para ciertas formulaciones de acuerdo con la presente revelación.

SÍNTESIS DE LA INVENCION

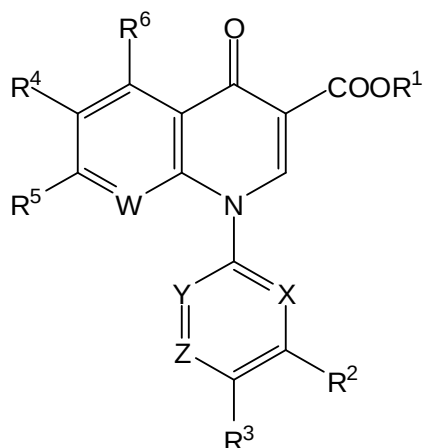
La presente invención se basa, en parte, en el descubrimiento sorprendente de que composiciones farmacéuticas que comprenden un agente antimicrobiano derivado de ácido quinolincarboxílico y un agente efervescente tienen tolerabilidad gastrointestinal mejorada. Estas composiciones son útiles para la administración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

Se entiende que cualquiera de las realizaciones descritas a continuación puede combinarse de cualquier modo deseado, y cualquier realización o combinación de realizaciones puede ser aplicada a cada uno de los aspectos descritos a continuación, a menos que se excluya claramente.

En un aspecto, la invención provee una composición farmacéutica que

comprende: (a) un derivado de ácido quinolona carboxílico o su sal o éster farmacéuticamente aceptable; y (b) un agente efervescente.

En algunas realizaciones, el derivado de ácido quinolona carboxílico corresponde a la siguiente estructura de Fórmula 1



Fórmula 1

donde R¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector carboxilo;

R² representa un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi inferior, o un grupo amino sustituido o no sustituido;

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 representan respectivamente un átomo de nitrógeno, –CH= o –CR⁷=;

R⁷ representa un grupo alquilo inferior, un átomo de halógeno, o un grupo ciano,

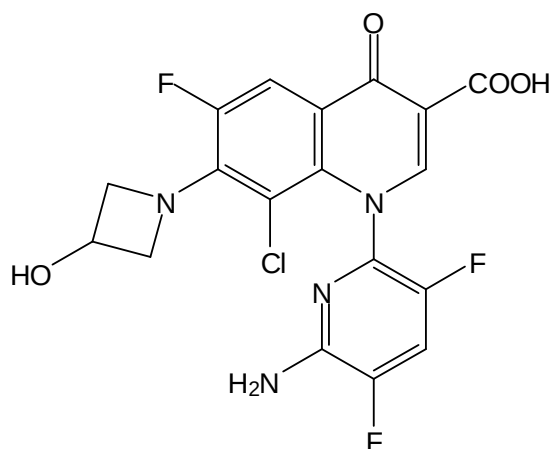
con la condición de que al menos uno de X, Y y Z represente un átomo de nitrógeno, y W representa un átomo de nitrógeno o –CR⁸= ;

donde R⁸ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, o un grupo alquilo inferior,

o su sal o éster farmacéuticamente aceptable.

En algunas realizaciones, 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= donde R⁷ representa un átomo de flúor, Z representa –CH=, y W es –CR⁸= donde R⁸ representa un átomo de cloro, entonces R⁵ no es un grupo 3-hidroxiazetidin-1-ilo, o su sal o éster farmacéuticamente aceptable.

En algunas realizaciones, el derivado de ácido quinolona carboxílico corresponde al siguiente compuesto (A)



(A)

o su sal o éster farmacéuticamente aceptable.

En algunas realizaciones, el derivado de ácido quinolona carboxílico es un D-glucitol, 1-desoxi-1-(metilamino)-, 1-(6-amino-3,5-difluor-2-piridinil)-8-cloro-6-fluor-1,4-dihidro-7-(3-hidroxi-1-azetidínil)-4-oxo-3-quinolincarboxilato.

En algunas realizaciones, el derivado de ácido quinolona carboxílico es un D-glucitol, 1-desoxi-1-(metilamino)-, 1-(6-amino-3,5-difluor-2-piridinil)-8-cloro-6-fluor-1,4-dihidro-7-(3-hidroxi-1-azetidínil)-4-oxo-3-quinolincarboxilato cristalino caracterizado, donde el patrón se obtiene de una fuente de radiación de cobre con radiación Cu-K α , mediante el patrón de difracción de polvo de rayos X mostrado en la FIGURA 1.

En algunas realizaciones, el derivado de ácido quinolona carboxílico es D-glucitol, 1-desoxi-1-(metilamino)-, 1-(6-amino-3,5-difluor-2-piridinil)-8-cloro-6-fluor-1,4-dihidro-7-(3-hidroxi-1-azetidínil)-4-oxo-3-quinolincarboxilato trihidrato.

En algunas realizaciones, el derivado de ácido quinolona carboxílico es D-glucitol, 1-desoxi-1-(metilamino)-, 1-(6-amino-3,5-difluor-2-piridinil)-8-cloro-6-fluor-1,4-dihidro-7-(3-hidroxi-1-azetidínil)-4-oxo-3-quinolincarboxilato trihidrato cristalino, caracterizado, cuando se mide a aproximadamente 25 °C con radiación Cu-K α , mediante el patrón de difracción de polvo de rayos X mostrado en la FIGURA 2.

En algunas realizaciones, el agente efervescente comprende uno o más de carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, fosfato sódico, hidrógeno fosfato sódico (también conocido como fosfato disódico o hidrógeno fosfato disódico), dihidrógeno fosfato sódico (también conocido como fosfato sódico monobásico o fosfato monosódico), hidróxido de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato potásico, hidrógeno fosfato potásico (también conocido como fosfato dipotásico o

hidrógeno fosfato dipotásico), dihidrógeno fosfato potásico (también conocido como fosfato potásico monobásico o fosfato monopotásico), hidróxido de potasio, carbonato de magnesio, bicarbonato de magnesio, hidróxido de magnesio, óxido de magnesio, carbonato de calcio, bicarbonato de calcio, óxido de calcio, ácido cítrico.

En algunas realizaciones, la composición comprende además un compuesto seleccionado del grupo que consiste en ácido cítrico, citrato sódico, citrato potásico, ácido maleico, anhídrido maleico, malato sódico, malato potásico, ácido tartárico, tartrato sódico, tartrato potásico, ácido fumárico, fumarato sódico, fumarato potásico, ácido ascórbico, ascorbato sódico, ascorbato potásico, y sus mezclas.

En algunas realizaciones, el agente efervescente comprende una mezcla de bicarbonato sódico, hidrógeno fosfato sódico y ácido cítrico.

En algunas realizaciones, el agente efervescente comprende una mezcla de bicarbonato sódico, dihidrógeno fosfato sódico y ácido cítrico.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende además un compuesto de polihidroxiamina.

En algunas realizaciones, el compuesto de polihidroxiamina es meglumina.

En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende: (a) entre aproximadamente 0,01% y aproximadamente 80% en peso de un derivado de ácido quinolona carboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en comparación con el peso total de la composición sobre una base de ácido; y (b) entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 50% en peso de un agente efervescente, en comparación con el peso total de la composición.

En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende: (a) entre aproximadamente 0,01% y aproximadamente 80% en peso de un derivado de ácido quinolona carboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en comparación con el peso total de la composición sobre una base del ácido; (b) entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 50% en peso de meglumina, en comparación con el peso total de la composición; y (c) entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 50% en peso de un agente efervescente, en comparación con el peso total de la composición.

En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende: (a) entre aproximadamente 0,01% y aproximadamente 50% en peso de delafloxacin, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en comparación con el peso total de la composición sobre una base del ácido; y (b) entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 50% en peso de un agente

efervescente, en comparación con el peso total de la composición.

En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende: (a) entre aproximadamente 0,01% y aproximadamente 50% en peso de delafloxacin, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en comparación con el peso total de la composición sobre una base del ácido; (b) entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 50% en peso de meglumina, en comparación con el peso total de la composición; y (c) entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 50% en peso de un agente efervescente, en comparación con el peso total de la composición.

En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende: (a) entre aproximadamente 0,01% y aproximadamente 50% en peso de delafloxacin, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en comparación con el peso total de la composición sobre una base del ácido; y (b) entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 50% en peso de un agente efervescente, en comparación con el peso total de la composición, comprendiendo el agente efervescente la mezcla de bicarbonato sódico, dihidrógeno fosfato sódico y ácido cítrico.

En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende: (a) entre aproximadamente 0,01% y aproximadamente 50% en peso de delafloxacin, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en comparación con el peso total de la composición sobre una base del ácido; (b) entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 50% en peso de meglumina, en comparación con el peso total de la composición; y (c) entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 50% en peso de un agente efervescente, en comparación con el peso total de la composición, comprendiendo el agente efervescente la mezcla de bicarbonato sódico, dihidrógeno fosfato sódico, y ácido cítrico.

En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende: (a) entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 750 mg de delafloxacin, sobre una base de activo ácido; y (b) entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 500 mg de un agente efervescente.

En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende: (a) entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 750 mg de delafloxacin, sobre una base de activo ácido; y (b) entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 500 mg de un agente efervescente que comprende la mezcla de bicarbonato sódico, dihidrógeno fosfato sódico, y ácido cítrico.

En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende: (a) aproximadamente 400 mg de delafloxacin meglumina, sobre

una base de activo ácido; y (b) aproximadamente 150 mg de un agente efervescente que comprende la mezcla de bicarbonato sódico, dihidrógeno fosfato sódico, y ácido cítrico.

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

En algunas realizaciones, la composición tiene tolerabilidad gastrointestinal mejorada.

En algunas realizaciones, la composición tiene menos probabilidades de causar efectos secundarios gastrointestinales.

En algunas realizaciones, la composición tiene tolerabilidad gastrointestinal mejorada o tiene menos probabilidades de causar efectos secundarios gastrointestinales según se evalúa en un modelo de cerdo mini.

En algunas realizaciones, la composición tiene tolerabilidad gastrointestinal mejorada o tiene menos probabilidades de causar efectos secundarios gastrointestinales según se evalúa en humanos.

En algunas realizaciones, la composición tiene menos probabilidades de causar resistencia bacteriana.

En algunas realizaciones, la composición está en la forma de una mezcla seca, una mezcla acuosa, una suspensión acuosa, una solución no acuosa, una suspensión no acuosa, o una emulsión.

En algunas realizaciones, la composición es una dosificación unitaria.

En algunas realizaciones, la composición está en la forma de un comprimido.

En algunas realizaciones, la composición está en la forma de un comprimido de una sola capa.

En algunas realizaciones, la composición está en la forma de un comprimido bicapa que comprende una primera capa y una segunda capa. En algunas realizaciones, la primera capa comprende el derivado de ácido quinolona carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y la segunda capa comprende el agente efervescente. En algunas realizaciones, la segunda capa es una capa de liberación retardada, donde la segunda capa es liberada en el tracto gastrointestinal corriente abajo del estómago.

En algunas realizaciones, la composición está en la forma de una cápsula.

En otro aspecto, la invención proporciona un método para tratar, prevenir, o reducir el riesgo de una infección bacteriana que comprende administrar a un

paciente que lo necesita una cantidad eficaz de la composición descrita en la presente.

En algunas realizaciones, la invención proporciona un método para tratar una infección bacteriana que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de la composición descrita en la presente. En algunas realizaciones, la invención proporciona un método para prevenir una infección bacteriana que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de la composición descrita en la presente. En algunas realizaciones, la invención proporciona un método para reducir el riesgo de una infección bacteriana que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de la composición descrita en la presente.

En algunas realizaciones, el método tiene tolerabilidad gastrointestinal mejorada. En algunas realizaciones, el método tiene menos probabilidades de causar efectos secundarios gastrointestinales.

En un aspecto, la invención proporciona un método para tratar, prevenir, o reducir el riesgo de una infección bacteriana, reduciendo al mismo tiempo el potencial de causar efectos secundarios gastrointestinales, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de la composición descrita en la presente.

En un aspecto, la invención proporciona un método para tratar, prevenir, o reducir el riesgo de una infección bacteriana, reduciendo al mismo tiempo el potencial de causar resistencia bacteriana, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de la composición descrita en la presente.

En un aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica para utilizar en la manufactura de un medicamento para tratar, prevenir o reducir el riesgo de infección en un paciente que lo necesita, comprendiendo la composición: (a) un derivado de ácido quinolona carboxílico o su sal o éster farmacéuticamente aceptable; y (b) un agente efervescente.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

En la presente invención, se ha descubierto sorprendentemente que la combinación de un agente antimicrobiano derivado de ácido quinolona carboxílico y un agente efervescente proporcionan un equilibrio deseado de actividad antimicrobiana y tolerabilidad gastrointestinal mejorada y también pueden reducir el potencial de resistencia bacteriana. Sin estar limitados por teoría alguna, la formulación del producto farmacológico final puede ser el resultado de una interacción compleja de solubilidad, estabilidad y tolerabilidad.

La presente invención se relaciona con composiciones farmacéuticas que

comprenden un derivado de ácido quinolona carboxílico y un agente efervescente. Se ha descubierto que estas composiciones tienen tolerabilidad gastrointestinal mejorada. Estas composiciones son útiles para la administración oral, para tratar, prevenir, o reducir el riesgo de una infección microbiana.

La presente invención se relaciona con una composición farmacéutica que comprende un derivado de ácido quinolona carboxílico o su sal o éster farmacéuticamente aceptable, y un agente efervescente. Estas composiciones son útiles para la administración oral para tratar, prevenir, o reducir el riesgo de infección. Estas composiciones tienen tolerabilidad gastrointestinal por parte del paciente mejorada cuando se administran por vía oral. La presente invención proporciona composiciones que tienen tolerabilidad gastrointestinal mejorada en comparación con lo que se podría conseguir sin el empleo de la presente invención. La mayor tolerabilidad gastrointestinal por parte del pacientes es importante, porque la invención proporciona composiciones que son seguras y bien toleradas. No es suficiente que una composición farmacéutica sea eficaz, es importante que la eficacia se logre en un nivel apropiado de seguridad y tolerabilidad. Por lo tanto, las composiciones de la presente invención proporcionan una ventaja con respecto al estado de la técnica.

En un aspecto, la invención se relaciona con un método para tratar, prevenir, o reducir el riesgo de una infección bacteriana en un paciente que necesita de una composición según lo descrito en la presente, donde dicha composición tiene tolerabilidad gastrointestinal mejorada.

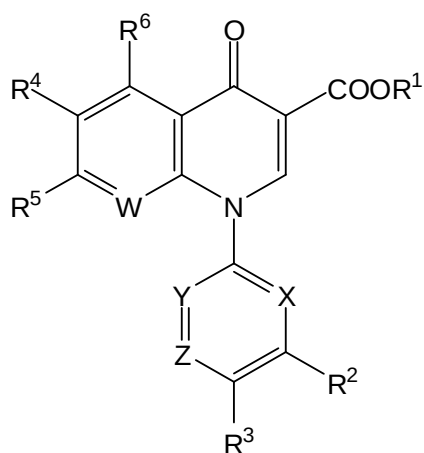
En un aspecto, la invención se relaciona con un método para tratar, prevenir, o reducir el riesgo de una infección bacteriana en un paciente que necesita una composición según lo descrito en la presente, donde dicha composición tiene el potencial reducido de causar efectos secundarios gastrointestinales. Los efectos secundarios gastrointestinales en lo que antecede se seleccionan entre diarrea, flatulencia, náuseas, vómitos, dolor abdominal, dispepsia, eructos, hinchazón, gastritis, y molestia abdominal general.

En un aspecto, la invención se relaciona con un método para tratar, prevenir, o reducir el riesgo de una infección bacteriana en un paciente que necesita una composición según lo descrito en la presente, donde dicha composición tiene el potencial reducido de causar efectos secundarios gastrointestinales y donde dicha composición tiene el potencial reducido de causar resistencia bacteriana. Los efectos secundarios gastrointestinales en lo que antecede se seleccionan entre diarrea, flatulencia, náuseas, vómitos, dolor abdominal, dispepsia, eructos, hinchazón, gastritis, y molestia abdominal general.

En una realización, la presente invención se relaciona con una composición

farmacéutica que comprende (a) un derivado de ácido quinolona carboxílico o su sal o éster farmacéuticamente aceptable, y (b) un agente efervescente.

En otras realizaciones, la presente invención se relaciona con una composición en la cual dicho derivado de ácido quinolona carboxílico corresponde a la siguiente estructura de Fórmula 1:



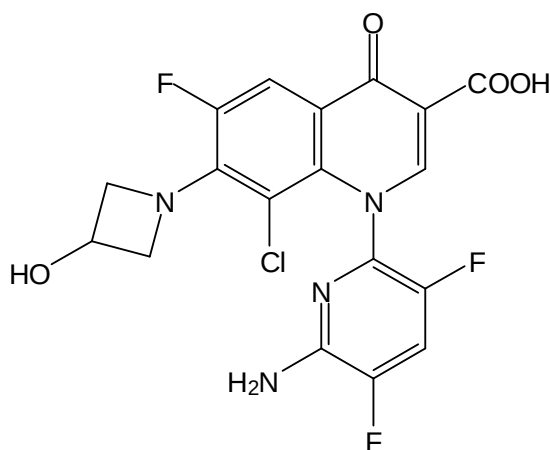
Fórmula 1

donde R¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector carboxilo; R² representa un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi inferior, o un grupo amino sustituido o no sustituido; 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 representan respectivamente un átomo de nitrógeno, –CH= o –CR⁷= (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 represente un átomo de nitrógeno, y W representa un átomo de nitrógeno o –CR⁸= (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 según lo definido según se describe en este párrafo se definen para la Fórmula 1.

En una realización, 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= (donde R⁷ representa un átomo de flúor), Z representa –CH=, y W es –CR⁸= (donde R⁸ representa un átomo de cloro), entonces R⁵ no es un grupo 3-hidroxiazetidin-1-ilo;

En otras realizaciones, la presente invención se relaciona con una composición donde dicho derivado de ácido quinolona carboxílico corresponde al

siguiente compuesto (A),



(A)

o su sal o éster farmacéuticamente aceptable.

En otras realizaciones, la presente invención se relaciona con una composición donde dicho derivado de ácido quinolona carboxílico es un D-glucitol, 1-desoxi-1-(metilamino)-, 1-(6-amino-3,5-difluor-2-piridinil)-8-cloro-6-fluor-1,4-dihidro-7-(3-hidroxi-1-azetidil)-4-oxo-3-quinolincarboxilato. En otras realizaciones, la presente invención se relaciona con una composición donde dicho derivado de ácido quinolona carboxílico es un D-glucitol, 1-desoxi-1-(metilamino)-, 1-(6-amino-3,5-difluor-2-piridinil)-8-cloro-6-fluor-1,4-dihidro-7-(3-hidroxi-1-azetidil)-4-oxo-3-quinolincarboxilato cristalino. En aun otras realizaciones, la presente invención se relaciona con una composición donde dicho derivado de ácido quinolona carboxílico es un D-glucitol, 1-desoxi-1-(metilamino)-, 1-(6-amino-3,5-difluor-2-piridinil)-8-cloro-6-fluor-1,4-dihidro-7-(3-hidroxi-1-azetidil)-4-oxo-3-quinolincarboxilato cristalino caracterizado porque el patrón se obtiene de una fuente de radiación de cobre con radiación de Cu-K α , mediante el patrón de difracción de polvo de rayos X mostrado en la FIGURA 1.

En otras realizaciones, la presente invención se relaciona con una composición donde dicho derivado de ácido quinolona carboxílico es D-glucitol, 1-desoxi-1-(metilamino)-, 1-(6-amino-3,5-difluor-2-piridinil)-8-cloro-6-fluor-1,4-dihidro-7-(3-hidroxi-1-azetidil)-4-oxo-3-quinolincarboxilato trihidrato. En otras realizaciones, la presente invención se relaciona con una composición donde dicho derivado de ácido quinolona carboxílico es D-glucitol, 1-desoxi-1-(metilamino)-, 1-(6-amino-3,5-difluor-2-piridinil)-8-cloro-6-fluor-1,4-dihidro-7-(3-hidroxi-1-azetidil)-4-oxo-3-quinolincarboxilato trihidrato cristalino. En aún otras realizaciones, la presente invención se relaciona con una composición donde dicho derivado de ácido quinolona carboxílico es D-glucitol, 1-desoxi-1-

(metilamino)-, 1-(6-amino-3,5-difluor-2-piridinil)-8-cloro-6-fluor-1,4-dihidro-7-(3-hidroxi-1-azetidil)-4-oxo-3-quinolincarboxilato trihidrato cristalino caracterizado, cuando se mide a aproximadamente 25 °C con radiación de Cu-K α , mediante el patrón de difracción de polvo de rayos X mostrado en la FIGURA 2.

En otras realizaciones, la invención se relaciona con una composición farmacéutica donde dicho agente efervescente es aquel que libera dióxido de carbono luego del contacto con agua o con un fluido gastrointestinal.

En otras realizaciones, la presente invención se relaciona con una composición donde dicha composición provee una mejora que puede medirse en la tolerabilidad gastrointestinal. En otras realizaciones, la presente invención se relaciona con una composición donde dicha tolerabilidad gastrointestinal se mide en un modelo animal. En otras realizaciones, la presente invención se relaciona con una composición donde dicha tolerabilidad gastrointestinal se mide en un modelo de mini-cerdo. En otras realizaciones, la presente invención se relaciona con una composición donde dicha tolerabilidad gastrointestinal se mide en humanos.

En otras realizaciones, la presente invención se relaciona con una composición farmacéutica que comprende (a) entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 500 mg de delafloxacina meglumina, y (b) entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 500 mg de un agente efervescente.

En otras realizaciones, la presente invención se relaciona con un método para tratar, prevenir, o reducir el riesgo de una infección bacteriana que comprende administrar a un paciente que lo necesita una composición según lo descrito en la presente.

Definiciones

El término “paciente”, en el presente contexto, significa el sujeto humano o animal (en el caso de un animal, más típicamente un mamífero). El término “mamífero” incluye un humano, ratón, rata, conejillo de Indias, perro, gato, caballo, vaca, cerdo o primate no humano, tal como burro, chimpancé, mandril o Rhesus. En una realización, el mamífero es un humano. El paciente es general aquel que necesita de las composiciones o métodos descritos en la presente. “Que necesita de,” puede significar que el paciente tiene o se le diagnosticó como que tiene una infección, por ej., una infección microbiana, o que el paciente corre riesgo de contraer una infección debido a una lesión, un procedimiento médico o quirúrgico, o exposición microbiana, o que podría estar en una posición que podría someter al paciente a dicha exposición. Dichas infecciones pueden deberse a, por ej., una infección cutánea, neumonía nosocomial, neumonía posviral, una infección abdominal, una infección del tracto urinario, bacteremia, septicemia, endocarditis,

una infección de derivación atrioventricular, una infección de acceso vascular, meningitis, infección debida a procedimientos médicos quirúrgicos o invasivos, una infección peritoneal, una infección ósea, una infección articular, una infección por *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina, una infección por *enterococos* resistente a vancomicina, una infección por organismo resistente a linezolida, tuberculosis, una infección Gram positiva resistente a quinolona, una infección resistente a meticilina resistente a ciprofloxacina (MRSA, por sus siglas en inglés), bronquitis, una infección cutánea y de la estructura cutánea complicada (cSSSI, por sus siglas en inglés), una infección cutánea y de estructura cutánea no complicada (uSSSI, por sus siglas en inglés), una infección del tracto respiratorio de la comunidad, y una infección Gram negativa resistente a múltiples fármacos (MDR, por sus siglas en inglés).

El término “prevenir”, en el presente contexto, significa, *por ej.*, detener por completo o casi por completo una infección para que no ocurra, por ejemplo cuando el paciente está predispuesto a una infección o está en riesgo de contraer una infección.

El término “reducir el riesgo de”, en el presente contexto significa, *por ej.*, disminuir la probabilidad de que aparezca una infección, por ejemplo cuando el paciente está predispuesto a una infección o en riesgo de contraer una infección.

El término “tratar” en el presente contexto significa, *por ej.*, curar, inhibir, detener el desarrollo, aliviar los síntomas o efectos de, mejorar, o causar la regresión de una infección en un paciente que tiene una infección.

Debe reconocerse que los términos “prevenir”, “reducir el riesgo de”, y “tratar” no tienen el propósito de limitar el alcance de la invención y que pueden existir superposiciones entre estos términos.

En el presente contexto, el término “cantidad eficaz” significa una cantidad de un compuesto farmacéuticamente activo, es decir, un activo de fármaco, *por ej.*, un derivado de ácido quinolona carboxílico o su sal farmacéuticamente aceptable, proporcionada a un paciente destinatario suficiente para producir la actividad biológica, por ejemplo, actividad antiinfección, *por ej.*, actividad antimicrobiana.

El término “cantidad profilácticamente eficaz” significa una cantidad de un compuesto farmacéuticamente activo, es decir, un activo farmacológico, *por ej.*, un derivado de ácido quinolona carboxílico proporcionada a un paciente destinatario suficiente para prevenir o reducir el riesgo de una infección microbiana.

En el presente contexto, la frase “farmacéuticamente aceptable” se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones, portadores, y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuados para

utilizar en contacto con los tejidos de los seres humanos y animales sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica excesivas, u otro problema o complicación, de acuerdo con una relación beneficio riesgo razonable.

En el presente contexto, “sales farmacéuticamente aceptables” se refieren a derivados de los compuestos descritos donde el compuesto original es modificado formando sales de ácido o base del mismo. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, entre otras, sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos tales como aminas, álcali o sales orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos, y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto original que se forman, por ejemplo, de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos. Por ejemplo, dichas sales no tóxicas convencionales incluyen, entre otras, aquellas derivadas de ácidos orgánicos e inorgánicos seleccionados entre ácido 2–acetoxibenzoico, 2–hidroxietansulfónico, acético, ascórbico, bencensulfónico, benzoico, bicarbónico, carbónico, cítrico, edético, etandisulfónico, etansulfónico, fumárico, glucoheptónico, glucónico, glutámico, glicólico, glicolliarsanílico, hexolresorcínico, bamhídrico, bromhídrico, clorhídrico, yodhídrico, hidroximaleico, hidroxinaftoico, isetiónico, láctico, lactobiónico, laurilsulfónico, maleico, málico, mandélico, meglumina, metansulfónico, napsílico, nítrico, oxálico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fosfórico, poligalacturónico, propiónico, salicílico, esteárico, subacético, succínico, sulfámico, sulfanílico, sulfúrico, tánico, tartárico, toluensulfónico, y los ácidos de amina comúnmente presentados, *por ej.*, glicina, alanina, fenilalanina, arginina, etc.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden ser sintetizadas a partir de un compuesto original que contiene un resto básico o ácido mediante métodos químicos convencionales. En general, dichas sales pueden ser preparadas haciendo reaccionar las formas de ácido libre o base de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos. En una realización, los medios no acuosos, por ejemplo éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo son útiles para formar sales de los presentes compuestos. Las listas de sales adecuadas se encuentran en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, ed. No. 18 (Mack Publishing Company, 1990). Por ejemplo, las sales pueden incluir, entre otras cosas, las sales clorhidrato y acetato de los compuestos que contienen amina alifática, hidroxilamina, e imina de la presente invención.

Adicionalmente, los compuestos de la presente invención, por ejemplo, las

sales de los compuestos, pueden existir en forma hidratada o no hidratada (la forma anhidra) o como solvatos con otras moléculas de solvente. Los ejemplos no limitativos de hidratos incluyen monohidratos, dihidratos, etc. Los ejemplos no limitativos de solvatos incluyen solvatos de etanol, solvatos de acetona, etc.

En el presente contexto, “ésteres farmacéuticamente aceptables” se refieren a derivados de los compuestos descritos donde el compuesto original es modificado por un éster de alcohol de un ácido carboxílico o un éster de ácido carboxílico de un alcohol. Los compuestos de la presente invención también pueden ser preparados como ésteres, por ejemplo ésteres farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo un grupo con función ácido carboxílico en un compuesto puede ser convertido en su éster correspondiente, *por ej.*, un éster de metilo, etilo, u otro éster. Asimismo, un grupo alcohol en un compuesto puede ser convertido en su correspondiente éster, *por ej.*, un acetato, propionato, u otro éster. En la presente invención, los ésteres particularmente útiles son los ésteres de alcohol de alquilo C_1-C_6 , *es decir* los ésteres de alquilo rectos, ramificados y cíclicos C_1-C_6 , el éster de fenilo, y el éster de bencilo. Los ejemplos de estos ésteres incluyen el éster de metilo, el éster de etilo, el n-propil éster, el isopropil éster, el n-butil éster, y demás.

En el presente contexto, el término “dosificación unitaria” o “forma unitaria de dosificación”, significa una única dosis de una composición farmacéutica que está destinada a ser administrada en su totalidad. Una dosis unitaria o forma unitaria de dosificación es una forma conveniente para administrar una cantidad previamente medida de un activo farmacológico.

En la memoria descriptiva, las formas en singular 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 empleados en esta invención tienen el mismo significado que el comprendido comúnmente por un experto en la técnica a la cual pertenece la invención. En caso de conflicto, prevalece la presente memoria descriptiva.

Todos los porcentajes y relaciones empleados en la presente están expresados en peso a menos que se indique lo contrario.

En el presente contexto, la mención de un rango numérico para una variable tiene el propósito de significar que la invención puede ser practicada con la variable igual a cualquiera de los valores dentro de ese rango. Por lo tanto, para una variable que es inherentemente discreta, la variable puede ser igual a cualquier valor de número entero dentro del rango numérico, incluyendo los puntos extremos del rango. Similarmente, para una variable que es inherentemente continua, la variable puede ser igual a cualquier valor real dentro del rango

numérico, incluyendo los puntos extremos del rango. Como un ejemplo, y sin limitación, una variable la cual es descrita como teniendo valores entre 0 y 2 puede tomar los valores 0, 1 o 2 si la variable es inherentemente discreta, y puede tomar los valores 0,0, 0,1, 0,01, 0,001, o cualquier otro valor real ≥ 0 y ≤ 2 si la variable es inherentemente continua.

En el presente contexto, a menos que se indique específicamente lo contrario, la palabra "o" se utiliza en el sentido incluyente de "y/o" y no en el sentido excluyente de "uno u otro".

A lo largo de la descripción, cuando se describan las composiciones como teniendo, incluyendo o que comprenden componentes específicos, se contempla que esas composiciones también consisten esencialmente en, o consisten en, los componentes mencionados. De manera similar, donde los métodos o procesos son descritos como que tienen, incluyen, o comprenden etapas del proceso específicas, los procesos también consisten esencialmente en, o consisten en, las etapas del proceso mencionadas. Además, debería entenderse que el orden de las etapas o el orden para llevar a cabo ciertas acciones no es importante siempre y cuando la invención siga siendo operable. Adicionalmente, dos o más etapas o acciones pueden llevarse a cabo en forma simultánea.

2. Composiciones de la presente invención

Las composiciones de la presente invención comprenden todos o algunos de los siguientes componentes. Las composiciones pueden ser definidas ya sea con anterioridad o con posterioridad al mezclado de los componentes.

Los componentes adecuados son descritos en *por ej.*, Eds. R. C. Rowe, et al., Handbook of Pharmaceutical Excipients, Quinta Edición, Pharmaceutical Press (2006); *Remington's Pharmaceutical Sciences*, ed. no. 18 (Mack Publishing Company, 1990); y *Remington: The Science y Practice of Pharmacy*, Edición No. 20, Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins, 2000, dichos documentos quedan incorporados por referencia a la presente en su totalidad. Si bien se puede proporcionar una categoría funcional para muchos de estos componentes portadores, dicha categoría funcional no tiene el propósito de limitar la función o el alcance del componente, ya que un experto 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.

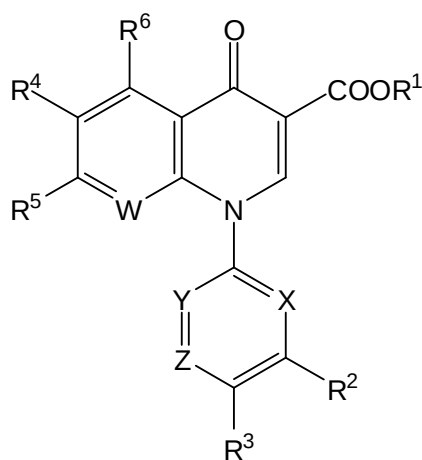
Derivado de Ácido Quinolona Carboxílico

Las composiciones de la presente invención comprenden un derivado de ácido quinolona carboxílico (alternativamente conocido como, *inter alia*, un derivado de ácido piridona-carboxílico o un derivado de ácido piridona carboxílico),

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, como un compuesto antimicrobiano, es *decir* como el ingrediente farmacéutico activo, o API (por sus siglas en inglés), de las composiciones de la presente invención. La invención provee además métodos para sintetizar cualquiera de los compuestos de la presente invención. La invención provee además 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 provee además métodos para preparar estos compuestos, portadores y composiciones farmacéuticas.

Los derivados de ácido quinolona carboxílico, útiles en esta invención son descritos, incluyendo sus síntesis, formulación, y uso, en Patente de los Estados Unidos No. 6.156.903, a favor de Yazaki et al., concedida el 5 de diciembre, 2000 y sus certificados de corrección del 13 de noviembre, 2001 y 11 de diciembre, 2001; Patente de los Estados Unidos No. 6.133. 284, a favor de Yazaki et al., concedida el 17 de octubre, 2000; Patente de los Estados Unidos No. 5.998. 436, a favor de Yazaki et al., concedida el 7 de diciembre, 1999 y sus certificados de corrección de 23 de enero, 2001, 30 de octubre, 2001, y 17 de diciembre, 2002; Solicitud PCT No. WO 2006/110815, a Abbott Laboratories, publicada el 19 de octubre, 2006; Solicitud PCT No. WO 2006/042034, a Abbott Laboratories, publicada el 20 de abril, 2006, Solicitud PCT No. WO 2006/015194, a Abbott Laboratories, publicada el 9 de febrero, 2006; Solicitud PCT No. WO 01/34595, a Wakunaga Pharmaceutical Co., Ltd., publicada el 17 de mayo, 2001; y Solicitud PCT No. WO 97/11068, a Wakunaga Pharmaceutical Co., Ltd., publicada el 27 de marzo, 1997, cuyos contenidos de cada uno de estos documentos quedan incorporados a la presente por referencia en su totalidad.

Los derivados de ácido quinolona carboxílico útiles en los métodos, composiciones y usos de la presente invención incluyen compuestos correspondientes a la Fórmula 1



Fórmula 1,

donde con respecto a la Fórmula 1, R^1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector carboxilo; R^2 representa un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi inferior, o un grupo amino sustituido o no sustituido; R^3 representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno; R^4 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 representan respectivamente un átomo de nitrógeno, $-CH=$ o $-CR^7=$ (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 represente un átomo de nitrógeno, y W representa un átomo de nitrógeno o $-CR^8=$ (donde R^8 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, o un grupo alquilo inferior).

En una realización, 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 $-CR^7=$ (donde R^7 representa un átomo de flúor), Z representa $-CH=$, y W es $-CR^8=$ (donde R^8 representa un átomo de cloro), entonces R^5 no es un grupo 3-hidroxiazetidín-1-ilo; o una sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

Cuando R^1 es un grupo protector carboxilo, puede ser cualquier residuo de éster de carboxilato el cual se disocia de manera relativamente fácil, tal como *in vivo*, para generar el correspondiente grupo carboxilo libre. Los ejemplos de grupos protectores de carboxilo incluyen aquellos que pueden ser eliminados por hidrólisis, reducción catalítica, y otros tratamientos bajo condiciones leves tales como grupos alquilo inferior tales como grupo metilo, grupo etilo, grupo n-propilo, grupo i-propilo, grupo n-butilo, grupo i-butilo, grupo t-butilo, grupo pentilo, grupo hexilo, y grupo heptilo; grupos alqueno inferior tales como grupo vinilo, grupo alilo, grupo 1-propenilo, grupo butenilo, grupo pentenilo, grupo hexenilo, y grupo heptenilo; grupos aralquilo tales como grupo bencilo; y grupos arilo tales como grupo fenilo y grupo naftilo; y aquellos que pueden ser fácilmente eliminados en el cuerpo tales como grupos alcanilo inferior alquilo inferior tales como grupo acetoximetilo y grupo pivaloiloximetilo; grupo alcóxicarbonilo inferior alquilo inferior tal como grupo metóxicarbonilo inferior alquilo inferior tal como grupo 1-etóxicarbonilo inferior alquilo inferior tal como grupo 1-etóxicarbonilo inferior alquilo inferior tal como grupo metoximetilo inferior alquilo inferior tal como grupo metoximetilo; grupo lactonilo tal como ftalidilo; grupo di-alquilamino inferior alquilo inferior tal como grupo 1-dimetilaminoetil; y grupo (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo.

En una realización, R^1 en la Fórmula 1 es H.

En una realización, R^2 en la Fórmula 1 es $-NH_2$.

En una realización, R^3 en la Fórmula 1 es halógeno.

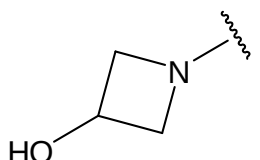
En otra realización, R^3 en la Fórmula 1 es flúor.

En una realización, R^4 en la Fórmula 1 es halógeno.

En otra realización, R^4 en la Fórmula 1 es flúor.

En una realización, R^5 en la Fórmula 1 es un grupo amino cíclico sustituido.

En una realización, R^5 en la Fórmula 1 es



En una realización, R^6 en la Fórmula 1 es hidrógeno.

En una realización, X en la Fórmula 1 es un átomo de nitrógeno.

En una realización, Y en la Fórmula 1 es $=CR^7-$.

En una realización, R^7 en la Fórmula 1 es un halógeno.

En otra realización, R^7 en la Fórmula 1 es flúor.

En una realización, Z en la Fórmula 1 es $=CH-$.

En una realización, W en la Fórmula 1 es $=CR^8-$.

En una realización, R^8 en la Fórmula 1 es un halógeno.

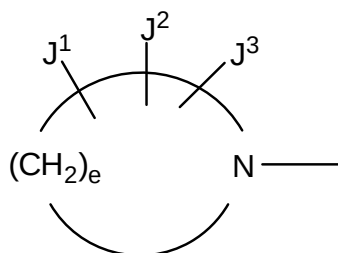
En otra realización, R^8 en la Fórmula 1 es cloro.

Se señala que los sustituyentes $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, A, J^1, J^2, J^3, W, X, Y, Z, e, f, y g$ son definidos en esta invención por conveniencia con respecto a la estructura química para los derivados de ácido quinolona carboxílico, por ejemplo para la Fórmula 1.

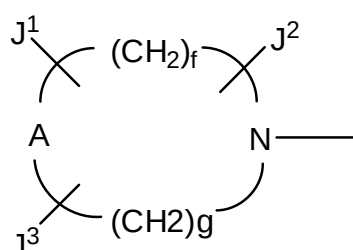
En otras realizaciones, la presente invención se relaciona con un método, composición, o uso para un compuesto de Fórmula 1, donde W es $-CR^8=$, donde R^8 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, o un grupo alquilo inferior.

En otras realizaciones, la presente invención se relaciona con un método, composición, o uso para un derivado de ácido quinolona carboxílico de Fórmula 1, donde R^5 es un grupo representado por la siguiente Fórmula (a) o (b):

(a)



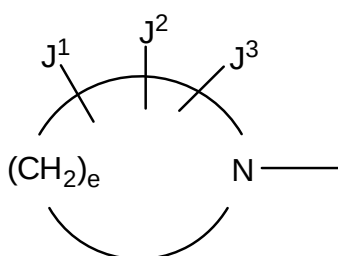
(b)



donde A representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o NR^9 (donde R^9 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior), e representa un número entre 3 y 5, f representa un número entre 1 y 3, g representa un número entre 0 y 2, J^1 , J^2 y J^3 , los cuales pueden ser iguales o diferentes entre sí, representan un átomo de hidrógeno, grupo hidroxilo, grupo alquilo inferior, grupo amino alquilo inferior, grupo amino, grupo alquilamino inferior, grupo alcoxi inferior, o un átomo de halógeno.

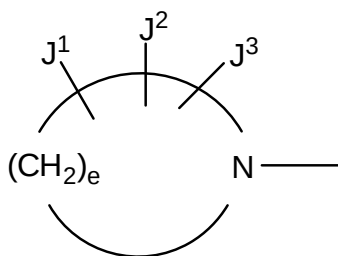
En otras realizaciones, la presente invención se relaciona con un método, composición, o uso para un derivado de ácido quinolona carboxílico de Fórmula 1, donde R^5 es un grupo representado por Fórmula (a):

(a)



En otras realizaciones, la presente invención se relaciona con un método, composición, o uso para un derivado de ácido quinolona carboxílico de estructura Derivado de Ácido Quinolona Carboxílico de Fórmula 1, donde e en la Fórmula (a) es 3 o 4:

(a)

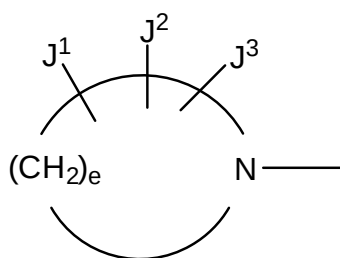


En otras realizaciones, la presente invención se relaciona con un método, composición, o uso para un derivado de ácido quinolona carboxílico de estructura Derivado de Ácido Quinolona Carboxílico de Fórmula 1, donde R^1 es un

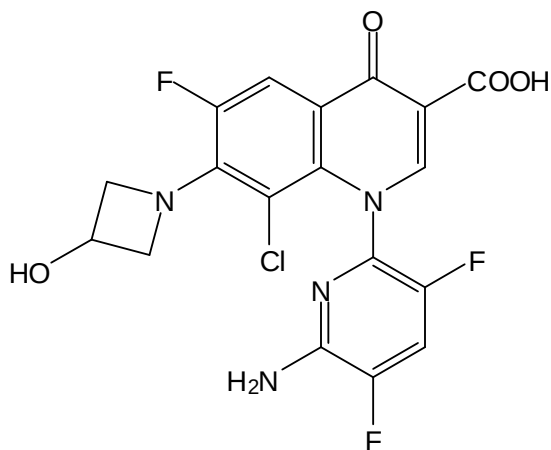
átomo de hidrógeno; R^2 es un grupo amino, grupo alquilamino inferior, o un grupo dialquilamino inferior; R^3 es un átomo de halógeno; R^4 es un átomo de halógeno; R^6 es un átomo de hidrógeno; X es un átomo de nitrógeno; Y y Z son $-\text{CH}=\text{o}-$ $\text{CR}^7=$ (donde R^7 es un grupo alquilo inferior o un átomo de halógeno); y W es $-\text{CR}^8=$ (donde R^8 es un átomo de halógeno o un grupo alquilo inferior).

En otras realizaciones, la presente invención se relaciona con un método, composición, o uso para un derivado de ácido quinolona carboxílico de estructura Derivado de Ácido Quinolona Carboxílico de Fórmula 1, donde R^2 es grupo amino; R^3 es átomo de flúor; R^4 es un átomo de flúor; Y es $-\text{CF}=\text{o}-$; Z es $-\text{CH}=\text{o}-$; W es $-\text{CR}^8=$ (donde R^8 es un átomo de cloro, átomo de bromo o un grupo metilo), y e en la Fórmula (a) es 3.

(a)



[0001] En otras realizaciones, la presente invención se relaciona con un método, composición, o uso donde dicho ácido quinolona carboxílico corresponde al compuesto (A):



(A),

o una sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo. Este derivado de ácido quinolona carboxílico antes mencionado, compuesto (A), es también conocido por el sistema de nomenclatura USAN, delafloxacina, las denominaciones de código reveladas públicamente RX-3341, ABT-492 y WQ 3034, y también por, inter alia, la denominación química ácido 1-(6-amino-3,5-difluor-2-piridinil)-8-cloro-6-fluor-1,4-dihidro-7-(3-hidroxi-1-azetidil)-4-oxo-

3-quinolincarboxílico o ácido 1-(6-amino-3,5-difluor-2-piridinil)-8-cloro-6-fluor-1,4-dihidro-7-(3-hidroxi-1-azetidil)-4-oxo-3-quinolincarboxílico. Esta forma de ácido carboxílico del compuesto corresponde al Número de Registro del CAS 189279-58-1. Adicionalmente, WO 2006/042034, documento citado anteriormente revela la sal de 1-desoxi-1-(metilamino)-D-glucitol de este compuesto, también conocida como D-glucitol, 1-desoxi-1-(metilamino)-, 1-(6-amino-3,5-difluor-2-piridinil)-8-cloro-6-fluor-1,4-dihidro-7-(3-hidroxi-1-azetidil)-4-oxo-3-quinolincarboxilato, y el trihidrato de la sal de 1-desoxi-1-(metilamino)-D-glucitol de este compuesto, también conocido como trihidrato de D-glucitol, 1-desoxi-1-(metilamino)-, 1-(6-amino-3,5-difluor-2-piridinil)-8-cloro-6-fluor-1,4-dihidro-7-(3-hidroxi-1-azetidil)-4-oxo-3-quinolincarboxilato. La sal de 1-desoxi-1-(metilamino)-D-glucitol y el trihidrato de la sal de 1-desoxi-1-(metilamino)-D-glucitol corresponden a los Números de Registro del CAS 352458-37-8 y 883105-02-0, respectivamente. 1-Desoxi-1-(metilamino)-D-glucitol corresponde al Número de Registro del CAS 6284-40-8. 1-Desoxi-1-(metilamino)-D-glucitol es también conocido por la denominación meglumina. D-glucitol, 1-desoxi-1-(metilamino)-, 1-(6-amino-3,5-difluor-2-piridinil)-8-cloro-6-fluor-1,4-dihidro-7-(3-hidroxi-1-azetidil)-4-oxo-3-quinolincarboxilato, el cual es la sal meglumina de delafloxacina, es también conocido como delafloxacina meglumina. El trihidrato de D-glucitol, 1-desoxi-1-(metilamino)-, 1-(6-amino-3,5-difluor-2-piridinil)-8-cloro-6-fluor-1,4-dihidro-7-(3-hidroxi-1-azetidil)-4-oxo-3-quinolincarboxilato, el cual es el trihidrato de la sal meglumina de delafloxacina, es también conocido como trihidrato de delafloxacina meglumina. WO 2006/042034 describe además una forma cristalina de la sal de 1-desoxi-1-(metilamino)-D-glucitol caracterizada cuando se mide a aproximadamente 25 °C con radiación Cu-K α , mediante el patrón de difracción de polvo de rayos x descrito en dicho documento y una forma cristalina del trihidrato de la sal de 1-desoxi-1-(metilamino)-D-glucitol cuando se mide a aproximadamente 25 °C con radiación Cu-K α , mediante el patrón de difracción de polvo de rayos X mostrado en la FIG. 2 (ver WO 2006/042034, el cual es incorporado a la presente por referencia en su totalidad). Estas sales de 1-desoxi-1-(metilamino)-D-glucitol son útiles en la presente invención. Además, ver A.R. Haight *et al.* "Synthesis of the Quinolone ABT-492: Crystallizations for Optimal Processing", Organic Process Research & Development (2006), 10(4), 751-756, la cual se incorpora a la presente por referencia en su totalidad.

Adicionalmente, otras sales farmacéuticamente aceptables del compuesto antes mencionado, delafloxacina, incluyen la sal potásica y la sal tris. Tris es una abreviatura común para tris(hidroximetil)aminometano, el cual es conocido por el

nombre del IUPAC 2-Amino-2-hidroximetil-propan-1,3-diol.

En algunas realizaciones, el derivado de ácido quinolona carboxílico comprende entre aproximadamente 0,01% y aproximadamente 50% en peso de la composición. En realizaciones adicionales, el derivado de ácido quinolona carboxílico comprende entre aproximadamente 0,25% y aproximadamente 20% en peso de la composición. En aún otras realizaciones, el derivado de ácido quinolona carboxílico comprende entre aproximadamente 0,5% y aproximadamente 10% en peso de la composición. En aún otras realizaciones, el derivado de ácido quinolona carboxílico comprende entre aproximadamente 1% y aproximadamente 5% en peso de la composición. El porcentaje en peso del derivado de ácido quinolona carboxílico se determina sobre la base del peso del activo del compuesto original. En otras palabras, pueden efectuarse fácilmente ajustes y cálculos apropiados bien conocidos por un experto en la técnica para determinar la base de peso del activo. Como un ejemplo no excluyente, si el ácido carboxílico libre original de delafloxacina, es *decir* el ácido 1-(6-amino-3,5-difluor-2-piridinil)-8-cloro-6-fluor-1,4-dihidro-7-(3-hidroxi-1-azetidil)-4-oxo-3-quinolincarboxílico, se utiliza, su peso tendría que ser ajustado si se fuese a utilizar una sal tal como la sal sódica, porque el peso molecular del compuesto aumentaría en aproximadamente 21,9, si bien la cantidad de compuesto activo administrado es la misma.

En algunas realizaciones, el derivado de ácido quinolona carboxílico está presente en la composición farmacéutica según lo descrito en la presente en la cantidad de entre aproximadamente 0,1 mg y aproximadamente 1500 mg. En algunas realizaciones, el derivado de ácido quinolona carboxílico está presente en la composición farmacéutica según lo descrito en la presente en la cantidad de entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 750 mg. En algunas realizaciones, el derivado de ácido quinolona carboxílico está presente en la composición farmacéutica según lo descrito en la presente en la cantidad de entre aproximadamente 250 y aproximadamente 500 mg. En algunas realizaciones, el derivado de ácido quinolona carboxílico está presente en la composición farmacéutica según lo descrito en la presente en la cantidad de aproximadamente 300 mg. En algunas realizaciones, el derivado de ácido quinolona carboxílico está presente en la composición farmacéutica según lo descrito en la presente en la cantidad de aproximadamente 400 mg. En algunas realizaciones, el derivado de ácido quinolona carboxílico está presente en la composición farmacéutica según lo descrito en la presente en la cantidad de aproximadamente 450 mg. En algunas realizaciones, el derivado de ácido quinolona carboxílico está presente en la composición farmacéutica según lo descrito en la presente en la cantidad de entre

aproximadamente 0,1 y aproximadamente 10 mg, entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 20 mg, entre aproximadamente 20 mg y aproximadamente 50 mg, entre aproximadamente 50 mg y aproximadamente 100 mg, entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 200 mg, entre aproximadamente 200 mg y aproximadamente 500 mg, entre aproximadamente 500 mg y aproximadamente 1000 mg o entre aproximadamente 1000 mg y aproximadamente 1500 mg. En algunas realizaciones, el derivado de ácido quinolona carboxílico está presente en la composición farmacéutica según lo descrito en la presente en la cantidad de aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 175 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 225 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 275 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 325 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 375 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 425 mg, aproximadamente 450 mg, aproximadamente 475 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 525 mg, aproximadamente 550 mg, aproximadamente 575 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 625 mg, aproximadamente 650 mg, aproximadamente 675 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 725 mg, aproximadamente 750 mg, aproximadamente 775 mg, aproximadamente 800 mg, aproximadamente 825 mg, aproximadamente 850 mg, aproximadamente 875 mg, aproximadamente 900 mg, aproximadamente 925 mg, aproximadamente 950 mg, aproximadamente 975 mg, aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 1025 mg, aproximadamente 1050 mg, aproximadamente 1075 mg, aproximadamente 1100 mg, aproximadamente 1125 mg, aproximadamente 1150 mg, aproximadamente 1175 mg, aproximadamente 1200 mg, aproximadamente 1225 mg, aproximadamente 1250 mg, aproximadamente 1275 mg, aproximadamente 1300 mg, aproximadamente 1325 mg, aproximadamente 1350 mg, aproximadamente 1375 mg, aproximadamente 1400 mg, aproximadamente 1425 mg, aproximadamente 1450 mg, aproximadamente 1475 mg, o aproximadamente 1500 mg.

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

Según lo descrito adicionalmente más adelante, a menudo resulta ventajoso moler el activo farmacéutico hasta un tamaño de partícula pequeño y uniforme, generalmente en el rango de micrones, *es decir* micronización. La molienda puede efectuarse usando técnicas convencionales bien conocidas por un

experto en la técnica. En una realización, los rangos de tamaño de partícula útiles para el activo farmacéutico son generalmente entre aproximadamente 0,01 micrones y aproximadamente 100 micrones. En otra realización, los rangos útiles de tamaño de partícula para el activo farmacéutico son entre aproximadamente 0,1 micrones y aproximadamente 20 micrones. En otra realización, los rangos útiles de tamaño de partícula para el activo farmacéutico son entre aproximadamente 0,5 micrones y aproximadamente 5 micrones.

b. Agente(s) Efervescente(s)

Las composiciones de la presente invención comprenden un agente efervescente. Puede utilizarse una amplia variedad de agentes efervescentes. Sin estar limitados por teoría alguna, se cree que el agente efervescente puede, en ciertas instancias, ayudar a conducir al compuesto antimicrobiano desde el estómago hasta dentro del intestino delgado, y por lo tanto, en el estrato sanguíneo. Parte del motivo de esto es que en el entorno altamente ácido del estómago, el agente efervescente, el cual es típicamente la sal de un material básico o la mezcla de una sal de un material básico y un material ácido o su sal, puede reaccionar con el ácido del estómago generando burbujas de dióxido de carbono, es *decir* efervescencia, lo cual, a su vez, puede ayudar en la desintegración del comprimido y el movimiento o absorción del agente antimicrobiano desde el estómago al torrente sanguíneo. El efecto neto se cree que reduce la cantidad de compuesto antimicrobiano libre en el tracto gastrointestinal, reduciendo de ese modo el potencial de efectos secundarios gastrointestinales no deseados o contribuyendo con el desarrollo de resistencia a los antibióticos.

El agente efervescente en general comprende uno o más metales alcalinos o sales de metales alcalinos. Los ejemplos no excluyentes de agentes efervescentes incluyen composiciones que comprenden uno o más de carbonato sódico, bicarbonato sódico, fosfato sódico, hidrógeno fosfato sódico, dihidrógeno fosfato sódico, hidróxido de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de potasio, hidrógeno fosfato potásico, dihidrógeno fosfato potásico, hidróxido de potasio, carbonato de magnesio, hidróxido de magnesio, óxido de magnesio, carbonato de calcio, óxido de calcio.

Se ha descubierto además que ciertos materiales ácidos, o sus sales, pueden combinarse con el material alcalino del agente efervescente. Estos materiales ácidos y sus sales incluyen, ácido cítrico, citrato sódico, citrato potásico, ácido maleico, anhídrido maleico, malato sódico, malato potásico, ácido tartárico, tartrato sódico, tartrato potásico, ácido fumárico, fumarato sódico, fumarato potásico, ácido ascórbico, ascorbato sódico, ascorbato potásico, y las

mezclas de los mismos.

En algunas realizaciones, la invención se relaciona con una composición farmacéutica donde dicho agente efervescente comprende bicarbonato sódico, dihidrógeno fosfato sódico, y ácido cítrico.

En algunas realizaciones, la invención se relaciona con una composición farmacéutica donde dicho agente efervescente comprende bicarbonato sódico y dihidrógeno fosfato sódico.

En algunas realizaciones, la invención se relaciona con una composición farmacéutica donde dicho agente efervescente comprende bicarbonato sódico, monohidrato de dihidrógeno fosfato sódico (también conocido como fosfato sódico monobásico monohidratado), y ácido cítrico anhidro.

En algunas realizaciones, la invención se relaciona con una composición farmacéutica donde dicho agente efervescente comprende bicarbonato sódico y monohidrato de dihidrógeno fosfato sódico.

En algunas realizaciones, el agente efervescente está presente en la composición farmacéutica según lo descrito en la presente en la cantidad entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 1500 mg. En algunas realizaciones, el agente efervescente está presente en la composición farmacéutica según lo descrito en la presente en la cantidad entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 750 mg. En algunas realizaciones, el agente efervescente está presente en la composición farmacéutica según lo descrito en la presente en la cantidad entre aproximadamente 250 mg y aproximadamente 500 mg. En algunas realizaciones, el agente efervescente está presente en la composición farmacéutica según lo descrito en la presente en la cantidad entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 10 mg, entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 20 mg, entre aproximadamente 20 mg y aproximadamente 50 mg, entre aproximadamente 50 mg y aproximadamente 100 mg, entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 200 mg, entre aproximadamente 200 mg y aproximadamente 500 mg, entre aproximadamente 500 mg y aproximadamente 1000 mg o entre aproximadamente 1000 mg y aproximadamente 1500 mg. En algunas realizaciones, el agente efervescente está presente en la composición farmacéutica según lo descrito en la presente en la cantidad de aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, 25 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 175 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 225 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 275 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 325, aproximadamente 350 mg,

aproximadamente 375 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 425 mg, aproximadamente 450 mg, aproximadamente 475 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 525 mg, aproximadamente 550 mg, aproximadamente 575 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 625 mg, aproximadamente 650 mg, aproximadamente 675 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 725 mg, aproximadamente 750 mg, aproximadamente 775 mg, aproximadamente 800 mg, aproximadamente 825 mg, aproximadamente 850 mg, aproximadamente 875 mg, aproximadamente 900 mg, aproximadamente 925 mg, aproximadamente 950 mg, aproximadamente 975 mg, aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 1025 mg, aproximadamente 1050 mg, aproximadamente 1075 mg, aproximadamente 1100 mg, aproximadamente 1125 mg, aproximadamente 1150 mg, aproximadamente 1175 mg, aproximadamente 1200 mg, aproximadamente 1225 mg, aproximadamente 1250 mg, aproximadamente 1275 mg, aproximadamente 1300 mg, aproximadamente 1325 mg, aproximadamente 1350 mg, aproximadamente 1375 mg, aproximadamente 1400 mg, aproximadamente 1425 mg, aproximadamente 1450 mg, aproximadamente 1475 mg, y aproximadamente 1500 mg.

c. *Agua*

En una realización, las composiciones de la presente invención comprenden entre aproximadamente 0,1 % y aproximadamente 99,9% de agua, en realizaciones adicionales entre aproximadamente 1% y aproximadamente 99% de agua, en aún otras realizaciones entre aproximadamente 5% y aproximadamente 95% de agua, y en aún otras realizaciones entre aproximadamente 10% y aproximadamente 90% de agua. Al definir una composición, la cantidad de agua puede ser designada como “c.s.” o “C.S.”, lo que significa tanto como sea suficiente, para proporcionar una composición final o volumen de 100%.

d. *Azúcares y Alcoholes Azucarados*

Las composiciones de la presente invención, cuando se preparan como un líófilo, pueden comprender además un azúcar, alcohol de azúcar, o mezclas de los mismos. Sin estar limitados por teoría alguna, estos azúcares y alcoholes de azúcares se creen que ayudan en la formación del líófilo durante el proceso de liofilización. En general, el líófilo es preparado secando la composición bajo condiciones apropiadas, tales como, por ejemplo, por liofilización. Los ejemplos no limitativos de azúcares incluyen manosa, sacarosa, dextrosa, y las mezclas de los mismos. Los ejemplos no limitativos de alcoholes de azúcar útiles en esta invención incluyen sorbitol, manitol, xilitol y las mezclas de los mismos.

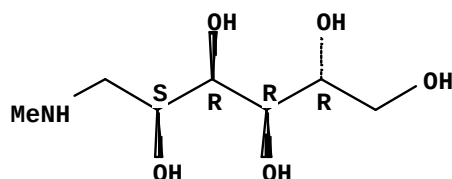
En una realización, las composiciones comprenden entre aproximadamente

0,1% y aproximadamente 50% de un azúcar o alcohol de azúcar.

e. Compuesto de Polihidroxi Amina

En una realización, las composiciones de la presente invención comprenden un compuesto de polihidroxi amina. El compuesto de polihidroxi amina está separado de y no abarca al compuesto polihidroxi de las composiciones de la presente invención. El compuesto de polihidroxi amina es generalmente un compuesto recto, ramificado o cíclico C_3-C_8 que tiene 2 o más sustituyentes hidroxi, y por lo menos un sustituyente amina (ya sea sustituida o no sustituida).

En realizaciones adicionales el compuesto de polihidroxi amina es meglumina. Meglumina corresponde al Número de Registro del CAS 6284-40-8 y es también conocido como meglumina, USP; 1-Desoxi-1-(metilamino)-D-glucitol; N-Metil-D-glucamina; Glucitol, 1-desoxi-1-(metilamino)-, D- (8Cl); Sorbitol, 1-desoxi-1-metilamino- (6Cl); 1-Desoxi-1-(metilamino)-D-glucitol; 1-Desoxi-1-metilaminosorbitol; D-(-)-N-Metilglucamina; Meglumina; Metilglucamina; Metilglucamina; N-Metil-D(-)-glucamina; N-Metil-D-glucamina; N-Metilglucamina; N-Metilsorbitilamina; NSC 52907; NSC 7391. También tiene el Nombre de Índice CA D-Glucitol, 1-desoxi-1-(metilamino)- (9Cl). Una Fórmula química para meglumina es la siguiente:



En una realización, el compuesto de polihidroxi amina comprende entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 50% en peso de la composición. En realizaciones adicionales, el compuesto de polihidroxi amina comprende entre aproximadamente 0.25% y aproximadamente 20% en peso de la composición. En aún otras realizaciones, el compuesto de polihidroxi amina comprende entre aproximadamente 0.5% y aproximadamente 10% en peso de la composición. En aún otras realizaciones, el compuesto de polihidroxi amina comprende entre aproximadamente 1% y aproximadamente 5% en peso de la composición.

f. Agentes Quelantes

Las composiciones de la presente invención pueden comprender además un agente quelante. Debe entenderse que este agente quelante es definido en la presente como estando separado del agente efervescente ya descrito y no lo incluye, el cual también puede tener propiedades quelantes. El agente quelante es también definido en la presente como excluyendo a la ciclodextrina, el compuesto de polihidroxi amina, o cualquiera de los otros componentes descritos en la

presente, aunque la ciclodextrina, el compuesto de polihidroxiamina, u otros componentes descritos en la presente también pueden tener propiedades quelantes. Un ejemplo de un agente quelante útil en la presente es EDTA, también conocido como ácido etilendiaminatetraacético, o una sal del mismo. Las sales útiles incluyen, por ejemplo, una sal sódica, una sal potásica, una sal de calcio, una sal de magnesio, y las mezclas de estas sales. Un ejemplo de una mezcla de sales o una sal mixta es la sal monosódica monocálcica de EDTA. Se descubrió que la sal disódica de EDTA, también conocida como EDTA disódico, es útil en la presente. Por cuestiones de conveniencia, el EDTA disódico puede ser preparado por separado, en primer lugar, como una solución acuosa para utilizar en la formulación de las composiciones de la presente invención.

En una realización, el EDTA disódico comprende entre aproximadamente 0,0010% y aproximadamente 0,10% en peso de la composición. En realizaciones adicionales, el EDTA disódico comprende entre aproximadamente 0,0050% y aproximadamente 0,050% en peso de la composición. En aún otras realizaciones, el EDTA disódico comprende entre aproximadamente 0,010% y aproximadamente 0,020% en peso de la composición. En otras realizaciones el EDTA disódico comprende aproximadamente 0,010% de la composición, o aproximadamente 0,011% de la composición, o aproximadamente 0,012% de la composición, o aproximadamente 0,013% de la composición, o aproximadamente 0,014% de la composición, o aproximadamente 0,015% de la composición, o aproximadamente 0,016% de la composición, o aproximadamente 0,017% de la composición, o aproximadamente 0,018% de la composición, o aproximadamente 0,019% de la composición, o aproximadamente 0,020% de la composición. Estos porcentajes en peso de EDTA disódico descrito en esta invención son sobre la base del ácido etilendiaminatetraacético.

g. Modificadores del pH y pH de las composiciones

Las composiciones de la presente invención pueden comprender además diversos materiales para modificar o ajustar el pH de la composición. Dichos materiales incluyen ácidos, bases, sistemas de tamponación, etc. Los ejemplos no limitativos de dichos modificadores del pH incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico e hidróxido sódico. Los ejemplos de otros materiales útiles incluyen trietanolamina, carbonato sódico y lisina. Adicionalmente, el compuesto de polihidroxiamina, tal como lo descrito anteriormente, puede utilizarse como un modificador del pH. Más específicamente, el compuesto de polihidroxiamina, meglumina, puede utilizarse como un modificador del pH. En algunas realizaciones, el modificador del pH está presente en la composición en una cantidad de 1–5 mg, 5–50 mg, 50–100 mg, 100–200 mg, o 200–500 mg.

Las composiciones de la presente invención deberían tener un pH de modo que la composición sea adecuada para la administración a un paciente o sujeto. Las composiciones tienen un pH entre aproximadamente pH 7 y aproximadamente pH 11. En realizaciones adicionales, las composiciones tienen un pH entre aproximadamente pH 8 y aproximadamente pH 10. En realizaciones adicionales, las composiciones tienen un pH entre aproximadamente pH 8,5 y aproximadamente pH 9,5. En realizaciones adicionales, las composiciones tienen un pH entre aproximadamente pH 8,8 y aproximadamente pH 9,2. En realizaciones adicionales, las composiciones tienen un pH de aproximadamente 9,0.

h. Componentes Adicionales

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden una cantidad eficaz de un derivado de ácido quinolona carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un agente efervescente, o uno o más agentes adicionales disueltos o dispersos en un portador farmacéuticamente aceptable. Las frases "farmacéutico o farmacológicamente aceptable" se refiere a entidades moleculares y composiciones que no producen una reacción adversa, alérgica u otra reacción perjudicial cuando se administra a un animal, tal como, por ejemplo, un humano, según lo apropiado. La preparación de una composición farmacéutica que contiene una cantidad eficaz de un derivado de ácido quinolona carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un agente efervescente será conocida por los expertos en la técnica a la luz de la presente descripción, según lo ejemplificado por *Remington's Pharmaceutical Sciences*, ed. No. 18 Mack Printing Company, 1990, incorporada a la presente por referencia. Adicionalmente, para la administración a animales (*por ej.*, humanos), se entenderá que las preparaciones deberían cumplir con estándares de esterilidad, pirogenicidad, seguridad general y pureza según lo requerido por la Oficina de Administración de Alimentos y Fármacos de Estándares Biológicos (Food and Drug Administration's Office of Biological Standards).

Las composiciones de la presente invención pueden comprender además uno o más componentes adicionales seleccionados entre una amplia variedad de excipientes conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. De acuerdo con las propiedades deseadas del comprimido o de la cápsula, cualquier cantidad de ingredientes puede seleccionarse, solo o en combinación, en base a sus usos conocidos en la preparación de las composiciones de la presente invención. En el presente contexto, "portador farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los solventes, medios de dispersión, recubrimientos, surfactantes, antioxidantes, conservantes (*por ej.*, agentes antibacterianos, agentes

antifúngicos), agentes isotónicos, agentes retardadores de la absorción, sales, conservantes, fármacos, estabilizadores de fármacos, geles, aglutinantes, excipientes, agentes de la desintegración, lubricantes, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, tintes, materiales del estilo y combinaciones de los mismos, según lo conocido por un experto en la técnica (ver, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, ed. No. 18 Mack Printing Company, 1990, pp. 1289 1329, incorporada a la presente por referencia). Salvo en la medida en que cualquier portador convencional sea incompatible con el ingrediente activo, su uso en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas es contemplado. Dichos ingredientes incluyen, meramente a título enunciativo solventes (*por ej.*, etanol), medios de dispersión, recubrimientos (*por ej.*, polímeros entéricos), agentes isotónicos, agentes retardadores de la absorción, sales, fármacos, estabilizadores de fármaco, geles, plastificantes, aglutinantes, excipientes, agentes de la desintegración, lubricantes, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, tintes, colorantes; ceras, gelatina; conservantes (*por ej.*, agentes antibacterianos y agentes antifúngicos tales como metil parabeno, benzoato sódico, y benzoato potásico); antioxidantes (*por ej.*, hidroxianisol butilado ("BHA"), hidroxitolueno butilado ("BHT"), y vitamina E y ésteres de vitamina E tales como acetato de tocoferol); surfactantes; absorbedores de UV, materiales del estilo y las combinaciones de los mismos. Los ejemplos de éteres de celulosa incluyen hidroxialquilcelulosas y carboxialquilcelulosas. Los ejemplos de éteres de celulosa incluyen hidroxietilcelulosas, hidroxipropil celulosas, hidroxipropilmetil–celulosas, carboxi metilcelulosas, y mezclas de los mismos.

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

En algunas realizaciones, la celulosa microcristalina está presente en la formulación en una cantidad entre aproximadamente 0 mg y aproximadamente 200 mg o aproximadamente 200 mg y aproximadamente 500 mg.

En algunas realizaciones, el agua está presente en la formulación en una

cantidad de aproximadamente 0 mg a aproximadamente 500 mg.

En algunas realizaciones, un aglutinante está presente en la formulación en una cantidad entre aproximadamente 0 mg y aproximadamente 100 mg o aproximadamente 0 y aproximadamente 200 mg.

En algunas realizaciones, un desintegrante está presente en la formulación en una cantidad entre aproximadamente 0 mg y aproximadamente 100 mg o aproximadamente 0 mg y aproximadamente 200 mg.

En algunas realizaciones, un recubrimiento de película está presente en un comprimido en una cantidad entre aproximadamente 0 mg y aproximadamente 20 mg o aproximadamente 0 mg y aproximadamente 200 mg.

En algunas realizaciones, un lubricante está presente en la formulación en una cantidad entre aproximadamente 0,1 mg y aproximadamente 20 mg. En realizaciones adicionales, un lubricante está presente en la formulación en una cantidad de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 10 mg.

En algunas realizaciones, un recubrimiento entérico está presente en un comprimido en una cantidad entre aproximadamente 0 mg y aproximadamente 20 mg o aproximadamente 0 mg y aproximadamente 200 mg.

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

En una realización, las composiciones de la presente invención comprenden un portador. El portador puede ser una solución de dextrosa o solución salina, en una concentración farmacéuticamente aceptable. La composición que comprende un portador puede ser administrada a un paciente por medio de una bolsa i.v.

3. Procesamiento

Las composiciones de la presente invención son preparadas usando equipos y técnicas de mezclado convencionales, tales como granulación en seco o granulación en húmedo. Los ejemplos de técnicas empleadas para preparar las composiciones descritas en esta invención se proporcionan en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, edición no. 17, 1985, Editor: Alfonso R. Gennaro, Mack Publishing Company, Easton, PA 18042, documento que se incorpora a la presente a modo de referencia.

4. Tolerabilidad Gastrointestinal

Las composiciones de la presente invención tienen tolerabilidad gastrointestinal mejorada. Asimismo, las composiciones de la presente invención reducen el potencial de efectos secundarios gastrointestinales. Los efectos secundarios gastrointestinales no excluyentes incluyen diarrea, flatulencia, náuseas, vómitos, dolor abdominal, dispepsia, eructos, hinchazón, gastritis, y

molestia abdominal general. La tolerabilidad gastrointestinal de las composiciones de la presente invención puede ser evaluada usando diversos modelos según lo descrito en los Ejemplos que aparecen más adelante.

5. Dosis y Métodos para Tratar, Prevenir, o reducir el riesgo de Infecciones

En algunas realizaciones, las composiciones descritas en la presente son útiles para tratar infecciones microbianas (*por ej.*, infecciones bacterianas).

Las composiciones de la presente invención son útiles para tratar, prevenir o reducir el riesgo de una infección microbiana, *por ej.*, una infección cutánea, una infección cutánea y de la estructura cutánea tales como una infección cutánea y de la estructura cutánea complicada (cSSSI), una infección cutánea y de estructura cutánea no complicada (uSSSI) y una infección cutánea y de estructura cutánea bacteriana aguda (ABSSSI), neumonía y otras infecciones del tracto respiratorio tales como infección del tracto respiratorio de comunidad, una neumonía nosocomial (adquirida en hospital), una neumonía adquirida en la comunidad, una neumonía de comunidad adquirida en hospital y una neumonía posviral, una infección abdominal, una infección del tracto urinario, bacteremia, septicemia, endocarditis, una infección de la derivación atrioventricular, una infección de acceso vascular, meningitis, una infección debida a procedimientos médicos quirúrgicos o invasivos, una infección peritoneal, una infección ósea, una infección articular, una infección por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA), una infección por enterococos resistente a vancomicina, una infección por organismos resistentes a linezolid, tuberculosis, una infección Gram positiva resistente a quinolona, una infección resistente a ciprofloxacina resistente a meticilina (MRSA), bronquitis, gonorrea no complicada, y una infección Gram negativa resistente a múltiples fármacos (MDR).

La dosis de compuesto activo y el modo de administración, *por ej.*, inyección, goteo endovenoso, etc. dependerá del paciente o sujeto en cuestión y del microorganismo objetivo, *por ej.*, el organismo bacteriano objetivo. Las estrategias de dosificación son descritas en L.S. Goodman, et al., *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 201–26 (5ta ed. 1975), cuyo contenido en su totalidad queda incorporado a la presente.

Las composiciones pueden ser formuladas en forma de dosis unitaria para una fácil administración y uniformidad de dosificación. La forma de dosificación unitaria se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para el sujeto a ser tratado; cada unidad contiene una cantidad predeterminada de compuesto activo que se calcula que produce el efecto terapéutico deseado en asociación con el portador farmacéutico requerido. Las

indicaciones para las formas de dosificación unitaria de la invención son dictadas por las características únicas del compuesto activo y el efecto terapéutico a ser logrado y dependen directamente de dichas características, y las limitaciones inherentes a la técnica de formulación de dicho compuesto activo para el tratamiento de individuos.

Las composiciones de la presente invención son preparadas en la forma de una mezcla seca, una solución acuosa, una suspensión acuosa, una solución no acuosa, una suspensión no acuosa, o una emulsión. Las composiciones farmacéuticas se preparan en formas de dosis unitaria las cuales pueden estar adicionalmente en la forma de un comprimido o de una cápsula. El comprimido puede ser un comprimido bicapa que comprende más de una capa. En una realización, el comprimido bicapa comprende una primera capa y una segunda capa. En algunas realizaciones, la primera capa comprende el derivado de ácido quinolona carboxílico o su sal o éster farmacéuticamente aceptable y la segunda capa comprende el compuesto de aluminio. En algunas realizaciones, la segunda capa en el comprimido bicapa es una capa de liberación retardada o sostenida o controlada, donde la segunda capa es liberada en el tracto gastrointestinal corriente abajo del estómago. Alternativamente, el derivado de ácido quinolona carboxílico o su sal o éster farmacéuticamente aceptable y el compuesto de aluminio son administrados como formas de dosificación unitaria separadas. En algunas realizaciones, cuando el derivado de ácido quinolona carboxílico o su sal o éster farmacéuticamente aceptable y el compuesto de aluminio son administrados como formas de dosificación unitaria separadas, el derivado de ácido quinolona carboxílico o su sal o éster farmacéuticamente aceptable es administrado en primer lugar y el compuesto de aluminio es administrado en segundo lugar y dentro de las dos horas del derivado de ácido quinolona carboxílico. En aún otras realizaciones, el derivado de ácido quinolona carboxílico o una sal o éster farmacéuticamente aceptable y el compuesto de aluminio son administrados en forma simultánea como formas de dosificación unitaria separadas.

En conjunto con los métodos de la presente invención, pueden considerarse los farmacogenómicos (es decir el estudio de la relación entre un genotipo de un individuo y esa respuesta del individuo a un compuesto o fármaco extraño). Las diferencias en el metabolismo de los agentes terapéuticos pueden conducir a severa toxicidad o falla terapéutica alterando la relación entre dosis y concentración en sangre del fármaco farmacológicamente activo. Por lo tanto, un profesional o médico clínico puede considerar aplicar el conocimiento obtenido en estudios de farmacogenómicos relevantes para determinar si administrar un

fármaco así como también determinar la dosis y/o régimen terapéutico de tratamiento con el fármaco.

En general, una cantidad eficaz de dosificación de compuesto activo estará dentro del rango entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal/día. En una realización, la cantidad estará entre aproximadamente 1,0 y aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal/día. La cantidad administrada dependerá además probablemente de variables tales como el estado de salud en general del paciente, la eficacia biológica relativa del compuesto administrado, la formulación del fármaco, la presencia y tipos de excipientes en la formulación, la ruta de administración, y la infección a ser tratada, prevenida o reducir el riesgo de su aparición. Asimismo, debe entenderse que la dosis inicial administrada puede ser aumentada más allá del nivel superior antes mencionado a fin de lograr con rapidez el nivel en sangre o nivel tisular deseado, o la dosis inicial puede ser más pequeña que la óptima.

En algunas realizaciones, las composiciones descritas en esta invención comprenden una dosis de compuesto activo de entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 1500 mg por dosis. En algunas realizaciones, las composiciones descritas en esta invención comprenden una dosis de compuesto activo de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 750 mg por dosis. En algunas realizaciones, las composiciones descritas en esta invención comprenden una dosis de compuesto activo de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 500 mg por dosis. En algunas realizaciones, las composiciones descritas en esta invención comprenden una dosis de compuesto activo de aproximadamente 300 mg por dosis. En algunas realizaciones, las composiciones descritas en esta invención comprenden una dosis de compuesto activo de aproximadamente 400 mg por dosis. En algunas realizaciones, las composiciones descritas en esta invención comprenden una dosis de compuesto activo de aproximadamente 450 mg por dosis. En algunas realizaciones, las composiciones descritas en esta invención comprenden una dosis de compuesto activo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg por dosis, aproximadamente 10 mg a aproximadamente 20 mg por dosis, aproximadamente 20 mg a aproximadamente 50 mg por dosis, aproximadamente 50 mg a aproximadamente 100 mg por dosis, aproximadamente 100 mg a aproximadamente 200 mg por dosis, aproximadamente 200 mg a aproximadamente 500 mg por dosis, aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1000 mg por dosis o aproximadamente 1000 mg a aproximadamente 1500 mg por dosis. Los ejemplos no limitativos de dosis, que pueden formularse como una dosis unitaria para la administración conveniente a un paciente incluyen: aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg,

aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 175 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 225 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 275 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 325 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 375 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 425 mg, aproximadamente 450 mg, aproximadamente 475 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 525 mg, aproximadamente 550 mg, aproximadamente 575 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 625 mg, aproximadamente 650 mg, aproximadamente 675 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 725 mg, aproximadamente 750 mg, aproximadamente 775 mg, aproximadamente 800 mg, aproximadamente 825 mg, aproximadamente 850 mg, aproximadamente 875 mg, aproximadamente 900 mg, aproximadamente 925 mg, aproximadamente 950 mg, aproximadamente 975 mg, aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 1025 mg, aproximadamente 1050 mg, aproximadamente 1075 mg, aproximadamente 1100 mg, aproximadamente 1125 mg, aproximadamente 1150 mg, aproximadamente 1175 mg, aproximadamente 1200 mg, aproximadamente 1225 mg, aproximadamente 1250 mg, aproximadamente 1275 mg, aproximadamente 1300 mg, aproximadamente 1325 mg, aproximadamente 1350 mg, aproximadamente 1375 mg, aproximadamente 1400 mg, aproximadamente 1425 mg, aproximadamente 1450 mg, aproximadamente 1475 mg, y aproximadamente 1500 mg. Las dosis antes mencionadas son útiles para administrar los compuestos de la presente invención de acuerdo con los métodos de la presente invención. Las dosis antes mencionadas son particularmente útiles para administrar el derivado de ácido quinolona carboxílicos de la presente invención, particularmente el compuesto conocido por el nombre delafloxacina y sus sales, ésteres de profármacos farmacéuticamente aceptables.

Como es comprendido por un experto en la técnica, en general, cuando se describen dosificaciones para un activo farmacéutico, la dosificación se administra sobre la base del resto activo u original. Por lo tanto, si se utiliza una sal, hidrato, u otra forma del resto original o resto activo, se realiza un ajuste correspondiente en el peso del compuesto, si bien la dosis aún se administra sobre la base del resto original o resto activo administrado. Como un ejemplo no excluyente, si el resto original o activo de interés es un ácido monocarboxílico que tiene un peso molecular de 250, y si la sal monosódica del ácido se desea que sea administrada a la misma dosis, entonces se realiza un ajuste reconociendo que la sal monosódica tendría un peso molecular de aproximadamente 272 (*es decir* menos 1H o 1.008 unidades de masa atómica y más 1 Na o 22.99 unidades de

masa atómica). Por consiguiente, una dosis de 250 mg del compuesto original o activo correspondería a aproximadamente 272 mg de la sal monosódica, lo cual también administraría 250 mg del compuesto original o activo. Dicha otra manera, aproximadamente 272 mg de la sal monosódica sería equivalente a una dosis de 250 mg del compuesto original o activo.

En una realización, las composiciones de la invención son útiles en la manufactura de un medicamento para tratar, prevenir o reducir el riesgo de infección en un paciente que lo necesita. En otra realización, delafloxacin, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, es útil en la manufactura de un medicamento para tratar, prevenir o reducir el riesgo de infección en un paciente que lo necesita. Dichas infecciones pueden deberse a, *por ej.*, una infección cutánea, una infección cutánea y de la estructura de la piel tal como una infección cutánea y de la estructura de la piel complicada (cSSSI), una infección cutánea y de la estructura cutánea no complicada (uSSSI) y una infección cutánea y de la estructura cutánea bacteriana aguda (ABSSSI), neumonía y otras infecciones del tracto respiratorio tales como una infección adquirida en la comunidad del tracto respiratorio, una neumonía nosocomial (adquirida en el hospital), una neumonía adquirida en la comunidad, una neumonía adquirida en la comunidad hospitalaria y una neumonía posviral, una infección abdominal, una infección del tracto urinario, bacteremia, septicemia, endocarditis, una infección de la derivación atrioventricular, una infección de acceso vascular, meningitis, una infección debida a procedimientos médicos quirúrgicos o invasivos, una infección peritoneal, una infección ósea, una infección articular, una infección por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA), una infección por enterococos resistente a vancomicina, una infección por organismos resistentes a linezolid, tuberculosis, una infección Gram positiva resistente a quinolona, una infección resistente a ciprofloxacina resistente a meticilina (MRSA), bronquitis, gonorrea no complicada, y una infección Gram negativa resistente a múltiples fármacos (MDR).

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende: entre aproximadamente 0,01% y aproximadamente 80 % en peso de un derivado de ácido quinolona carboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en comparación con el peso total de la composición sobre una base del ácido; y entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 50% en peso de un agente efervescente, en comparación con el peso total de la composición.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende: entre aproximadamente 1% y aproximadamente 60 % en peso de un derivado de ácido quinolona carboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en comparación con el peso total de la composición sobre una base del ácido; y entre

aproximadamente 0,1% y aproximadamente 50% en peso de un agente efervescente, en comparación con el peso total de la composición.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende: entre aproximadamente 10% y aproximadamente 50 % en peso de un derivado de ácido quinolona carboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en comparación con el peso total de la composición sobre una base del ácido; y entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 50% en peso de un agente efervescente, en comparación con el peso total de la composición.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende: entre aproximadamente 0,01% y aproximadamente 80% en peso de un derivado de ácido quinolona carboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en comparación con el peso total de la composición sobre una base del ácido; entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 50% en peso de meglumina, en comparación con el peso total de la composición; y entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 50% en peso de un agente efervescente, en comparación con el peso total de la composición.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende: entre aproximadamente 0,01% y aproximadamente 80% en peso de un derivado de ácido quinolona carboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en comparación con el peso total de la composición sobre una base del ácido; entre aproximadamente 1% y aproximadamente 40% en peso de meglumina, en comparación con el peso total de la composición; y entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 50% en peso de un agente efervescente, en comparación con el peso total de la composición.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende: entre aproximadamente 0,01% y aproximadamente 80% en peso de un derivado de ácido quinolona carboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en comparación con el peso total de la composición sobre una base del ácido; entre aproximadamente 10% y aproximadamente 30% en peso de meglumina, en comparación con el peso total de la composición; y entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 50% en peso de un agente efervescente, en comparación con el peso total de la composición.

Con el uso de delafloxacina como un ejemplo no excluyente, en algunas realizaciones, un ejemplo de una composición útil en los métodos de la presente invención contiene aproximadamente 300 mg de delafloxacina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En realizaciones adicionales, un ejemplo de una composición útil en los métodos de la presente invención contiene aproximadamente 400 mg de delafloxacina, o una sal farmacéuticamente

aceptable del mismo. En realizaciones adicionales, un ejemplo de una composición útil en los métodos de la presente invención contiene aproximadamente 450 mg de delafloxacina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. Ejemplos

Los siguientes ejemplos describen además y demuestran las realizaciones que se encuentran dentro del alcance de la presente invención. Los ejemplos son proporcionados solamente con fines ilustrativos y no deben ser interpretados como limitaciones de la presente invención, ya que muchas variaciones de las mismas son posibles sin apartarse del espíritu y alcance de la invención.

Los ingredientes son identificados por nombre químico, nombre USP, o nombre CTFA.

Las siguientes formulaciones son preparadas usando técnicas de mezclado y equipos conocidos por un experto en la técnica.

Las formulaciones descritas son útiles para la administración oral a un paciente para tratar, prevenir, o reducir el riesgo de una infección microbiana, *por ej.*, una infección cutánea, una infección cutánea y de la estructura cutánea tal como una infección cutánea y de la estructura de la piel complicada (cSSSI), una infección cutánea y de la estructura cutánea no complicada (uSSSI) y una infección cutánea y de la estructura cutánea bacteriana aguda (ABSSSI), neumonía y otras infecciones del tracto respiratorio tal como una infección adquirida en la comunidad del tracto respiratorio, una neumonía nosocomial (adquirida en el hospital), una neumonía adquirida en la comunidad, una neumonía adquirida en la comunidad hospitalaria y una neumonía posviral, una infección abdominal, una infección del tracto urinario, bacteremia, septicemia, endocarditis, una infección de la derivación atrioventricular, una infección de acceso vascular, meningitis, una infección debida a procedimientos médicos quirúrgicos o invasivos, una infección peritoneal, una infección ósea, una infección articular, una infección por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA), una infección por enterococos resistente a a vancomicina, una infección por organismos resistentes a linezolid, tuberculosis, una infección Gram positiva resistente a quinolona, una infección resistente a ciprofloxacina resistente a meticilina (MRSA), bronquitis, gonorrea no complicada, y una infección Gram negativa resistente a múltiples fármacos (MDR). Más específicamente, las formulaciones descritas son útiles para reducir el riesgo de infección o prevenir la infección debido a un procedimiento médico quirúrgico o invasivo a ser realizado en el paciente, y en tal caso, la formulación puede ser administrada justo antes o hasta aproximadamente 1 hora antes del procedimiento médico quirúrgico o

invasivo.

EJEMPLO 1

Lo que sigue es una formulación de muestra que comprende la combinación de delafloxacin y un agente efervescente. El comprimido bicapa de este ejemplo se preparó usando técnicas convencionales de formulación y tableteo. La Tabla 1 provee una Composición Cuantitativa de un Comprimido Bicapa de Delafloxacin de 400 mg.

TABLA 1

Ingrediente	mg/comp.	% p/p
Capa de Fármaco, Intragranular (Granulación en Húmedo)		
Delafloxacin (sal de Meglumina) ⁽¹⁾	577,2	41,23
Celulosa, Microcristalina, Avicel PH 101 ⁽²⁾	287,8	20,56
Povidona	30,	2,1
Crospovidona, NF, Kollidon CL	50,	3,6
Agua, USP ⁽³⁾	170,	N/A
Agua, USP ⁽⁴⁾	c.s. (Hasta 100)	N/A
Capa de Fármaco, Extragranular		
Crospovidona, NF, Kollidon CL	50,	3,6
Estearato de magnesio, NF	5,0	0,36
Capa de Fármaco Total	1000	71,5
Capa de tamponación, Intragranular (Granulación en Seco)		
Bicarbonato sódico, polvo, USP	140,	10,0
Fosfato sódico monobásico, monohidrato, USP	5,5	0,39
Ácido cítrico, Anhidro, polvo, USP	5,5	0,39
Celulosa, Microcristalina, Avicel PH 101	247	17,6
Estearato de magnesio, NF	0,8	0,06
Capa de tamponación, Extragranular		
Estearato de magnesio, NF	1,2	0,086
Capa de tamponación Total	400	28,5
Total para Comprimido Bicapa	1400	100

(1) Equivalente a 400 mg de ácido libre (en base a conversión de 69,3% de sal). Los valores reales pueden variar ligeramente dependiendo de la pureza y contenido de solvente residual del certificado de análisis (CoA, por sus siglas en

inglés).

- (2) La cantidad exacta será ajustada en base a la pureza de API.
- (3) Para la preparación de la solución de aglutinante (solución PVP), y granulación. Removido durante el proceso de secado.
- (4) Máximo de agua adicional para granulación, retirada durante el proceso de secado.

La Tabla 2 provee una Composición Cuantitativa simplificada de Comprimido Bicapa de Delafloxacin 400 mg, que muestra las cantidades totales de cada ingrediente (*es decir* donde los componentes no están separados por granulación o capa).

TABLA 2

Ingrediente	mg/co mp.	% p/p
Delafloxacin (sal de Meglumina) ⁽¹⁾	577,2	41,23
Celulosa, Microcristalina, Avicel PH 101 ⁽²⁾	535	38,2
Povidona	30,	2,1
Crospovidona, NF, Kollidon CL	100,	7,14
Bicarbonato sódico, polvo, USP	140,	10,0
Fosfato sódico monobásico, monohidrato, USP	5,5	0,39
Ácido cítrico, Anhidro, polvo, USP	5,5	0,39
Estearato de magnesio, NF	7,0	0,50
Total	1400	100

(1) Equivalente a 400 mg de ácido libre (basado en conversión 69,3% de sal). Los valores reales pueden variar ligeramente dependiendo de la pureza y contenido de solvente residual del certificado de análisis (CoA).

(2) La cantidad exacta será ajustada en base a la pureza de API.
La composición antes mencionada es útil para la administración oral a un paciente para tratar, prevenir, o reducir el riesgo de una infección microbiana.

EJEMPLO 2

Lo que sigue es una formulación de muestra que comprende la combinación de delafloxacin y un agente efervescente. El comprimido de una sola capa de este ejemplo se preparó usando técnicas convencionales de formulación y tableteo. La Tabla 3 provee una Composición Cuantitativa de 400

mg de Comprimido de una Sola Capa de Delafloxacina.

TABLA 3

Ingrediente	mg/co mp.	% p/p
Granulación del Fármaco		
Delafloxacina (sal de Meglumina) ⁽¹⁾	577,2	46,18
Celulosa, Microcristalina, PH 101 ⁽²⁾	262,8	21,02
Povidona	30,0	2,40
Crospovidona, NF	75,0	6,00
Agua, USP ⁽³⁾	170,	N/A
Agua, USP ⁽⁴⁾	c.s. (Hasta 100)	N/A
Gránulo de Fármaco Total	945	75,6
Mezcla de Tamponación		
Bicarbonato sódico	140,	11,2
Fosfato sódico monobásico, monohidrato	5,5	0,44
Ácido cítrico, anhidro	5,5	0,44
Crospovidona, NF	25,0	2,00
Celulosa, Microcristalina, PH 101	124	9,92
Mezcla de Tamponación Total	300	24
Estearato de magnesio	5,0	0,40
Peso Final del Comprimido	1250	100

(1) Equivalente a 400 mg de ácido libre (basado en conversión 69,3% de sal). Los valores reales pueden variar ligeramente dependiendo de la pureza y contenido de solvente residual del certificado de análisis (CoA).

(2) La cantidad exacta será ajustada en base a la pureza de API.

(3) Para preparación de solución aglutinante (solución de PVP) y

granulación. Retirado durante el proceso de secado.

(4) Máximo de agua adicional para granulación, retirada durante el proceso de secado.

La Tabla 4 provee una Composición Cuantitativa simplificada de un Comprimido de una sola Capa de Delafloxacina de 400 mg, que muestra las cantidades totales de cada ingrediente (es decir donde los componentes no están separados por granulación).

TABLA 4

Ingrediente	mg/co mp.	% p/p
Delafloxacina (sal de Meglumina) ⁽¹⁾	577,2	46,18
Celulosa, Microcristalina, PH101 ⁽²⁾	387	31,0
Povidona	30,0	2,40
Crospovidona, NF	100,	8,00
Bicarbonato sódico	140,	11,2
Fosfato sódico monobásico, monohidrato	5,5	0,44
Ácido cítrico, anhidro	5,5	0,44
Estearato de magnesio	5,0	0,40
Total	1250	100

(1) La cantidad de delafloxacina se basa en una potencia teórica de 100% como ácido libre (basado en conversión 69,3% de sal). La cantidad exacta puede variar ligeramente dependiendo de la pureza y contenido de solvente residual del certificado de análisis (CoA).

(2) La cantidad exacta será ajustada en base a la pureza de API.

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

EJEMPLO 3

Lo que sigue es una formulación de muestra que comprende la combinación de delafloxacina y un agente efervescente. El comprimido de una sola capa de este ejemplo se preparó usando técnicas convencionales de formulación y tableteado. El comprimido de una sola capa de 450 mg mejora la disolución del comprimido y reduce el peso total del comprimido en comparación

con un comprimido bicapa de 400 mg. La Tabla 5 provee una Composición Cuantitativa de un Comprimido de una Sola Capa de 450 mg de Delafloxacina.

TABLA 5

Ingrediente	mg/comp . (450mg)	% p/p
Granulación del Fármaco		
Delafloxacina (sal de Meglumina) ⁽¹⁾	649,4	47,40
Celulosa Microcristalina, PH 101 ⁽²⁾	295,8	21,59
Povidona	33,8	2,47
Crospovidona	84,0	6,13
Agua, USP ⁽³⁾	191,3	NA
Agua, USP ⁽⁴⁾	60,	NA
Gránulo de fármaco total	1063	77,6
<u>Extragranular</u>		
Bicarbonato sódico	140,	10,2
Fosfato sódico monobásico, monohidrato	5,5	0,40
Ácido cítrico, anhidro	5,5	0,40
Crospovidona	25,0	1,82
Celulosa Microcristalina, PH 101	121,0	8,83
Estearato de magnesio	10,	0,73
Total extragranular	307	22,4
COMPRIMIDO FINAL	1370	100

(1) La cantidad de delafloxacina se basa en una potencia teórica de 100% como ácido libre (basado en conversión 69,3% de sal). La cantidad exacta puede variar ligeramente dependiendo de la pureza y contenido de solvente residual del certificado de análisis (CoA).

(2) La cantidad exacta de celulosa microcristalina será ajustada en base a la pureza del API.

(3) Para preparación de solución aglutinante, y granulación. Retirado durante el proceso de secado.

(4) Agua adicional objetivo para granulación, la cantidad final depende del punto final de granulación con límite superior de 100 mg. El agua es retirada

durante el proceso de secado.

La Tabla 6 provee una Composición Cuantitativa simplificada de un Comprimido de una Sola Capa de 450 mg de Delafloxacina, que muestra las cantidades totales de cada ingrediente (*es decir* donde los componentes no están separados por granulación).

TABLA 6

Ingrediente	mg/co mp.	% p/p
Delafloxacina (sal de Meglumina) ⁽¹⁾	649,4	47,40
Celulosa Microcristalina, PH 101 ⁽²⁾	416,8	30,42
Povidona	33,8	2,47
Crospovidona	109	7,96
Bicarbonato sódico	140,	10,2
Fosfato sódico monobásico, monohidrato	5,5	0,40
Ácido cítrico, anhidro	5,5	0,40
Estearato de magnesio	10,	0,73
Total	1370	100

(1) La cantidad de delafloxacina se basa en una potencia teórica de 100% como ácido libre (basado en conversión 69,3% de sal). La cantidad exacta pueden variar ligeramente dependiendo de la pureza y contenido de solvente residual del certificado de análisis (CoA).

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

La composición mencionada es útil para la administración oral a un paciente para tratar, prevenir, o reducir el riesgo de una infección microbiana. En particular, esta composición fue exitosa para lograr un AUC casi idéntico al de una formulación intravenosa de 300 mg de delafloxacina meglumina. Notablemente, esta composición incluye un contenido de fármaco incrementado en comparación con la composición del Comprimido Bicapa del Ejemplo 1, pero con peso reducido del comprimido.

EJEMPLO 4

Los resultados de un estudio de disolución realizado utilizando un Aparato

2 de disolución USP con una velocidad de paleta de 50 rpm, en 900 mL de Buffer de Fosfato Sódico 50mM con bromuro de hexadeciltrimetilamonio 30 mM (HTAB), pH 6.8 como medio de disolución se muestran en la FIG. 4. La temperatura de ensayo fue de 37.0 ± 0.5 °C. Las muestras se sacaron a 7.5, 15, 30, 45, 60 minutos y cada 15 minutos adicionales hasta el infinito a una velocidad de las paletas superior de 250 rpm. Las muestras se analizaron por HPLC y la cantidad de fármaco liberado se midió y calculó contra la dosis indicada en la etiqueta. Específicamente, la FIG. 4 compara la disolución del Comprimido de una Sola Capa de 450 mg de Delafloxacinina según lo descrito en el Ejemplo 3, una cápsula que contiene 400 mg de delafloxacinina meglumina, el Comprimido de una Sola Capa de Delafloxacinina de 400 mg como se describe en el Ejemplo 2, y el comprimido bicapa de delafloxacinina de 400 mg como se describe en el Ejemplo 1.

Las composiciones descritas en esta invención exhibieron un perfil de disolución comparable en comparación con una formulación de delafloxacinina meglumina en una cápsula, como se muestra en la Tabla 7. Específicamente, el Comprimido Bicapa de Delafloxacinina de 400 mg descrito en el Ejemplo 1 y el Comprimido de una Sola Capa de Delafloxacinina de 400 mg descrito en el Ejemplo 2 exhibieron un perfil de disolución satisfactorio en comparación con el API delafloxacinina en una cápsula, si bien el Comprimido de una Sola Capa de Delafloxacinina de 450 mg descrito en el Ejemplo 3 exhibió un perfil de disolución mejorado (en base a la cantidad disuelta) en comparación con el API delafloxacinina en una cápsula. Importantemente, las composiciones descritas en esta invención se disuelven mucho más rápidamente que los comprimidos tradicionales, lo cual es la primera etapa para la absorción del API en el intestino.

TABLA 7
Perfil de Disolución de Comprimidos de Delafloxacina

Tiempo (min)	API en cápsula, 400 mg	Comprimidos Bicapa, 400 mg	Comprimidos de Capa Única, 400 mg	Comprimidos de Capa Única, 450 mg
	% disuelto (% a contenido de etiqueta)			
0	0	0	0	0
7,5	86	40	69	70
15	87	56	75	77
30	89	65	79	79
45	89	68	82	81
60	90	78	82	83
75 (infinidad)	94	95	86	98
	Cantidad Disuelta, mg			
0	0	0	0	0
7,5	344	160	276	315
15	348	224	300	346,5
30	356	260	316	355,5
45	356	272	328	364.5
60	360	312	328	373.5
75	376	380	344	441
Exposición Clínica (AUC)	24,3	17,6	18,0	24,0

EJEMPLO 5

Las composiciones de la presente invención fueron evaluadas en un estudio en animales preclínico. Se administraron a minicerdos en un estudio preclínico en animales. Las formulaciones de ensayo se formularon como soluciones de dosificación para administración oral por sonda a minicerdos Göttingen machos que no eran cerdos que no habían sido expuestos anteriormente a tratamiento, aproximadamente cuatro meses de edad y con un peso de 10–12,8 kilogramos al inicio del estudio. Las asignaciones de grupos y los niveles de dosis son proporcionados en la Tabla 8.

TABLA 8

Grupo	Dosis de sal Delafoxacin a Meglumina	Concentración de Sal Delafoxacina Meglumina	Dosis #1 Volume n	Dosis #2 Volumen	Número de Animales
	(mg/kg/día)	(mg/mL)	(mL/kg)	(mL/kg)	Machos
1. Control (vehículo)	0	0	5.0	–	3
2. Sal de Delafoxacina meglumina	432	86,4	5,0	–	3
3. Sal de Delafoxacina meglumina	432	86,4	5,0	1 comprimid o/día	3
+ efervescencia*	150	30			

*Grupo 3 los animales recibieron 1 comprimido efervescente inmediatamente después de la formulación del artículo de ensayo

Los animales en los Grupos 1 y 2 recibieron la dosis una vez al día con vehículo control o con sal de delafoxacina meglumina durante siete días consecutivos. Los animales en el Grupo 3 recibieron sal de delafoxacina meglumina, seguido por el tratamiento efervescente, diariamente durante siete días consecutivos. La mortalidad y las observaciones clínicas se evaluaron diariamente y durante trece días luego de la terminación de la dosificación. Los animales que recibieron la combinación de sal de delafoxacina meglumina y efervescencia (*es decir* el agente efervescente) mostraron mejoras sutiles en la severidad, incidencia, comienzo y resolución de la consistencia fecal anormal. Por ejemplo, los animales en el Grupo 1 tenían heces flojas durante la fase de dosificación, mientras que los animales del Grupo 3 solamente exhibieron blandas, lo cual es la categoría menos severa de la consistencia fecal anormal. Había animales individuales en el Grupo 3 que no exhibieron consistencia fecal anormal a lo largo del estudio. Luego de la compleción de la dosificación, la consistencia fecal anormal se resolvió de algún modo más rápido en el Grupo 3 que en el Grupo 2. La exposición plasmática fue consistente a lo largo de los grupos no control.

EJEMPLO 6

Las composiciones de la presente invención se administraron a sujetos humanos en un ensayo clínico. Los sujetos recibieron comprimidos bicapa, ver el Ejemplo 1, anterior, que contenían el API delafoxacina meglumina (400 mg delafoxacina por cápsula sobre una base de ácido libre) y el agente efervescente. Se siguió el siguiente régimen de dosificación en este ensayo clínico de

nueve (9) días. En los días 1 y 2, los sujetos recibieron placebo dos veces al día (BID, por sus siglas en inglés). En el día 3, los sujetos recibieron el comprimido bicapa. En los días 4 al 9, los sujetos recibieron el comprimido bicapa dos veces al día, con una distancia de doce horas, bajo condiciones de ayuno.

Se llevaron a cabo diversas evaluaciones y análisis durante el transcurso del estudio incluyendo los niveles farmacológicos en sangre para determinar los parámetros farmacocinéticos / farmacodinámicos (PK/PD), la incidencia de la diarrea (tanto auto reportada como evaluación clínica usando el cuadro de materia fecal Bristol estándar), y reportes de eventos adversos.

En los ensayos clínicos, la administración de delafloxacin con un agente efervescente dio como resultado una reducción de los efectos secundarios, en comparación con la administración de delafloxacin en ausencia de un agente efervescente, como se muestra en la Tabla 9. Específicamente, la Tabla 9 muestra propiedades mejoradas para un comprimido bicapa de delafloxacin y un agente efervescente (*es decir* Régimen C) en comparación con las composiciones de delafloxacin sin un agente efervescente (*es decir* el Régimen A, una cápsula que contiene delafloxacin meglumina, y el Régimen B, una cápsula que contiene delafloxacin potásica).

Los Eventos Adversos Emergentes del Tratamiento (TEAEs, por sus siglas en inglés) más frecuentemente reportados en general en este ensayo fueron clasificados como trastornos gastrointestinales (16,7%), con diarrea como el TEAE más comúnmente reportado (11,7%), seguido por dolor abdominal (5,0%). El porcentaje más alto de sujetos quienes reportaron diarrea recibió cápsulas de sales de delafloxacin meglumina orales o cápsulas orales de sal de delafloxacin potásica (15,0% cada una), reportando los sujetos que recibieron un comprimido bicapa de la sal de delafloxacin meglumina oral menor cantidad de incidencias de diarrea (5,0%). El dolor abdominal, el segundo TEAE más comúnmente reportado, fue reportado en la mayoría de los casos por sujetos que recibieron cápsulas orales de sal de delafloxacin potásica (10,0%) seguido por los sujetos que recibieron un comprimido oral bicapa de sal de delafloxacin meglumina (5,0%).

TABLA 9

Eventos Adversos GI Reportados por Dos o Más Sujetos (Población de Seguridad)

Delafloracina Oral 400 mg				
	Sal de Meglumina (A ¹)	Sal de Potasio (B ¹)	Comprimido Bicapa de Sal de Meglumina (C ¹)	Total
	n = 20	n = 20	n = 20	n = 60
Trastornos gastrointestinales	5 (25,0%)	3 (15,0%)	2 (10,0%)	10 (16,7%)
Diarrea	3 (15,0%)	3 (15,0%)	1 (5,0%)	7 (11,7%)
Dolor Abdominal	0	2 (10,0%)	1 (5,0%)	3 (5,0%)
Náuseas	0	1 (5,0%)	0	1 (1,7%)
AUC (0–inf) (µg*hr/mL) ²	24,6 ± 6,5	11,6 ± 2,4	17,8 ± 5,2	–

¹ Régimen A: 400 mg de sal de delafloracina meglumina (4 × cápsulas de 100 mg)

Régimen B: 400 mg de sal de delafloracina potásica (4 × cápsulas de 100 mg)

Régimen C: comprimido bicapa de sal de delafloracina meglumina de 400 mg (1 × comprimido de 400 mg)

² Reportado como un valor medio.

Se extrajeron muestras de sangre para el análisis farmacocinético (PK) de delafloracina de cada sujeto en todos los grupos. Se llevó a cabo el análisis PK no de compartimiento sobre los datos de concentración plasmática usando Phoenix® WinNonlin® versión 6.1 (Certara, St. Louis, Missouri). AUCs se calcularon como media más o menos desviación estándar, redondeado a las décimas, usando la regla trapezoidal lineal. TEAE se reportan como frecuencia y porcentaje de sujetos que exhibieron el TEAE.

La exposición (es decir AUC) y los datos de TEAE mostrados en la Tabla 9 demuestran adicionalmente las ventajas de las composiciones descritas en esta invención. Por ejemplo, si bien el Régimen C demostró aproximadamente 30% menos exposición en comparación con el Régimen A, los pacientes que recibieron el Régimen C reportaron menos cantidad de efectos secundarios GI que aquellos que recibieron el Régimen A. Debido a que la dosificación de delafloracina meglumina era la misma en los Regímenes A y C, esto significa que un porcentaje

mayor del fármaco estaba presente en el intestino de los pacientes que recibieron el Régimen C en comparación con el Régimen A. Un porcentaje mayor de fármaco en el intestino se esperaría que de por resultado un índice más alto de TEAEs, pero en este caso se observó el opuesto exacto. Los datos evidencian el profundo efecto de las formulaciones efervescentes descritas para reducir los eventos adversos GI. Por añadidura, el Régimen B demostró aproximadamente 35% menos exposición que el Régimen C, lo que significa que los pacientes que recibieron el Régimen B tenían menos fármaco en el intestino en comparación con el Régimen C. Sin embargo, el Régimen B efectivamente da como resultado un aumento de los efectos secundarios en comparación con el Régimen C. Nuevamente, estos datos muestran el profundo e inesperado efecto de las formulaciones efervescentes reivindicadas. Sin desear estar limitados por teoría alguna, los inventores creen que las burbujas de aire que evolucionan a medida que las composiciones descritas en esta invención se disuelven ayudan a que los gránulos del fármaco pasen a través del estómago hacia dentro del intestino lo cual proporciona un tiempo menor de permanencia en el estómago del paciente en comparación con un comprimido que carece de un agente efervescente. Se cree que el menor tiempo de permanencia en el estómago da como resultado los efectos secundarios GI sorprendentemente reducidos demostrados por las composiciones descritas en esta invención.

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

INCORPORACIÓN POR REFERENCIA

La descripción entera de cada uno de los documentos de patentes, incluyendo los certificados de corrección, documentos de solicitud de patente, artículos científicos, informes del gobierno, sitios web, y otras referencias a las que se hace mención en la presente quedan incorporados por referencia en su totalidad para todo propósito.

EQUIVALENTES

La invención puede ser realizada en otras formas específicas sin apartarse del espíritu o de las características esenciales de la misma. Por lo tanto, las realizaciones antes mencionadas deben ser consideradas en todo respecto ilustrativas más que limitativas de la invención descrita en la presente.