

**CAPÍTULO
REIVINDICATORIO
QUE CONTIENE LAS
MODIFICACIONES
HECHAS EN FASE
INTERNACIONAL
INDICADAS EN EL
REPORTE
PRELIMINAR
INTERNACIONAL
SOBRE
PATENTABILIDAD**

REIVINDICACIONES

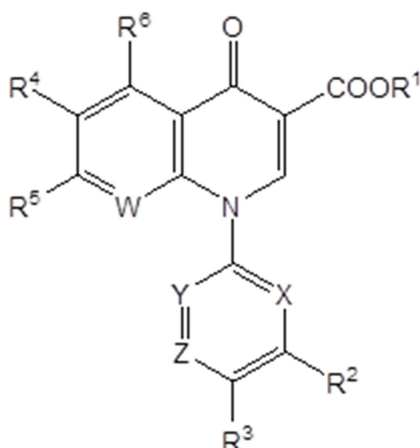
Habiendo así especialmente descrito y determinado la naturaleza de la presente invención y la forma cómo la misma ha de ser llevada a la práctica se declara reivindicar como de propiedad y derecho exclusivo:

1. Una composición farmacéutica que comprende

(a) un derivado de ácido quinolona carboxílico o su sal o éster farmacéuticamente aceptable; y

(b) un agente efervescente.

2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, donde 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, $-\text{CH}=\text{}$ o $-\text{CR}7=\text{}$;

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

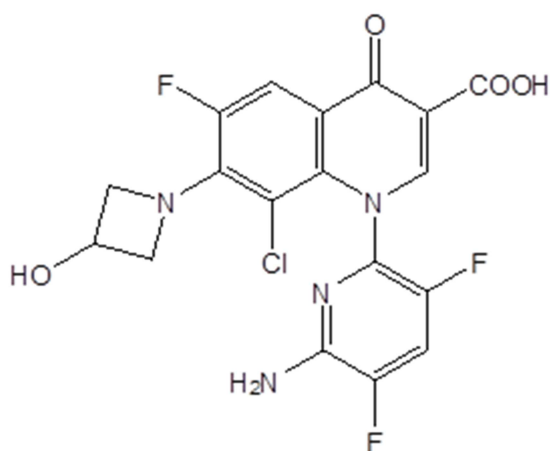
con la condición de que al menos uno de X, Y y Z represente un átomo de nitrógeno, y W representa un átomo de nitrógeno o $-\text{CR}8=\text{}$;

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

o su sal o éster farmacéuticamente aceptable.

3. La composición farmacéutica de la reivindicación 2, en la cual 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 $-\text{CR}7=\text{}$ donde R7 representa un átomo de flúor, Z representa $-\text{CH}=\text{}$, y W es $-\text{CR}8=\text{}$ donde R8 representa un átomo de cloro, entonces R5 no es un grupo 3-hidroxiazetidin-1-ilo, o su sal o éster farmacéuticamente aceptable.

4. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, donde dicho derivado de ácido quinolona carboxílico corresponde al siguiente compuesto (A)



(A)

o su sal o éster farmacéuticamente aceptable.

5. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, 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-azetidini)-4-oxo-3-quinolincarboxilato.

6. La composición farmacéutica de la reivindicación 5, 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-azetidini)-4-oxo-3-quinolincarboxilato cristalino caracterizado por un patrón de difracción de polvo de rayos X sustancialmente de conformidad con lo mostrado en la FIG. 1, donde el patrón se obtiene de una fuente de radiación de cobre (Cu-K α 40 kV, 4 mA).

7. La forma cristalina de la reivindicación 5, caracterizada por un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene picos en aproximadamente 6.35, 12.70, 19.10 y 20.50 grados 2 θ , donde el patrón se obtiene de una fuente de radiación de cobre (Cu-K α , 40 kV, 4 mA).

8. La forma cristalina de la reivindicación 5, caracterizada por un punto de fusión de aproximadamente 168–171 °C.

9. La forma cristalina de la reivindicación 5, caracterizada por el termograma de calorimetría diferencial de barrido mostrado en la FIG. 3.

10. La composición farmacéutica de la reivindicación 5, donde dicho derivado de ácido quinolona carboxílico es 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-azetidini)-4-oxo-3-quinolincarboxilato.

11. La composición farmacéutica de la reivindicación 7, donde dicho derivado de ácido quinolona carboxílico es 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 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.

12. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, donde el agente efervescente comprende al menos uno de carbonato sódico, bicarbonato sódico, fosfato sódico, hidrógeno fosfato sódico, dihidrógeno fosfato sódico, hidróxido sódico, carbonato potásico, bicarbonato potásico, hidrógeno fosfato potásico, dihidrógeno fosfato potásico, hidróxido potásico, carbonato de magnesio, hidróxido de magnesio, óxido de magnesio, carbonato de calcio, óxido de calcio, y las mezclas de los mismos.

13. La composición farmacéutica de la reivindicación 12, la cual 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 las mezclas de los mismos.

14. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, donde el agente efervescente comprende una mezcla de bicarbonato sódico, dihidrógeno fosfato sódico y ácido cítrico.

15. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o 12 a 14 que comprende además un compuesto de polihidroxiamina.

16. La composición farmacéutica de la reivindicación 15, donde dicho compuesto de polihidroxiamina es meglumina.

17. 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; y

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

18. 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.

19. Una composición farmacéutica que comprende:

(a) entre aproximadamente 0,01% y aproximadamente 50% en peso de delafloxacina, 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.

20. Una composición farmacéutica que comprende:

(a) entre aproximadamente 0,01% y aproximadamente 50% en peso de delafloxacina, 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.

21. 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, dicho agente efervescente comprende una mezcla de bicarbonato sódico, dihidrógeno fosfato sódico, y ácido cítrico.

22. 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, dicho agente efervescente comprende una mezcla de bicarbonato sódico, dihidrógeno fosfato sódico, y ácido cítrico.

23. 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.

24. 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 una mezcla de bicarbonato sódico, dihidrógeno fosfato sódico, y ácido cítrico.

25. 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 una mezcla de bicarbonato sódico, dihidrógeno fosfato sódico, y ácido cítrico.

26. Una composición farmacéutica que comprende:

(a) aproximadamente 400 mg de delafloxacin,

(b) aproximadamente 177 mg de meglumina; y

(c) aproximadamente 150 mg de un agente efervescente que comprende una mezcla de bicarbonato sódico, dihidrógeno fosfato sódico, y ácido cítrico.

27. Una composición farmacéutica que comprende:

(a) aproximadamente 450 mg de delafloxacin; y

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

28. Una composición farmacéutica que comprende:

(a) aproximadamente 650 mg de delafloxacin meglumina; y

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

29. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, donde dicha composición tiene tolerabilidad gastrointestinal mejorada.

30. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, donde dicha composición tiene menos probabilidades de causar efectos secundarios gastrointestinales.

31. La composición farmacéutica de la reivindicación 29 o 30, donde dicha composición tiene tolerabilidad gastrointestinal mejorada o tiene menos probabilidades de causar efectos secundarios gastrointestinales según lo evaluado en un modelo de cerdos mini.

32. La composición farmacéutica de la reivindicación 29 o 30, donde dicha composición tiene tolerabilidad gastrointestinal mejorada o tiene menos probabilidades de causar efectos secundarios gastrointestinales según lo evaluado en humanos.

33. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32, la cual tiene menos probabilidades de causar resistencia bacteriana.

34. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33 en la forma de una mezcla seca, una solución acuosa, una suspensión acuosa, una solución no acuosa, una suspensión no acuosa, o una emulsión.

35. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las

reivindicaciones 1 a 33 la cual es una dosificación unitaria.

36. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33 en la forma de un comprimido.

37. La composición farmacéutica de la reivindicación 36, donde el comprimido es un comprimido de una sola capa.

38. La composición farmacéutica de la reivindicación 36, donde el comprimido es un comprimido bicapa que comprende una primera capa y una segunda capa.

39. La composición farmacéutica de la reivindicación 38, donde una primera capa comprende dicho derivado de ácido quinolona carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y dicha segunda capa comprende dicho agente efervescente.

40. La composición farmacéutica de la reivindicación 38 o 39, donde dicha segunda capa es una capa de liberación retardada, donde dicha segunda capa es liberada en el tracto gastrointestinal corriente abajo del estómago.

41. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33 en la forma de una cápsula.

42. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33, donde dicho derivado de ácido quinolona carboxílico y dicho agente efervescente se administran como formas de dosificación separadas.

43. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33, donde dicho derivado de ácido quinolona carboxílico y

dicho agente efervescente se administra en forma simultánea como formas de dosificación separadas.

44. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33, donde dicho derivado de ácido quinolona carboxílico y dicho agente efervescente se administran como formas de dosificación separadas, donde dicho derivado de ácido quinolona carboxílico se administra en primer lugar y dicho agente efervescente se administra en segundo lugar y dentro de las dos horas de dicho derivado de ácido quinolona carboxílico.

45. 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 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 44.

46. 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 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 45, donde dicho método tiene tolerabilidad gastrointestinal mejorada.

47. 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 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 46, donde dicho método tiene menos probabilidades de causar efectos secundarios gastrointestinales.

48. 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 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 47.

49. 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 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 47.

50. 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, dicha composición comprende:

(a) un derivado de ácido quinolona carboxílico o su sal o éster farmacéuticamente aceptable; y

(b) un agente efervescente.