



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 123705

(13) C2

(51) МПК

A61K 31/675 (2006.01)

A61K 31/4375 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО  
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ"

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

<b>(21)</b> Номер заявки:	<b>а 2018 09559</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и):	<b>Воньо Грегуар (CH), Каді Лінда (FR), Віттке Фредерік (CH)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки:	<b>27.02.2017</b>	<b>(73)</b> Володілець (володільці):	<b>ДЕБІОФАРМ ІНТЕРНЕСНЛ С.А., Forum "après-demain", Chemin Messidor 5-7, 1002 Lausanne, Switzerland (CH)</b>
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності:	<b>20.05.2021</b>	<b>(74)</b> Представник:	<b>Бреус Наталія Володимирівна, реєстр. №167</b>
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>16157688.9, 16157685.5</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2013/190384 A1, 27.12.2013 WO 03/088897 A2, 30.10.2003 ARORA S ET AL, "Cutaneous microcirculation in the neuropathic diabetic foot improves significantly but not completely after successful lower extremity revascularization", JOURNAL OF VASCULAR SURGERY, C.V. MOSBY CO., ST. LOUIS, MO, US, vol. 35, no. 3, doi:10.1067/MVA.2002.121126, ISSN 0741- 5214, (20020301), pages 501 - 505, (20020301), XP027500610 [A] 1-14 * abstract *
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>26.02.2016, 26.02.2016</b>		
<b>(33)</b> Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	<b>EP, EP</b>		
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку:	<b>26.11.2018, Бюл.№ 22</b>		
<b>(46)</b> Публікація відомостей про державну реєстрацію:	<b>19.05.2021, Бюл.№ 20</b>		
<b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	<b>PCT/EP2017/054470, 27.02.2017</b>		

**(54) ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ІНФЕКЦІЙ НА ФОНІ ДІАБЕТИЧНОЇ СТОПИ****(57) Реферат:**

Даний винахід надає засоби і способи для лікування інфекцій на фоні діабетичної стопи. Зокрема, надані лікарські сполуки, які поєднують високу терапевтичну активність щодо бактерій *Staphylococcus Spp.* з високим ступенем проникнення в кістку і судинорозширювальною дією. Ця унікальна комбінація властивостей дозволяє домагатися високих локальних концентрацій лікарського засобу в ділянці інфекції навіть у пацієнтів з діабетичною стопою, у яких зазвичай спостерігається погана перфузія крові в ділянці інфекції.

UA 123705 C2



Даний винахід надає засоби і способи лікування бактеріальних інфекцій, асоційованих із синдромом діабетичної стопи, або інших бактеріальних інфекцій стопи, асоційованих з периферичною ішемією.

Синдром діабетичної стопи являє собою патологію, часто асоційовану з виразкою і бактеріальними інфекціями. Такі бактеріальні інфекції ідентифіковані в даній заявці далі як інфекції на фоні діабетичної стопи. Лікування інфекцій на фоні діабетичної стопи часто утрудняється ішемією, яка зазвичай асоційована із синдромом діабетичної стопи. Отже, системне введення антибіотиків буде забезпечувати тільки низький вміст антибактеріального препарату в плазмі крові в ділянці інфекції. Ця проблема, зокрема, виражена у випадку, коли інфекція викликана бактеріями, резистентними до антибіотиків, такими як метицилін-резистентним *Staphylococcus aureus* (MRSA).

Ситуація додатково посилюється тим фактом, що в пацієнтів із цукровим діабетом часто розвивається периферична нейропатія. Такі пацієнти можуть страждати від інфекцій на фоні діабетичної стопи при маловираженому больовому синдромі або при його відсутності. Інфекція може залишатися нерозпізнаною або може не братися до уваги пацієнтом. У результаті інфекції, які зазвичай починають розвиватися в укритих виразками м'яких тканинах, можуть поширюватися на кісткову тканину, що лежить нижче. Може розвиватися остеомієліт, який погано піддається лікуванню за допомогою антибіотикотерапії.

Через перераховані вище складності інфекції на фоні діабетичної стопи є найчастішою причиною ампутацій нижніх кінцівок. Ампутації часто асоційовані з підвищеним ризиком захворюваності і смертності.

Таким чином, є невідкладна необхідність у поліпшених методах лікування інфекцій на фоні діабетичної стопи, зокрема, у випадках розвитку інфекцій, викликаних MRSA, і/або у випадках, коли пацієнт страждає від вираженої ішемії і/або у випадках, коли вражається кісткова тканина.

Таким чином, метою даного винаходу є надання сполуки, яка забезпечить поліпшене лікування інфекцій на фоні діабетичної стопи, зокрема, у випадках розвитку інфекцій, викликаних MRSA, і/або у випадках, коли пацієнт страждає від вираженої ішемії і/або у випадках, коли вражається кісткова тканина.

Іншою метою винаходу є надання сполуки для лікування інфекцій на фоні діабетичної стопи, зокрема, остеомієліту на фоні діабетичної стопи, яка забезпечує підвищення локальної концентрації антибіотика в ділянці інфекції.

Іншою метою винаходу є надання сполуки для лікування остеомієліту на фоні діабетичної стопи, яка забезпечує поліпшене проникнення в кістку.

Іншою метою винаходу є надання способу лікування інфекцій на фоні діабетичної стопи, зокрема, у випадках розвитку інфекцій, викликаних MRSA, і/або у випадках, коли пацієнт страждає від вираженої ішемії, і/або у випадках, коли вражається кісткова тканина.

Ще однією метою винаходу є надання способу лікування інфекцій на фоні діабетичної стопи, зокрема, остеомієліту на фоні діабетичної стопи, яка забезпечує підвищення локальної концентрації антибіотика в ділянці інфекції.

Також ще однією метою винаходу є надання способу лікування остеомієліту на фоні діабетичної стопи, який ґрунтується на застосуванні сполуки, яка забезпечує поліпшене проникнення в кістку.

Ще однією метою винаходу є надання способу лікування інших бактеріальних інфекцій стопи, асоційованих з периферичною ішемією.

Додатковою метою є надання фармацевтичних композицій, що підходять для вищевказаних способів.

Даний винахід надає лікарські засоби для застосування при лікуванні інфекцій на фоні діабетичної стопи і інших бактеріальних інфекцій стопи, асоційованих з периферичною ішемією, а також способи для лікування таких інфекцій. Зокрема, даний винахід надає такі лікарські засоби, як зазначено в наступних далі пронумерованих варіантах здійснення.

1. Сполука для застосування в способі лікування бактеріальних інфекцій, асоційованих з діабетичною стопою, або інших бактеріальних інфекцій стопи, асоційованих з периферичною ішемією, де сполука являє собою {6-[(1E)-3-{метил[3-метил-1-бензофуран-2-іл]метил}аміно]3-оксопроп-1-ен-і-іл]-2-оксо-3, 4-дигідро-1,8-нафтиридин-1(2H)-іл}метилдигідрофосфат або її фармацевтично прийнятну сіль, або метаболіт, або фармацевтично прийнятну сіль її метаболіту.

2. Сполука для застосування відповідно до варіанта здійснення 1, де бактеріальну інфекцію викликають види стафілокока, включаючи, не обмежуючись цим, *Staphylococcus aureus*.

3. Сполука для застосування відповідно до варіанта здійснення 1 або 2, де бактеріальну інфекцію викликає метицилін-резистентний *Staphylococcus aureus*.

4. Сполука для застосування відповідно до варіанта здійснення 1, 2 або 3, де бактеріальна інфекція являє собою інфекцію м'яких тканин і/або кісткової тканини.

5. Сполука для застосування відповідно до варіанта здійснення 1, 2, 3 або 4, де бактеріальна інфекція являє собою остеомієліт.

6. Сполука для застосування відповідно до варіанта здійснення 1, 2, 3, 4 або 5, де сполука являє собою біс-етаноламонійну сіль 6-[(1E)-3-{метил[(3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил]аміно}-3-оксопроп-1-ен-1-іл]-2-оксо-3, 4-дигідро-1,8-нафтиридин-1(2H)-іл}метилдигідрофосфату.

7. Сполука для застосування відповідно до варіанта здійснення 1, 2, 3, 4, 5 або 6, де сполуку вводять у дозі від 5 мг/добу до 720 мг/добу, переважно від 40 мг/добу до 600 мг/добу, більш переважно від 80 мг/добу до 480 мг/добу, найбільш переважно від 16 мг/добу до 480 мг/добу.

8. Сполука для застосування відповідно до варіанта здійснення 7, де сполуку вводять внутрішньовенно два рази на добу, і кожне введення здійснюють у дозі від 40 мг до 160 мг.

9. Сполука для застосування відповідно до варіанта здійснення 7, де сполуку вводять перорально два рази на добу, і кожне введення здійснюють у дозі від 40 мг до 240 мг.

10. Сполука для застосування відповідно до варіанта здійснення 7, де сполуку вводять внутрішньовенно три рази на добу, і кожне введення здійснюють у дозі від 40 мг до 240 мг.

11. Сполука для застосування відповідно до варіанта здійснення 7, де сполуку вводять перорально три рази на добу, і кожне введення здійснюють у дозі від 40 мг до 240 мг.

12. Сполука для застосування відповідно до варіанта здійснення 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 або 11, де спосіб включає хірургічну процедуру для видалення інфікованої і/або некротичної тканини перед, одночасно і/або після введення зазначеної сполуки.

13. Сполука для застосування відповідно до варіанта здійснення 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 або 12, де спосіб включає введення одного або більше додаткових антибіотиків або антибактеріальних засобів.

14. Фармацевтична композиція для застосування в способі лікування бактеріальних інфекцій, асоційованих з діабетичною стопою, або інших бактеріальних інфекцій стопи, асоційованих з периферичною ішемією, де композиція містить сполуку, зазначену у вищевказаному варіанті здійснення 1 або 6, і де спосіб являє собою спосіб відповідно до одного або більше варіантів здійснення 1-5 і 7-13.

#### Визначення

Термін "терапевтично ефективна доза" використовують у контексті даного винаходу для опису кількості лікарського засобу, яка призводить до повного або часткового знищення патогенної бактерії, що викликає інфекцію на фоні діабетичної стопи, або бактеріальну інфекцію стопи, асоційовану з периферичною ішемією. Для прикладу, будь-яке статистично значиме зниження бактеріального навантаження є показником терапевтичної ефективності в контексті даного винаходу.

Термін "фармацевтично прийнятний" використовують у контексті даного винаходу для відсилання до тих сполук, матеріалів, композицій і/або лікарських форм, які за результатами ретельної медичної оцінки є підходящими для застосування в контакт з тканинами людини і тварин без надлишкової токсичності, подразнення, алергічної відповіді і/або іншої проблеми або ускладнення, порівнянню з розумним співвідношенням користі і ризику.

Термін "фармацевтично прийнятна сіль" використовують у контексті даного винаходу для опису будь-яких іонних форм (сіль приєднання кислоти, сіль приєднання основи, цвітеріонна/внутрішня сіль тощо) лікарського засобу, які є фармакологічно прийнятними, як визначено раніше.

Термін "пацієнти із цукровим діабетом" використовують у контексті даного винаходу для опису пацієнта, що страждає цукровим діабетом, як описано в статті "Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus", опублікованої Американською асоціацією діабетологів (American Diabetes Association) у журналі Diabetes Care 2004, 27, S5-S10.

Термін "діабетична стопа" або "синдром діабетичної стопи" використовують у контексті даного винаходу для опису стану, який Всесвітня організація охорони здоров'я (ВОЗ, WHO) визначає як "виразка стопи (включаючи ділянку щиколоток і ділянку дистальніше), асоційовану з нейропатією і різними ступенями ішемії та інфекцією" (цитата взята з Jeffcoate W. J., Macfarlane R. M., Fletcher E. M. "The description and classification of diabetic foot lesions" в Diabetic Medicine, 1993;10(7):676-679).

Термін "інфекція на фоні діабетичної стопи" використовують у даній заявці для опису бактеріальної інфекції, асоційованої із синдромом діабетичної стопи.

Термін "остеомієліт на фоні діабетичної стопи" використовують у даній заявці для опису бактеріальної інфекції кістки (остеомієліт), яка асоційована із синдромом діабетичної стопи.

Термін "ішемія" описаний у статті "Overview of Classification Systems in Peripheral Artery Disease" R.L.Hardman et al., опублікованої в журналі Semin Intervent Radiol 2014;31:378-388. Термін "виражена ішемія" може бути таким чином зрозумілий як ішемія 1, 2 або 3 ступеня, як визначено в Таблиці 6 зазначеної статті "Overview of Classification Systems in Peripheral Artery Disease" R.L. Hardman et al., опублікованої в журналі Semin Intervent Radiol 2014;31:378-388. Терміни "периферична ішемія" і/або "хвороба периферичних судин" описують стани, що характеризуються недостатністю розподілу крові по кінцівках, що викликається звуженням або обструкцією просвіту периферичних артерій. В ураженій кінцівці, тут: стопі, таким чином, спостерігається ішемія і переважно виражена ішемія, як визначено раніше.

Термін "сполука А" характеризує сполуку {6-[(1E)-3-{метил[(3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил]аміно}-3-оксопроп-1-ен-1-іл]-2-оксо-3, 4-дигідро-1,8-нафтиридин-1(2H)-іл}метилдигідрофосфат. Інші назви цієї сполуки являють собою ((E)-6-[(N-метил-((3-метилбензофуран-2-іл)метил)аміно)-3-оксопроп-1-ен-1-іл]-2-оксо-3, 4-дигідро-1,8-нафтиридин-1(2H)-іл] метилфосфат і (2E)-2-пропенамід, N-метил-N-[(3-метил-2-бензофураніл)метил]-3-[5,6,7,8-тетрагідро-7-оксо-8-[(фосфоноокси)метил]-1,8-нафтиридин-3-іл]. Її реєстраційний номер CAS-1518800-35-5. Вона являє собою проліки. Його активний метаболіт ідентифікований як "Сполука В", (E)-N-метил-N-((3-метилбензофуран-2-іл)метил)-3-(7-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-1,8-нафтиридин-3-іл)акриламід. Її реєстраційний номер CAS 620175-39-5.

Визначення і додаткова інформація, надані в даній заявці, будуть використані для інтерпретації формули винаходу. У випадку яких-небудь неясностей, що залишилися, визначення і інформація, що містяться в WO 2013/190384 А, буде використана як допоміжна і у тій мірі, у якій вона відповідає даному винаходу. Як додаткове джерело інформації слід використовувати хімічний, фармацевтичний і медичний словники і особливо Rompp "Lexikon Chemie", Thieme Verlag 1999; Remington "The Science and Practice of Pharmacy", Pharmaceutical Press, 2012; і "Stedman's Medical Dictionary", Wolters Kluwer, 2006 як додаткові

Джерела інформації, але тільки в тій мірі, у якій вони відповідають інформації, наданій в даній заявці і в WO 2013/190384 А.

Сполука А являє собою лікарську сполуку, відому своєю ефективністю в лікуванні бактеріальних інфекцій, зокрема, тих, які викликає Staphylococcus aureus. Проте, не основі доступної інформації не очікувалося, що Сполука А може мати ефективність при лікуванні інфекцій на фоні діабетичної стопи і, зокрема, остеомієліту на фоні діабетичної стопи.

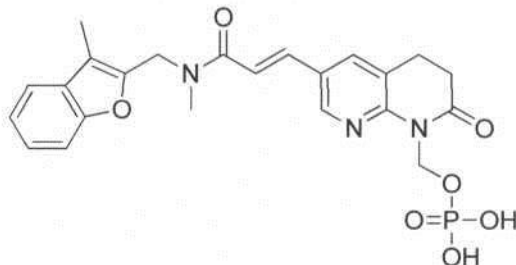
Даний винахід оснований на несподіваному відкритті, що Сполука В не тільки демонструє антибактеріальну терапевтичну ефективність, а додатково демонструє судинорозширювальні властивості. Зокрема, на доклінічних моделях Сполука В ефективно інгібує фермент ФДЕЗ і демонструє судинорозширювальні властивості тією самою мірою, що і цилостазол, лікарський засіб, застосовуваний для зменшення симптому перемежованої кульгавості в людей із хворобою периферичних судин. Є тісний взаємозв'язок між інгібуванням ФДЕЗ і судинорозширювальними властивостями, оскільки фосфодіестерази (ФДЕ) циклічних нуклеотидів являють собою ферменти, які регулюють клітинні рівні вторинних месенджерів, цАМФ і цГМФ, через контролювання швидкості їх руйнування. ФДЕЗА і ФДЕЗВ являють собою гени підродино ФДЕЗ, яка є однією з 11 споріднених родин генів. Інгібування цього ферменту запобігає розщепленню цАМФ і, таким чином, збільшує його внутрішньоклітинну концентрацію. Внутрішньоклітинна концентрація цАМФ відіграє важливу роль вторинного месенджера, таку як регуляція скорочення серцевого м'яза і скорочення гладкої м'язової тканини судин (Bender AT, Beavo JA: Cyclic nucleotide phosphodiesterases: molecular regulation to clinical use. Pharmacol. Rev. (2006) 58 (3): 488-520). Ці властивості дозволяють поліпшувати перфузію крові в ураженій тканині пацієнтів з діабетичною стопою та інших пацієнтів, що страждають від периферичної ішемії. Цей другий терапевтичний ефект Сполук В надає ключ до ефективного лікування антибіотиками інфекцій на фоні діабетичної стопи, оскільки вона поліпшує перфузію крові і, таким чином, підвищує локальну концентрацію лікарського засобу в ділянці інфекції. Більше того, дані винахідники виявили, що Сполука В демонструє неочікувано гарне проникнення в кістку в порівнянні з ванкомицином на моделі кролика. Проникнення в кістку виявилось надзвичайно високим в інфікованій кістці. Сполука В, таким чином, є особливо ефективною для лікування остеомієліту, асоційованого з діабетичною стопою. На основі цих несподіваних результатів завершений даний винахід.

Інакше кажучи, даний винахід надає сполуки і фармацевтичну композицію для застосування в лікуванні бактеріальних інфекцій, асоційованих з діабетичною стопою, або інших бактеріальних інфекцій стопи, асоційованих з периферичною ішемією, де сполука визначена таким чином, як описано в даній заявці. Даний винахід також надає спосіб лікування бактеріальних інфекцій, асоційованих з діабетичною стопою, або інших бактеріальних інфекцій

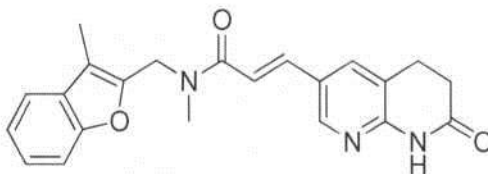
стопи, асоційованих з периферичною ішемією, який включає введення пацієнтові, що потребує цього, терапевтично ефективної кількості сполуки, описаної в даній заявці, або фармацевтичної композиції, як описано в даній заявці.

Лікарський засіб

- 5 Сполука А і її синтез описані в W0 2013/190384 А. Структура Сполуки А в формі кислоти продемонстрована далі:



Сполука А діє як проліки Сполуки В, сполука описана в Прикладі 99 WO 03/088897 А. Структура Сполуки В продемонстрована далі:



10

Сполука В діє як інгібітор FabI, який є бактеріальною мішенню, що бере участь у синтезі бактеріальних жирних кислот. Сполука В є більш складною для виготовлення у формі прийнятних парентеральних складів із задовільною розчинністю, стабільністю і біодоступністю. Таким чином, на даний час розробляється антибактеріальний засіб на основі проліків Сполуки

15

А, що має переваги подвійних складів для перорального і парентерального введення. Даний винахід стосується застосування Сполуки А і її фармацевтично прийнятної солі. Проте, у контексті даного винаходу також можливо використовувати активний метаболіт Сполуки В і її фармацевтично прийнятні солі, поки надаються підходящі шляхи введення лікарського засобу. У такій мірі, якщо контекст не має на увазі інше, посилання на Сполуку А в даному тексті слід розуміти як таке, що включає також активний метаболіт Сполуки В.

20

Сполуку А також можна використовувати у формі її фармацевтично прийнятної солі. Переважні фармацевтично прийнятні солі розкриті в пунктах формули винаходу 1 і 6-17 W0 2013/190384 А. Особливий інтерес представляє біс-етаноламонійна сіль. Проте, можна використовувати додаткові фармацевтично прийнятні солі. Такі додаткові фармацевтично

25

прийнятні солі розкриті, для прикладу, в S.M. Berge, L.M. Bighley, and D.C. Monkhouse, "Pharmaceutical Salts, " J. Pharm. Sci. 66 (1), 1-19 (1977); P. H. Stahl and C. G. Wermuth, editors, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, Weinheim/Zürich, Wiley-VCH, 2008 і у A.K. Bansal et al., Pharmaceutical Technology, 3(32), 2008.

30

Додатково можна використовувати комбінації Сполуки А з одним або більше інших лікарських засобів і, зокрема, з антибіотиками. Підходящі додаткові лікарські засоби перераховані в абзацах [00131] - [00140] і пунктах формули винаходу 32-34 в W0 2013/190384 А. Конкретні додаткові лікарські засоби, включаючи ті, які згадані в W0 2013/190384 А, перераховані далі.

35

Можливі додаткові лікарські засоби включають інші інгібітори FabI, інші антибіотики або антибактеріальні засоби, як описано далі. Необмежуючі приклади антибіотиків, які можна використовувати як додаткові лікарські засоби, включають цефалоспорины, хінолони і фторхінолони, пеніциліни, пеніциліни та інгібітори бета-лактамази, карбапенеми, монобактами, макроліди і лінкозаміди, глікопептиди, ліпопептиди, ліпоглікопептиди, рифаміцини, оксазолідинони, тетрацикліни, аміноглікозиди, стрептограміни, сульфаніламід тощо. Кожна родина включає багатьох членів.

40

Цефалоспорины можна додатково розподілити на групи за поколіннями. Підходящі необмежуючі приклади цефалоспоринів за поколіннями включають наступні. Приклади цефалоспоринів сполуки першого покоління включають цефадроксил, цефазолін, цефалексин, цефалотин, цефепірін і цефрадин. Сполуки другого покоління включають цефаклор, цефамандол, цефоніцид, цефотетан, цефокситин, цефпрозил, цефметазол, цефуросим, цефуросим аксетил і лоракарбеф. Третє покоління включає цефдинір, цефтибутен,

45

цефдиторен, цефетамет, цефбодоксим, цефпрозил, цефуроксим (аксетил), цефуроксим (натрій), цефоперазон, цефіксим, цефотаксим, цефподоксиму проксетил, цефтазидим, цефтизоксим, цефкапен, цефдалоксим, цефменоксим, цефпірамід і цефтриаксон. Сполуки четвертого покоління включають цефепім. Сполуки п'ятого покоління включають цефтаролін

5 фосаміл, цефтолозан і цефтобіпрол.

Необмежуючі приклади підходящих хінолонів і фторхінолонів включають циноксацин, ципрофлоксацин, еноксацин, гатифлоксацин, грепафлоксацин, левофлоксацин, ломефлоксацин, безифлоксацин, фінафлоксацин, моксіфлоксацин, налідиксову кислоту, норфлоксацин, офлоксацин, спарфлоксацин, тровафлоксацин, оксолінову кислоту,

10 геміфлоксацин, перфлоксацин і немоноксацин, і новобіоцин.

Необмежуючі приклади підходящих пеніцилінів включають амоксицилін, ампіцилін, бекампіцилін, карбеніцилін інданіл, мезлоцилін, піперацилін і тикарцилін.

Необмежуючі приклади підходящих пеніцилінів і інгібіторів бета-лактамаз включають амоксицилін-клавуланову кислоту, ампіцилін-сульбактам, бензилпеніцилін, флоксацилін, диклоксацилін, метицилін, оксацилін, пеніцилін G (бензатин, калій, прокаїн), пеніцилін V, піперацилін+тазобактам, тикарцилін+клавуланову кислоту і нафцилін.

15

Необмежуючі приклади підходящих карбапенемів включають дорипенем, ертапенем, іміпенем-циластатин і меропенем. Необмежуючий приклад підходящого монобактаму включає азтреонам. Необмежуючі приклади підходящих макролідів і лінкозамідів включають азитроміцин, кларитроміцин, кліндоміцин, диритроміцин, еритроміцин, лінкоміцин, флуритроміцин, джозаміцин, мідекаміцин, міокаміцин, олеандоміцин, рокітаміцин, рокситроміцин, спіраміцин, тилозин, кетоліди, пірліміцин і тролеандоміцин. Необмежуючі приклади підходящих глікопептидів включають тейкопланін, далбаванцин, рамопланін, ванкоміцин, оритаванцин і телаванцин. Необмежуючі приклади підходящих рифампіцинів включають рифабутин, рифампін і рифапентин. Необмежуючий приклад підходящих оксазолідинонів включає лінезолід, еперезолід, позизолід, радезолід, ранбезолід, сутезолід, тедизолід. Необмежуючі прийоми підходящих тетрациклінів включають демеклоциклін, доксициклін, метациклін, міноциклін, окситетрациклін, тетрациклін, кломокицилін, лімециклін, меклоциклін, пеніменіциплін, ролітетрациклін, тігециклін і хлортетрациклін

20

Необмежуючі приклади підходящих аміноглікозидів включають амікацин, арбакцин, гентаміцин, канаміцин, сизоміцин, арбекацин, неоміцин, нетилміцин, стрептоміцин, тобраміцин, беканаміцин, рибостаміцин, спектиноміцин, гігріоміцин B, дигідрострептоміцин, вердаміцин, астроміцин і паромоміцин. Необмежуючий приклад підходящих стрептограмінів включає хінупристин+дальфопристин, пристинаміцин і віргініаміцин

30

Необмежуючі приклади підходящих сульфаніламідів включають мафенід, сульфадіазин срібла, сульфацетамід, сульфадіазин, сульфаметоксазол, сульфасалазин, сульфізоксазол, триметоприм-сульфаметоксазол, сульфаметизол, сульфаізодимідин, сульфаметизол, сульфадимідин, сульфапіридин, сульфафуразол, сульфаніламін, сульфатіазол, сульфатіосечовину, сульфамоксол, сульфадиметоксин, сульфадоксин, сульфален, сульфаметомідин, сульфаметоксидіазин, сульфаметроксипірадазин, сульфаперин, сульфамеразин, сульфафеназол, сульфамазон.

35

Необмежуючі приклади підходящих інших антибіотиків включають бацитрацин, хлорамфенікол, азидамфенікол, тіамфенікол, флорфенікол, ретапамулін, тіамулін, валнемулін, фузидієву кислоту, колістиметат, фосфоміцин, ізоніазид, метенамін, метронідазол, тинідазол, омідазол, мупіроцин, нітрофурантоїн, нітрофуразол, ніфуртоїнол, новобіоцин, поліміксин B, спектиноміцин, тобраміцин, тігециклін, триметоприм, бродимоприм, титроксоприм, колістин, поліміксин B, даптоміцин, граміцидин, ізоніазид, теїксобактин, циклосерин, капреоміцин, піразинамід, пара-аміносаліцилову кислоту і еритроміцин етилсукцинат+сульфізоксазол.

45

Якщо прийнято рішення використовувати комбінацію лікарських засобів, наступні показання, що стосуються форми введення дози тощо потрібно підходящим чином адаптувати, беручи до уваги характеристики додаткового лікарського засобу. Один або більше додаткових лікарських засобів, згаданих раніше, можна вводити перед, одночасно і/або після введення Сполуки А або фармацевтично прийнятної солі, або метаболіту (наприклад, Сполука B), або фармацевтично прийнятної солі її метаболіту.

50

Лікарська форма, спосіб застосування і дози

55 Сполуку А можна виготовляти і вводити, як описано в абзацах [00141] - [00164] в WO 2013/190384 А. Переважні складки являють собою складки, що підходять для внутрішньовенного введення, і складки, що підходять для перорального приймання. Зокрема, такими, що підходять, є наступні типи складків: таблетки, капсули, рідкі розчини і суспензії для перорального приймання. Для парентерального введення можна виготовляти стерильні розчини і суспензії

60

для ін'єкцій з використанням стандартних ексципієнтів. Конкретні типи складів, що представляють інтерес, крім тих, які описані в WO 2013/190384 A, перераховані далі.

Фармацевтичні композиції даного розкриття можна вводити різними способами залежно від передбачуваного використання, як добре відомо в даній галузі техніки. Наприклад, якщо композиції розкриття слід вводити перорально, їх можна виготовляти у вигляді таблеток, капсул, гранул, порошків або сиропів. Як альтернатива, склади, розкриті в даній заявці, можна водити парентерально як ін'єкції (внутрішньовенні, внутрішньом'язові або підшкірні) і склади для краплинного введення. Ці склади можна виготовляти за допомогою стандартних способів і, при бажанні, композиції можна змішувати з будь-якою стандартною допоміжною речовиною, такою як ексципієнт, зв'язувальний засіб, розпушувач, змащувальний засіб, коригент, розчинник, засіб для суспендування, емульгуючий засіб або покриваючий засіб. Розкриті ексципієнти можуть виконувати більше однієї функції. Наприклад, філери або зв'язувальні засоби також можуть бути розпушувачами, ковзними засобами, антиадгезивними засобами, змащувальними засобами, підсолоджувачами тощо.

У складах розкриття у виготовлених засобах можуть бути присутніми змочувальні засоби, емульгатори і змащувальні засоби, такі як лаурилсульфатнатрію і стеарат магнію, а також фарбувальні засоби, засоби, що сприяють вивільненню, засоби, що покривають, підсолоджувачі, ароматизуючі засоби або віддушки, консерванти і антиоксиданти.

Композиції цього винаходу можуть бути підходящими для перорального, назального (наприклад, шляхом інгаляції за допомогою сухого порошкоподібного складу або небулізованого складу), топічного (включаючи букальне і сублінгвальне), пульмонального (включаючи аерозольне введення), аерозольного і/або парентерального (наприклад, шляхом ін'єкції, наприклад, внутрішньовенної або підшкірної ін'єкції) введення. Склади можуть зручним чином бути присутніми у вигляді одиничної лікарської форми і можуть бути виготовлені за допомогою будь-яких способів, відомих в галузі фармації. Кількість композиції, яку можна комбінувати з матеріалом носія для одержання однократної дози, варіюється залежно від суб'єкта, який одержує лікування, і конкретного режиму введення.

Способи приготування цих складів включають стадію об'єднання композицій розкриття з носієм і, необов'язково, з одним або більше додаткових інгредієнтів. У цілому, склади виготовляють шляхом рівномірного і ретельного об'єднання засобів з рідкими носіями або дрібнодисперсними твердими носіями, або і з тими, і іншими, з наступним формуванням продукту при необхідності.

Склади, що підходять для перорального приймання, можуть перебувати у формі капсул, крохмальних капсул, пігулок, таблеток, пастилок для розсмоктування (з використанням ароматизованої основи, зазвичай сахарози і аравійської камеді або трагаканту), порошків, гранул або у формі розчину, або суспензії у водній або неводній рідині, або у формі рідкої емульсії типу "олія у воді" або "вода в олії", або у формі еліксиру або сиропу, або у формі коржів (с використанням інертної основи, такої як желатин або гліцерин, або сахароза, або аравійська камедь), кожну з яких містить певну попередню кількість композиції цього винаходу як діючої речовини. Композиції розкриття також можна вводити у формі кульки, лікарської кашки або пасти.

У твердих лікарських формах для перорального приймання (капсули, таблетки, пігулки, драже, порошки, гранули і їм подібні) композицію цього винаходу змішують із одним або більше фармацевтично прийнятними носіями, такими як цитрат натрію або дикальційфосфат, і/або будь-якими з наступних речовин: (1) філери або розріджувачі, такі як крохмалі, декстроза, лактоза, сахароза, глюкоза, манітол і/або кремнієва кислота; (2) зв'язувальні засоби, такі як, наприклад, целюлози (наприклад, мікрокристалічна целюлоза, метилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза (ГПМЦ) і карбоксиметилцелюлоза), альгінати, желатин, полівінілпіролідон, сахароза і/або аравійська камедь; (3) зволожувачі, такі як гліцерин; (4) розпушувачі, такі як агар-агар, карбонат кальцію, картопляний або тапіоковий крохмаль, альгінова кислота, деякі силікати і карбонат натрію; (5) засоби, що сповільнюють схоплювання для розчину, такі як парафін; (6) прискорювачі абсорбції, такі як сполуки четвертинного амонію; (7) змочувальні засоби, такі як, наприклад, цетиловий спирт і гліцеринмоностеарат; (8) абсорбенти, такі як каолін і бентонітова глина; (9) змащувальні засоби, такі як тальк, стеарат кальцію, стеарат магнію, тверді поліетиленгліколі, лаурилсульфат натрію і їх суміші; і (10) барвники. У випадку капсул, таблеток і пігулок композиції також можуть включати буферний засіб. Тверді композиції подібного типу також можна використовувати як філери у м'яких і твердих желатинових капсулах, використовуючи такі ексципієнти як лактоза або молочні цукри, а також високомолекулярні поліетиленгліколі і їм подібні. Розкриті ексципієнти можуть виконувати більш однієї функції. Наприклад, філери і зв'язувальні засоби також можуть бути



розпушувачами, ковзними засобами, антиадгезивними засобами, змащувальними засобами, підсолоджувачами тощо.

Склади і композиції можуть включати тонкоподрібнені кристали розкритих сполук. Тонке подрібнювання можна проводити тільки для кристалів сполуки або для суміші кристалів і частини або цілих фармацевтичних ексципієнтів або носіїв. Середній розмір частинок тонкоподрібнених кристалів розкритої сполуки може становити, наприклад, від приблизно 5 до приблизно 200 мікронів або від приблизно 10 до приблизно 110 мікронів.

Таблетку можна приготувати шляхом пресування або формування, необов'язково з одним або більше додатковими інгредієнтами. Пресовані таблетки можна приготувати з використанням зв'язувального засобу (наприклад, желатину, мікрокристалічної целюлози або гідроксипропілметилцелюлози), змащувального засобу, інертного розчинника, консерванту, розпушувача (наприклад, крохмальгліколяту натрію або поперечно-зшитой карбоксиметилцелюлози натрію), поверхнево-активного або диспергуючого засобу. Формовані таблетки можна виготовляти шляхом формування в підходящому апараті суміші композиції цього винаходу, що змочується інертним рідким розріджувачем. Таблетки і інші тверді лікарські форми, такі як драже, капсули, пігулки і гранули, можна необов'язково одержати або приготувати з покриттями і оболонками, такими як кишковорозчинна оболонка і інші оболонки, добре відомі в галузі фармації і виробництва.

Слід розуміти, що розкрита композиція може включати ліофілізовані сполуки, розкриті в даній заявці. Наприклад, тут розкриті композиції, які містять сполуки кристалічних і/або аморфних порошкоподібних форм.

Рідкі лікарські форми для перорального приймання включають фармацевтично прийнятні емульсії, мікроемульсії, розчини, суспензії, сиропи і еліксири. На додаток до композиції цього винаходу, рідкі лікарські форми можуть містити інертні розріджувачі, часто використовувані в галузі техніки, такі як, наприклад, вода або інші розчинники, солюбілізуючі засоби і емульгатори, такі як етиловий спирт, ізопропіловий спирт, етилкарбонат, етилацетат, бензиловий спирт, бензилбензоат, пропіленгліколь, 1,3-бутиленгліколь, олії (зокрема, бавовняна, арахісова, кукурудзяна, олія паростків, маслинова, касторова і кунжутна олії), гліцерин, тетрагідрофуриловий спирт, поліетиленгліколи і складні ефіри жирних кислот і сорбітану, циклодекстрини і їх суміші.

Суспензії на додаток до композиції цього винаходу можуть містити суспендуючі засоби, такі як, наприклад, етоксильовані ізостеарилові спирти, поліоксіетиленсорбітол і складні ефіри сорбітану, мікрокристалічну целюлозу, метагідроксид алюмінію, бентоніт, агар-агар і трагакант, а також їх суміші.

Лікарські форми для трансдермального введення композиції цього винаходу включають порошки, спреї, мазі, пасти, креми, лосьони, гелі, розчини і пластири. Активний компонент можна змішувати в стерильних умовах з фармацевтично прийнятним носієм і з будь-якими консервантами, буферами або пропелентами, які можуть знадобитися.

Мазі, пасти, креми і гелі можуть містити на додаток до композиції цього винаходу ексципієнти, такі як тваринні і рослинні жири, олії, воски, парафіни, крохмаль, трагакант, похідні целюлози, поліетиленгліколи, силікони, бентоніти, кремнієву кислоту, тальк і оксид цинку або їх суміші.

Порошки і спреї можуть містити на додаток до композиції цього винаходу ексципієнти, такі як лактоза, тальк, кремнієва кислоти, гідроксид алюмінію, силікати кальцію і поліамідний порошок або суміші цих речовин. Спреї можуть додатково містити звичайні пропеленти, такі як хлорофторвуглеводні і леткі незаміщені вуглеводні, такі як бутан і пропан.

Композиції і сполуки розкриття можна альтернативно вводити за допомогою аерозолю. Це здійснюється шляхом приготування водного аерозолю, ліпосомального складу або твердих частинок, що містять сполуки. Можна використовувати неводні (наприклад, фторкарбоновий пропелент) суспензії. Можна використовувати ультразвукові небулайзери, оскільки вони мінімізують вплив сил зсуву на засіб, що може призводити до деградації сполук, що містяться в композиціях цього винаходу.

Як правило, водний аерозоль виготовляють шляхом приготування водного розчину або суспензії композиції цього винаходу разом зі стандартними фармацевтично прийнятними носіями і стабілізаторами. Носії і стабілізатори варіюються залежно від вимог конкретної композиції цього винаходу, але зазвичай включають неіонні поверхнево-активні речовини (Тweens, плуроніки або поліетиленгліколь), безпечні білки, такі як сироватковий альбумін, складні ефіри сорбітану, олеїнову кислоту, лецитин, амінокислоти, такі як гліцин, буфери, солі, цукри або цукрові спирти. Аерозолі в цілому виготовляють із ізотонічних розчинів.

Слід зазначити, що ексципієнти, наведені як приклади, можуть виконувати більше однієї функції. Наприклад, філери або зв'язувальні засоби також можуть бути розпушувачами, ковзними засобами, антиадгезивними засобами, змашувальними засобами, підсолоджувачами тощо.

Фармацевтичні композиції цього розкриття, що підходять для парентерального введення, включають композицію цього винаходу в комбінації з одним або більше фармацевтично прийнятними стерильними ізотонічними водними або неводними розчинами, дисперсіями, суспензіями або емульсіями, або стерильними порошками, які можна розводити в стерильні розчини для ін'єкцій або дисперсії безпосередньо перед використанням, які можуть містити антиоксиданти, буфери, бактеріостатики, розчинені речовини, які призводять до складу, ізотонічному крові передбачуваного реципієнта, або суспендуючі, або згущувальні засоби. Наприклад, у даній заявці надана водна композиція, яка містить розкриту сполуку і може додатково містити, наприклад, декстрозу (наприклад, від приблизно 1 до приблизно 10 відсотків за вагою декстрозу або приблизно 5 відсотків за вагою декстрози у воді (D5W)).

Приклади підходящих водних і неводних носіїв, які можна використовувати у фармацевтичних композиціях даного розкриття, включають воду, етанол, поліолі (такі як гліцерин, пропіленгліколь, поліетиленгліколь тощо) і їх підходящі суміші, рослинні олії, такі як маслинова олія, і складні органічні ефіри для ін'єкцій, такі як етилолеат і циклодекстрини. Правильна текучість може підтримуватися, наприклад, шляхом застосування покриваючих матеріалів, таких як лецитин, шляхом підтримки необхідного розміру частинок у випадку дисперсій і шляхом використання поверхнево-активних речовин.

Слід розуміти, що передбачувані склади, такі як склади для перорального приймання (наприклад, пігулка або таблетка), можна виготовляти у формі складів з контрольованим вивільненням, наприклад, складу з негайним вивільненням, складу з відстроченим вивільненням або у формі їх комбінацій.

У певних варіантах здійснення сполуки даного винаходу можна виготовляти у формі таблетки, пігулки, капсули і іншого підходящого проковтуваного складу (узагальнено далі "таблетка"). У певних варіантах здійснення терапевтична доза може бути надана в 10 таблетках або менше. В іншому прикладі терапевтична доза надана в 50, 40, 30, 20, 15, 10, 5 або 3 таблетках.

У певному варіанті здійснення розкритої сполуки виготовляють для перорального приймання у формі таблетки, капсули або водного розчину, або суспензії. В іншому варіанті здійснення таблетованої форми таблетки виготовляють таким чином, щоб кінцева кількість антибактеріального засобу (або антибактеріальних засобів) при одночасному поглинанні (наприклад, протягом періоду часу) після введення забезпечувала дозу, що відповідає щонайменше середній ефективній дозі ( $ED_{50}$ ), наприклад, дозі, при якій щонайменше в 50 % людей буде спостерігатися квантовий ефект інгібування росту бактеріальних клітин або ефект захисту (наприклад, статистично значиме зниження при інфекції). У додатковому варіанті здійснення таблетки можуть бути виготовлені таким чином, щоб загальна кількість антибактеріального засобу (або антибактеріальних засобів), наданих при введенні, забезпечувала щонайменше дозу  $ED_{50}$  для пацієнта (людини або ссавця, що не є людиною). В інших варіантах здійснення надана кількість антибактеріального засобу (або антибактеріальних засобів), прийнятого в період часу 24 години, забезпечить схему приймання, що забезпечує в середньому, середній вміст антибактеріального (-их) засобу (засобів) у плазмі крові, що відповідає щонайменше концентрації  $ED_{50}$ , (концентрації для забезпечення 50 % максимального ефекту, наприклад, у вигляді інгібування росту бактеріальної клітки). В інших варіантах здійснення надана концентрація, що перевищує  $ED_{50}$  менше ніж в 100 раз, 10 раз або 5 раз  $ED_{50}$  - В іншому варіанті здійснення однократна доза надає приблизно від 0,25 мг до 1250 мг сполуки (-к).

Подібним чином, сполуки, розкриті в даній заявці, можуть бути виготовлені для парентерального введення, наприклад, для підшкірної, внутрішньом'язової або внутрішньовенної ін'єкції, наприклад, антибактеріальний засіб може бути наданий в стерильному розчині або суспензії (узагальнено далі "розчин для ін'єкції"). Розчин для ін'єкції можна в деяких варіантах здійснення виготовляти таким чином, щоб кількість антибактеріального засобу (або антибактеріальних засобів), надаваного у вигляді, наприклад, болусної ін'єкції або дози, що вводиться внутрішньовенно, забезпечувала дозу, що відповідає щонайменше середній ефективній дозі, або перевищуючу  $ED_{50}$  менше ніж в 100 раз, 10 раз або 5 раз. Розчин для ін'єкції можна виготовляти таким чином, щоб загальна кількість надаваного антибактеріального засобу (або антибактеріальних засобів) забезпечувала дозу  $ED_{50}$  для пацієнта, або дозу, що перевищує  $ED_{50}$  менше ніж в 100 раз, 10 раз або 5 раз. В інших

варіантах здійснення кількість надаваного антибактеріального засобу (або антибактеріальних засобів) при введенні, яку слід вводити щонайменше два рази в період часу 24 години, забезпечить схему приймання, що забезпечує, у середньому, середній вміст антибактеріального (-их) засобу (засобів) у плазмі крові, що відповідає щонайменше концентрації ED<sub>50</sub>, або інших варіантах здійснення ін'єкція однократної дози надає приблизно від 0,25 мг до 1250 мг або від приблизно 0,25 мг до приблизно 2500 мг антибактеріального засобу.

Доза Сполуки А не є конкретно обмеженою і може бути підходящим чином вибрана лікарем залежно від стану пацієнта. Сполуку А можна вводити в дозі від 5 мг/добу до 720 мг/добу, переважно від 40 мг/добу до 600 мг/добу, більш переважно від 80 мг/добу до 480 мг/добу, найбільше переважно від 16 мг/добу до 480 мг/добу. Переважні дози крім того представляють від 80 мг/добу до 480 мг/добу або від 80 мг/добу до 320 мг/добу, більш переважно від 160 мг/добу до 320 мг/добу або від 100 до 300 мг/добу, найбільше переважно від приблизно 200 мг/добу до 240 мг/добу для внутрішньовенного введення і від 80 мг/добу до 720 мг/добу або від 80 мг/добу до 480 мг/добу, більш переважно від 240 мг/добу до 480 мг/добу або від 100 мг/добу до 450 мг/добу, найбільш переважно від приблизно 280 мг/добу до 320 мг/добу для перорального приймання. Ці дози можна вводити за допомогою тривалої інфузії, введення один раз на добу або множинних доз два рази на добу, 3 рази на добу, 4 рази на добу тощо. Це означає, що переважна схема лікування являє собою введення від 40 мг два рази на добу до 160 мг два рази на добу або три рази на добу шляхом внутрішньовенного введення і введення від 40 мг два рази на добу до 240 мг два рази на добу або три рази на добу для перорального приймання. В іншому варіанті здійснення дози можна вводити з більшими інтервалами часу, такими як через день або один раз на тиждень. Можливі інтервали часу включають, зокрема, 2 дні, 3 дні, 4 дні, 5 днів, 6 днів, 7 днів, 10 днів і 14 днів. Такі більш тривалі інтервали часу можуть, наприклад, бути підходящими для внутрішньовенного введення наносуспензій. Показання для приймання дози, надані в даній заявці, належать до форми вільної кислоти Сполуки А. Якщо використовують Сполуку В або сольові форми Сполуки А або Сполуки В, дози повинні бути адаптовані шляхом множення зазначених раніше показань до застосування дози на співвідношення молекулярної маси вибраної сполуки до молекулярної маси Сполуки А.

Тривалість введення Сполуки А не є конкретно обмеженою. У багатьох прикладах є сприятливим продовження введення Сполуки А протягом періоду від 2 тижнів до 16 тижнів або від 2 тижнів до 13 тижнів, більш переважно від 4 тижнів до 14 тижнів, від 4 тижнів до 10 тижнів, найбільше переважно від 6 тижнів до 12 тижнів.

Даний винахід, таким чином, належить, крім іншого, до способу лікування бактеріальних інфекцій, асоційованих з діабетичною стопою, або інших бактеріальних інфекцій стопи, асоційованих з периферичною ішемією, у пацієнта при необхідності в такому лікуванні, де спосіб включає введення цьому пацієнтові терапевтично ефективної кількості, наприклад, як визначено в попередніх абзацах цього розділу, {6-[(1E)-3-{метил[(3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил]аміно}-3-оксопроп-1-ен-1-іл]-2-оксо-3,4-дигідро-1,8-нафтиридин-1(2H)-іл}метилдигідрофосфату або його фармацевтично прийнятної солі або метаболіту, або фармацевтично прийнятної солі її метаболіту. Спосіб може додатково включати хірургічну процедуру для видалення інфікованої і/або некротичної тканини перед, одночасно з і/або після введення цієї сполуки.

#### Пацієнти

Пацієнти, які потребують лікування, являють собою пацієнтів з периферичною ішемією, що страждають від інфекції стопи і, зокрема, пацієнтів із цукровим діабетом, що страждають від інфекції на фоні діабетичної стопи або інших бактеріальних інфекцій стопи, асоційованих з периферичною ішемією, і, зокрема, пацієнтів, що страждають від інфекції на фоні діабетичної стопи, з остеомієлітом на фоні діабетичної стопи або без нього.

Інфекція може бути викликала одним штамом патогенних бактерій, але також може бути викликана множиною таких бактеріальних штамів. Зокрема, даний винахід належить до засобів і способів лікування пацієнтів, що страждають від інфекцій стопи, таких як інфекції на фоні діабетичної стопи, які викликаються одними або більше наступними бактеріями:

#### Види стафілококів

Види стафілококів, резистентні до антибіотиків, які часто використовують для лікування інфекцій, викликуваних грам-позитивними бактеріями, включаючи, не обмежуючись цим, β-лактами, такі як пеніциліни (наприклад, оксацилін, ампіцилін) і цефалоспорины (наприклад, цефазолін, цефтаролін), ванкоміцин, лінезолід, кліндаміцин, рифампіцин, даптоміцин, фторхінолони, такі як левофлоксацин і цiproфлоксацин, триметоприм/сульфаметоксазол, фосфоміцин, фузидова кислота, тігекіклін і тетрацикліни, такі як доксициклін.

*Staphylococcus aureus*

Негоспітальний штам *Staphylococcus aureus*

Госпітальний штам *Staphylococcus aureus*

Метицилін-чутливий *Staphylococcus aureus*

5 Метицилін-резистентний *Staphylococcus aureus*

Штами *Staphylococcus aureus*, резистентні до антибіотиків, які часто використовують для лікування інфекцій, викликаних грам-позитивними бактеріями, включаючи, не обмежуючись цим,  $\beta$ -лактами, такі як пеніциліни (наприклад, оксацилін, ампіцилін) і цефалоспорины (наприклад, цефазолін, цефтаролін), ванкоміцин, лінезолід, кліндаміцин, рифампіцин, даптоміцин, фторхінолони, такі як левофлоксацин і ципрофлоксацин, триметоприм/сульфаметоксазол, фосфоміцин, фузидова кислота, тігекіклін і тетрацикліни, такі як доксициклін.

Штами *Staphylococcus aureus* із множинною лікарською резистентністю

Коагулазонегативні стафілококи

15 Коагулазонегативні штами стафілококів, резистентні до антибіотиків, які часто використовують для лікування інфекцій, викликаних грам-позитивними бактеріями, включаючи, не обмежуючись цим,  $\beta$ -лактами, такі як пеніциліни (наприклад, оксацилін, ампіцилін) і цефалоспорины (наприклад, цефазолін, цефтаролін), ванкоміцин, лінезолід, кліндаміцин, рифампіцин, даптоміцин, фторхінолони, такі як левофлоксацин і ципрофлоксацин, триметоприм/сульфаметоксазол, фосфоміцин, фузидова кислота, тігекіклін і тетрацикліни, такі як доксициклін.

*Staphylococcus epidermidis*

Метицилін-резистентний *Staphylococcus epidermidis*

Метицилін-чутливий *Staphylococcus epidermidis*

25 Штами *Staphylococcus epidermidis*, резистентні до антибіотиків, які часто використовують для лікування інфекцій, викликаних грам-позитивними бактеріями, включаючи, не обмежуючись цим,  $\beta$ -лактами, такі як пеніциліни (наприклад, оксацилін, ампіцилін) і цефалоспорины (наприклад, цефазолін, цефтаролін), ванкоміцин, лінезолід, кліндаміцин, рифампіцин, даптоміцин, фторхінолони, такі як левофлоксацин і ципрофлоксацин, триметоприм/сульфаметоксазол, фосфоміцин, фузидова кислота, тігекіклін і тетрацикліни, такі як доксициклін.

Штами *Staphylococcus epidermidis* із множинною лікарською резистентністю

*Staphylococcus haemolyticus*

*Staphylococcus lugdunensis*

35 *Staphylococcus simulans*

*Staphylococcus hominis*

Сполуки і фармацевтичні композиції даного винаходу є, зокрема, підходящими для лікування пацієнтів, що страждають від остеомієліту стопи, такого як остеомієліту на фоні діабетичної стопи, який асоційований з вираженою ішемією в тканинах стопи, таких як тканини діабетичної стопи. Судинорозширювальні властивості сполуки даного винаходу є, зокрема, сприятливими для цих пацієнтів. У цьому зв'язку термін "виражена ішемія" належить до ступеня перфузії крові в інфікованій кістковій тканині, що становить 50 % або менше, переважно 30 % або менше ступеня перфузії крові в м'яких і/або кістковій тканині в неуражених частинах тіла того ж пацієнта (наприклад, рук пацієнта). Як альтернатива, "виражену ішемію" також можна розуміти як ішемію 1, 2 або 3 ступеня, як визначено в Таблиці 6 статті "Overview of Classification Systems in Peripheral Artery Disease" R.L.Hardman et al., опублікованої в журналі *Semin Intervent Radiol* 2014;31:378-388.

В одному варіанті здійснення лікування проводять пацієнтам, які не планують заводити дітей і не перебувають у цьому процесі.

50 Переважний варіант здійснення

У переважному варіанті здійснення даного винаходу використовують Сполуку А або її фармацевтично прийнятні солі при лікуванні остеомієліту на фоні діабетичної стопи. Особливо переважним аспектом цього переважного варіанта здійснення є використання біс-етаноламонійної солі Сполуки А. Також особливо переважним аспектом цього переважного варіанта здійснення є лікування остеомієліту на фоні діабетичної стопи, викликаного інфекцією *Staphylococcus aureus*. Також є особливо переважним аспектом цього переважного варіанта здійснення лікування остеомієліту на фоні діабетичної стопи, асоційованого з вираженою ішемією. Ще одним особливо переважним варіантом здійснення є введення Сполуки А в діапазоні дози від 40 мг два рази на добу до 160 мг два рази на добу або три рази на добу у випадку внутрішньовенного введення або від 40 мг два рази на добу до 240 мг два

рази на добу або три рази на добу у випадку перорального приймання. Ще більш переважні варіанти здійснення характеризуються одночасним виконанням двох або більше цих, зокрема, переважних аспектів.

#### Приклади

##### 5 Приклад 1 - аналіз інгібування ФДЕЗ

Введення: Фосфодіестерази циклічних нуклеотидів (ФДЕ) являють собою ферменти, які регулюють клітинні рівні вторинних месенджерів, цАМФ і цГМФ, за допомогою контролювання швидкості їх деградації. ФДЕЗА і ФДЕЗВ є членами родини ФДЕЗ. Інгібування ФДЕЗ запобігає розпаду цАМФ і, таким чином, підвищує його внутрішньоклітинну концентрацію. 10 Внутрішньоклітинна концентрація цАМФ відіграє важливу роль вторинного месенджера, таку як регуляція скорочення серцевого м'язу і скорочення гладкої м'язової тканини судин (1. Bender AT, Beavo JA: Cyclic nucleotide phosphodiesterases: molecular regulation to clinical use. Pharmacol. Rev. (2006) 58 (3): 488-520.)

Матеріали/методи: Інгібуючу активність Сполуки В оцінюють у порівнянні із ФДЕЗА і ФДЕЗВ 15 людини і порівнюють із цилостазолом (інгібітором ФДЕЗ) у ферментному аналізі фосфодіестерази з використанням аналізу зміни рухливості Caliper (2. Card AI, Caldwell C, Min H et al: High-throughput biochemical kinase selectivity assays: panel development and screening applications. J Biomol Screen. (2009); 14(1):31-42.). Цей метод оснований на зміні заряду і електрофорезному відділенні продукту від флуоресцентно міченого субстрату iFL-cAMP. 20 Аналізи проводять в 384-ямковому планшеті об'ємом 26 мкл. Субстрат iFL-cAMP інкубують поза планшетом у робочому буфері (100 ммоль ГЕПЕС (pH 7,5), 5 ммоль  $MgCl_2$  і 0,002 % Brij35) у присутності активних ферментів (ФДЕЗА і ФДЕЗВ) і досліджуваних сполук у різних концентраціях. Після інкубаційного періоду визначають продукти реакції і субстрат, що залишився. Визначення проводять за допомогою приладу EZ reader II. Концентрацію сполуки, 25 що індукує 50 % відповіді ( $IC_{50}$ ), визначають за кожною окремою кривою залежності ефекту від концентрації з використанням змінного кута нахилу за допомогою Prism software (Graph Pad, San Diego, CA, USA).

Результати: Інгібітор ФДЕЗ цилостазол інгібує ферментну активність обох ізоформ і виявляється в незначному ступені більш активним щодо ФДЕЗА у порівнянні із ФДЕЗВ з 30 відповідними абсолютними величинами  $IC_{50}$  0,416 мкмоль і 0,912 мкмоль. Сполука В також виявляється здатною інгібувати ферментну активність як ФДЕЗА, так і ФДЕЗВ, з відповідними абсолютними величинами  $IC_{50}$  0,6 мкмоль і 0,7 03 мкмоль, відповідно.

Висновок: Інгібуюча активність Сполуки В щодо ФДЕЗА і ФДЕЗВ порівнянна з такою у цилостазолу, лікарського засобу, використовуваного для зменшення симптому перемереної 35 кульгавості в людей із хворобами периферичних судин.

##### Приклад 2 - Тест розширення судин in vitro на моделі підшкірної вени кролика

Матеріали/методи: Судинорозширювальні властивості Сполуки В визначають за допомогою виділеної тканини підшкірної вени кролика. Кроликів умертвляють за допомогою відсікання голови з наступними цервікальною дислокацією і знекровлюванням. Аккуратно виділяють ділянку 40 підшкірної вени. Вену очищають від усієї жирової і сполучної тканини та нарізають на кільця довжиною 2,5 мм. Кільця далі поміщають горизонтально в інкубатори органів об'ємом 20 мл, заповнені розчином Кребса, температура якого підтримується на рівні  $37,7 \pm 0,5$  °C, і насичують сумішшю 95 %  $O_2$  і 5 %  $CO_2$ . Розчин Кребса виготовляють у такий спосіб (ммоль): NaCl: 118,0/KCl: 5,0/ $CaCl_2$ : 2,6/ $MgSO_4$  (7H<sub>2</sub>O): 1, 2/ $NaHCO_3$ : 24,9/ $KH_2PO_4$ : 1,2 /глюкоза: 10,0. pH становить  $7,40 \pm 0,05$ . Кільцям дозволяють балансувати протягом 60 хвилин при оптимальному тиску спокою 1 г. Скорочувальну напругу визначають із використанням датчика ізометричної сили і сигнали аналізують із використанням спеціалізованого устаткування (IOX версії 1.554, 45 ЕМКА Technologies, Paris, France). Життєздатність тканини встановлюють за допомогою трьох введень 8 0 ммоль KCl. Максимальне скорочення досягається після трьох введень KCl. 50 Цілісність ендотелію встановлюється на основі розслаблення, що продукується 1 мкмоль ацетилхоліну в кільцях, які попередньо скоротилися під дією 1 мкмоль норадреналіну. Усі експерименти проводять на артеріальних кільцях з ендотелієм. Спосіб оцінює ефект досліджуваної речовини на склади, що попередньо скоротилися. Склади попередньо скорочуються під дією агоніста (норадреналін 1 мкмоль) до досягнення стабільного тонічного скорочення. Шість кумулятивних концентрацій досліджуваної або порівняльної речовин далі 55 додають в інкубатор, і розслаблення реєструють для побудови кривої залежності ефекту від концентрації. На три склади впливають ДМСО, 0,1 % протягом 6 послідовних періодів для порівняння із Сполукою В і цилостазолом. Чотири препарати (отримані від 4 тварин) вивчають для групи застосування досліджуваної і порівняльної речовин. Три препарати вивчають для 60 групи ДМСО. Відповідь у вигляді розслаблення у відповідь на досліджувану речовину

виражають як відсоток інгібування індукованого агоністом передскорочення. Концентрацію агоніста, що індукує 50 % максимальної відповіді ( $EC_{50}$ ), визначають від кожної окремої кривої залежності ефекту від концентрації з використанням лінійної регресії. Для кожного кільця активність агоніста ( $pD_2$ ) підраховують як  $-\log(EC_{50})$

5 Результати:

- Життєздатність венозних препаратів і цілісність ендотелію встановлюють (KCI-індуковане скорочення: середнє значення  $\pm$  середньоквадратичне відхилення  $3,90 \pm 0,05$ ;  $4,29 \pm 0,2$  і  $4,32 \pm 0,29$  г, відповідно, для груп ДМСО, Сполуки В і цилостазолу, і ацетилхолін-індуковане розслаблення: середнє значення  $\pm$  середньоквадратичне відхилення  $-93 \pm 3$ ,  $-62 \pm 11$  і  $-82 \pm 6$  %, відповідно, для груп ДМСО, Сполуки В і цилостазолу).

- У кільцях підшкірної вени кролика, що попередньо скоротилися під дією 1 мкмоль норадреналіну, ДМСО (0,1 % протягом 6 послідовних періодів) викликає прогресуюче розслаблення препарату із часом (максимальне розслаблення  $-29 \pm 11$  %).

- У концентрації від 0,03 до 1 мкмоль Сполука В не виявляє розслаблюючу дію на кільця підшкірної вени, що попередньо скоротилися під дією 1 мкмоль норадреналіну, у порівнянні з контрольною групою застосування розчинника (ДМСО). Напроти, при концентрації 3 і 10 мкмоль Сполука В розслаблює залежним від концентрації чином препарати, що попередньо скоротилися під дією 1 мкмоль норадреналіну ( $-69 \pm 9$  % при 10 мкмоль у порівнянні з  $-29 \pm 11$  % у групі обробки ДМСО, величина  $pD_2 = 5,85 \pm 0,10$ ).

- У концентрації від 0,001 до 1 мкмоль цилостазол не виявляє розслаблюючу дію на кільця підшкірної вени, що попередньо скоротилися під дією 1 мкмоль норадреналіну, у порівнянні з контрольною групою розчинника (ДМСО). Напроти, при 10 і 100 мкмоль цилостазол розслаблює залежним від концентрації чином препарати, що попередньо скоротилися під дією 1 мкмоль норадреналіну ( $-70 \pm 7$  % при 100 мкмоль у порівнянні з  $-29 \pm 11$  % у групі обробки ДМСО, величина  $pD_2 = 6,08 \pm 0,14$ ).

Висновок: Концентрації 3 і 10 мкмоль Сполуки В демонструють судинорозширювальну дію на кільця підшкірної вени кролика, що попередньо скоротилися під дією 1 мкмоль норадреналіну. Для порівняння, цилостазол демонструє судинорозширювальні властивості щодо кілець, що попередньо скоротилися, підшкірної вени при концентрації 10 і 100 мкмоль.

30 Приклад 3 - Лікування індукованого *Staphylococcus aureus* гострого остеомієліту на щурячій моделі in vivo

Матеріали/методи: Аналізи мінімальної пригнічуючої концентрації (МПК) проводять за допомогою методу мікророзведень у бульйоні із застосуванням посібників Інституту клінічних і лабораторних стандартів (CLSI) у відношенні 20 штамів MRSA, виділених з осередків інфекції в кістковій тканині. Експериментальний остеомієліт індукують за допомогою посіву в кістковомозкову порожнину великогомілкової кістки 7 Іодю колонієутворюючих одиниць (КУО) позитивного на лейкоцидин Пантон-Валентина (PVL) штаму MRSA в 1 день. Тварин випадковим чином розподіляють на наступні групи лікування: Сполука А 100 мг/кг перорально два рази на добу, ванкоміцин 100 мг/кг інтраперитонеально щодня, фосфоміцин 75 мг/кг інтраперитонеально щодня і розчинник перорально два рази на добу протягом 3 тижнів, починаючи з 8 дня після інфікування ( $n=6$ /група). КУО підраховують у кісткових гомогенатах до лікування на 8 день у контрольних тварин і наприкінці періоду лікування на 28 день. Інфіковані і неінфіковані зразки кістки і плазми крові збирають для визначення Сполуки В за допомогою рідинної хроматографії з тандемною мас-спектрометрією (LC-MS/MS).

45 Результати: Виявлено, що Сполука В має виражену активність проти всіх 20 MRSA кісткових ізолятів, включаючи 5 кліндаміцин-резистентних і 2 PVL-позитивних штамів, з дуже вузьким діапазоном МПК від 0,004 до 0,015 мкг/мл. У щурів з експериментальним остеомієлітом кількісно оцінювані культури з кістки є позитивними на MRSA у всіх контрольних тварин до лікування на 8 день (медіана: 5,8 Іодю КУО/г кістки) і в усіх тварин, що одержували розчинник, на 28 день ( $5,6 \log_{10}$  КУО/г кістки). Кісткові культури є негативними в 0/6 щурів для групи ванкоміцину і 2/6 (33 %) щурів для груп Сполуки А або фосфоміцину. Терапія Сполукою А і фосфоміцином індукує середнє 2,8 ( $p < 0,005$ ) і 3,3 ( $p < 0,003$ )  $\log_{10}$  КУО/г зменшення бактеріального навантаження кістки в порівнянні з контролем з розчинником на 8 день (тест Манна-Уїтні). У щурів, що одержували ванкоміцин, не спостерігається статистично значимого зменшення бактеріального навантаження. Розвиток резистентності до Сполуки А не спостерігається із закінченням тритижневого періоду часу. Співвідношення Сполуки В у кістці:плазмі крові варіюється між 0,06 і 0,27, при цьому відмінності між інфікованою та неінфікованою великогомілковими кістками відсутні.

Висновок: Усі разом результати щодо ефективності відносно експериментального остеомієліту і проникнення лікарського засобу в кістку, припускають, що Сполука А має терапевтичний потенціал у лікуванні стафілококового остеомієліту.

Приклад 4 - Лікування індукованого *Staphylococcus aureus* гострого остеомієліту на моделі кролика *in vivo* (1)

Матеріали/методи: Аналізи МПК проводять за допомогою методу мікророзведень у бульйоні із застосуванням керівництва CLSI. Остеомієліт (ОМ) у кроликів індукують за допомогою посіву в коліно  $10^8$  КУО клінічного штаму MRSA після трепанації кістки. На третій день після посіву проводять хірургічну обробку для імітації клінічної процедури. Зразки червоного кісткового мозку (ЧМ) стегнової кістки і епіфізарної губчастої кістки видаляють, і визначають кількість бактерій.

Лікування починають на 3 день після посіву і продовжують протягом 4 днів з вибраними дозами, які наближені до еквівалентної терапевтичної експозиції в людини: Сполука А 12,5 мг/кг два рази на добу внутрішньовенно (чотиригодинна інфузія), що приблизно відповідає дозі для людини 160 мг внутрішньовенно два рази на добу, або 320 мг/добу, або розчинник два рази на добу внутрішньовенно, або ванкоміцин 100 мг/кг один раз на добу за допомогою тривалої внутрішньовенної інфузії для досягнення рівноважної концентрації в сироватці крові 20х МПК (приблизно відповідає дозі для людини 30 мг/кг один раз на добу). На 7 день після посіву визначають кількість бактерій у ЧМ і зразках кістки. Ефективність лікування оцінюють за допомогою порівняння кількості бактерій до (3 день після інфікування) і після (7 день після інфікування) антибактеріальної терапії. Зразки інфікованого і неінфікованого ЧМ, кістки і плазми крові збирають для визначення Сполуки В за допомогою рідинної хроматографії з тандемною мас-спектрометрією (LC-MS/MS).

Результати: МПК для ізоляту MRSA становить 0,004 мкг/мл для Сполуки В і 1 мкг/мл для ванкоміцину. Результати, отримані *in vivo*, показано в Таблиці 1. Сполука А демонструє виражену антистафілокову активність у ЧМ і кістці. Значимі відмінності між ванкоміцином і розчинником щодо кількості бактерій не спостерігаються. Розвиток резистентності до Сполуки В не спостерігається після 4 днів періоду лікування. Як показано в Таблиці 2, Сполука В має більш високий ступінь проникнення в кістку і більш високе співвідношення вмісту в кістці і кістковому мозку до плазми крові в інфікованих тканинах у порівнянні з неінфікованими тканинами. Середнє значення  $\pm$  середньоквадратичне відхилення становлять  $2,1 \pm 1,35$  і  $1,8 \pm 3,6$  в інфікованій кістці і кістковому мозку, відповідно.

Таблиця 1

Середня зміна кількості бактерій у кістковому мозку і кісткових тканинах через 4 дня після терапії.

	Середнє значення $\pm$ середньоквадратичне відхилення $\Delta \log_{10}$ КУО/г тканини (день 3 - день 7)	
Терапія (число тварин)	Кістковий мозок Епіфізарна кістка	
Носій/розчинник (5)	$0,43 \pm 0,58$	$0,27 \pm 0,60$
Сполука А (10)	$-3,62 \pm 0,67^*$	$-2,52 \pm 1,25^*$
Ванкоміцин (6)	$-1,05 \pm 1,30$	$-0,49 \pm 0,65$

\*  $p < 0,001$  vs розчинник і ванкоміцин (дисперсійний аналіз (ANOVA) з наступним тестом Стьюдента-Ньюмана-Кейлса).

Таблиця 2

Співвідношення вмісту лікарського засобу в кістковій тканині і кістковому мозку до вмісту в плазмі крові (n=10)

Сполука А (12,5 мг/кг)	Співвідношення для інфікованої кісткової тканини	Співвідношення для неінфікованої кісткової тканини	Співвідношення для інфікованого кісткового мозку	Співвідношення для неінфікованого кісткового мозку
Середнє значення $\pm$ середньоквадратичне відхилення	$2,1 \pm 1,35$	$0,30 \pm 0,13$	$1,80 \pm 3,6$	$0,31 \pm 0,14$
Медіана	1,84	0,35	0,49	0,33
Мін-Макс	0,44-4,80	< 0,31-0,44	< 0,31-12	< 0,31-0,52

# Висновок:

Роблячи висновок, можна сказати, що експериментальні результати із ефективності у відношенні ОМ і із проникнення лікарського засобу в кістку припускають, що Сполука А має терапевтичний потенціал у лікуванні стафілококового ОМ.

5 Приклад 5 - Лікування індукованого *Staphylococcus aureus* гострого остеомієліту на моделі кролика *in vivo* (2)

Матеріали/методи: Аналізи МПК проводять за допомогою методу мікророзведень у бульйоні із застосуванням посібників CLSI. ОМ у кроликів індукують за допомогою посіву в коліно  $10^8$  КУО клінічного штаму MRSA після трепанації кістки. На третій день після посіву проводять хірургічну обробку для імітації клінічної процедури. Зразки червоного кісткового мозку (ЧМ) стегнової кістки і епіфізарної губчатої кістки видаляють, і визначають кількість бактерій, що відповідає 3 дню після інфікування. Лікування починають через 3 дня після розвитку інфекції і продовжують протягом 4 днів з використанням Сполуки А в дозі 12,5, 6,25, 1,6, 0,4 або 0,1 мг/кг два рази на добу внутрішньовенно (чотиригодинна інфузія) або його розчинника два рази на добу внутрішньовенно. На 7 день після посіву визначають кількість бактерій у ЧМ і зразках кістки. Ефективність лікування оцінюють за допомогою порівняння кількості бактерій до (3 день після інфікування) і після (7 день після інфікування) антибактеріальної терапії.

Результати: МПК для ізоляту MRSA становить 0,004 мкг/мл для Сполуки В. Результати, отримані *in vivo*, показано в Таблиці 3. Сполука А в дозі 12,5 мг/кг демонструє значне зниження бактеріальних титрів у ЧМ і кістці. Оцінка більш низьких доз Сполуки А (6,25, 1,6, 0,4 і 0,1 мг/кг внутрішньовенно два рази на добу) демонструє залежність доза-ефект і значне зниження кількості бактерій у ЧМ і кістці аж до дози 0,4 мг/кг. Розвиток резистентності до Сполуки В не спостерігається після чотириденного періоду лікування.

Таблиця 3

Середня зміна кількості бактерій у кістковому мозку і кісткових тканинах через 4 дня після обробки.

	серед	Середнє значення $\pm$ ньоквадратичне відхилення Діоду КУО/г тканини (день 3 - день 7)
Обробка (число тварин)	Кістковий мозок	Епіфізарна кісткова тканина
Розчинник (5 %декстроза) два рази на добу внутрішньовенно (8)	0,36 $\pm$ 0,54	0,18 $\pm$ 0,51
Сполука А 12,5 мг/кг два рази на добу внутрішньовенно (11)	-3,42 $\pm$ 0,96 <sup>a</sup>	-1,76 $\pm$ 0,74 <sup>a</sup>
Сполука А 6,25 мг/кг два рази на добу внутрішньовенно (9)	-3,45 $\pm$ 1,53 <sup>a</sup>	-2,17 $\pm$ 0,72 <sup>a</sup>
Сполука А 1,6 мг/кг два рази на добу внутрішньовенно (6)	- 3,18 $\pm$ 0,74 <sup>a</sup>	-1,53 $\pm$ 1,53 <sup>a</sup>
Сполука А 0,4 мг/кг два рази на добу внутрішньовенно (7)	-2,03 $\pm$ 1,11 <sup>a</sup>	-1,23 $\pm$ 0,93 <sup>b</sup>
Сполука А 0,1 мг/кг два рази на добу внутрішньовенно (1)	-0,74	-1,02
<sup>a</sup> p<0,01, <sup>b</sup> p<0,05угрупірозчинника(ANOVAзнаступник тестом Стьюдента-Ньюмана-Кейлса).		

<sup>a</sup>p<0,001 vs Сполука А в дозі 12,5 мг/кг внутрішньовенно два рази на добу (ANOVA з наступним тестом Стьюдента-Ньюмана-Кейлса).

Висновок: Роблячи висновок, можна сказати, що експериментальна ефективність щодо остеомієліту припускає, що Сполука А має терапевтичний потенціал для лікування стафілококового ОМ.

Приклад 6 - Можливі складки Сполуки А



## (A) Склад для ін'єкції, 40 мг композиції однократної дози

Компоненти	Склад одиниці дози	Функція
Лікарська речовина: Сполука А (у формі біс-етаноламонійної солі)	4 0,0 мг	Діюча речовина
Експієнти: L-гістидин, порошок	50,0 мг	Об'ємоутворюючий засіб
Стерильна вода для ін'єкцій	Залишкова кількість	Розчинник
0,5 Н фосфорна кислота	Варіабельна кількість, необхідна для корекції рН до 7,7±0,2	Регулятор рН
Допоміжний засіб: Азот	Не застосовний	Допоміжний засіб для процесу

5 Продукт розводять 5 мл 5 % розчину декстрази для ін'єкції і далі необхідну кількість флаконів розчиняють в інфузійних пакетах 5 % розчину декстрази (або 0,9 % фізіологічного розчину) об'ємами 250 або 500 мл.

Склад для перорального застосування:

## Сполука А у капсулах 40 мг

Компонент	Функція	Кількість на капсулу
Наповнення капсули		
Сполука А у формі біс-етаноламонійної солі	Лікарська речовина	50 мг <sup>a</sup>
Оболонка капсули		
Желатин Діоксид титану	Структура Замутнюючий засіб	96 мг 2, 9 %

<sup>a</sup> Показники маси належать до цілої сполуки, тобто активній складовій лікарського засобу і протийону.

## Приклад 7 - Можливі склади Сполуки В

## Склад для перорального застосування: Сполука В у формі таблетки

Компонент	Функція	Кількість на таблетку
Сполука В у формі моногідрату тозилату (мікронізований)	Лікарська речовина	300,8 мг
Моногідрат лактози	Крихкий наповнювач	99,9 мг
Мікрокристалічна целюлоза	В'язкий наповнювач	7 0,1 мг
Кроскармелоза натрію	Розпушувач	8 7,8 мг
Гідроксипропілцелюлоза	Зв'язувальний засіб	17,6 мг
Полоксамер 407	Поверхнево-активна речовина	5, 9 мг
Стеарат магнію	Змащувальний засіб	2,9 мг

## ФОРМУЛА ВІНАХОДУ

- 15 1. Сполука для застосування в способі лікування бактеріальних інфекцій, асоційованих з діабетичною стопою, або інших бактеріальних інфекцій стопи, асоційованих з периферичною ішемією, де сполука являє собою {6-[(1E)-3-{метил[(3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил]аміно}-3-оксопроп-1-ен-1-іл]-2-оксо-3,4-дигідро-1,8-нафтиридин-1(2H)-іл}метилдигідрофосфат або її фармацевтично прийнятну сіль, або метаболіт, або фармацевтично прийнятну сіль її метаболіту, де метаболіт являє собою (E)-N-метил- N[(3-метилбензофуран-2-іл)метил]-3-(7-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-1,8-нафтиридин-3-іл)акриламід.
- 20 2. Сполука для застосування за п. 1, де бактеріальну інфекцію викликають види стафілокока, включаючи, але не обмежуючись цим, *Staphylococcus aureus*.

3. Сполука для застосування за п. 1 або 2, де бактеріальну інфекцію викликає метицилін-резистентний *Staphylococcus aureus*.
4. Сполука для застосування за пп. 1, 2 або 3, де бактеріальна інфекція являє собою інфекцію м'якої тканини і/або кісткової тканини.
- 5 5. Сполука для застосування за пп. 1, 2, 3 або 4, де бактеріальна інфекція являє собою остеомієліт.
6. Сполука для застосування за пп. 1, 2, 3, 4 або 5, де сполука являє собою біс-етаноламонійну сіль {6-[(1E)-3-{метил[(3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил]аміно}-3-оксопроп-1-ен-1-іл]-2-оксо-3,4-дигідро-1,8-нафтиридин-1(2H)-іл}метилдигідрофосфату.
- 10 7. Сполука для застосування за пп. 1, 2, 3, 4, 5 або 6, де сполуку вводять у дозі від 5 до 600 мг/добу, переважно від 40 до 720 мг/добу, більш переважно від 80 до 480 мг/добу, найбільше переважно від 16 до 480 мг/добу.
8. Сполука для застосування за п. 7, де сполуку вводять внутрішньовенно два рази на добу, і кожне введення здійснюють у дозі від 40 до 160 мг.
- 15 9. Сполука для застосування за п. 7, де сполуку вводять перорально два рази на добу, і кожне введення здійснюють у дозі від 40 до 240 мг.
10. Сполука для застосування за п. 7, де сполуку вводять внутрішньовенно три рази на добу, і кожне введення здійснюють у дозі від 40 до 240 мг.
11. Сполука для застосування за п. 7, де сполуку вводять перорально три рази на добу, і кожне введення здійснюють у дозі від 40 до 240 мг.
- 20 12. Сполука для застосування за пп. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 або 11, де спосіб включає хірургічну процедуру для видалення інфікованої і/або некротичної тканини перед, одночасно з і/або після введення зазначеної сполуки.
13. Сполука для застосування за пп. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 або 12, де спосіб включає введення одного або більше додаткових антибіотиків або антибактеріальних засобів.
- 25 14. Фармацевтична композиція для застосування в способі лікування бактеріальних інфекцій, асоційованих з діабетичною стопою, або інших бактеріальних інфекцій стопи, асоційованих з периферичною ішемією, де композиція містить сполуку, описану в п. 1 або 6 раніше, і де спосіб відповідає одному або більше пп. 1-5 і 7-13.
- 30