

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **042812**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.03.28

(21) Номер заявки
201992018

(22) Дата подачи заявки
2018.03.05

(51) Int. Cl. *A61K 31/69* (2006.01)
A61K 31/546 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

**(54) ТВЕРДЫЕ ФОРМЫ И КОМБИНИРОВАННЫЕ КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩИЕ
ИНГИБИТОР БЕТА-ЛАКТАМАЗЫ, И ИХ ПРИМЕНЕНИЯ**

(31) 62/467,750; 62/467,752; 62/564,989;
62/564,990

(32) 2017.03.06; 2017.03.06; 2017.09.28;
2017.09.28

(33) US

(43) 2020.03.05

(86) PCT/US2018/020968

(87) WO 2018/165048 2018.09.13

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ВЕНАТОРКС ФАРМАСЬЮТИКАЛС,
ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:
**Бёрнс Кристофер Дж., Пивнар
Дэниел К., Ксерри Луиджи, Хенкель
Тимоти, МакГарри Дэниел, Роузен
Лоуренс, Бреннер Геральд (US),
Арлин Жан-Баптист, Фернандез
Касарес Ана (NL)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) US-A1-20140171390
US-A1-20150094472
CN-A-1965838
WO-A1-2015157618
WO-A1-2013014497

(57) В документе описаны кристаллические формы (R)-3-(2-(транс-4-(2-аминоэтиламино)циклогексил)ацетамидо)-2-гидрокси-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновой кислоты. В соответствии с изобретением кристаллические формы составляют для лечения нуждающегося в этом субъекта с бактериальной инфекцией.

B1

042812

042812

B1

Ссылка

Согласно настоящей патентной заявке испрашивается приоритет по предварительной заявке на патент США № 62/467750, поданной 06 марта 2017 г.; предварительной заявке на патент США № 62/467752, поданной 6 марта 2017 г., предварительной заявке на патент США № 62/564989, поданной 28 сентября 2017 г., и предварительной заявке на патент США № 62/564990, поданной 28 сентября 2017 г.; каждая из которых включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Заявление о финансировании исследования из федерального бюджета

Изобретение было выполнено при поддержке правительства Соединенных Штатов Америки согласно контракту за номером R43AI096679 с Национальными институтами здравоохранения (НИН), согласно контракту за номером R44AI096613с Национальными институтами здравоохранения (НИН) и согласно контракту за номером HNSN272201300019С с Национальными институтами здравоохранения (НИН). Правительство обладает определенными правами на настоящее изобретение.

Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащим борсодержащие соединения, полиморфным формам, препаратам и их применению в качестве ингибиторов ферментов бета-лактамаз и в качестве антибактериальных средств в комбинации с бета-лактамым антибиотиком.

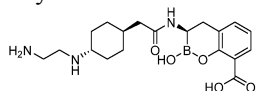
Предшествующий уровень техники изобретения

Антибиотики являются наиболее эффективными лекарственными средствами для лечения бактериальных инфекционных заболеваний. Их широко применяют в клинической практике благодаря их хорошему антибактериальному эффекту при ограниченных побочных эффектах. Среди них класс бета-лактамов антибиотиков (например, пенициллины, цефалоспорины, монобактамы и карбапенемы) является предпочтительным, благодаря их бактерицидному эффекту и тому, что их мишень отсутствует в эукариотических клетках, следствием чего является низкая токсичность. Для противодействия эффективности различных бета-лактамов, бактерии эволюционировали, вырабатывая варианты деактивирующих бета-лактамов ферментов, называемых бета-лактамазами, а также в отношении способности делиться этим инструментом как вертикально, так и горизонтально между видами и внутри вида. Эти бета-лактамазы относятся к классам "серинных" или "металло" бета-лактамаз, соответственно, на основании присутствия ключевого серина или цинка в активном центре фермента. Быстрая индукция, отбор и распространение этого механизма бактериальной устойчивости может сильно ограничивать весь класс вариантов лечения с применением бета-лактамов в больничных условиях и в привычной социальной среде. Существует потребность в эффективных и безопасных терапевтических средствах, которые могут осуществлять лечение таких устойчивых инфекций.

Сущность изобретения

В данном документе раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая:

(i) (R)-3-(2-(транс-4-(2-аминоэтиламино)циклогексил)ацетамидо)-2-гидрокси-3,4-дигидро-2Н-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновую кислоту



ее фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват и (ii) цефепим.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтической композиции фармацевтическую композицию составляют в виде однородной жидкости, подходящей для инъекции.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтической композиции фармацевтическая композиция дополнительно содержит фармацевтически приемлемое вспомогательное средство.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтической композиции фармацевтически приемлемое вспомогательное средство представляет собой аминокислоту или производное моносахарида.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтической композиции фармацевтически приемлемое вспомогательное средство представляет собой L-аргинин.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтической композиций фармацевтически приемлемое вспомогательное средство представляет собой меглумин.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтической композиции фармацевтическая композиция дополнительно содержит водный носитель.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтической композиции водный носитель представляет собой воду для инъекций, 0,9% инъекционный раствор хлорида натрия, 5% инъекционный раствор декстрозы, 10% инъекционный раствор декстрозы, инъекционный раствор лактата натрия, инъекционный раствор с 5% декстрозой и 0,9% хлоридом натрия, инъекционный раствор Рингера с лактатом и 5% декстрозой, инъекционный раствор хлорида натрия/ацетата натрия/глюконата натрия/хлорида калия/хлорида магния, инъекционный раствор хлорида натрия/ацетата калия/ацетата магния в 5% декстрозе или любые их комбинации.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтической композиции фармацевтическая композиция имеет рН от около 4 до около 9.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтической композиции фармацевтическая композиция имеет рН от около 4 до около 6.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтической композиции фармацевтическую композицию составляют в виде порошка для восстановления.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтической композиции фармацевтическое средство дополнительно содержит фармацевтически приемлемое вспомогательное средство.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтической композиции фармацевтически приемлемое вспомогательное средство представляет собой аминокислоту или производное моносахарида.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтической композиции фармацевтическое приемлемое вспомогательное средство представляет собой L-аргинин.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтической композиции фармацевтически приемлемое вспомогательное средство представляет собой меглумин.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтической композиции фармацевтическая композиция является подходящей для инъекции после восстановления водным носителем.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтической композиции водный носитель представляет собой воду для инъекций, 0,9% инъекционный раствор хлорида натрия, 5% инъекционный раствор декстрозы, 10% инъекционный раствор декстрозы, инъекционный раствор лактата натрия, инъекционный раствор с 5% декстрозой и 0,9% хлоридом натрия, инъекционный раствор Рингера с лактатом и 5% декстрозой, инъекционный раствор хлорида натрия/ацетата натрия/глюконата натрия/хлорида калия/хлорида магния, инъекционный раствор хлорида натрия/ацетата калия/ацетата магния в 5% декстрозе или любые их комбинации.

Фармацевтическая композиция по любому из пунктов 0-0, при этом фармацевтическая композиция является стабильной при около $25 \pm 2^\circ\text{C}/\text{RH}$ $60\% \pm \text{RH}$ 5% в течение по меньшей мере 12 месяцев.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтической композиции (R)-3-(2-(транс-4-(2-аминоэтиламино)циклогексил)ацетамидо)-2-гидрокси-3,4-дигидро-2Н-бензо[е][1,2]оксаборинин-8-карбоновая кислота, ее фармацевтически приемлемая соль, сольват или фармацевтически приемлемая соль и сольват являются кристаллическими.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтической композиции кристаллическая (R)-3-(2-(транс-4-(2-аминоэтиламино)циклогексил)ацетамидо)-2-гидрокси-3,4-дигидро-2Н-бензо[е][1,2]оксаборинин-8-карбоновая кислота присутствует в форме ее дигидрохлорида или сольвата.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтической композиции кристаллический дигидрохлорид (R)-3-(2-(транс-4-(2-аминоэтиламино)циклогексил)ацетамидо)-2-гидрокси-3,4-дигидро-2Н-бензо[е][1,2]оксаборинин-8-карбоновой кислоты присутствует в форме сольвата моногидрата.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтической композиции кристаллическая форма характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой (XRPD), по существу, такой же, как представленная на фиг. 2.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтической композиции кристаллическая форма характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой (XRPD), по существу, такой же, как представленная на фиг. 3.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтической композиции кристаллическая форма характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой (XRPD), содержащей характеристические пики со значением 2θ около $7,0 \pm 0,1^\circ$, со значением 2θ около $14,1 \pm 0,1^\circ$, со значением 2θ около $20,2 \pm 0,1^\circ$, со значением 2θ около $24,6 \pm 0,1^\circ$ и со значением 2θ около $27,7 \pm 0,1^\circ$.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтической композиции кристаллической формы порошковая рентгеновская дифрактограмма (XRPD) дополнительно содержит характеристические пики со значением 2θ около $10,5 \pm 0,1^\circ$, со значением 2θ около $18,9 \pm 0,1^\circ$, со значением 2θ около $23,7 \pm 0,1^\circ$, со значением 2θ около $25,6 \pm 0,1^\circ$ и со значением 2θ около $29,6 \pm 0,1^\circ$.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтической композиции фармацевтическая композиция содержит около 500 мг (R)-3-(2-(транс-4-(2-аминоэтиламино)циклогексил)ацетамидо)-2-гидрокси-3,4-дигидро-2Н-бензо[е][1,2]оксаборинин-8-карбоновой кислоты, ее фармацевтически приемлемой соли, сольвата или фармацевтически приемлемой соли и сольвата.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтической композиции фармацевтическая композиция содержит около 750 мг (R)-3-(2-(транс-4-(2-аминоэтиламино)циклогексил)ацетамидо)-2-гидрокси-3,4-дигидро-2Н-бензо[е][1,2]оксаборинин-8-карбоновой кислоты, ее фармацевтически приемлемой соли, сольвата или фармацевтически приемлемой соли и сольвата.

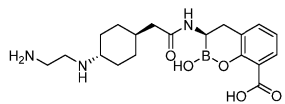
В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтической композиции фармацевтическая композиция содержит около 2 г цефепима.

В данном документе также раскрыт способ лечения бактериальной инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, описанной в данном документе.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способа лечения бактериальной инфекции фармацевтическую композицию вводят посредством внутривенной (IV) инфузии.

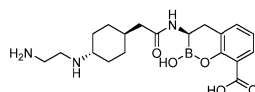
В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способа лечения бактериальной инфекции период инфузии фармацевтической композиции составляет около 2 ч.

В данном документе также раскрыта кристаллическая форма (R)-3-(2-(транс-4-(2-аминоэтиламино)циклогексил)ацетиламино)-2-гидрокси-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновой кислоты



ее фармацевтически приемлемой соли, сольвата или фармацевтически приемлемой соли и сольвата.

В данном документе также раскрыта кристаллическая форма (R)-3-(2-(транс-4-(2-аминоэтиламино)циклогексил)ацетиламино)-2-гидрокси-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновой кислоты



ее дигидрохлорида или сольвата.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления кристаллической формы дигидрохлорид (R)-3-(2-(транс-4-(2-аминоэтиламино)циклогексил)ацетиламино)-2-гидрокси-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновой кислоты присутствует в форме сольвата моногидрата.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления кристаллической формы кристаллическая форма характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой (XRPD), по существу, такой же, как представленная на фиг. 2.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления кристаллической формы кристаллическая форма характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой (XRPD), по существу, такой же, как представленная на фиг. 3.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления кристаллической формы кристаллическая форма характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой (XRPD), содержащей характеристические пики со значением 2θ около $7,0 \pm 0,1^\circ$, со значением 2θ около $14,1 \pm 0,1^\circ$, со значением 2θ около $20,2 \pm 0,1^\circ$, со значением 2θ около $24,6 \pm 0,1^\circ$ и со значением 2θ около $27,7 \pm 0,1^\circ$.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления кристаллической формы порошковая рентгеновская дифрактограмма (XRPD) дополнительно содержит характеристические пики со значением 2θ около $10,5 \pm 0,1^\circ$, со значением 2θ около $18,9 \pm 0,1^\circ$, со значением 2θ около $23,7 \pm 0,1^\circ$, со значением 2θ около $25,6 \pm 0,1^\circ$ и со значением 2θ около $29,6 \pm 0,1^\circ$.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления кристаллической формы дигидрохлорид (R)-3-(2-(транс-4-(2-аминоэтиламино)циклогексил)ацетиламино)гидрокси-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновой кислоты является безводным.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления кристаллической формы кристаллическая форма характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой (XRPD), по существу, такой же, как представленная на фиг. 8.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления кристаллической формы кристаллическая форма характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой (XRPD), содержащей характеристические пики со значением 2θ около $7,3 \pm 0,1^\circ$, со значением 2θ около $14,5 \pm 0,1^\circ$, со значением 2θ около $18,0 \pm 0,1^\circ$, со значением 2θ около $19,7 \pm 0,1^\circ$, со значением 2θ около $24,0 \pm 0,1^\circ$ и со значением 2θ около $27,3 \pm 0,1^\circ$.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления кристаллической формы порошковая рентгеновская дифрактограмма (XRPD) дополнительно содержит характеристические пики со значением 2θ около $10,8 \pm 0,1^\circ$, со значением 2θ около $16,6 \pm 0,1^\circ$, со значением 2θ около $19,6 \pm 0,1^\circ$, со значением 2θ около $23,3 \pm 0,1^\circ$, со значением 2θ около $24,3 \pm 0,1^\circ$ и со значением 2θ около $29,3 \pm 0,1^\circ$.

В данном документе также раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая:

(i) кристаллическую форму, раскрытую в данном документе, ее фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват и

(ii) цефепим.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтической композиции фармацевтическая композиция составлена в виде однородной жидкости, подходящей для инъекции.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтической композиции фармацевтическая композиция дополнительно содержит водный носитель. В соответствии с некоторыми вари-

антами осуществления фармацевтической композиции фармацевтическая композиция имеет рН от около 4 до около 6. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтической композиции фармацевтическую композицию составляют в виде порошка для восстановления.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтической композиции фармацевтическая композиция является подходящей для инъекции после восстановления водным носителем.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтической композиции фармацевтическая композиция дополнительно содержит фармацевтически приемлемое вспомогательное средство.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтической композиции фармацевтически приемлемое вспомогательное средство представляет собой аминокислоту или производное моносахарида.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтической композиции фармацевтически приемлемое вспомогательное средство представляет собой L-аргинин.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтической композиций фармацевтически приемлемое вспомогательное средство представляет собой меглумин.

Краткое описание чертежей

Новые признаки настоящего раскрытия изложены с характерными деталями в пунктах прилагаемой формулы изобретения. Лучшее понимание признаков и преимуществ настоящего раскрытия будет достигнуто с учетом следующего подробного описания, в котором изложены иллюстративные варианты осуществления, в которых используются принципы настоящего раскрытия, и прилагаемых чертежей, в которых:

На фиг. 1А показаны значения растворимости дигидрохлорида соединения 1 в смесях IPA/вода при 5, 25, 40 и 50°C в зависимости от содержания IPA/воды.

На фиг. 1В показаны значения растворимости дигидрохлорида соединения 1 в смесях IPA/вода в зависимости от температуры.

На фиг. 2 показана порошковая рентгеновская дифрактограмма, полученная для формы 1 при комнатной температуре.

На фиг. 3 показана порошковая рентгеновская дифрактограмма, смоделированная на основании данных от монокристалла для формы 1, полученных при 100К.

На фиг. 4 показана TGMS термограмма (при скорости нагревания, составляющей 10°C/мин) для формы 1.

На фиг. 5 показана DSC термограмма (при скорости нагревания, составляющей 10°C/мин) для формы 1.

На фиг. 6 показана изотерма DVS для формы 1.

На фиг. 7 показаны размещенные друг над другом XRPD дифрактограммы для дигидрохлорида соединения 1 при переменной RH (относительная влажность).

На фиг. 8 показана порошковая рентгеновская дифрактограмма, полученная для формы 2 при комнатной температуре.

На фиг. 9 показана DSC термограмма для формы 2.

На фиг. 10А показаны зарегистрированные изменения массы в зависимости от уровня относительной влажности. Твердые образцы формы 2 инкубировали при указанном значении относительной влажности при 25°C, в это время непрерывно регистрировали изменения массы.

На фиг. 10В показаны зарегистрированные изменения массы в зависимости от уровня относительной влажности. Скорости превращения рассчитывали и наносили на график относительно значения относительной влажности (с линейной части кривой с фиг. 10А). Коэффициент регрессии линии составляет 0,9995.

На фиг. 11 показано содержание воды в дигидрохлориде соединения 1 после инкубирования при различных температурах и условиях RH.

На фиг. 12 показана порошковая рентгеновская дифрактограмма, полученная для формы 3.

На фиг. 13 показана порошковая рентгеновская дифрактограмма, полученная для формы 4.

На фиг. 14 показана порошковая рентгеновская дифрактограмма, полученная для формы 5.

На фиг. 15 показана порошковая рентгеновская дифрактограмма, полученная для формы 6.

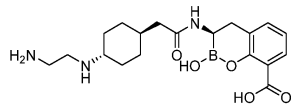
Подробное раскрытие изобретения

В данном документе раскрыты кристаллические формы (R)-3-(2-(транс-4-(2-аминоэтиламино)циклогексил)ацетамидо)-2-гидрокси-3,4-дигидро-2Н-бензо[е][1,2]оксаборинин-8-карбоновой кислоты, ее фармацевтически приемлемой соли, сольвата или фармацевтически приемлемой соли и сольвата.

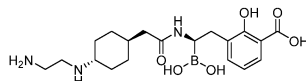
В данном документе также раскрыты фармацевтические композиции, содержащие кристаллические формы (R)-3-(2-(транс-4-(2-аминоэтиламино)циклогексил)ацетамидо)-2-гидрокси-3,4-дигидро-2Н-бензо[е][1,2]оксаборинин-8-карбоновой кислоты, ее фармацевтически приемлемой соли, сольвата или фармацевтически приемлемой соли и сольвата.

В данном документе также раскрыты фармацевтические композиции, содержащие твердые формы (R)-3-(2-(транс-4-(2-аминоэтиламино)циклогексил)ацетиамидо)-2-гидрокси-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновой кислоты, ее фармацевтически приемлемой соли, сольвата или фармацевтически приемлемой соли и сольвата.

В контексте данного документа (R)-3-(2-(транс-4-(2-аминоэтиламино)циклогексил)ацетиамидо)-2-гидрокси-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновая кислота является такой, как показано на структуре ниже



В соответствии с некоторыми вариантами осуществления (R)-3-(2-(транс-4-(2-аминоэтиламино)циклогексил)ацетиамидо)-2-гидрокси-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновая кислота также называется соединением 1. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение 1 существует в равновесии между "закрытой" циклической формой (которая показана выше) и "открытой" ациклической формой



В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение 1 связывается во внутримолекулярные димеры, тримеры и любые их комбинации. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение 1 присутствует в форме фармацевтически приемлемой соли. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтически приемлемая соль представляет собой гидрохлорид. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтически приемлемая соль представляет собой дигидрохлорид. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения 1 присутствует в форме фармацевтически приемлемого сольвата. Сольваты содержат либо стехиометрические, либо нестехиометрические количества растворителя, и в соответствии с некоторыми вариантами осуществления они образуются в ходе процесса кристаллизации с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода или органические растворители. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления растворитель не является ковалентно связанным с соединением 1. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления растворитель является ковалентно связанным с соединением 1. Гидраты образуются, когда растворитель представляет собой воду, или алкоголяты образуются, когда растворитель представляет собой спирт. В целом, сольватированные формы считаются эквивалентными несольватированным формам применительно к соединениям и способам, представленным в данном документе. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтически приемлемый сольват представляет собой сольват моногидрата.

Кристаллические формы.

В данном документе раскрыты кристаллические формы (R)-3-(2-(транс-4-(2-аминоэтиламино)циклогексил)ацетиамидо)-2-гидрокси-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновой кислоты, ее фармацевтически приемлемой соли, сольвата или фармацевтически приемлемой соли и сольвата. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления кристаллическая форма представляет собой форму 1. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления кристаллическая форма представляет собой форму 2. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления кристаллическая форма представляет собой форму 3. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления кристаллическая форма представляет собой форму 4. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления кристаллическая форма представляет собой форму 5. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления кристаллическая форма представляет собой форму 6.

Форма 1.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления дигидрохлоридную соль соединения 1 превращают в чистую и стабильную кристаллическую форму (форма 1) в контролируемых условиях. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления форма 1 представляет собой моногидратную форму дигидрохлоридной соли соединения 1. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма (XRPD) формы 1 является, по существу, такой же, как представленная на фиг. 2, причем соответствующие сведенные в таблицу данные пиков представлены в табл. 1. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма (XRPD) формы 1 является, по существу, такой же, как представленная на фиг. 3. Порошковая рентгеновская дифрактограмма (XRPD), представленная на фиг. 2, является, по существу, такой же, как порошковая рентгеновская дифрактограмма (XRPD), представленная на фиг. 3.

Таблица 1

2 θ [°]	Значение d [Å]	Интенсивность [%]	2 θ [°]	Значение d [Å]	Интенсивность [%]
7,0	12,54	19	28,6	3,12	25
8,6	10,29	25	28,8	3,09	13
10,5	8,39	88	29,6	3,02	21
11,2	7,93	12	30,1	2,97	14
12,7	6,96	42	30,3	2,94	17
13,1	6,73	12	31,2	2,87	12
13,6	6,50	17	31,4	2,85	14
14,1	6,28	16	31,5	2,84	13
14,9	5,93	30	31,9	2,80	18
16,1	5,51	68	32,7	2,73	16
16,9	5,24	18	32,8	2,73	15
17,2	5,15	11	33,0	2,71	27
17,6	5,02	14	33,4	2,68	15
18,9	4,69	52	33,6	2,66	12
19,3	4,60	100	33,8	2,65	18
20,2	4,39	42	34,2	2,62	13
20,6	4,31	46	34,4	2,60	12
21,2	4,19	15	34,7	2,58	14
21,7	4,09	17	35,0	2,56	13
22,1	4,03	23	35,7	2,51	16
22,6	3,93	20	36,1	2,48	9
22,9	3,88	45	36,4	2,47	10
23,7	3,75	88	36,6	2,45	18
24,6	3,61	27	36,8	2,44	8
25,0	3,56	34	37,2	2,41	8
25,6	3,48	42	37,5	2,40	23
25,9	3,44	34	37,7	2,39	7
26,1	3,41	34	38,0	2,37	7
26,5	3,37	20	38,2	2,36	7
26,7	3,33	25	38,6	2,33	16
26,9	3,32	19	39,1	2,30	7
27,7	3,22	16	39,6	2,28	19
28,1	3,17	26	39,9	2,26	12

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления форма 1 демонстрирует порошковую рентгеновскую дифрактограмму, которая включает в себя по меньшей мере три характеристических пика, выбранных из пиков со значением 2θ около $7,0\pm 0,1^\circ$, со значением 2θ около $10,5\pm 0,1^\circ$, со значением 2θ около $14,1\pm 0,1^\circ$, со значением 2θ около $18,9\pm 0,1^\circ$, со значением 2θ около $20,2\pm 0,1^\circ$, со значением 2θ около $23,7\pm 0,1^\circ$, со значением 2θ около $24,6\pm 0,1^\circ$, со значением 2θ около $25,6\pm 0,1^\circ$, со значением 2θ около $27,7\pm 0,1^\circ$ и со значением 2θ около $29,6\pm 0,1^\circ$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления форма 1 демонстрирует порошковую рентгеновскую дифрактограмму (XRPD), которая содержит характеристические пики со значением 2θ около $7,0\pm 0,1^\circ$, со значением 2θ около $14,1\pm 0,1^\circ$, со значением 2θ около $20,2\pm 0,1^\circ$, со значением 2θ около $24,6\pm 0,1^\circ$ и со значением 2θ около $27,7\pm 0,1^\circ$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления форма 1 демонстрирует порошковую рентгеновскую дифрактограмму (XRPD), которая дополнительно содержит характеристические пики со значением 2θ около $10,5\pm 0,1^\circ$, со значением 2θ около $18,9\pm 0,1^\circ$, со значением 2θ около $23,7\pm 0,1^\circ$, со значением 2θ около $25,6\pm 0,1^\circ$ и со значением 2θ около $29,6\pm 0,1^\circ$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления форма 1 демонстрирует порошковую рентгеновскую дифрактограмму (XRPD), которая содержит характеристические пики со значением 2θ около $10,5\pm 0,1^\circ$, со значением 2θ около $12,7\pm 0,1^\circ$, со значением 2θ около $16,1\pm 0,1^\circ$, со значением 2θ около $18,9\pm 0,1^\circ$, со значением 2θ около $19,3\pm 0,1^\circ$, со значением 2θ около $20,2\pm 0,1^\circ$, со значением 2θ около $20,6\pm 0,1^\circ$, со значением 2θ около $22,9\pm 0,1^\circ$, со значением 2θ около $23,7\pm 0,1^\circ$ и со значением 2θ около $25,6\pm 0,1^\circ$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления форма 1 демонстрирует порошковую рентгеновскую дифрактограмму (XRPD), которая содержит характеристические пики со значением 2θ около $10,5\pm 0,1^\circ$, со значением 2θ около $12,7\pm 0,1^\circ$, со значением 2θ около $14,9\pm 0,1^\circ$, со значением 2θ около $16,1\pm 0,1^\circ$, со значением 2θ около $18,9\pm 0,1^\circ$, со значением 2θ около $19,3\pm 0,1^\circ$, со значением 2θ около $20,2\pm 0,1^\circ$, со значением 2θ около $20,6\pm 0,1^\circ$, со значением 2θ около $22,9\pm 0,1^\circ$, со значением 2θ около $23,7\pm 0,1^\circ$, со значением 2θ около $25,0\pm 0,1^\circ$, со значением 2θ около $25,6\pm 0,1^\circ$, со значением 2θ около $25,9\pm 0,1^\circ$ и со значением 2θ около $26,1\pm 0,1^\circ$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления форма 1 демонстрирует порошковую рентгеновскую дифрактограмму (XRPD), которая содержит характеристические пики со значением 2θ около $8,6\pm 0,1^\circ$, со значением 2θ около $10,5\pm 0,1^\circ$, со значением 2θ около $12,7\pm 0,1^\circ$, со значением 2θ около $14,9\pm 0,1^\circ$, со значением 2θ около $16,1\pm 0,1^\circ$, со значением 2θ около $18,9\pm 0,1^\circ$, со значением 2θ около $19,3\pm 0,1^\circ$, со значением 2θ около

20,2±0,1°, со значением 2θ около 20,6±0,1°, со значением 2θ около 22,1±0,1°, со значением 2θ около 22,6±0,1°, со значением 2θ около 22,9±0,1°, со значением 2θ около 23,7±0,1°, со значением 2θ около 24,6±0,1°, со значением 2θ около 25,0±0,1°, со значением 2θ около 25,6±0,1°, со значением 2θ около 25,9±0,1°, со значением 2θ около 26,1±0,1°, со значением 2θ около 26,5±0,1°, со значением 2θ около 26,7±0,1°, со значением 2θ около 28,1±0,1°, со значением 2θ около 28,6±0,1°, со значением 2θ около 29,6±0,1°, со значением 2θ около 33,0±0,1° и со значением 2θ около 37,5±0,1°.

Форма 2.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления дигидрохлоридную соль соединения 1 можно превратить в чистую и стабильную кристаллическую форму (форма 2) в контролируемых условиях. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления форма 2 представляет собой безводную форму дигидрохлоридной соли соединения 1. Порошковая рентгеновская дифрактограмма (XRPD) формы 2 является, по существу, такой же, как представленная на фиг. 8, причем соответствующие сведенные в таблицу данные пиков представлены в табл. 2.

Таблица 2

2θ [°]	Значение d [Å]	Интенсивность [%]	2θ [°]	Значение d [Å]	Интенсивность [%]
7,3	12,17	84	28,2	3,16	17
8,7	10,11	23	28,6	3,12	22
10,8	8,21	81	28,9	3,09	28
11,2	7,86	33	29,3	3,04	31
12,9	6,87	47	30,2	2,96	17
13,5	6,56	20	30,4	2,94	24
13,8	6,42	20	30,6	2,92	16
14,5	6,09	32	31,2	2,86	32
15,2	5,84	23	31,7	2,82	17
15,9	5,56	45	31,8	2,81	18
16,3	5,42	63	32,2	2,78	31
16,6	5,34	100	32,3	2,77	32
17,2	5,15	22	32,6	2,75	20
17,5	5,06	18	33,3	2,69	28
18,0	4,91	26	33,5	2,67	20
19,2	4,62	56	34,1	2,63	25
19,6	4,54	64	34,5	2,60	19
19,7	4,50	79	34,8	2,57	22
20,5	4,32	44	35,1	2,55	13
21,1	4,20	95	35,3	2,54	14
21,4	4,15	26	35,6	2,52	14
21,6	4,11	18	35,8	2,51	16
22,1	4,01	18	36,5	2,46	21
22,8	3,89	30	36,9	2,43	16
23,1	3,84	29	37,3	2,41	14
23,3	3,82	22	37,9	2,37	14
24,0	3,71	75	38,2	2,35	14
24,3	3,66	62	38,5	2,34	11
25,1	3,54	22	38,8	2,32	11
25,3	3,51	19	39,2	2,30	12
25,9	3,43	31	39,3	2,29	15
26,3	3,38	32	39,7	2,27	17
26,6	3,35	30	40,2	2,24	10
26,8	3,32	26	40,6	2,22	11
27,0	3,30	24	40,8	2,21	10
27,3	3,26	36	41,3	2,18	11
27,8	3,21	22			

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления форма 2 демонстрирует порошковую рентгеновскую дифрактограмму, которая включает в себя по меньшей мере три характеристических пика, выбранных из пиков со значением 2θ около 7,3±0,1°, со значением 2θ около 10,8±0,1°, со значением 2θ около 14,5±0,1°, со значением 2θ около 16,6±0,1°, со значением 2θ около 18,0±0,1°, со значением 2θ около 19,6±0,1°, со значением 2θ около 19,7±0,1°, со значением 2θ около 23,3±0,1°, со значением 2θ около 24,0±0,1°, со значением 2θ около 24,3±0,1°, со значением 2θ около 27,3±0,1° и со значением 2θ около 29,3±0,1°. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления форма 2 демонстрирует порошковую

рентгеновскую дифрактограмму (XRPD), которая содержит характеристические пики со значением 2θ около $7,3\pm 0,1^\circ$, со значением 2θ около $14,5\pm 0,1^\circ$, со значением 2θ около $18,0\pm 0,1^\circ$, со значением 2θ около $19,7\pm 0,1^\circ$, со значением 2θ около $24,0\pm 0,1^\circ$ и со значением 2θ около $27,3\pm 0,1^\circ$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления форма 2 демонстрирует порошковую рентгеновскую дифрактограмму (XRPD), которая дополнительно содержит характеристические пики со значением 2θ около $10,8\pm 0,1^\circ$, со значением 2θ около $16,6\pm 0,1^\circ$, со значением 2θ около $19,6\pm 0,1^\circ$, со значением 2θ около $23,3\pm 0,1^\circ$, со значением 2θ около $24,3\pm 0,1^\circ$ и со значением 2θ около $29,3\pm 0,1^\circ$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления форма 2 демонстрирует порошковую рентгеновскую дифрактограмму (XRPD), которая содержит характеристические пики со значением 2θ около $7,3\pm 0,1^\circ$, со значением 2θ около $10,8\pm 0,1^\circ$, со значением 2θ около $12,9\pm 0,1^\circ$, со значением 2θ около $15,9\pm 0,1^\circ$, со значением 2θ около $16,3\pm 0,1^\circ$, со значением 2θ около $16,6\pm 0,1^\circ$, со значением 2θ около $19,2\pm 0,1^\circ$, со значением 2θ около $19,7\pm 0,1^\circ$, со значением 2θ около $20,5\pm 0,1^\circ$, со значением 2θ около $21,1\pm 0,1^\circ$, со значением 2θ около $24,0\pm 0,1^\circ$ и со значением 2θ около $24,3\pm 0,1^\circ$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления форма 2 демонстрирует порошковую рентгеновскую дифрактограмму (XRPD), которая содержит характеристические пики со значением 2θ около $7,3\pm 0,1^\circ$, со значением 2θ около $10,8\pm 0,1^\circ$, со значением 2θ около $11,2\pm 0,1^\circ$, со значением 2θ около $12,9\pm 0,1^\circ$, со значением 2θ около $14,5\pm 0,1^\circ$, со значением 2θ около $15,9\pm 0,1^\circ$, со значением 2θ около $16,3\pm 0,1^\circ$, со значением 2θ около $16,6\pm 0,1^\circ$, со значением 2θ около $19,2\pm 0,1^\circ$, со значением 2θ около $19,7\pm 0,1^\circ$, со значением 2θ около $20,5\pm 0,1^\circ$, со значением 2θ около $21,1\pm 0,1^\circ$, со значением 2θ около $22,8\pm 0,1^\circ$, со значением 2θ около $24,0\pm 0,1^\circ$, со значением 2θ около $24,3\pm 0,1^\circ$, со значением 2θ около $25,9\pm 0,1^\circ$, со значением 2θ около $26,3\pm 0,1^\circ$, со значением 2θ около $26,6\pm 0,1^\circ$, со значением 2θ около $29,3\pm 0,1^\circ$ и со значением 2θ около $32,3\pm 0,1^\circ$.

Форма 3.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления дигидрохлоридную соль соединения 1 можно превратить в новую форму (форма 3) в контролируемых условиях. Порошковая рентгеновская дифрактограмма (XRPD) формы 3 является, по существу, такой же, как представленная на фиг. 12, причем соответствующие сведенные в таблицу данные пиков представлены в табл. 3.

Таблица 3

2θ [°]	Значение d [Å]	Интенсивность [%]
8,68	10,18	100
15,92	5,56	82,5
18,91	4,69	81,8
21,58	4,11	65,7
22,86	3,89	83,7

Форма 4.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления дигидрохлоридную соль соединения 1 можно превратить в новую форму (форма 4) в контролируемых условиях. Порошковая рентгеновская дифрактограмма (XRPD) формы 4 является, по существу, такой же, как представленная на фиг. 13, причем соответствующие сведенные в таблицу данные пиков представлены в табл. 4.

Таблица 4

2θ [°]	Значение d [Å]	Интенсивность [%]
8,34	10,58	72,7
8,75	10,11	71,0
8,82	10,01	72,0
9,22	9,58	80,9
18,94	4,68	62,2
20,38	4,35	72,0
22,90	3,88	100

Форма 5.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления дигидрохлоридную соль соединения 1 можно превратить в новую форму (форма 5) в контролируемых условиях. Порошковая рентгеновская дифрактограмма (XRPD) формы 5 является, по существу, такой же, как представленная на фиг. 14, причем соответствующие сведенные в таблицу данные пиков представлены в табл. 5.

Таблица 5

2 θ [°]	Значение d [Å]	Интенсивность [%]
7,90	11,18	47,3
10,65	8,29	62,9
15,86	5,57	91,2
18,82	4,71	100

Форма 6.

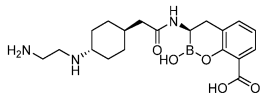
В соответствии с некоторыми вариантами осуществления дигидрохлоридную соль соединения 1 можно превратить в кристаллическую форму (форма 6) в контролируемых условиях. Порошковая рентгеновская дифрактограмма (XRPD) формы 6 является, по существу, такой же, как представленная на фиг. 15, причем соответствующие сведенные в таблицу данные пиков представлены в табл. 6.

Таблица 6

2 θ [°]	Значение d [Å]	Интенсивность [%]
8,74	10,11	100
8,81	10,02	72,2
13,38	6,61	48,8
16,30	5,43	49,1
20,06	4,42	77,6
22,86	3,89	87,7
28,30	3,15	44,7

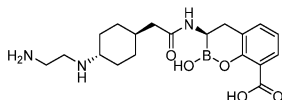
Варианты осуществления

Вариант осуществления P1. Кристаллическая форма (R)-3-(2-(транс-4-(2-аминоэтиламино)циклогексил)ацетиламино)-2-гидрокси-3,4-дигидро-2Н-бензо[е][1,2]оксаборинин-8-карбоновой кислоты



ее фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата.

Вариант осуществления P2. Кристаллическая форма (R)-3-(2-(транс-4-(2-аминоэтиламино)циклогексил)ацетиламино)-2-гидрокси-3,4-дигидро-2Н-бензо[е][1,2]оксаборинин-8-карбоновой кислоты



ее дигидрохлорида и/или сольвата.

Вариант осуществления P3. Кристаллическая форма согласно варианту осуществления P2, при этом дигидрохлорид (R)-3-(2-(транс-4-(2-аминоэтиламино)циклогексил)ацетиламино)-2-гидрокси-3,4-дигидро-2Н-бензо[е][1,2]оксаборинин-8-карбоновой кислоты присутствует в форме сольвата моногидрата.

Вариант осуществления P4. Кристаллическая форма согласно варианту осуществления P3, при этом кристаллическая форма характеризуется по меньшей мере одним из следующих свойств:

(а) порошковая рентгеновская дифрактограмма (XRPD), по существу, такая же, как представлено на фиг. 2; или

(б) порошковая рентгеновская дифрактограмма (XRPD), по существу, такая же, как представлено на фиг. 3; или

(с) порошковая рентгеновская дифрактограмма (XRPD), содержащая характеристические пики со значением 2θ около $7,0 \pm 0,1^\circ$, со значением 2θ около $14,1 \pm 0,1^\circ$, со значением 2θ около $20,2 \pm 0,1^\circ$, со значением 2θ около $24,6 \pm 0,1^\circ$ и со значением 2θ около $27,7 \pm 0,1^\circ$.

Вариант осуществления P5. Кристаллическая форма согласно варианту осуществления P4, при этом порошковая рентгеновская дифрактограмма (XRPD) дополнительно содержит характеристические пики со значением 2θ около $10,5 \pm 0,1^\circ$, со значением 2θ около $18,9 \pm 0,1^\circ$, со значением 2θ около $23,7 \pm 0,1^\circ$, со значением 2θ около $25,6 \pm 0,1^\circ$ и со значением 2θ около $29,6 \pm 0,1^\circ$.

Вариант осуществления P6. Кристаллическая форма согласно любому из вариантов осуществления P3-P5, при этом кристаллическая форма представляет собой форму 1.

Вариант осуществления P7. Кристаллическая форма согласно варианту осуществления P2, при этом дигидрохлорид (R)-3-(2-(транс-4-(2-аминоэтиламино)циклогексил)ацетиламино)-2-гидрокси-3,4-дигидро-2Н-бензо[е][1,2]оксаборинин-8-карбоновой кислоты является безводным.

Вариант осуществления P8. Кристаллическая форма согласно варианту осуществления P7, при этом кристаллическая форма характеризуется по меньшей мере одним из следующих свойств:

(а) порошковая рентгеновская дифрактограмма (XRPD), по существу, такая же, как представлено на фиг. 8 или

(b) порошковая рентгеновская дифрактограмма (XRPD), содержащая характеристические пики со значением 2θ около $7,3\pm 0,1^\circ$, со значением 2θ около $14,5\pm 0,1^\circ$, со значением 2θ около $18,0\pm 0,1^\circ$, со значением 2θ около $19,7\pm 0,1^\circ$, со значением 2θ около $24,0\pm 0,1^\circ$ и со значением 2θ около $27,3\pm 0,1^\circ$.

Вариант осуществления P9. Кристаллическая форма согласно варианту осуществления P8, при этом порошковая рентгеновская дифрактограмма (XRPD) дополнительно содержит характеристические пики со значением 2θ около $10,8\pm 0,1^\circ$, со значением 2θ около $16,6\pm 0,1^\circ$, со значением 2θ около $19,6\pm 0,1^\circ$, со значением 2θ около $23,3\pm 0,1^\circ$, со значением 2θ около $24,3\pm 0,1^\circ$ и со значением 2θ около $29,3\pm 0,1^\circ$.

Вариант осуществления P10. Кристаллическая форма согласно любому из вариантов осуществления P7-P9, при этом кристаллическая форма представляет собой форму 2.

Фармацевтические композиции

В данном документе раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая: (i) (R)-3-(2-(транс-4-(2-аминоэтиламино)циклогексил)ацетамидо)-2-гидрокси-3,4-дигидро-2Н-бензо[е][1,2]оксаборинин-8-карбоновую кислоту, ее фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват и (ii) цефепим.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления (R)-3-(2-(транс-4-(2-аминоэтиламино)циклогексил)ацетамидо)-2-гидрокси-3,4-дигидро-2Н-бензо[е][1,2]оксаборинин-8-карбоновая кислота, ее фармацевтически приемлемая соль, сольват или фармацевтически приемлемая соль и сольват являются аморфными. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления (R)-3-(2-(транс-4-(2-аминоэтиламино)циклогексил)ацетамидо)-2-гидрокси-3,4-дигидро-2Н-бензо[е][1,2]оксаборинин-8-карбоновая кислота, ее фармацевтически приемлемая соль, сольват или фармацевтически приемлемая соль и сольват являются кристаллическими. В данном документе также раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая: (i) кристаллическую (R)-3-(2-(транс-4-(2-аминоэтиламино)циклогексил)ацетамидо)-2-гидрокси-3,4-дигидро-2Н-бензо[е][1,2]оксаборинин-8-карбоновую кислоту, ее фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват и (ii) цефепим.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтической композиции (R)-3-(2-(транс-4-(2-аминоэтиламино)циклогексил)ацетамидо)-2-гидрокси-3,4-дигидро-2Н-бензо[е][1,2]оксаборинин-8-карбоновая кислота, ее фармацевтически приемлемая соль, сольват или фармацевтически приемлемая соль и сольват присутствует в форме кристаллической формы, раскрытой в данном документе. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления кристаллическая форма (R)-3-(2-(транс-4-(2-аминоэтиламино)циклогексил)ацетамидо)-2-гидрокси-3,4-дигидро-2Н-бензо[е][1,2]оксаборинин-8-карбоновой кислоты, ее фармацевтически приемлемой соли, сольвата или фармацевтически приемлемой соли и сольвата представляет собой форму 1. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления кристаллическая форма (R)-3-(2-(транс-4-(2-аминоэтиламино)циклогексил)ацетамидо)-2-гидрокси-3,4-дигидро-2Н-бензо[е][1,2]оксаборинин-8-карбоновой кислоты, ее фармацевтически приемлемой соли, сольвата или фармацевтически приемлемой соли и сольвата представляет собой форму 2. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтические композиции, описанные в данном документе, обеспечены в стандартной лекарственной форме. В контексте данного документа "стандартная лекарственная форма" представляет собой композицию, содержащую количество соединения 1, которое является подходящим для введения субъекту-животному, предпочтительно млекопитающему, в однократной дозе в соответствии с надлежащей медицинской практикой. Препарат в единичной или стандартной лекарственной форме, тем не менее, не предполагает, что лекарственную форму вводят один раз в сутки или один раз за период осуществления терапии. Предполагается, что такие лекарственные формы вводят один, два, три или большее число раз в сутки, и их можно вводить в виде инфузии в течение периода времени (например, от около 30 мин до около 2-6 ч) или можно вводить в виде непрерывной инфузии, и их можно давать более чем один раз в течение периода осуществления терапии, хотя однократное введение специально не исключается. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение 1 и цефепим составлены в отдельных контейнерах. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение 1 и цефепим составлены в одном контейнере.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления введение соединения 1, его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или фармацевтически приемлемой соли и сольвата осуществляют посредством любого из принятых способов введения для средств, которые служат подобным функциям, в том числе, без ограничения, перорально, подкожно, внутривенно, интраназально, местно, трансдермально, внутривенно, внутримышечно, внутривенно, вагинально, ректально или внутрь глаза. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления введение представляет собой пероральное введение. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления введение представляет собой внутривенное введение. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления введение представляет собой внутримышечное введение.

Применяют стандартные методики получения фармацевтических составов, такие как раскрытые в Remington's The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Lippincott Williams & Wilkins (2005), включен-

ной посредством ссылки для таких раскрытий.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтическая композиция содержит фармацевтически приемлемое вспомогательное средство. Термин "фармацевтически приемлемое вспомогательное средство" в контексте данного документа означает одно или несколько совместимых твердых или инкапсулирующих веществ, которые являются подходящими для введения млекопитающему. Термин "совместимый" в контексте данного документа означает, что компоненты композиции способны смешиваться с данным соединением и друг с другом таким образом, чтобы не было взаимодействия, которое будет существенно снижать фармацевтическую эффективность композиции в ситуациях обычного применения. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтически приемлемое вспомогательное средство имеет достаточно высокую чистоту и достаточно низкую токсичность, чтобы это делало его подходящим для введения, предпочтительно, животному, предпочтительно млекопитающему, получающему лечение.

Некоторые примеры веществ, которые могут служить в качестве фармацевтически приемлемых вспомогательных средств, включают в себя

аминокислоты, такие как аланин, аргинин, аспарагин, аспарагиновая кислота, цистеин, глутамин, глутаминовая кислота, глицин, гистидин, изолейцин, лейцин, лизин, метионин, фенилаланин, пролин, серин, треонин, триптофан, тирозин и валин. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления аминокислота представляет собой аргинин. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления аминокислота представляет собой L-аргинин;

моносахариды, такие как глюкоза (декстроза), арабиноза, маннит, фруктоза (левулоза) и галактоза;

производные моносахаридов, такие как моносахарид, в котором одна или несколько -ОН групп были заменены. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления производного моносахарида одна или несколько -ОН групп на моносахариде были заменены на одну или несколько -NH₂ или -NH-CH₃ групп. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления производное моносахарида представляет собой меглумин. Другие примеры производного моносахарида включают в себя аминоспирты;

целлюлоза и ее производные, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, этилцеллюлоза и метилцеллюлоза;

твердые смазывающие средства, такие как тальк, стеариновая кислота и стеарат магния;

полиолы, такие как пропиленгликоль, глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль;

эмульгаторы, такие как полисорбаты;

смачивающие средства, такие как лаурилсульфат натрия;

разбавители, такие как карбонат кальция, карбонат натрия, маннит и лактоза;

связующие, такие как крахмалы (кукурузный крахмал и картофельный крахмал), желатин и сахароза;

разрыхлители, такие как крахмал, альгиновая кислота и кроскармеллоза;

средства, способствующие скольжению, такие как диоксид кремния;

окрашивающие вещества, такие как красители для химической и пищевой промышленности (FD&C);

подсластители и ароматизаторы, такие как аспартам, сахарин, ментол, мята перечная и фруктовые ароматизаторы;

консерванты, такие как хлорид бензалкония, РНМВ, хлорбутанол, тимеросал, ацетат фенилртути, нитрат фенилртути, парабены и бензоат натрия;

регуляторы тоничности, такие как хлорид натрия, хлорид калия, маннит и глицерин;

антиоксиданты, такие как бисульфит натрия, соединение ацетона и бисульфита натрия, формальдегид натрия, сульфоксилат, тиомочевина и EDTA;

регулятор pH, такой как NaOH, карбонат натрия, ацетат натрия, HCl и лимонная кислота;

криопротекторы, такие как фосфаты натрия или калия, лимонная кислота, винная кислота, желатин и углеводы, такие как декстроза, маннит и декстран.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтической композиции фармацевтическую композицию составляют в виде однородной жидкости, подходящей для инъекции. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтическую композицию составляют для внутривенного/внутримышечного введения. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтической композиции композиция дополнительно содержит фармацевтически приемлемое вспомогательное средство. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтической композиции фармацевтически приемлемое вспомогательное средство представляет собой аминокислоту, моносахарид или производное моносахарида. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтической композиции фармацевтически приемлемое вспомогательное средство представляет собой аминокислоту или производное моносахарида. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтической композиции фармацевтически приемлемое вспомогательное средство представляет собой аминокислоту. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтической композиции фармацевтически приемлемое вспомогательное средство представляет собой аргинин. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтической композиции фармацевтиче-

ски приемлемое вспомогательное средство представляет собой L-аргинин. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтической композиции фармацевтически приемлемое вспомогательное средство представляет собой моносахарид или производное моносахарида. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтической композиции фармацевтически приемлемое вспомогательное средство представляет собой производное моносахарида. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтической композиций фармацевтически приемлемое вспомогательное средство представляет собой меглумин.

Жидкая композиция.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтическую композицию для внутривенного/внутримышечного введения составляют в виде однородной жидкости, подходящей для инъекции. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит водный носитель. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления водный носитель представляет собой воду для инъекций, 0,9% инъекционный раствор хлорида натрия, 5% инъекционный раствор декстрозы, 10% инъекционный раствор декстрозы, инъекционный раствор лактата натрия, инъекционный раствор с 5% декстрозой и 0,9% хлоридом натрия, инъекционный раствор Рингера с лактатом и 5% декстрозой, инъекционный раствор хлорида натрия/ацетата натрия/глюконата натрия/хлорида калия/хлорида магния, инъекционный раствор хлорида натрия/ацетата калия/ацетата магния в 5% декстрозе или любые их комбинации. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления водный носитель представляет собой воду для инъекций. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления водный носитель представляет собой 0,9% инъекционный раствор хлорида натрия.

pH жидкой композиции.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления pH однородной жидкости составляет от около 4 до около 9. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления pH однородной жидкости составляет около 4, около 4,4, около 5, около 5,5, около 6, около 6,5, около 7, около 7,5, около 8, около 8,5 или около 9. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления pH однородной жидкости составляет от около 4 до около 6.

Порошок для восстановления.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтическую композицию для внутривенного/внутримышечного введения составляют в виде порошка для восстановления. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтическая композиция является подходящей для инъекции после восстановления водным носителем.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления водный носитель представляет собой воду для инъекций, 0,9% инъекционный раствор хлорида натрия, 5% инъекционный раствор декстрозы, 10% инъекционный раствор декстрозы, инъекционный раствор лактата натрия, инъекционный раствор с 5% декстрозой и 0,9% хлоридом натрия, инъекционный раствор Рингера с лактатом и 5% декстрозой, инъекционный раствор хлорида натрия/ацетата натрия/глюконата натрия/хлорида калия/хлорида магния, инъекционный раствор хлорида натрия/ацетата калия/ацетата магния в 5% декстрозе или любые их комбинации.

Стабильность порошка для восстановления.

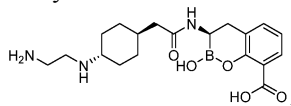
Фармацевтические композиции, описанные в данном документе, являются стабильными при различных условиях хранения, в том числе в охлажденном состоянии, в условиях окружающей среды и в условиях ускоренной деградации. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления охлажденное состояние представляет собой температуру около 2°C, около 2,1°C, около 2,2°C, около 2,3°C, около 2,4°C, около 2,5°C, около 2,6°C, около 2,7°C, около 2,8°C, около 2,9°C, около 3°C, около 3,1°C, около 3,2°C, около 3,3°C, около 3,4°C, около 3,5°C, около 3,6°C, около 3,7°C, около 3,8°C, около 3,9°C, около 4°C, около 4,1°C, около 4,2°C, около 4,3°C, около 4,4°C, около 4,5°C, около 4,6°C, около 4,7°C, около 4,8°C, около 4,9°C, около 5°C, около 5,1°C, около 5,2°C, около 5,3°C, около 5,4°C, около 5,5°C, около 5,6°C, около 5,7°C, около 5,8°C, около 5,9°C, около 6°C, около 6,1°C, около 6,2°C, около 6,3°C, около 6,4°C, около 6,5°C, около 6,6°C, около 6,7°C, около 6,8°C, около 6,9°C, около 7°C, около 7,1°C, около 7,2°C, около 7,3°C, около 7,4°C, около 7,5°C, около 7,6°C, около 7,7°C, около 7,8°C, около 7,9°C или около 8°C. Условия ускоренной деградации включают в себя температуру и/или относительную влажность (RH), которые около соответствуют или превышают уровни в окружающей среде (например, 25°C±2°C/RH 60%±RH 5%). В некоторых случаях условия ускоренной деградации представляют собой температуру около 30°C, около 35°C, около 40°C, около 45°C, около 50°C, около 55°C или около 60°C. В других случаях условия ускоренной деградации представляют собой относительную влажность выше 55%, около 65%, около 70%, около 75% или около 80%. В дополнительных случаях условия ускоренной деградации представляют собой температуру около 40°C или 60°C при влажности окружающей среды. В других дополнительных случаях условия ускоренной деградации представляют собой около 40±2°C/RH 75%±RH 5%. В других дополнительных случаях условия ускоренной деградации представляют собой около 30±2°C/RH 65%±RH 5%. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтическая композиция является стабильной при около 5±3°C в течение по меньшей мере 12 месяцев. В соот-

ветствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтическая композиция является стабильной при около $25\pm 2^\circ\text{C}/\text{RH } 60\%\pm\text{RH } 5\%$ в течение по меньшей мере 12 месяцев. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтическая композиция является стабильной при около $30\pm 2^\circ\text{C}/\text{RH } 65\%\pm\text{RH } 5\%$ в течение по меньшей мере 6 месяцев. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтическая композиция является стабильной при около $40\pm 2^\circ\text{C}/\text{RH } 75\%\pm\text{RH } 5\%$ в течение по меньшей мере 6 месяцев.

Варианты осуществления

Вариант осуществления P'1. Фармацевтическая композиция, содержащая:

(i) (R)-3-(2-(транс-4-(2-аминоэтиламино)циклогексил)ацетиламино)-2-гидрокси-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновую кислоту



ее фармацевтически приемлемую соль и/или сольват и

(ii) цефепим.

Вариант осуществления P'2. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления P'1, при этом фармацевтическая композиция составлена в виде однородной жидкости, подходящей для инъекции.

Вариант осуществления P'3. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления P'1 или P'2, дополнительно содержащая фармацевтически приемлемое вспомогательное средство.

Вариант осуществления P'4. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления P'3, в которой фармацевтически приемлемое вспомогательное средство выбрано из аминокислот.

Вариант осуществления P'5. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления P'4, в которой аминокислота представляет собой L-аргинин.

Вариант осуществления P'6. Фармацевтическая композиция согласно любому из вариантов осуществления P'1-P'5, дополнительно содержащая водный носитель.

Вариант осуществления P'7. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления P'6, в которой водный носитель является выбранным из воды для инъекций, 0,9% инъекционного раствора хлорида натрия, 5% инъекционного раствора декстрозы, 10% инъекционного раствора декстрозы, инъекционного раствора лактата натрия, инъекционного раствора с 5% декстрозой и 0,9% хлоридом натрия, инъекционного раствора Рингера с лактатом и 5% декстрозой, инъекционного раствора хлорида натрия/ацетата натрия/глюконата натрия/хлорида калия/хлорида магния, инъекционного раствора хлорида натрия/ацетата калия/ацетата магния в 5% декстрозе и любых их комбинаций.

Вариант осуществления P'8. Фармацевтическая композиция согласно любому из вариантов осуществления P'2-P'7, имеющая рН от около 4 до около 9.

Вариант осуществления P'9. Фармацевтическая композиция согласно любому из вариантов осуществления P'2-P'8, имеющая рН от около 4 до около 6.

Вариант осуществления P'10. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления P'1, при этом фармацевтическая композиция составлена в виде порошка для восстановления.

Вариант осуществления P'11. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления P'10, дополнительно содержащая фармацевтически приемлемое вспомогательное средство.

Вариант осуществления P'12. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления P'11, в которой фармацевтически приемлемое вспомогательное средство выбрано из аминокислот.

Вариант осуществления P'13. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления P'12, в которой аминокислота представляет собой L-аргинин.

Вариант осуществления P'14. Фармацевтическая композиция согласно любому из вариантов осуществления P'10-P'13, при этом фармацевтическая композиция является подходящей для инъекции после восстановления водным носителем.

Вариант осуществления P'15. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления P'14, в которой водный носитель является выбранным из воды для инъекций, 0,9% инъекционного раствора хлорида натрия, 5% инъекционного раствора декстрозы, 10% инъекционного раствора декстрозы, инъекционного раствора лактата натрия, инъекционного раствора с 5% декстрозой и 0,9% хлоридом натрия, инъекционного раствора Рингера с лактатом и 5% декстрозой, инъекционного раствора хлорида натрия/ацетата натрия/глюконата натрия/хлорида калия/хлорида магния, инъекционного раствора хлорида натрия/ацетата калия/ацетата магния в 5% декстрозе и любых их комбинаций.

Вариант осуществления P'16. Фармацевтическая композиция согласно любому из вариантов осуществления P'10-P'15, при этом фармацевтическая композиция является стабильной при около $5\pm 3^\circ\text{C}$ в течение по меньшей мере 12 месяцев.

Вариант осуществления P'17. Фармацевтическая композиция согласно любому из вариантов осуществления P'10-P'15, при этом фармацевтическая композиция является стабильной при около $25\pm 2^\circ\text{C}/\text{RH } 60\%\pm\text{RH } 5\%$ в течение по меньшей мере 12 месяцев.

Вариант осуществления P'18. Фармацевтическая композиция согласно любому из вариантов осуществления P'10-P'15, при этом фармацевтическая композиция является стабильной при около $30 \pm 2^\circ\text{C}/\text{RH}$ $65\% \pm \text{RH}$ 5% в течение по меньшей мере 6 месяцев.

Вариант осуществления P'19. Фармацевтическая композиция согласно любому из вариантов осуществления P'10-P'15, при этом фармацевтическая композиция является стабильной при около $40 \pm 2^\circ\text{C}/\text{RH}$ $75\% \pm \text{RH}$ 5% в течение по меньшей мере 6 месяцев.

Вариант осуществления P'20. Способ введения субъекту, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции, содержащей:

(i) (R)-3-(2-(транс-4-(2-аминоэтиламино)циклогексил)ацетамидо)-2-гидрокси-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновую кислоту, ее фармацевтически приемлемую соль и/или сольват и

(ii) цефепим.

Вариант осуществления P'21. Способ согласно варианту осуществления P'20, при этом (R)-3-(2-(транс-4-(2-аминоэтиламино)циклогексил)ацетамидо)-2-гидрокси-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновая кислота, ее фармацевтически приемлемая соль и/или сольват и цефепим составлены в отдельных контейнерах.

Вариант осуществления P'22. Способ согласно варианту осуществления P'20 или P'21, при этом (R)-3-(2-(транс-4-(2-аминоэтиламино)циклогексил)ацетамидо)-2-гидрокси-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновую кислоту, ее фармацевтически приемлемую соль и/или сольват составляют в первом контейнере.

Вариант осуществления P'23. Способ согласно любому из вариантов осуществления P'20-P'22, при этом (R)-3-(2-(транс-4-(2-аминоэтиламино)циклогексил)ацетамидо)-2-гидрокси-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновая кислота, ее фармацевтически приемлемая соль и/или сольват присутствуют в форме первого порошка для восстановления.

Вариант осуществления P'24. Способ согласно любому из вариантов осуществления P'20-P'23, при этом цефепим составляют во втором контейнере.

Вариант осуществления P'25. Способ согласно любому из вариантов осуществления P'20-P'24, при этом цефепим присутствует в форме второго порошка для восстановления.

Вариант осуществления P'26. Способ согласно варианту осуществления P'23 или P'25, при том способ предусматривает:

(a) смешивание первого порошка для восстановления и второго порошка для восстановления с получением третьего порошка для восстановления;

(b) восстановление третьего порошка для восстановления со стадии (a) водным носителем с получением однородной жидкости и

(c) введение однородной жидкости со стадии (b) субъекту, нуждающемуся в этом.

Вариант осуществления P'27. Способ согласно варианту осуществления P'23 или P'25, при этом способ предусматривает:

(a) восстановление первого порошка для восстановления первым водным носителем с получением первой однородной жидкости; и

(b) восстановление второго порошка для восстановления вторым водным носителем с получением второй однородной жидкости; и

(c) смешивание первой однородной жидкости со стадии (a) и второй однородной жидкости со стадии (b) с получением третьей однородной жидкости; и

(d) введение третьей однородной жидкости со стадии (c) субъекту, нуждающемуся в этом.

Вариант осуществления P'28: способ согласно варианту осуществления P'26 или P'27, при этом каждый из водных носителей независимо является выбранным из воды для инъекций, 0,9% хлорида натрия для инъекций, 5% декстрозы для инъекций, 10% декстрозы для инъекций, лактата натрия для инъекций, 5% декстрозы и 0,9% хлорида натрия для инъекций, раствора Рингера с лактатом и 5% декстрозой для инъекций, хлорида натрия/ацетата натрия/глюконата натрия/хлорида калия/хлорида магния для инъекций, хлорида натрия/ацетата калия/ацетата магния в 5% декстрозе для инъекций и любых их комбинаций.

Вариант осуществления P'29. Способ согласно варианту осуществления P'20, при этом (R)-3-(2-(транс-4-(2-аминоэтиламино)циклогексил)ацетамидо)-2-гидрокси-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновую кислоту, ее фармацевтически приемлемую соль и/или сольват и цефепим составляют в одном контейнере.

Вариант осуществления P'30. Способ согласно варианту осуществления P'29, при этом (R)-3-(2-(транс-4-(2-аминоэтиламино)циклогексил)ацетамидо)-2-гидрокси-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновая кислота, ее фармацевтически приемлемая соль и/или сольват и цефепим присутствуют в форме порошка для восстановления.

Вариант осуществления P'31. Способ согласно варианту осуществления P'30, при этом способ предусматривает:

(a) восстановление порошка для восстановления водным носителем с получением однородной жидкости и

(b) введение однородной жидкости со стадии (a) субъекту, нуждающемуся в этом.

Вариант осуществления P'32. Способ согласно варианту осуществления P'31, при этом водный носитель является выбранным из воды для инъекций, 0,9% инъекционного раствора хлорида натрия, 5% инъекционного раствора декстрозы, 10% инъекционного раствора декстрозы, инъекционного раствора лактата натрия, инъекционного раствора с 5% декстрозой и 0,9% хлоридом натрия, инъекционного раствора Рингера с лактатом и 5% декстрозой, инъекционного раствора хлорида натрия/ацетата натрия/глюконата натрия/хлорида калия/хлорида магния, инъекционного раствора хлорида натрия/ацетата калия/ацетата магния в 5% декстрозе и любых их комбинаций.

Вариант осуществления P'33. Способ согласно любому из варианта осуществления P'20-P'32, при этом фармацевтическая композиция дополнительно содержит фармацевтически приемлемое вспомогательное средство.

Вариант осуществления P'34. Способ согласно варианту осуществления P'33, при этом фармацевтически приемлемое вспомогательное средство выбрано из аминокислот.

Вариант осуществления P'35. Способ согласно варианту осуществления P'34, при этом фармацевтически приемлемое вспомогательное средство представляет собой L-аргинин.

Вариант осуществления P'36. Способ лечения бактериальной инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, предусматривающий введение субъекту фармацевтической композиции согласно любому из вариантов осуществления P'1-P'19.

Вариант осуществления P'37. Способ лечения бактериальной инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, предусматривающий введение субъекту фармацевтической композиции в соответствии со способом согласно любому из вариантов осуществления P'20-P'35.

Вариант осуществления P'38. Способ согласно любому из вариантов осуществления P'20-P'37, при этом фармацевтическая композиция содержит около 500 мг (R)-3-(2-(транс-4-(2-аминоэтиламино)циклогексил)ацетамидо)-2-гидрокси-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновой кислоты.

Вариант осуществления P'39. Способ согласно любому из вариантов осуществления P'20-P'37, при этом фармацевтическая композиция содержит около 750 мг (R)-3-(2-(транс-4-(2-аминоэтиламино)циклогексил)ацетамидо)-2-гидрокси-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновой кислоты.

Вариант осуществления P'40. Способ согласно любому из вариантов осуществления P'20-P'39, при этом фармацевтическая композиция содержит около 2 г цефепима.

Вариант осуществления P'41. Способ согласно любому из вариантов осуществления P'20-P'10, при этом фармацевтическую композицию вводят посредством внутривенной (IV) инфузии.

Вариант осуществления P'42. Способ согласно варианту осуществления P'41, при этом период инфузии фармацевтической композиции составляет около 2 ч.

Способ введения при внутривенном/внутримышечном введении

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтическую композицию вводят посредством внутривенной/внутримышечной инъекции. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтическую композицию вводят посредством инфузии пациенту в течение периода времени. В соответствии с различными вариантами осуществления время инфузии (период инфузии) находится в диапазоне от 5 мин до непрерывной инфузии, от 10 мин до 8 ч, от 30 мин до 4 ч и от 1 до 3 ч. В соответствии с одним вариантом осуществления фармацевтическую композицию вводят посредством инфузии в течение периода 30 мин. В соответствии с одним вариантом осуществления фармацевтическую композицию вводят посредством инфузии в течение периода 1 ч. В соответствии с одним вариантом осуществления фармацевтическую композицию вводят посредством инфузии в течение периода 1,5 ч. В соответствии с одним вариантом осуществления фармацевтическую композицию вводят посредством инфузии в течение периода 2 ч. В соответствии с одним вариантом осуществления фармацевтическую композицию вводят посредством инфузии в течение периода 3 ч. В соответствии с одним вариантом осуществления фармацевтическую композицию вводят посредством инфузии в течение периода 4 ч. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления инфузию повторяют с желаемым интервалом между дозами, который включает в себя, например, 6 ч, 8 ч, 12 ч или 24 ч.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтическую композицию вводят в течение периода, составляющего одни сутки. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтическую композицию вводят в течение периода, составляющего двое суток. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтическую композицию вводят в течение периода, составляющего трое суток. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтическую композицию вводят в течение периода, составляющего четверо суток. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтическую композицию вводят в течение периода, составляющего пять суток. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтическую композицию вводят в течение периода, составляющего шесть суток. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтическую композицию вводят в течение периода, составляющего семь суток. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтическую композицию вводят в течение периода,

соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтическая композиция содержит 1000 мг соединения 1.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтическая композиция содержит от 100 до 2000 мг соединения 1 и от 0,5 до 5 г цефепима. В соответствии с определенными вариантами осуществления фармацевтическая композиция содержит от 125 до 1000 мг соединения 1 и от 0,5 до 2,5 г цефепима. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтическая композиция содержит 125, 150, 187,5, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950 или 1000 мг соединения 1 и 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950 или 1000 мг соединения 1. В соответствии с определенными вариантами осуществления фармацевтическая композиция содержит 250 мг соединения 1 и 2 г цефепима. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтическая композиция содержит 500 мг соединения 1 и 2 г цефепима. В соответствии с определенными вариантами осуществления фармацевтическая композиция содержит 750 мг соединения 1 и 2 г цефепима. В соответствии с определенными вариантами осуществления фармацевтическая композиция содержит 125 мг соединения 1 и 1 г цефепима. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтическая композиция содержит 250 мг соединения 1 и 1 г цефепима. В соответствии с определенными вариантами осуществления фармацевтическая композиция содержит 375 мг соединения 1 и 1 г цефепима. В соответствии с определенными вариантами осуществления фармацевтическая композиция содержит 62,5 мг соединения 1 и 2 г цефепима. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтическая композиция содержит 125 мг соединения 1 и 2 г цефепима. В соответствии с определенными вариантами осуществления фармацевтическая композиция содержит 187,5 мг соединения 1 и 2 г цефепима.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления суточная доза соединения 1 составляет около от 200 мг до 5 г. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления суточная доза соединения 1 составляет около 200, 250 мг, 500 мг, 750 мг, 1000 мг, 1250 мг, 1500 мг, 1750 мг, 2000 мг, 2250 мг, 2500 мг, 2750 мг, 3000 мг, 3,5 г, 4 г, 4,5 г или 5 г. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления суточная доза соединения 1 составляет 250 мг. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления суточная доза соединения 1 составляет 500 мг. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления суточная доза соединения 1 составляет 750 мг. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления суточная доза соединения 1 составляет 1000 мг. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления суточная доза соединения 1 составляет 1250 мг. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления суточная доза соединения 1 составляет 1500 мг. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления суточная доза соединения 1 составляет 1750 мг. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления суточная доза соединения 1 составляет 2000 мг. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления суточная доза соединения 1 составляет 2250 мг. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления суточная доза соединения 1 составляет 2500 мг. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления суточная доза соединения 1 составляет 2750 мг. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления суточная доза соединения 1 составляет 3000 мг. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления суточная доза соединения 1 составляет 3,5 г. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления суточная доза соединения 1 составляет 4 г. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления суточная доза соединения 1 составляет 4,5 г. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления суточная доза соединения 1 составляет 5 г.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтическую композицию хранят в стерильном контейнере. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение 1, его фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват вводят совместно с антибиотиком. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антибиотик представляет собой бета-лактамный антибиотик. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления бета-лактамный антибиотик представляет собой цефепим.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение 1, его фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват, а также цефепим обеспечивают в отдельных контейнерах. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение 1, его фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват, а также цефепим обеспечивают в одном контейнере. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления контейнер представляет собой мешок с раствором для внутривенного введения. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления контейнер представляет собой стеклянную бутылку. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления контейнер представляет собой бутылку из желтого стекла.

В данном документе раскрыт способ введения субъекту, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции, содержащей:

(i) (R)-3-(2-(транс-4-(2-аминоэтиламино)циклогексил)ацетамидо)-2-гидрокси-3,4-дигидро-2Н-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновую кислоту, ее фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват и

(ii) цефепим.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способа введения фармацевтической

композиции (R)-3-(2-(транс-4-(2-аминоэтиламино)циклогексил)ацетамидо)-2-гидрокси-3,4-дигидро-2Н-бензо[е][1,2]оксаборинин-8-карбоновую кислоту, ее фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват, а также цефепим составляют в отдельных контейнерах. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способа введения фармацевтической композиции (R)-3-(2-(транс-4-(2-аминоэтиламино)циклогексил)ацетамидо)-2-гидрокси-3,4-дигидро-2Н-бензо[е][1,2]оксаборинин-8-карбоновая кислота, ее фармацевтически приемлемая соль, сольват или фармацевтически приемлемая соль и сольват присутствуют в форме кристаллической формы, которая раскрыта в данном документе. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способа введения фармацевтической композиции кристаллическая форма представляет собой форму 1. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способа введения фармацевтической композиции (R)-3-(2-(транс-4-(2-аминоэтиламино)циклогексил)ацетамидо)-2-гидрокси-3,4-дигидро-2Н-бензо[е][1,2]оксаборинин-8-карбоновую кислоту, ее фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват составляют в первом контейнере. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способа введения фармацевтической композиции (R)-3-(2-(транс-4-(2-аминоэтиламино)циклогексил)ацетамидо)-2-гидрокси-3,4-дигидро-2Н-бензо[е][1,2]оксаборинин-8-карбоновая кислота, ее фармацевтически приемлемая соль, сольват или фармацевтически приемлемая соль и сольват присутствуют в форме первого порошка для восстановления. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способа введения фармацевтической композиции цефепим составляют во втором контейнере. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способа введения фармацевтической композиции цефепим присутствует в форме второго порошка для восстановления.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способа введения фармацевтической композиции способ предусматривает:

- (a) смешивание первого порошка для восстановления и второго порошка для восстановления с получением третьего порошка для восстановления;
- (b) восстановление третьего порошка для восстановления со стадии (a) водным носителем с получением однородной жидкости и
- (c) введение однородной жидкости со стадии (b) субъекту, нуждающемуся в этом.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способа введения фармацевтической композиции способ предусматривает:

- (a) восстановление первого порошка для восстановления первым водным носителем с получением первой однородной жидкости; и
- (b) восстановление второго порошка для восстановления вторым водным носителем с получением второй однородной жидкости; и
- (c) смешивание первой однородной жидкости со стадии (a) и второй однородной жидкости со стадии (b) с получением третьей однородной жидкости; и
- (d) введение третьей однородной жидкости со стадии (c) субъекту, нуждающемуся в этом.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способа введения фармацевтической композиции каждый из водного носителя независимо представляет собой воду для инъекций, 0,9% инъекционный раствор хлорида натрия, 5% инъекционный раствор декстрозы, 10% инъекционный раствор декстрозы, инъекционный раствор лактата натрия, инъекционный раствор с 5% декстрозой и 0,9% хлоридом натрия, инъекционный раствор Рингера с лактатом и 5% декстрозой, инъекционный раствор хлорида натрия/ацетата натрия/глюконата натрия/хлорида калия/хлорида магния, инъекционный раствор хлорида натрия/ацетата калия/ацетата магния в 5% декстрозе или любые их комбинации. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтической композиции композиция дополнительно содержит фармацевтически приемлемое вспомогательное средство. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтической композиции фармацевтически приемлемое вспомогательное средство представляет собой аминокислоту или производное моносахарида. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтической композиции фармацевтически приемлемое вспомогательное средство представляет собой L-аргинин. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтической композиций фармацевтически приемлемое вспомогательное средство представляет собой меглумин.

В данном документе также раскрыт способ введения субъекту, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции, содержащей:

- (i) (R)-3-(2-(транс-4-(2-аминоэтиламино)циклогексил)ацетамидо)-2-гидрокси-3,4-дигидро-2Н-бензо[е][1,2]оксаборинин-8-карбоновую кислоту, ее фармацевтически приемлемую соль или сольват и
- (ii) цефепим.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способа введения фармацевтической композиции (R)-3-(2-(транс-4-(2-аминоэтиламино)циклогексил)ацетамидо)-2-гидрокси-3,4-дигидро-2Н-бензо[е][1,2]оксаборинин-8-карбоновую кислоту, ее фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват, а также цефепим составляют в одном контейнере. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способа введения фармацевтической композиции (R)-3-(2-(транс-4-(2-аминоэтиламино)циклогексил)ацетамидо)-2-гидрокси-3,4-дигидро-2Н-бензо[е][1,2]оксаборинин-8-

карбоновая кислота, ее фармацевтически приемлемая соль, сольват или фармацевтически приемлемый и сольват присутствуют в форме кристаллической формы, которая раскрыта в данном документе. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способа введения фармацевтической композиции кристаллическая форма представляет собой форму 1. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способа введения фармацевтической композиции (R)-3-(2-(транс-4-(2-аминоэтиламино)циклогексил)ацетамидо)-2-гидрокси-3,4-дигидро-2Н-бензо[е][1,2]оксаборинин-8-карбоновая кислота, ее фармацевтически приемлемая соль, сольват или фармацевтически приемлемая соль и сольват и цефепим присутствуют в форме порошка для восстановления.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способа введения фармацевтической композиции способ предусматривает:

(а) восстановление порошка для восстановления водным носителем с получением однородной жидкости и

(b) введение однородной жидкости со стадии (а) субъекту, нуждающемуся в этом.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способа введения фармацевтической композиции водный носитель представляет собой воду для инъекций, 0,9% инъекционный раствор хлорида натрия, 5% инъекционный раствор декстрозы, 10% инъекционный раствор декстрозы, инъекционный раствор лактата натрия, инъекционный раствор с 5% декстрозой и 0,9% хлоридом натрия, инъекционный раствор Рингера с лактатом и 5% декстрозой, инъекционный раствор хлорида натрия/ацетата натрия/глюконата натрия/хлорида калия/хлорида магния, инъекционный раствор хлорида натрия/ацетата калия/ацетата магния в 5% декстрозе или любые их комбинации. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтической композиции композиция дополнительно содержит фармацевтически приемлемое вспомогательное средство. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтической композиции фармацевтически приемлемое вспомогательное средство представляет собой аминокислоту или производное моносахарида. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтической композиции фармацевтически приемлемое вспомогательное средство представляет собой L-аргинин. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтической композиций фармацевтически приемлемое вспомогательное средство представляет собой меглумин.

Способы лечения

Настоящее раскрытие также относится к способам ингибирования роста бактерий, например, посредством снижения устойчивости бактерий к β -лактамному антибиотику, такие способы предусматривают обеспечение контакта бактериальной клеточной культуры или инфицированной бактериями клеточной культуры, ткани или организма с соединением 1, его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или фармацевтически приемлемой солью и сольватом. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления бактерии, которые должны ингибироваться при введении соединения 1, его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или фармацевтически приемлемой соли и сольвата, представляют собой бактерии, которые являются устойчивыми к бета-лактамам антибиотикам. Термин "устойчивый" является хорошо понятным квалифицированными специалистами в данной области техники (см., например, Payne et al., *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 38 767-772 (1994), Hanaki et al., *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 30 1120-1126 (1995)).

Эти способы являются пригодными для ингибирования бактериального роста в ряде ситуаций. В соответствии с определенными вариантами осуществления соединение 1, его фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват вводят в экспериментальную клеточную культуру *in vitro* для предупреждения роста бактерий, устойчивых к бета-лактаму. В соответствии с определенными другими вариантами осуществления соединение 1, его фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват вводят млекопитающему, в том числе человеку, для предупреждения роста бактерий, устойчивых к бета-лактаму, *in vivo*. Способ в соответствии с этим вариантом осуществления предусматривает введение терапевтически эффективного количества ингибитора бета-лактамазы в течение терапевтически эффективного периода времени млекопитающему, в том числе человеку. Предпочтительно, ингибитор бета-лактамазы вводят в форме фармацевтической композиции, как описано выше. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антибиотик вводят совместно с ингибитором бета-лактамазы. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антибиотик представляет собой бета-лактамный антибиотик. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления бета-лактамный антибиотик представляет собой цефепим.

Согласно другому аспекту в данном документе представлены способы лечения бактериальной инфекции, при этом способ предусматривает введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей соединение 1, его фармацевтически приемлемую соль, сольват или фармацевтически приемлемую соль и сольват, а также фармацевтически приемлемое вспомогательное средство, как описано выше. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления бактериальная инфекция представляет собой инфекцию верхних или нижних дыхательных путей, инфекцию мочевыводящих путей, интраабдоминальную инфекцию или кожную инфекцию. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления инфекция, лечение или предупреждение которой осуществляют, содержит бактерию, которая включает

Elizabethkingia meningoseptica, Pseudomonas aeruginosa, Pseudomonas fluorescens, Pseudomonas acidovorans, Pseudomonas alcaligenes, Pseudomonas putida, Stenotrophomonas maltophilia, Burkholderia cepacia, Aeromonas hydrophila, Escherichia coli, Citrobacter freundii, Salmonella typhimurium, Salmonella typhi, Salmonella paratyphi, Salmonella enteritidis, Shigella dysenteriae, Shigella flexneri, Shigella sonnei, Enterobacter cloacae, Enterobacter aerogenes, Klebsiella pneumoniae, Klebsiella oxytoca, Serratia marcescens, Francisella tularensis, Morganella morganii, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Providencia alcalifaciens, Providencia rettgeri, Providencia stuartii, Acinetobacter baumannii, Acinetobacter calcoaceticus, Acinetobacter haemolyticus, Yersinia enterocolitica, Yersinia pestis, Yersinia pseudotuberculosis, Yersinia intermedia, Bordetella pertussis, Bordetella parapertussis, Bordetella bronchiseptica, Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Haemophilus haemolyticus, Haemophilus parahaemolyticus, Haemophilus ducreyi, Pasteurella multocida, Pasteurella haemolytica, Branhamella catarrhalis, Helicobacter pylori, Campylobacter fetus, Campylobacter jejuni, Campylobacter coli, Borrelia burgdorferi, Vibrio cholerae, Vibrio parahaemolyticus, Legionella pneumophila, Listeria monocytogenes, Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, Kingella, Moraxella, Gardnerella vaginalis, Bacteroides fragilis, Bacteroides distasonis, Bacteroides 3452A группы гомологии, Bacteroides vulgatus, Bacteroides ovalis, Bacteroides thetaiotaomicron, Bacteroides uniformis, Bacteroides eggerthii, Bacteroides splanchnicus, Clostridium difficile, Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium avium, Mycobacterium intracellulare, Mycobacterium leprae, Corynebacterium diphtheriae, Corynebacterium ulcerans, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus agalactiae, Streptococcus pyogenes, Enterococcus faecalis, Enterococcus faecium, Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus saprophyticus, Staphylococcus intermedius, Staphylococcus hyicus subsp. hyicus, Staphylococcus haemolyticus, Staphylococcus hominis или Staphylococcus saccharolyticus.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления инфекция, лечение или предупреждение которой осуществляют, содержит бактерию, которая включает

Elizabethkingia meningoseptica, Pseudomonas aeruginosa, Pseudomonas fluorescens, Stenotrophomonas maltophilia, Escherichia coli, Citrobacter freundii, Salmonella typhimurium, Salmonella typhi, Salmonella paratyphi, Salmonella enteritidis, Shigella dysenteriae, Shigella flexneri, Shigella sonnei, Enterobacter cloacae, Enterobacter aerogenes, Klebsiella pneumoniae, Klebsiella oxytoca, Serratia marcescens, Acinetobacter calcoaceticus, Acinetobacter haemolyticus, Yersinia enterocolitica, Yersinia pestis, Yersinia pseudotuberculosis, Yersinia intermedia, Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Haemophilus haemolyticus, Haemophilus parahaemolyticus, Helicobacter pylori, Campylobacter fetus, Campylobacter jejuni, Campylobacter coli, Vibrio cholerae, Vibrio parahaemolyticus, Legionella pneumophila, Listeria monocytogenes, Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, Moraxella, Bacteroides fragilis, Bacteroides vulgatus, Bacteroides ovalis, Bacteroides thetaiotaomicron, Bacteroides uniformis, Bacteroides eggerthii или Bacteroides splanchnicus.

Согласно одному аспекту в данном документе представлен способ лечения бактериальных инфекций посредством введения соединения 1, его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или фармацевтически приемлемой соли и сольвата в комбинации с бета-лактамым антибиотиком. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления бета-лактамы антибиотик представляет собой цефепим. В соответствии с определенными вариантами осуществления бактериальная инфекция представляет собой осложненную интраабдоминальную инфекцию, осложненную инфекцию мочевыводящих путей (в том числе пиелонефрит), пневмонию, неосложненные инфекции мочевыводящих путей или неосложненную инфекцию кожи и кожных структур. В соответствии с определенными вариантами осуществления бактериальная инфекция представляет собой осложненную интраабдоминальную инфекцию или осложненную инфекцию мочевыводящих путей (в том числе пиелонефрит). В соответствии с определенными вариантами осуществления бактериальная инфекция представляет собой осложненную интраабдоминальную инфекцию. В соответствии с определенными вариантами осуществления бактериальная инфекция представляет собой осложненную инфекцию мочевыводящих путей (в том числе пиелонефрит).

Согласно другому аспекту в данном документе представлен способ лечения пациентов с фебрильной нейтропенией посредством введения соединения 1, его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или фармацевтически приемлемой соли и сольвата в комбинации с бета-лактамым антибиотиком. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления бета-лактамы антибиотик представляет собой цефепим.

Некоторые определения.

Если не указано иное, все технические и научные термины, применяемые в данном документе, имеют те же значения, которые обычно понятны квалифицированному специалисту в данной области техники. Несмотря на то что любые способы и материалы, подобные или эквивалентные описанным в данном документе, можно применять при практическом осуществлении или тестировании вариантов осуществления, описанных в данном документе, далее будут описаны определенные способы, устройства и материалы. В контексте данного документа и прилагаемой формулы изобретения формы единственного числа включают в себя соответствующие формы множественного числа, если контекст явно не предписывает иное. Таким образом, например, упоминание "вспомогательного средства" представляет собой упоминание одного или нескольких вспомогательных средств и их эквивалентов, известных специалистам в данной области техники, и так далее.

Термин "около" используют для указания на то, что значение включает в себя стандартный уровень погрешности для устройства или метода, используемого для определения значения.

Использование термина "или" в пунктах формулы изобретения обычно означает "и/или", если явно не указывается, что он относится только к альтернативам, или альтернативы являются взаимоисключающими, хотя настоящим раскрытием обосновывается определение, которое относится только к альтернативам и к "и/или". Термины "содержат", "имеют" и "включают в себя" являются открытыми глаголами-связками. Любые формы или временные формы одного или нескольких из этих глаголов, такие как "содержит", "содержащий", "имеет", "имеющий", "включает в себя" и "включающий в себя" также являются открытыми. Например, любой способ, который "предусматривает", "имеет" или "включает в себя" одну или несколько стадий, не ограничивается содержанием только этой одной или несколькими стадиями, а также распространяется на другие не включенные в список стадии.

"Необязательный" или "необязательно" могут означать, что описанная далее структура, явление или обстоятельство могут встречаться или не встречаться, и что описание включает в себя случаи, когда события происходят, и случаи, когда они не происходят.

В контексте данного документа термин "терапевтический" означает средство, используемое для лечения, борьбы, ослабления, предупреждения или улучшения нежелательного состояния или заболевания у пациента.

"Введение" при использовании совместно с терапевтическим средством означает введение терапевтического средства системно или локально, как например, непосредственно в целевую ткань или нанесение на целевую ткань, или введение терапевтического средства пациенту, при этом терапевтическое средство оказывает положительное воздействие на ткань, на которую оно нацелено. "Введение" фармацевтической композиции можно осуществлять посредством инъекции, местного введения и перорального введения или посредством других способов отдельно или в комбинации с другими известными методиками.

Термин "животное" в контексте данного документа включает в себя, без ограничения, людей и отличных от человека позвоночных, таких как дикие, домашние и сельскохозяйственные животные. Предполагается, что в контексте данного документа термины "пациент", "субъект" и "индивид" включают в себя живые организмы, у которых могут встречаться определенные состояния, которые описаны в данном документе. Примеры включают в себя людей, обезьян, коров, овец, коз, собак, кошек, мышей, крыс и их трансгенные разновидности. В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления пациент является приматом. В соответствии с определенными вариантами осуществления примат или субъект представляет собой человека. В определенных случаях человек является взрослым. В определенных случаях человек является ребенком. В дополнительных случаях человек имеет возраст 12 лет или младше. В определенных случаях человек является пожилым. В других случаях человек имеет возраст 60 лет или старше. Другие примеры субъектов включают в себя экспериментальных животных, таких как мыши, крысы, собаки, кошки, козы, овцы, свиньи и коровы.

Под "фармацевтически приемлемым" подразумевают, что носитель, разбавитель или вспомогательное средство должны быть совместимыми с другими ингредиентами композиции и не вредными для их реципиента.

Термин "фармацевтическая композиция" означает композицию, содержащую по меньшей мере один активный ингредиент, такой как соединение 1, при этом композицию подвергают изучению в отношении определенного эффективного результата у млекопитающего (например, без ограничения, человека). Квалифицированные специалисты в данной области техники поймут и оценят методики, подходящие для определения того, характеризуется ли активный ингредиент желаемым эффективным результатом, исходя из потребностей специалиста.

"Терапевтически эффективное количество" или "эффективное количество" в контексте данного документа относится к количеству активного соединения или фармацевтического средства, вызывающему в ткани, системе, у животного, индивида или человека биологический или лечебный ответ, которого добивается исследователь, ветеринар, врач или другой клинический специалист, и который включает в себя одно или несколько из следующего: (1) предупреждение заболевания; например, предупреждение заболевания, состояния или нарушения у индивида, который может быть предрасположен к заболеванию, состоянию или нарушению, но еще не испытывает или проявляет патологию или симптоматику заболевания, (2) подавление заболевания; например, подавление заболевания, состояния или нарушения у индивида, который испытывает или проявляет патологию или симптоматику заболевания, состояния или нарушения (т.е. задержку дальнейшего развития патологии и/или симптоматики), и (3) ослабление заболевания; например, ослабление заболевания, состояния или нарушения у индивида, который испытывает или проявляет патологию или симптоматику заболевания, состояния или нарушения (т.е. обращение развития патологии и/или симптоматики). Термины "лечить", "получающий лечение", "лечение" или "осуществление лечения" в контексте данного документа относятся как к терапевтическому лечению в соответствии с некоторыми вариантами осуществления, так и к профилактическим или предупредительным мерам в соответствии с другими вариантами осуществления, при этом цель заключается в предупреждении или замедлении (облегчении) нежелательного физиологического состояния, нарушения или заболе-

вания или в получении благоприятных или желаемых клинических результатов. В контексте, описанном в данном документе, благоприятные или желаемые клинические результаты включают в себя, без ограничения, облегчение симптомов; снижение степени выраженности состояния, нарушения или заболевания; стабилизацию (т.е. отсутствие ухудшения) состояния при состоянии, нарушении или заболевании; задержку появления или замедление развития состояния, нарушения или заболевания; ослабление состояния, нарушения или болезненного состояния и ремиссию (или частичную, или полную), либо выявляемую, либо невыявляемую, или усиление или улучшение состояния, нарушения или заболевания. Обработка включает в себя обеспечение клинически значимого ответа без избыточных уровней побочных эффектов. Лечение также включает в себя продление жизни по сравнению с ожидаемой продолжительностью жизни при отсутствии получения лечения. Профилактическое благоприятное воздействие лечения включает в себя предупреждение состояния, замедление развития состояния, стабилизацию состояния или снижение вероятности возникновения состояния. В контексте данного документа "лечить", "получающий лечение", "лечение" или "осуществление лечения" включает в себя профилактику в соответствии с некоторыми вариантами осуществления. Термин "по существу, такой же" в контексте данного документа относится к порошковой рентгеновской дифрактограмме или сканограмме от дифференциальной сканирующей калориметрии, которая является неидентичной изображенным в данном документе, но которая попадает в пределы погрешности эксперимента при рассмотрении квалифицированным специалистом в данной области техники.

Примеры

Способы анализа.

Порошковая рентгеновская дифракция.

Дифрактограммы XRPD получали с применением системы для XRPD с высокой пропускной способностью (HT-XRPD). Планшеты устанавливали на дифрактометр Bruker GADDS, оборудованный площадным детектором Hi-Star. Платформу для XRPD калибровали с использованием бегената серебра для больших межатомных расстояний d и корунда для малых межатомных расстояний d .

Сбор данных осуществляли при комнатной температуре с применением монохроматического излучения $\text{CuK}\alpha$ в области значений 2θ от $1,5^\circ$ до $41,5^\circ$, которая является наиболее выразительной частью XRPD дифрактограммы. Дифрактограмму для каждой лунки получали в двух диапазонах значений 2θ ($1,5^\circ \leq 2\theta < 21,5^\circ$ для первого кадра и $19,5^\circ \leq 2\theta < 41,5^\circ$ для второго) при продолжительности экспозиции 90 с для каждого кадра. К XRPD дифрактограммам не применяли вычитания фона или сглаживания кривой. Материал-носитель, применяемый в ходе XRPD анализа, был прозрачным для рентгеновского излучения и вносил лишь незначительный вклад в фон.

Порошковая рентгеновская дифракция с высокой разрешающей способностью (HR-XRPD).

Данные для порошков получали на дифрактометре D8 Advance с применением излучения $\text{CuK}\alpha 1$ ($1,54016 \text{ \AA}$) с германиевым монохроматором при комнатной температуре. Данные получали в режиме одного 2θ (сканирование детектора) при значениях 2θ от 4 до 45° с шагом угла 2θ $0,016^\circ$, 3426,5 с за шаг на твердотельном детекторе LynxEye. Образец измеряли в стеклянном капилляре длиной 8 мм с наружным диаметром 0,5 мм.

Порошковая рентгенодифракция при переменной температуре (VT-XRPD).

Для экспериментов при переменной температуре применяли камеру ANSYCO HT, установленную в системе дифрактометра D8 Advance (Bruker), сконструированного с геометрией Брэгга-Брентано и оснащенного твердотельным детектором LynxEye. Излучение, применяемое для сбора данных, представляло собой $\text{CuK}\alpha 1$ ($\lambda = 1,54056 \text{ \AA}$), монохромность которого обеспечивалась кристаллом германия. Материал помещали на фиксируемый держатель образца, который был смонтирован внутри камеры. VT-XRPD: Скорость изменения температуры составляла $10^\circ\text{C}/\text{мин}$. Дифрактограммы получали в диапазоне значений 2θ 9-24,5 с шагом 2θ $0,01569$ и временем измерения 8 с за шаг. Период сбора данных на значение температуры составлял 2×60 мин.

Анализ методом дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC).

Свойства при плавлении получали из DSC термограмм, записанных с использованием инструмента для измерения теплового потока DSC822e (Mettler-Toledo GmbH, Швейцария). DSC822e калибровали по температуре и энтальпии с использованием небольшого кусочка индия (температура плавления $156,6^\circ\text{C}$; $\Delta H_f = 28,45 \text{ Дж}\cdot\text{г}^{-1}$). Образцы запечатывали в стандартных 40 мкл алюминиевых тиглях, прокальвали и нагревали в DSC с 25 до 300°C со скоростью нагрева $10^\circ\text{C}/\text{мин}^{-1}$. Сухой газообразный N_2 с скоростью потока 50 мл мин^{-1} применяли для продувания оборудования для DSC во время измерения.

Термогравиметрический анализ, объединенный с масс-спектрометрией (TGMS).

Потерю массы вследствие потери растворителя или воды из кристаллов определяли с помощью TGA/SDTA (TGA: термогравиметрический анализ; SDTA: одновременный дифференциальный термический анализ). Мониторинг массы образца в ходе нагревания в инструменте TGA/SDTA851e (Mettler-Toledo GmbH, Швейцария) давал в результате кривую зависимости массы от температуры. TGA/SDTA851e калибровали по температуре с использованием индия и алюминия. Образцы отвешивали в 100 мкл алюминиевые тигли и запечатывали. Запечатывающие крышки прокальвали и тигли нагревали

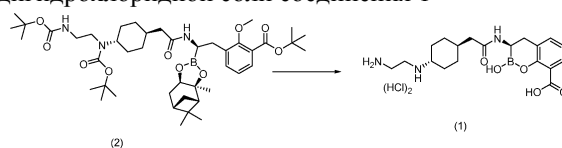
в TGA с 25 до 300 или 400°C (в зависимости от эксперимента) со скоростью нагрева 10°C мин⁻¹. Сухой газообразный N₂ использовали для продувания.

Газы, выделяющиеся из TGA образцов, анализировали с помощью масс-спектрометра Omnistar GSD 301 T2 (Pfeiffer Vacuum GmbH, Германия). Последний представляет собой квадрупольный масс-спектрометр, который анализирует массы в диапазоне 0-200 атомных единиц массы.

Анализ динамической сорбции паров (DVS).

Отличия в гигроскопичности (влагопоглощении) у различных форм твердого материала обеспечивали измеряемый показатель их относительной стабильности при возрастающей относительной влажности. Изотермы сорбции влаги для небольших образцов получали с применением системы DVS-1 от Surface Measurement Systems (Лондон, Великобритания); этот инструмент является подходящим для применения с всего лишь несколькими миллиграммами образца с точностью, составляющей 0,1 мкг. Применяли следующий профиль влажности: Относительную влажность циклически изменяли с 45 до 95% (сорбция), обратно до нуля 0% (десорбция) и до 45% при постоянной температуре 25°C. Шаги изменения состояли из 10% RH (от 45 до 75% RH), 5% RH (от 0 до 45% RH) и 20% (от 75 до 95% RH). Достижение равновесия массы за шаг устанавливали с использованием минимального времени выдерживания, составляющего 1 ч. В конце DVS экспериментов извлеченный твердый материал измеряли с помощью ИТ-ХРПД.

Пример 1. Получение дигидрохлоридной соли соединения 1



К раствору трет-бутил-3-((R)-2-(2-((1r,4R)-4-((трет-бутоксикарбонил)(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)амино)циклогексил)ацетида)-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этил)-2-метоксибензоата (структура 2, 110,9 г, 136,7 ммоль) в 1,4-диоксане (137 мл) добавляли соляную кислоту (540 мл, 3 М в воде). Полученную в результате смесь нагревали до возврата флегмы и перемешивали при этой температуре в течение 100 мин. Полученную в результате смесь охлаждали до комнатной температуры за 30 мин, затем экстрагировали метил-трет-бутиловым эфиром (3×200 мл). Водную фазу концентрировали в вакууме (при 57-29 мм рт. ст. и температуре наружной бани 20-72°C). Остаток разводили водой до общей массы 130 г. К этому раствору добавляли изопропанол (90 мл) приблизительно за 10 мин. В этот раствор вводили затравку кристаллов соединения 1-(HCl)₂ (100 мг). К этой смеси добавляли изопропанол (100 мл) приблизительно за 5 мин. Полученную в результате взвесь перемешивали в течение приблизительно 15 ч, затем фильтровали в вакууме, твердое вещество промывали изопропанолом (2×200 мл), а затем метил-трет-бутиловым эфиром (400 мл). Твердое вещество дополнительно сушили в высоком вакууме с получением титульного соединения (структура 1) (43,9 г) в виде белого кристаллического твердого вещества, представляющего собой смесь форм 1 и 2.

Пример 2. Кристаллические формы дигидрохлорида соединения 1.

Пример 2А. Растворимость дигидрохлорида соединения 1 в смесях IPA/вода Для того чтобы спланировать процесс перекристаллизации для дигидрохлоридной соли соединения 1 из воды в качестве растворителя и IPA в качестве антирастворителя, определяли растворимость API в этих комбинациях. Суспензии в различных смесях вода/IPA готовили и инкубировали в течение 24 ч при 5, 25, 40 и 50°C. По завершению времени инкубирования твердые вещества отделяли от маточных жидкостей посредством центрифугирования и фильтрации и концентрацию соединения 1 в растворе определяли с помощью ВЭЖХ анализа. Оставшиеся твердые вещества анализировали с помощью ИТ-ХРПД. Результаты определения растворимости в зависимости от содержания антирастворителя и температуры представлены в табл. 6 и на фиг. 1А и 1В.

Таблица 6
Значения растворимости дигидрохлорида соединения 1 в мг/мл
в смесях IPA/вода при четырех температурах, 5, 25, 40 и 50°C

Смесь растворителей	Температура			
	5°C	25°C	40°C	50°C
IPA/Н ₂ O (40:60)	270,7	429,4	566,7	713,8
IPA/Н ₂ O (50:50)	217,3	335,9	453,9	528,4
IPA/Н ₂ O (60:40)	128,9	205,4	424,2	439,5
IPA/Н ₂ O (70:30)	78,6	100,9	189,2	235,0
IPA/Н ₂ O (80:20)	28,0	41,7	81,0	102,5
IPA/Н ₂ O (90:10)	4,2	4,2	5,6	7,2

Пример 2В. Получение кристаллического дигидрохлорида соединения 1.

К дигидрохлориду соединения 1 из примера 1 (675 г, образец А) добавляли 1,85 л смеси изопропа-

нол/вода (40/60 об./об.). Смесь перемешивали при 19-26°C до тех пор, пока не получали прозрачный раствор. Раствор фильтровали через мембранный фильтр (5 мкм). К фильтрату добавляли изопропанол (550 мл), а затем добавляли затравочные кристаллы (6,75 г). К этой смеси добавляли изопропанол (8,7 л) в течение 1 ч. Полученную в результате смесь перемешивали в течение 63 ч, затем фильтровали в вакууме. Жидкость из влажного осадка удаляли в вакууме в течение 1 ч 20 мин. Твердое вещество промывали изопропанолом (700 мл), затем метил-трет-бутиловым эфиром (700 мл). Твердое вещество сушили в потоке воздуха окружающей атмосферы в течение 2 ч 45 мин. Выделили 612 г моногидрата дигидрохлорида соединения 1 (образец В). Хлорид по результатам ионной хроматографии 14,8% мас./мас. Содержание воды по результатам анализа методом Карла Фишера = 3,8% мас./мас.

Пример 2С. Профиль примесей в кристаллическом моногидрате дигидрохлорида соединения 1.

В табл. 7 представлен профиль примесей в дигидрохлориде соединения 1 (образец А) и кристаллическом дигидрохлориде соединения 1 (образец В), который оценивали с помощью метода ВЭЖХ, описанного в табл. 8.

Таблица 7

ОБРАЗЕЦ	Соед. 1	RRT_0,86	RRT_1,06	RRT_1,15	RRT_1,21	RRT_1,26
Образец А	97,5	0,4	0,7	0,18	0,7	0,55
Образец В	99,7	0,16	ниже LOQ	0,1	ниже LOQ	ниже LOQ

Таблица 8

Подробности о колонке	Zorbax SB-C18		
Длина колонки	15 см		
Внутренний диаметр колонки	4,6 мм		
Размер частиц в колонке	5 мкм		
Подвижная фаза А	0,05% об./об. TFA в воде		
Подвижная фаза В	0,05% об./об. TFA в ацетонитриле		
Градиент	Время	%А	%В
	0	98	2
	15	2	98
	20	2	98
	20,01	98	2
	25	98	2
Разбавляющий растворитель	Вода сверхвысокой чистоты типа 1		
Поток	1,0 мл/мин.		
Температура колонки	40°C		
Длина волны	210 нм		
Впрыскиваемый объем	5 мкл		
Концентрация образца	0,3 мг/мл		
Общее время прогона	25 мин.		
Типичное время удержания	соединение 1: 4,9 мин.		
Расчеты	Относительное время удержания для пика X (RRT_X): Время удержания для пика X/Время удержания для соединения 1		
	Чистота (% площади): (Площадь пика для соединения 1)/(\sum площадь пиков) \times 100%		
	Примеси (% площади): Площадь пика для примесей/(\sum площадь пиков) \times 100%, где \sum площадь пиков представляет собой арифметическую сумму площадей всех пиков		
Сокращения: RRT = относительное время удержания; TFA = трифторуксусная кислота			

Пример 2D. Характеристика с помощью XRPD.

Кристаллический дигидрохлорид соединения 1 (из примера 2B) анализировали с помощью HR-XRPD (фиг. 2). Исходя из данных для монокристалла, доступных для моногидрата (фиг. 3), сделали вывод, что кристаллическая форма представляет собой моногидрат дигидрохлоридной соли соединения 1. Его назвали формой 1. в табл. 1 приведены положения пиков и их интенсивности для формы 1.

Пример 2E. TG/MS и DSC анализ.

Анализ моногидрата дигидрохлорида соединения 1 с помощью TG/MS (фиг. 4) показал, что 3,4% потеря массы была зарегистрирована между 25 и 80°C. Эта масса объясняется потерей 1 молекулы воды на молекулу дигидрохлорида соединения 1. Этот результат подтверждает XRPD анализ в том, что материал состоял из моногидратной формы. Соединение разлагалось при температурах более 280°C.

На фиг. 5 показана кривая DSC для формы 1 в случае запрограммированного повышения температуры от 0 до 400°C. Кривая DSC показывает эндотермическое явление с температурой начала, составляющей приблизительно 50°C. Это явление соответствует началу дегидратации моногидрата. За этим процессом дегидратации следует распад соединения при приблизительно 290°C, о чем сигнализирует крупное эндотермическое явление. Из этого эксперимента делают вывод о том, что форма 1 является стабильной до повышенной температуры, вплоть до приблизительно 50°C.

Пример 2F. Анализ динамической сорбции паров.

Моногидрат дигидрохлорида соединения 1 анализировали с помощью динамической сорбции паров (фиг. 6). Материал подвергали анализу для получения профиля изотермической десорбции/сорбции, начиная с уровня относительной влажности 45-95-0-45% (шаг 5% при низкой относительной влажности (RH)) при 25°C. Температуру поддерживали постоянной на уровне приблизительно 25°C в течение периода проведения эксперимента. Кривая, отмеченная ромбами, показывает изменение массы образца формы 1 при воздействии возрастающего уровня относительной влажности (RH от 45 до 95%). Можно увидеть, что массовое поглощение является относительно небольшим, и что при высоком уровне влажности дигидрохлорид соединения 1 оставался в виде формы 1. Это подтверждается стабильностью массы и проведенным экспериментом VH-XRPD (см. фиг. 7).

Кривая, отмеченная квадратами, показывает изменение массы образца формы 1 при воздействии серии величин относительной влажности от RH 95% до RH 0%. Можно увидеть, что масса образца не изменяется существенно от приблизительно RH 55% до RH 15%. При последующем воздействии величин влажности RH 10, 5 и 0% образец теряет приблизительно 4% своей массы, что соответствует потере одной молекулы воды на дигидрохлоридную соль соединения 1. Эксперимент VH-XRPD подтвердил, что потеря воды сопровождалась превращением в безводную форму (форма 2) (см. фиг. 7). Кривая, отмеченная треугольниками, показывает изменение массы формы 2, вызванное дегидратацией кристаллической формы 1 при воздействии возрастающей относительной влажности (от RH 0% до RH 50%). Присутствует незначительное повышение массы до RH 25% с последующим резким повышением массы, когда форму 2 подвергали воздействию RH 30%. Эксперимент VH-XRPD показал, что форма 2 превращается в форму 1 при величинах %RH в диапазоне RH 25-35% (см. фиг. 7). Эти наблюдения демонстрируют, что форма 2 подвергается значительным изменениям содержания влаги и физической формы при величинах относительной влажности, которые являются типичными величинами, предусматриваемыми на предприятиях фармацевтической промышленности.

Пример 2G. XRPD анализ при переменной влажности.

Для подтверждения гипотезы об изменении твердой формы при уровнях относительной влажности между 40 и 0% осуществляли XRPD анализ при переменной влажности (VH-XRPD). Образец подвергали воздействию профиля влажности, представляющего собой уровни относительной влажности 45-75-20-15-10-30-35-45% при 30°C. На каждой стадии записывали две дифрактограммы. Первую дифрактограмму записывали, когда достигалась целевая влажность, а вторую - после того как образец достиг равновесия в течение 1 ч при каждом уровне влажности. Когда происходил фазовый переход, и если скорость превращения была выше, чем время сканирования, дифрактограмма показывала пики для исходной формы вначале (низкие углы 2θ), а пики для превращенной формы в конце дифрактограммы (более высокие углы 2θ). Наиболее интенсивные пики для формы 1 (моногидрат дигидрохлорида) находятся в диапазоне значений 2θ от 9,5 до 24,5°.

Размещенные друг над другом дифрактограммы, записанные при различных уровнях влажности, показаны на фиг. 7. Измеренный уровень RH и вид происходящего шага изменения RH (сорбция или десорбция) находятся на правой стороне. Материал демонстрирует явное изменение на дифрактограмме, указывающее на индуцируемый сорбцией влаги фазовый переход. При десорбции материал превращался при относительной влажности от 20 до 15% в форму 2, безводную форму. При сорбции форма 2 превращалась обратно в форму 1 при относительной влажности от 30 до 35%. DVS анализ показал значительную сорбцию влаги в диапазоне RH от 40 до 95%. Результаты VH-XRPD не дали доказательств дополнительных изменений формы при этих значениях.

Пример 2H. Характеристика формы 2.

В результате экспериментов с порошковой рентгеновской дифракцией при переменной влажности, осуществляемых на форме 1, была открыта вторая кристаллическая форма дигидрохлорида соединения 1. Эту форму назвали формой 2. Для дополнительной характеристики формы 2 некоторое количество материала получали с помощью сушки формы 1 в вакууме при 40°C в течение 18 ч. На фиг. 8 показана XRPD дифрактограмма для формы 2. Анализ твердого образца формы 2 с помощью TGA демонстрировал безводную природу этого твердого вещества. Результаты термогравиметрического анализа и термограмма, полученная с помощью DSC анализа, показывали отсутствие каких-либо термических явлений до распада при 280°C и отсутствие какой-либо потери массы при высушивании (фиг. 9). В табл. 2 приведены положения пиков и их интенсивности для формы 2.

VH-XRPD и DVS анализ, осуществляемые на исходных материалах, говорили о том, что существует динамическая и обратимая взаимосвязь между безводной формой 2 и моногидратной формой 1. Ско-

рость превращения формы 2 в форму 1 в зависимости от величины относительной влажности изучали посредством эксперимента по изотермической сорбции жидкости при фиксированных величинах относительной влажности. Вкратце, твердый образец формы 2 получали посредством высушивания формы 1. Этот образец помещали в машину для DVS и инкубировали в течение 1 ч при указанном уровне влажности, при этом регистрировали изменение массы. Результаты представлены на фиг. 10А и 10В. Скорость превращения зависела от уровня относительной влажности. Наиболее высокая скорость достигалась при RH 45%, в то время как наиболее низкая скорость достигалась при RH 30%. На правой секции показана линейная зависимость между применяемым уровнем влажности и скоростью превращения.

Резюме.

Дигидрохлорид соединения 1 физически характеризовали с помощью методик порошковой рентгеновской дифракции, термического анализа и динамической сорбции паров. Исследования потери массы при высушивании, осуществляемые с помощью TG/MS анализа, демонстрировали, что материал состоял из моногидратной кристаллической твердой формы дигидрохлорида соединения 1. Эту конкретную форму назвали формой 1. Материал демонстрировал распад при температурах выше 280°C. Характеристика с помощью DVS анализа показала характер дегидратации/гидратации при величинах относительной влажности от 0 до 40% при 25°C с явным гистерезисом. Наличие гистерезиса говорило о фазовом переходе от моногидрата к безводной кристаллической форме. Этот фазовый переход можно подтвердить с помощью исследования порошковой рентгеновской дифракции в переменных условиях, которое показало превращение формы 1 (моногидрат) в форму 2 (безводная).

Физическая характеристика дигидрохлорида соединения 1 подтвердила существование двух кристаллических форм. Основная форма представляет собой моногидрат, названный формой 1, а другая форма представляет собой безводную форму, форму 2. Исследования динамической сорбции паров показали, что в условиях окружающей среды моногидратная форма дигидрохлорида соединения 1 является наиболее стабильной формой. В этом исследовании безводную форму наблюдали только при низких уровнях относительной влажности или высушивании при повышенной температуре и/или в вакууме. Взаимное превращение между двумя твердыми формами является быстрым и обратимым.

Пример 3. Растворимость моногидрата дигидрохлорида соединения 1 в воде в зависимости от pH.

Известное количество соединения 1 отвешивали непосредственно в 5 мл пузырьки и добавляли 1 мл каждого фосфатного буфера; полученные растворы поддерживали при контролируемой температуре (25°C) и перемешивали с помощью магнитной мешалки в течение периода до 24 ч. Аликвоты полученных суспензий или растворов центрифугировали (14000 об/мин, 10 мин) и отбирали в два предварительно определенных момента времени (4 и 24 ч), соответствующим образом разводили и анализировали с помощью HPLC-UV (ВЭЖХ с детекцией в УФ) с применением параметров способа анализа, приведенных в табл. 9.

Таблица 9

Описание	Значение
Тип колонки	Zorbax SB-C18
Длина колонки [см]	15
Внутренний диаметр [см]	0,46
Размер частиц [мкм]	5
Подвижная фаза	A: 0,05% об./об. TFA в воде; B: 0,05% об./об. TFA в ацетонитриле
Стадия 1: время-резерв. А-резерв. В	T=0 мин. 98%A - 2%B
Стадия 2: время-резерв. А-резерв. В	T=15 мин. 2%A / 98%B до 20,0 мин.
Стадия 3: время-резерв. А-резерв. В	T=20,01 мин. 98%A / 2%B до 25,0 мин.
Скорость потока [мл/мин.]	1
Температура колонки [°C]	40
Тип детектора	УФ
Длина волны (нм)	210
Впрыскиваемый объем (мкл)	5

Данные растворимости моногидрата дигидрохлорида соединения 1 и значения pH приведены в табл. 10.

Таблица 10

Среда (фосфатный буфер)	pH (4 часа)	pH (24 часа)	Конц. (мг/мл) 4 часа	Конц. (мг/мл) 24 часа	Визуальное наблюдение (4 часа)	Визуальное наблюдение (24 часа)
pH 4	3,9	3,9	>143	132,8		
Среда (фосфатный буфер)	pH (4 часа)	pH (24 часа)	Конц. (мг/мл) 4 часа	Конц. (мг/мл) 24 часа	Визуальное наблюдение (4 часа)	Визуальное наблюдение (24 часа)
pH 5	4,9	4,9	>135	107,0	Чистый, прозрачный раствор	Раствор был прозрачным, но гелеобразный осадок прилипал к пузырьку
pH 6	6,2	6,2	>135	101,6		
pH 7	7,1	7,0	>133	87,8		
pH 8	8,1	8,1	>127	68,3		
pH 9	8,7	8,9	>109	61,4		

Пример 4. Физическая стабильность дигидрохлорида соединения 1.

Проводили исследование физической стабильности дигидрохлорида соединения 1 (смесь формы 1 и формы 2). Твердый образец дигидрохлорида соединения 1 инкубировали при четырех вариантах условий относительной влажности и температуры: 5°C/RH окружающей среды, 25°C/RH 60%, 30°C/RH 65% и 40°C/RH 75%. С регулярными интервалами соединение анализировали с помощью HR-XRPD и TGMS. После трех суток воздействия исходная кристаллическая форма дигидрохлорида соединения 1 демонстрировала полное превращение в форму 1 (моногидрат) при всех четырех исследуемых наборах условий. Никаких существенных изменений в твердой форме не наблюдали при инкубировании в течение продолжительного периода времени (по меньшей мере до 1 месяца).

Содержание воды в каждом образце определяли с помощью TGMS анализа, и оно представлено на фиг. 11. После 3 суток воздействия содержание воды повышалось с 3,1% до значений от 3,8 до 4,1%, что соответствует 1 или 1,1 молекулы воды на молекулу дигидрохлорида соединения 1. Содержание воды согласуется с моногидратной природой формы 1 дигидрохлорида соединения 1. Результаты TGMS анализов, зарегистрированные при 2-недельном и 1-месячном инкубировании, также ближе к 3,8% воды (1 молекула воды на молекулу API).

Эти данные показывают, что форма 1 является физически стабильной и негигроскопичной в условиях исследования. Отсутствие изменений в кристаллической фазе наблюдали для образцов, инкубируемых в течение 4 недель. Более того, отсутствие существенных изменений в содержании воды регистрировали при воздействии различных условий и в различные моменты времени.

Пример 5. Скрининг полиморфов дигидрохлорида соединения 1.

Получение аморфного порошка дигидрохлорида соединения 1.

Приблизительно 20 мг дигидрохлорида соединения 1 отвешивали в девять отдельных стеклянных пузырьков объемом 1,8 мл и девять выбранных систем растворителей добавляли в эти пузырьки поэтапно до тех пор, пока не получали прозрачный раствор. В нескольких системах растворителей (2-пропанол-вода, 1,4-дикосан/вода, тетрагидрофуран/вода, этанол/вода, ацетон/вода и ацетонитрил/вода; все в соотношении 90/10 об./об.) API не растворялся; следовательно, эти эксперименты не учитывались. Растворы (полученные из смеси метанол/вода, соотношение 90/10 об./об.; смеси диметилсульфоксид/вода, соотношение 1/1 об./об., и воды) замораживали в жидком азоте с последующим высушиванием с применением лиофилизатора Crys Alpha 2-4 LO в течение 24 ч. Применяли дополнительное высушивание при 50°C и давлении 5 мбар в течение 4 ч. Полученные в результате твердые вещества анализировали с помощью HT-XRPD. Аморфное твердое вещество получали из одного растворителя, воды. Эти условия масштабировали с получением 1600 мг аморфного твердого вещества для скрининга полиморфов.

Эксперименты по скринингу полиморфов.

План всестороннего скрининга полиморфов характеризуется использованием различных методик кристаллизации в сочетании с рядом растворителей и смесей растворителей. Многоплановость скрининга будет зависеть от профиля растворимости API. Определенные режимы кристаллизации, такие как уравнивание суспензий, требуют промежуточной растворимости, в то время как кристаллизация с антирастворителем основывается на растворителях с хорошей растворимостью и растворителях с растворимостью, близкой к нулю. Скрининг полиморфов состоял из следующих режимов кристаллизации:

- уравнивание растворителя при RT и 50°C в 25 системах растворителей;
- испарительная кристаллизация;
- кристаллизация при охлаждении с горячим фильтрованием;

кристаллизация с быстрым охлаждением ("crash-кристаллизация") с применением добавления антирастворителя;

кристаллизация при термоциклировании;

ультразвуковая обработка;

диффузия из паровой фазы на твердые вещества;

диффузия из паровой фазы в жидкости.

Твердые вещества, полученные в результате различных экспериментов по кристаллизации, анализировали с помощью XRPD с высокой пропускной способностью (HT-XRPD). Если это уместно, маточным жидкостям позволяли испариться полностью и оставшиеся твердые вещества анализировали с помощью HT-XRPD. После этого все твердые вещества подвергали воздействию условий искусственного ускоренного старения в течение 48 ч при 40°C и RH 75% (AAC).

В результате скрининга полиморфов идентифицировали четыре новые дифрактограммы дополнительно к двум известным формам дигидрохлорида соединения 1, форме 1 и форме 2. Форма 1 являлась наиболее распространенной твердой формой, обнаруживаемой при этом скрининге полиморфов. Новые дифрактограммы назвали формами 3, 4, 5 и 6. Все эти формы обнаруживались с низкой частотой и имели слабокристаллическую структуру. Все они являлись физически нестабильными, поскольку превращение в форму 1 наблюдали при кратковременном воздействии стрессовых условий (2 суток при 40°C и RH 75%). HT-XRPD дифрактограммы новых форм 3-6 показаны на фиг. 12-15 соответственно. В табл. 11 приведено краткое описание условий эксперимента, при которых эти формы были получены.

Таблица 11

Краткое описание твердых форм дигидрохлорида соединения 1, обнаруженных в ходе скрининга полиморфов

Форма	Физическая стабильность после воздействия AAC	Условия кристаллизации	Растворители для кристаллизации
1	стабильная	-	-
2 (со следами формы 1)	превращалась в форму 1	уравновешивание с растворителем при 50°C	1,2-диметоксизтан, DMF, DMA, DMSO/DCM (5/95), DMSO/MTBE (5/95), DMA/толуол (5/95), DMSO/анизол (75/25), NMP/THF (50/50), THF/вода (80/20)
		термоциклирование	NMP/THF (50/50), DMSO/анизол (25/75)
		антирастворитель	вода (S), THF (AS)
3	превращалась в форму 1	уравновешивание с растворителем при RT (влажное твердое вещество)	изо-амиловый спирт
4	превращалась в форму 1	уравновешивание с растворителем при RT (влажное твердое вещество)	TFE
		кристаллизация при охлаждении	TFE
		скрининг гидратов	вода/IPA (2,6/97,4)
5	превращалась в форму 1	Уравновешивание с растворителем при RT (высушенное твердое вещество)	изо-амиловый спирт
		уравновешивание с растворителем при 50°C	изо-амиловый спирт
		горячее фильтрование	хлороформ/изопропилацетат (50/50)

6	превращалась в форму 1	уравновешивание с растворителем при 50°C	1,2-Диметоксиэтан, DMSO/DCM (5/95), DMF/анизол (5/95)
		кристаллизация при охлаждении	этанол/пара-ксилол (50/50)
		испарительная кристаллизация	1-пропанол
		скрининг гидратов при 35°C и 50°C	вода/ПА (0,7/99,3, 2,6/97,4)

Физическую стабильность форм определяли при воздействии 40°C и RH 75% в течение 2 суток (AAC). (S) означает растворитель, (AS) означает антирастворитель. Все соотношения представляют собой соотношения об./об.

Все вышеупомянутые формы, за исключением формы 3, дополнительно анализировали с помощью DSC, TGMS и ВЭЖХ. Краткое описание аналитической характеристики представлено ниже.

Форму 3 получали в виде чистой кристаллической фазы в одном эксперименте. Никакой дополнительный анализ не мог быть выполнен на этой форме вследствие ограниченной физической стабильности. Эту форму обнаруживали в твердом веществе, полученном из изоамилового спирта, после высушивания в условиях окружающей среды. При высушивании в вакууме происходило превращение в форму 1. Также, при кратковременном воздействии стрессовых условий форма 3 преобразуется в форму 1. Форму 4 обнаруживали в незначительном числе экспериментов по кристаллизации, осуществляемых в TFE, 1,4-диоксане и смеси ПА/вода. Термический анализ подтверждал, что форма 4 представляет собой смешанную сольватированную/гидратированную форму. Исходя из различных значений содержания растворителя/воды, определенных для нескольких образцов формы 4, авторы настоящего изобретения предположили, что форма 4 представляет собой класса иооструктурных смешанных гидрат/сольватов. Смешанную гидратированную/сольватированную изоамиловый спиртом форму идентифицировали в результате экспериментов по уравновешиванию с растворителем, осуществляемых в изоамиловом спирте. Эту новую твердую форму называли формой 5, которая представлялась физически стабильной при высушивании в вакууме; тем не менее, при воздействии AAC наблюдали превращение в форму 1.

Форму 6 преимущественно обнаруживали в ходе экспериментов по скринингу гидратов, осуществляемых в смесях ПА/вода, но ее также идентифицировали в незначительном числе экспериментов по уравновешиванию с растворителем, осуществляемых в различных растворителях, таких как 1,2-диметоксиэтан, DMSO/DCM и DMF/анизол. Форму 6 в основном обнаруживали в твердых веществах, высушенных в вакууме; тем не менее, наблюдали превращение формы 1 после AAC. Аналитическая характеристика говорила о том, что форма 6 представляет собой смешанную гидратированную/сольватированную форму. С учетом различных растворителей, которые могут быть включены в структуру формы 6, авторы настоящего изобретения предполагают, что эта форма объединяет класс иооструктурных смешанных гидрат/сольватов, содержащих молекулы различных органических растворителей.

Скрининг гидратов.

Эксперименты по уравновешиванию с растворителем осуществляли в нескольких смесях вода/органические растворители для изучения образования других гидратированных форм. Суспензии аморфного дигидрохлорида соединения 1 готовили в 15 смесях вода/растворитель с различными активностями воды. Суспензии перемешивали в течение 7 суток при 5, 20, 35 и 50°C.

По завершении времени уравновешивания оставшиеся твердые вещества анализировали с помощью HT-XRPD в сухом состоянии после высушивания в условиях окружающей среды и после высушивания в вакууме. Материнские жидкости анализировали с помощью титрования по методу Карла Фишера для определения содержания воды. Три эксперимента не показывали твердых веществ после воздействия условий уравновешивания. Растворы из этих экспериментов выпаривали в вакууме (200 мбар) и полученные высушенные твердые вещества анализировали с помощью HT-XRPD. Все твердые вещества затем подвергали воздействию 40°C и RH 75% в течение двух суток.

При большинстве условий кристаллизации кристаллизовалась моногидратная форма 1.

Из смесей ПА/вода идентифицировали форму 4, форму 6 и их смеси с формой 1 при низких значениях содержания воды (<5%). При значениях активности воды выше 0,5 моногидратную форму 1 идентифицировали во всех случаях. Исходя из характеристики при анализе, форму 4 и 6 представляют смешанными гидратированными/сольватированными формами, которые при кратковременном воздействии стрессовых условий превращались в форму 1.

Эксперименты по уравновешиванию с растворителем, осуществляемые в смеси этилацетат/вода, показали различия в твердой форме, определенные для твердых веществ, высушенных в условиях окружающей среды и в вакууме. Форму 1 идентифицировали в большинстве твердых веществ, высушенных в условиях окружающей среды. При высушивании в вакууме идентифицировали смеси форм 1 и 2. Форму 6 идентифицировали в смеси с формой 1 при значениях активности воды ниже 0,3 при температурах вы-

ше 35°C. Присутствие формы 2 наблюдали при применении повышенных температур и высоких значений содержания воды, а также при температурах ниже 20°C и низких значениях содержания воды.

Подобную тенденцию наблюдали в случае экспериментов, осуществляемых в ацетонитриле/воде. Все твердые вещества, высушенные в условиях окружающей среды, относились к форме 1. При высушивании твердых веществ в вакууме в некоторых случаях наблюдали частичное превращение в форму 2. Это наблюдение отмечали в случае экспериментов по уравниванию с растворителем, осуществляемых при температурах выше 35°C. Эксперименты, осуществляемые при температуре ниже 25°C, не показывали превращения какого-либо превращения формы твердого вещества при высушивании. Исследование физической стабильности, осуществляемое в течение 2 суток при 40°C/RH 75%, привело к идентификации формы 1. Все новые порошковые дифрактограммы, выявленные в этом исследовании, показывали превращение в исходную форму 1.

Пример 6. Стабильность комбинированного состава.

Исследовали стабильность водных растворов дигидрохлорида соединения 1 в комбинации с меропенем при pH 5,0 в сравнении с водными растворами дигидрохлорида соединения 1 в комбинации с цефепимом при pH 5,0 после 24 ч. Результаты представлены в табл. 12

Таблица 12

% присутствующего при pH 5,0 при 25°C			
Прошедшее время	24 часа	24 часа	20 часов
Состав раствора	соединение 1	меропенем	цефепим
соединение 1	100	-	-
меропенем	-	89	-
цефепим	-	-	99
соединение 1 + меропенем	57	20	-
% присутствующего при pH 5,0 при 25°C			
Прошедшее время	24 часа	24 часа	20 часов
Состав раствора	соединение 1	меропенем	цефепим
соединение 1 + цефепим	99,9	-	99,1

Пример 7. Эффективность комбинированного состава.

Результаты, представленные в примерах 7A-7D, демонстрируют, что комбинация цефепим/соединение 1 является более эффективной, чем комбинация меропенем/соединение 1 против ряда организмов.

Пример 7A. *Elizabethkingia meningoseptica*.

Elizabethkingia meningoseptica представляет собой грамотрицательную палочку, которая экспрессирует 2 хромосомные металло-бета-лактамазы (обе карбапенемазы) и серин-цефалоспориноазу СМЕ класса А (AAC, 2012, 1686-1692). Результаты исследования МИС (минимальная ингибирующая концентрация) (N=10 штаммов) представлены в табл. 13.

Таблица 13

Соединения	Диапазон	МИС ₅₀ (мкг/мл)	МИС ₉₀ (мкг/мл)	%S@8
Цефепим	16 - 32	16	32	0
Цефепим/соединение 1@4	2 - 8	4	4	100
Меропенем	16 - 128	64	128	0
Меропенем/соединение 1@4	4 - 16	8	16	70

Пример 7B. *Stenotrophomonas maltophilia*.

Stenotrophomonas maltophilia представляет собой грамотрицательную бациллу. Она представляет собой условно патогенный патоген с MDR. Ее связывали с инфекциями с высокой заболеваемостью и смертностью у индивидов с сильно ослабленным иммунитетом и ослабленных индивидов. Результаты исследования МИС представлены в табл. 14.

Таблица 14

Соединения	Диапазон	МИС ₅₀ (мкг/мл)	МИС ₉₀ (мкг/мл)	%S
Цефепим	1 - 128	32	64	20
Цефепим/соединение 1@4	0,5 - 16	4	16	80
Меропенем	64 - >128	128	>128	0
Меропенем/соединение 1@4	16 - >128	64	>128	0

Пример 7С. *Pseudomonas aeruginosa*.

507 изолятов нечувствительны к меропенему (значения МИС для меропенема >8 мкг/мл). Результаты исследования МИС представлены в табл. 15.

Таблица 15

Соединения	Диапазон	МИС ₅₀ (мкг/мл)	МИС ₉₀ (мкг/мл)	%S@8
Цефепим	1 - 128	32	256	30,8
Цефепим/соединение 1@4	1 - >64	8	>64	60
Меропенем	16 - >128	32	>128	0
Меропенем/соединение 1@4	16 - >128	16	64	23,9

Пример 7D. *Pseudomonas aeruginosa*.

554 изолята нечувствительны к цефепиму (значения МИС для цефепима >8 мкг/мл). Результаты исследования МИС представлены в табл. 16.

Таблица 16

Соединения	Диапазон	МИС ₅₀ (мкг/мл)	МИС ₉₀ (мкг/мл)	%S@8
Цефепим	16 - >512	32	256	0
Цефепим/соединение 1@4	<0,06 - >64	8	>64	55,8
Меропенем	<0,12 - >128	16	>128	36,6
Меропенем/соединение 1@4	<0,06 - >64	8	64	52

Пример 8. Рандомизированное исследование межлекарственного взаимодействия для оценки безопасности и фармакокинетических характеристик соединения 1 у здоровых взрослых добровольцев.

Пример 8А. Фаза 1. Обзор клинического исследования.

В примере 8 описаны четыре клинических исследования фазы 1, предназначенные для оценки безопасности, переносимости и РК различных уровней дозы соединения 1 при введении в виде однократных или многократных доз либо отдельно, либо в комбинации с цефепимом, содержащей следующие компоненты (и изложенные в табл. 17):

1) однократные возрастающие (SAD) и многократные возрастающие (MAD) дозы соединения 1 у здоровых добровольцев; и

2) межлекарственное взаимодействие однократных доз соединения 1, цефепима и метронидазола отдельно и соединения 1 в комбинации с цефепимом с метронидазолом и без метронидазола (часть 1) и повторно вводимых через 10 суток доз соединения 1 в комбинации с цефепимом (часть 2), у здоровых добровольцев.

Таблица 17

Цель(цели) исследования	План исследования	Схемы дозирования	Кол-во субъектов	Продолжительность обработки
Безопасность, переносимость и PK у здоровых взрослых добровольцев	Состоящее из двух частей, рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое	Часть 1: Однократные возрастающие дозы 62,5, 125, 250, 500, 1000 и 1500 мг соединения 1 или плацебо. Включает в себя моделирование QT зависимости концентрация-эффект.	Часть 1: 6 исследуемых лекарственных средств и 2 плацебо при каждом уровне дозы	Однократная доза
		Часть 2: Многократные возрастающие дозы 250, 500 и 750 мг	Часть 2: 9 исследуемых лекарственных средств и 3 плацебо при	10 суток
		соединения 1 или плацебо в виде 2-часовой IV инфузии q8h	каждом уровне дозы	
DDI; безопасность, переносимость и PK у здоровых взрослых добровольцев	Состоящее из двух частей, рандомизированное трехстороннее перекрестное исследование межлекарственного взаимодействия	Часть 1: Однократные дозы 750 мг соединения 1 отдельно, 2 г цефепима отдельно, 500 мг метронидазола отдельно или соединения 1 в комбинации с цефепимом с метронидазолом и без метронидазола	Часть 1: 18 субъектов	Однократная доза в каждый из 5 периодов дозирования
		Часть 2: цефепим 2 г с соединением 1 500 мг или 750 мг в виде 2-часовой IV инфузии q8h в течение 10 суток	Часть 2: 24 субъекта (10 субъектов/уровень дозы) и 4 субъекта с плацебо	10 суток

Сокращения: ~ = примерно;
 BAT = лучшая доступная терапия;
 DDI = взаимодействие лекарственных средств;
 ч = час;
 IV = внутривенный;
 PK = фармакокинетические параметры;
 q8h = три раза в сутки с интервалом 8 ч;
 TBD = подлежит определению.

Оценки достижения целевых фармакокинетических параметров и фармакокинетических/фармакодинамических показателей для соединения 1 у человека.

Результаты от *in vitro* и *in vivo* доклинических PK/PD исследований, PK данные у человека, полученные в исследовании фазы 1, и данные связывания в плазме крови человека использовали для определения терапевтических доз для человека, требующихся для достижения целевых PK/PD характеристик. *In vitro* исследования продемонстрировали, что связывание соединения 1 с белками сыворотки крови человека составляет 37%, оставляя несвязанную долю 63%. В табл. 18 обобщены рассчитанные значения для общей AUC_{0-24} , соответствующей доли несвязанного соединения ($fAUC_{0-24}$) и оценки соотношения AUC_{0-24}/MIC , исходя из установленной точки перегиба согласно CLSI для цефепима, составляющей 8 мг/л, при введении в дозе 2 г три раза в сутки.

Таблица 18

Уровень дозы (q8 hr)	Общая AUC ₀₋₂₄ (час*мг/л)	fAUC ₀₋₂₄ (час*мг/л)	Соотношение fAUC ₀₋₂₄ /MIC (для MIC=8 мг/л)
250	123	77	9,7
500	248	156	19,5

Сокращения: AUC₀₋₂₄ = площадь под кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени, начиная с нулевого момента времени до 24 ч;

fAUC₀₋₂₄ = площадь под кривой зависимости концентрации несвязанного лекарственного средства в плазме крови от времени, начиная с нулевого момента времени до 24 ч;

MIC = минимальная ингибирующая концентрация;

q8 hr = каждые 8 ч.

Соотношения fAUC₀₋₂₄/MIC (исходя из значения MIC, составляющего 8 мг/л) для всех доз ≥ 250 мг каждые 8 ч превышали целевые PK/PD показатели, требующиеся для достижения остановки роста бактерий для изолятов, изучаемых на данное время. Аналогично, значения fAUC₀₋₂₄/MIC для доз приблизительно 375 мг каждые 8 ч (интерполированные из показанных данных) превышали соотношения fAUC₀₋₂₄/MIC, требующиеся для достижения 1 log уничтожения бактерий. Исходя из этих данных, доза 500 мг каждые 8 ч обеспечивает воздействие, приблизительно в три раза большее, чем воздействие лекарственного средства, требующееся для достижения целевых PK/PD показателей для остановки роста бактерий.

Краткое описание протокола.

Популяция: всего 42 субъекта, поделенные между двумя частями исследования следующим образом:

часть 1: перекрестное с однократными дозами 5-периодами: 18 здоровых субъектов-мужчин и субъектов-женщин;

часть 2: 10-суточное рандомизированное с повторной дозой: 24 здоровых субъектов-мужчин и субъектов-женщин.

Критерии включения.

Для критериев включения/исключения не будет допускаться никаких исключений. Субъект должен удовлетворять следующим критериям включения, чтобы он мог быть допущен к включению в исследование.

1. Готовность к участию в исследовании, готовность дать письменное информированное согласие и соблюдение требований ограничений исследования.

2. Пол: мужской или женский с отрицательным результатом теста на наличие беременности (хорионический β -гонадотропин человека [β -hCG]) при скрининге и в День -1; женщины могут иметь репродуктивный потенциал или не иметь репродуктивный потенциал.

3. Возраст: 18-55 лет включительно, при скрининге.

4. Масса: ≥ 50 кг.

5. Индекс массы тела (BMI): $\geq 18,5$ и $< 30,0$ кг/м².

6. Нормальное кровяное давление, определенное как систолическое значение ≥ 90 и ≤ 140 мм рт. ст. и диастолическое значение, меньшее чем 90 мм рт. ст. (скрининг и День -1). Значения за пределами диапазона для включения могут быть проверены повторно, если есть клиническое обоснование для того, что значение находится за пределами диапазона.

7. Результаты анализа мочи на белок с помощью тест-полоски являются отрицательными или показывают следовые количества при скрининге и в День -1.

8. Все значения для гематологических и клинических биохимических анализов крови и мочи находятся либо в нормальном диапазоне, либо определены как допустимые исключения в табл. 3 при скрининге и в День -1. Значения, не попадающие в эти диапазоны, могут быть проверены повторно, если есть клиническое обоснование для того, что значение находится за пределами диапазона. Осуществляющие скрининг лаборатории определены в табл. 9 и 10.

9. Способность и готовность воздерживаться от алкоголя за 48 ч (2 суток) до посещения клинического исследовательского центра до последующего контрольного посещения.

10. Мужчины, которые не являются хирургически стерилизованными, и женщины с репродуктивным потенциалом должны согласиться на использование высокоэффективных методов контрацепции во время исследования и в течение 90 суток после последней дозы исследуемого препарата. Женщина считается имеющей репродуктивный потенциал, если она не находится в возрасте после менопаузы (≥ 1 года без менструаций) или является хирургически стерилизованной посредством двусторонней овариоэктомии, удаления матки, двусторонней перевязки маточных труб или успешного размещения Essure® с задокументированным подтверждающим анализом по меньшей мере через 3 месяца после процедуры.

Высокоэффективная контрацепция определяется как метод контрацепции, который имеет частоту неудач $< 1\%$ при систематическом и правильном использовании. Этими методами являются:

гормональные контрацептивы (например, комбинированные оральные контрацептивы, пластырь, влагалищное кольцо, инъекционные препараты и имплантаты);
 внутриматочное устройство (IUD) или внутриматочная система (IUS);
 двойные барьерные методы контрацепции (например, мужской презерватив с диафрагмой, мужской презерватив с цервикальным колпачком);
 моногамные отношения с партнером с вазэктомией;
 полный отказ от употребления алкоголя в соответствии с образом жизни субъекта.

11. Прием всех отпускаемых без рецепта [ОТС] лекарственных средств, биологически активных добавок и растительных лекарственных средств (например, экстракта зверобоя) должен быть прекращен по меньшей мере за 14 суток до посещения клинического исследовательского центра. Исключение делают для ацетаминофена, который допускается в дозах ≤ 3 г в сутки до посещения клинического исследовательского центра.

12. Подходящие вены для катетеризации/нескольких венепункций по оценке исследователя при скрининге.

Критерии исключения.

Субъект, который удовлетворяет любому из следующих критериев исключения, не будет допущен к включению в исследование.

1. Работник спонсора или главного исследователя.
2. Женщина, которая беременна, кормит грудью или планирует попытаться забеременеть во время этого исследования или в течение 90 суток после дозирования исследуемого лекарственного препарата.
3. Мужчина с партнером-женщиной, которая беременна или кормит грудью во время этого исследования, или планирует попытаться забеременеть во время этого исследования или в течение 90 суток после дозирования исследуемого лекарственного препарата.
4. Применение любого исследуемого лекарственного средства или устройства в течение 30 суток до скрининга (90 суток для инъекционного биологического средства).
5. Наличие врожденного или приобретенного синдрома иммунодефицита.
6. Наличие протекающих сердечно-сосудистых, респираторных, печеночных, почечных, желудочно-кишечных, эндокринных, аутоиммунных, гематологических, опухолевых или неврологических нарушений.
7. Любое заболевание, которое, по мнению исследователя, подвергает субъектов неприемлемому риску.
8. Значимая с клинической точки зрения аномалия на ЭКГ, определяемая как средний QTcF ≥ 450 мс, короткий QTcF (< 300 мс), или отображенный на ЭКГ признак мерцания предсердий, трепетания предсердий, полная блокада правой или левой ножки пучка Гиса, синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта или электрокардиостимулятор (скрининг или День -1).
9. Текущая или присутствующая в анамнезе блокада сердца второй и третьей степени и/или существенное с клинической точки зрения удлинение PR интервала, что определено исследователем (скрининг или День -1).
10. Лекарственная аллергия в анамнезе со степенью тяжести, которая требует неотложной медицинской помощи, такой как лечение эпинефрином в отделении неотложной помощи.
11. Любая реакция гиперчувствительности после введения цефалоспорины, пенициллина или другого бета-лактаминового антибактериального средства в анамнезе.
12. Гиперчувствительность к метронидазолу или другим производным нитроимидазола в анамнезе.
13. Требуется регулярного использования лекарственного препарата для хронического состояния или прием рецептурного лекарственного препарата или вакцинация в течение 14 суток до Дня -1. Допускаются гормональные контрацептивы.
14. Использование > 3 г ацетаминофена на 3 или более суток в 14 суток до скрининга.
15. Физическая активность, прием солнечных ванн и контактные виды спорта в течение 48 ч (2 суток) перед посещением клинического исследовательского центра и в течение периода проведения исследования.
16. Донорство более чем 450 мл крови в анамнезе в течение 60 суток перед получением дозы в клиническом исследовательском центре или планируемое донорство до того, как истекнут 30 суток с момента введения заключительной дозы исследуемого препарата.
17. Донорство плазмы или тромбоцитов в течение 7 суток от получения дозы и в течение всего исследования.
18. Текущее потенциальное злоупотребление наркотическими средствами или алкоголем, как определено в Диагностическом и статистическом руководстве по психическим расстройствам, пятое издание, критерии в переработанном тексте.
19. Недавнее употребление алкоголя в анамнезе, превышающее 2 стандартные дозы алкоголя в сутки в среднем (1 стандартная доза = 10 г алкоголя).
20. Положительный результат теста на алкоголь или наркотические средства при скрининге или в День -1.

21. Положительный результат скрининг-теста на поверхностный антиген гепатита В (HBsAg), антитела к вирусу гепатита С (HCV) или антитела к вирусу иммунодефицита человека (HIV) 1 и 2.

22. Температура $>38,5^{\circ}\text{C}$ или острое заболевание при вступлении (День -1).

23. Предшествующее участие в исследовании соединения 1.

Исследуемые препараты.

Идентификационная информация для исследуемого(исследуемых) продукта(продуктов) и плацебо.

Соединение 1 обеспечивали в стеклянных пузырьках, содержащих 500 мг лиофилизированного твердого вещества. Соединение 1 восстанавливали на месте стерильной водой для инъекций.

На месте получали следующие продукты от коммерческой аптечной организации или предприятия оптовой торговли:

цефепим для IV инфузий,

метронидазол, 500 мг, таблетки с немедленным высвобождением,

инъекционный раствор хлорида натрия согласно Фармакопее Соединенных Штатов Америки (USP) 0,9%,

вода для инъекций.

Цели.

Часть 1.

Главная.

Оценить фармакокинетические параметры (PK) соединения 1 и цефепима после однократных доз отдельно и в комбинации (часть 1 А).

Дополнительная.

Оценить PK метронидазола PK после однократных доз метронидазола отдельно и в комбинации с соединением 1 и цефепимом (часть 1В).

Оценить PK соединения 1 и PK цефепима после однократных доз совместно вводимого соединения 1 и цефепима при совместном введении с метронидазолом (часть 1В).

Оценить безопасность и переносимость однократной дозы соединения 1 в комбинации с цефепимом, с метронидазолом и без метронидазола, по сравнению с отдельным соединением 1, цефепимом и метронидазолом у здоровых взрослых добровольцев.

Часть 2.

Главная.

Оценить безопасность и переносимость повторной дозы (10 суток) при двух уровнях дозы соединения 1 в комбинации с цефепимом у здоровых взрослых добровольцев.

Дополнительная.

Оценить остаточные концентрации соединения 1 и цефепима в плазме крови с повторными дозами (10 суток) при двух уровнях дозы соединения 1, вводимого совместно с цефепимом, у здоровых взрослых добровольцев.

Исследовательская.

Оценить бактерицидную активность в сыворотке и моче в пиковой и остаточной концентрациях.

План исследования.

Оно представляет собой рандомизированное одноцентровое исследование межлекарственного взаимодействия фазы 1 у здоровых мужчин- и женщин-добровольцев. Исследование состояло из двух независимых частей. Каждая часть включала отдельные группы субъектов. Допущенным субъектам позволяли участвовать либо в части 1, либо в части 2, но не в обеих.

Часть 1.

В часть 1 включали 18 субъектов в рандомизированную оценку с однократной дозой для пяти обработок согласно плану с перекрытием последовательных 3 периодов (часть 1А) и перекрытием 2 периодов (часть 1В). Субъектов, которые не удовлетворяли каким-либо препятствующим правилам в части 1А, допускали к повторной рандомизации в части 1В.

Часть 2.

В часть 2 включали 24 субъектов в рандомизированную двойную слепую оценку трех обработок согласно плану с параллельными группами.

Обоснование.

С учетом доступных данных доклинических исследований и данных от введения однократных и многократных доз у людей была оправдана дальнейшая разработка соединения 1 в комбинации с β -лактамым антибиотиком. Это исследование обеспечивало оценку безопасности и фармакокинетических параметров соединения 1 в комбинации с цефепимом с метронидазолом и без метронидазола согласно перекрестному плану с введением однократных доз в течение нескольких периодов в части 1 и безопасности, переносимости и фармакокинетических параметров (PK) нескольких доз соединения 1, вводимых в комбинации с цефепимом в части 2.

Соединение 1 вводили в виде внутривенной (IV) инфузии в течение 2 ч.

Обоснование отбора субъектов.

Вследствие плана исследования, низкого риска значимой с клинической точки зрения токсичности при ожидаемых уровнях воздействия и отсутствия какой-либо потенциальной терапевтической пользы для этой исследуемой популяции отбирали здоровых субъектов. Более того, использование здоровых субъектов в отличие от пациентов обеспечивало возможность более четкой интерпретации результатов исследования, поскольку не было искажающих факторов, являющихся результатом изменений болезненного состояния и/или сопутствующих лекарственных препаратов.

Пример 8В. Часть 1 исследования с многократными дозами.

Часть 1А.

Все обработки в части 1А осуществляли в виде однократной 2-часовой IV инфузии, и они включали обработки в табл. 19. Все субъекты получали все три обработки. Введение доз происходило в День 1, День 4 и День 7. Последовательность введения рандомизировали. Описания обработок в части 1А представлены в табл. 19.

Таблица 19

Обработка	Описание обработки
A	750 мг соединения 1
B	2 г цефепима
C	750 мг соединения 1 + 2 г цефепима

Часть 1В.

Часть 1В включала две обработки, которые осуществляли согласно последовательности обработки, определенной в рандомизационном коде. Введение доз происходило в День 10 и День 13. Обработки описаны в табл. 20.

Таблица 20

Обработка	Описание обработки
D	метронидазол, 500 мг, + соединение 1, 750 мг, + цефепим, 2 г
E	метронидазол, 500 мг, + цефепим, 2 г

Примечания при исследовании.

В каждом периоде обработки повторяли определенные процедуры по оценке.

Субъектов отпускали после завершения всех процедур по оценке в День 15.

Если субъект выходил из исследования до Дня 15, все процедуры оценки ЕТ завершали на момент прекращения. Запланированную оценку, полученную в течение 1 суток ЕТ, могли применять вместо ЕТ оценки.

Дополнительные общие или направленные на симптомы процедуры оценки могли осуществлять в другие моменты времени по усмотрению главного исследователя.

Скрининг включал измерение роста, массы и расчет ВМІ. День -1 включает измерение массы и расчет ВМІ.

Клинико-лабораторная оценка включала серологический анализ (HBsAg, антитела к HCV и антитела к HIV 1 и 2) при скрининге.

Образцы для РК исследований собирали перед осуществлением каждой обработки и через 0,5, 1, 2 (окончание инфузии), 2,25, 2,5, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 36 и 48 ч после начала инфузии.

Неблагоприятные явления (АЕ) регистрировали, начиная с посещения (День -1) до последующего контрольного посещения. Любые АЕ, продолжающиеся при последующем наблюдении, сопровождали до разрешения или стабилизации.

Субъекты получали одну дозу назначенной рандомизированной обработки в Дни 1, 4, 7, 10 и 13. Все субъекты получали все обработки в заранее определенном порядке согласно схеме рандомизации. Соединение 1 и цефепим вводили IV. Метронидазол вводили перорально.

Включено определение уровня FSH (фолликулостимулирующий гормон) при скрининге у женщин в возрасте после менопаузы.

Пример 8С. Часть 2 исследования с несколькими дозами.

В части 2 субъектов рандомизировали в соотношении 5:5:2 в одну из трех обработок в табл. 21.

Таблица 21

Обработка	Описание обработки
2A	500 мг соединения 1 + 2 г цефепима
2B	750 мг соединения 1 + 2 г цефепима
2C	плацебо (соответствующее соединению 1 + цефепим)

Обработки осуществляли каждые 8 ч (q8h) в виде 2-часовой IV инфузии в течение 10 ч. Субъекты получали в общей сложности 28 доз, при этом одну дозу вводили в День 10.

Субъектов отпускали после рассмотрения результатов лабораторных анализов и ЭКГ в День 10 и завершения всех процедур оценки в День 11.

Если субъект выходил из исследования до Дня 11, все процедуры оценки ЕТ завершали на момент прекращения в случае субъектов, у которых не были выполнены все процедуры по оценке после заключительной дозы исследуемого препарата.

Субъекты, которые прекращали участие, должны были завершить последующее контрольное посещение через 7 суток (± 1 сутки) после последней дозы исследуемого препарата.

Дополнительные общие или направленные на симптомы процедуры оценки могли осуществлять в другие моменты времени по усмотрению главного исследователя.

Измерение роста и расчет ВМІ только при скрининге. Измерение массы тела при скрининге и в День -1 (вступление).

ЭКГ в День 1 и 10 выполняли после введения первой инфузии в сутки.

Показатели жизненно важных функций включают систолическое и диастолическое кровяное давление в положении лежа, пульс, температуру тела и частоту дыхательных движений. В Дни 1-9 показатели жизненно важных функций регистрировали до и через 2 ч после начала первой инфузии в сутки. В День 10 показатели жизненно важных функций регистрировали до и после введения дозы (в любое время).

Исследуемый препарат вводили в виде 2-часовой внутривенной инфузии каждые 8 ч (в общей сложности 28 доз с введением последней дозы утром Дня 10).

Образцы собирали перед каждой дозой в Дни 1 и 2 и перед утренней дозой в Дни 3, 5 и 10.

Образцы крови собирали в День 1 до введения дозы и в День 10 в конце инфузии и через 8 ч после начала инфузии. Образцы мочи собирали в День 1 до введения дозы (один образец за 12 ч до введения дозы) и в День 10 в виде объединенных собранных образцов всей мочи с интервалами 0-4 и 4-8 ч после начала инфузии.

АЕ регистрировали, начиная с посещения (День -1) до последующего контрольного посещения. Любые АЕ, продолжающиеся при последующем наблюдении, сопровождали до разрешения или стабилизации.

Включено определение уровня FSH (фолликулостимулирующий гормон) при скрининге у женщин в возрасте после менопаузы.

Результаты.

Отсутствовало значимое различие в фармакокинетических параметрах $AUC_{(0-inf)}$ и C_{max} для соединения 1 или цефепима при совместном введении двух лекарственных средств в сравнении с введением любого из лекарственных средств отдельно.

Отсутствовало значительное фармакокинетическое взаимодействие между метронидазолом и комбинацией цефепим/соединение 1 в сравнении с введением метронидазола отдельно или комбинации цефепим/соединение 1 без метронидазола. Как однократные, так и повторные дозы исследуемого препарата хорошо переносились. Отсутствовали значимые с клинической точки зрения аномалии показателей жизненно важных функций, ЭКГ или результатов лабораторных исследований. Все неблагоприятные явления имели слабую степень выраженности.

Пример 9. Лечение бактериальной инфекции с использованием комплексной терапии цефепимом и соединением 1.

Субъектам с инфекциями в нескольких анатомических областях, вызванными резистентными патогенами, в том числе с инфекциями нижних дыхательных путей, осложненными интраабдоминальными инфекциями (сIAI) и осложненными инфекциями мочевыводящих путей (сUTI), такими как пиелонефрит, вводят комбинацию цефепима/соединения 1, как указано ниже в табл. 22.

Таблица 22

Схемы дозирования	Рассматриваемая популяция	Продолжительность лечения
Соединение 1, 500 мг, в комбинации с цефепимом, 2 г, IV q8h	пациенты с cUTI	5-14 суток
Соединение 1, 500 мг, в комбинации с цефепимом, 2 г, IV q8h	пациенты с cIAI	5-14 суток
Соединение 1, 500 мг, в комбинации с цефепимом, 2 г, IV q8h	пациенты, инфицированные устойчивыми патогенами в нескольких областях	5-14 суток
Соединение 1, 750 мг, в комбинации с цефепимом, 2 г, IV q8h	пациенты с cUTI	5-14 суток
Соединение 1, 750 мг, в комбинации с цефепимом, 2 г, IV q8h	пациенты с cIAI	5-14 суток
Соединение 1, 750 мг, в комбинации с цефепимом, 2 г, IV q8h	пациенты, инфицированные устойчивыми патогенами в нескольких областях	5-14 суток

Сокращения: ~ = примерно;

cIAI = осложненная интраабдоминальная инфекция;

cUTI = осложненная инфекция мочевыводящих путей;

ч = час;

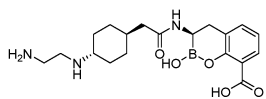
IV = внутривенный;

q8h = три раза в сутки с интервалом 8 ч.

Обработки в табл. 22 осуществляют каждые 8 ч (q8h) в виде 2-часовой IV инфузии в течение 10 ч. Субъекты будут получать в общей сложности 28 доз, при этом одну дозу вводят в День 10.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Безводная кристаллическая форма дигидрохлорида (R)-3-(2-(транс-4-(2-аминоэтил-амино)циклогексил)ацетиламино)-2-гидрокси-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновой кислоты



при этом кристаллическая форма характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой (XRPD), содержащей по меньшей мере три характеристических пика, выбранных из пиков со значением 2θ $7,3\pm 0,1^\circ$, со значением 2θ $10,8\pm 0,1^\circ$, со значением 2θ $14,5\pm 0,1^\circ$, со значением 2θ $16,6\pm 0,1^\circ$, со значением 2θ $18,0\pm 0,1^\circ$, со значением 2θ $19,6\pm 0,1^\circ$, со значением 2θ $19,7\pm 0,1^\circ$, со значением 2θ $23,3\pm 0,1^\circ$, со значением 2θ $24,0\pm 0,1^\circ$, со значением 2θ $24,3\pm 0,1^\circ$, со значением 2θ $27,3\pm 0,1^\circ$ и со значением 2θ $29,3\pm 0,1^\circ$.

2. Безводная кристаллическая форма по п.1, при этом кристаллическая форма характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой (XRPD), содержащей характеристические пики со значением 2θ $7,3\pm 0,1^\circ$, со значением 2θ $14,5\pm 0,1^\circ$, со значением 2θ $18,0\pm 0,1^\circ$, со значением 2θ $19,7\pm 0,1^\circ$, со значением 2θ $24,0\pm 0,1^\circ$ и со значением 2θ $27,3\pm 0,1^\circ$.

3. Безводная кристаллическая форма по п.2, при этом порошковая рентгеновская дифрактограмма (XRPD) дополнительно содержит характеристические пики со значением 2θ $10,8\pm 0,1^\circ$, со значением 2θ $16,6\pm 0,1^\circ$, со значением 2θ $19,6\pm 0,1^\circ$, со значением 2θ $23,3\pm 0,1^\circ$, со значением 2θ $24,3\pm 0,1^\circ$ и со значением 2θ $29,3\pm 0,1^\circ$.

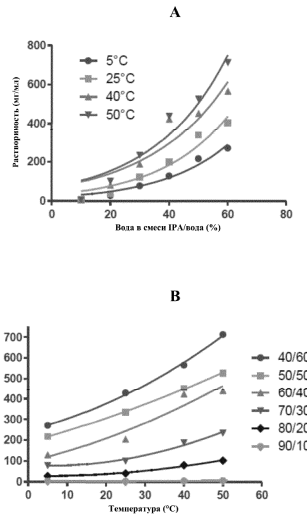
4. Фармацевтическая композиция, содержащая:

(i) кристаллическую форму по любому из пп.1-3 и

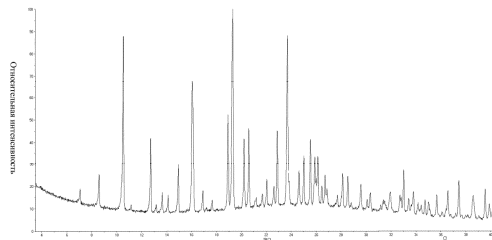
(ii) цефепим.

5. Фармацевтическая композиция по п.4, при этом фармацевтическая композиция составлена в виде однородной жидкости, подходящей для инъекции.

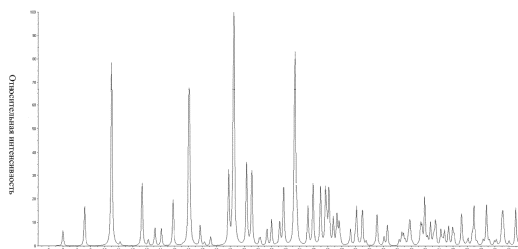
6. Фармацевтическая композиция по п.4 или 5, дополнительно содержащая водный носитель.
7. Фармацевтическая композиция по п.5 или 6, имеющая рН от около 4 до около 6.
8. Фармацевтическая композиция по п.4, при этом фармацевтическая композиция составлена в виде порошка для восстановления.
9. Фармацевтическая композиция по п.8, при этом фармацевтическая композиция является подходящей для инъекции после восстановления водным носителем.
10. Фармацевтическая композиция по любому из пп.4-9, дополнительно содержащая фармацевтически приемлемое вспомогательное средство.
11. Фармацевтическая композиция по п.10, в которой фармацевтически приемлемое вспомогательное средство представляет собой аминокислоту или производное моносахарида.
12. Фармацевтическая композиция по п.11, в которой фармацевтически приемлемое вспомогательное средство представляет собой L-аргинин.
13. Фармацевтическая композиция по п.11, в которой фармацевтически приемлемое вспомогательное средство представляет собой меглумин.
14. Фармацевтическая композиция по любому из пп.4-13, при этом фармацевтическая композиция содержит 500 мг (R)-3-(2-(транс-4-(2-аминоэтиламино)циклогексил)ацетамидо)-2-гидрокси-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновой кислоты и 2 г цефепима.
15. Фармацевтическая композиция по любому из пп.4-13, при этом фармацевтическая композиция содержит 750 мг (R)-3-(2-(транс-4-(2-аминоэтиламино)циклогексил)ацетамидо)-2-гидрокси-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]оксаборинин-8-карбоновой кислоты и 2 г цефепима.



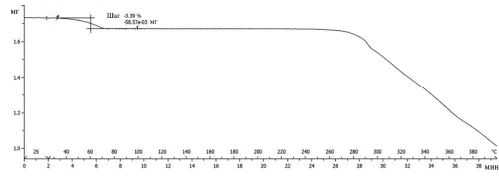
Фиг. 1А-В



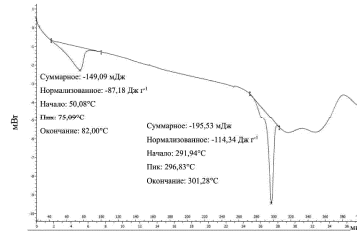
Фиг. 2



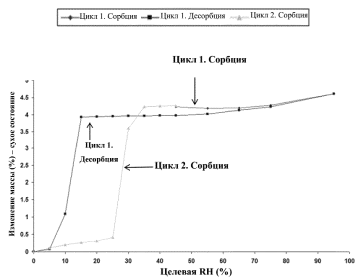
Фиг. 3



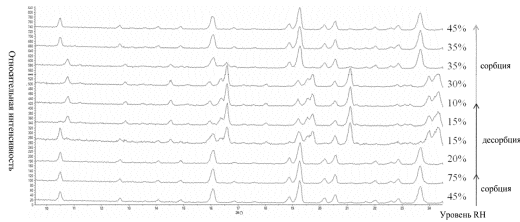
Фиг. 4



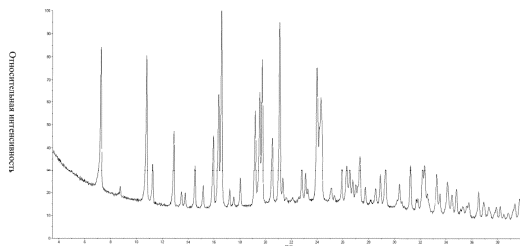
Фиг. 5



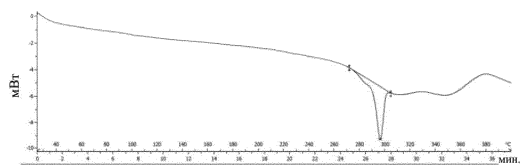
Фиг. 6



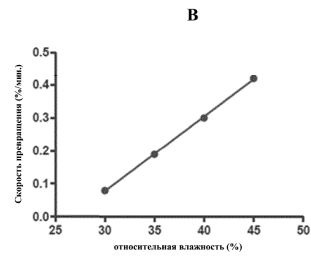
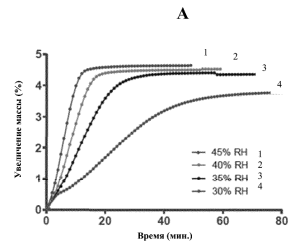
Фиг. 7



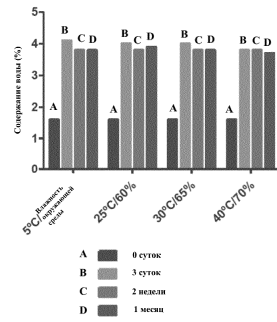
Фиг. 8



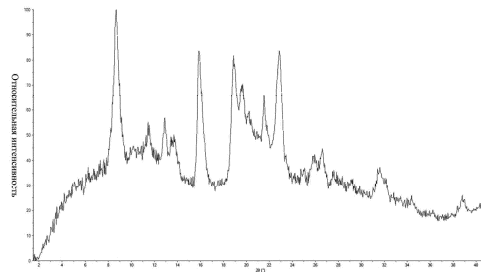
Фиг. 9



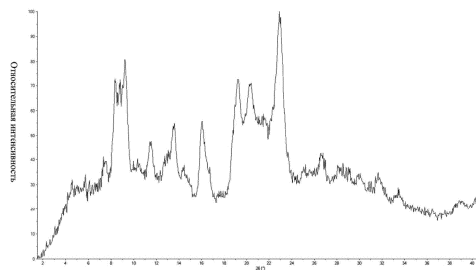
Фиг. 10А-В



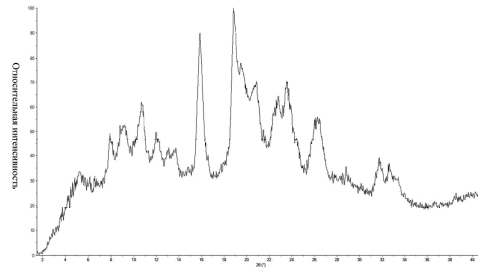
Фиг. 11



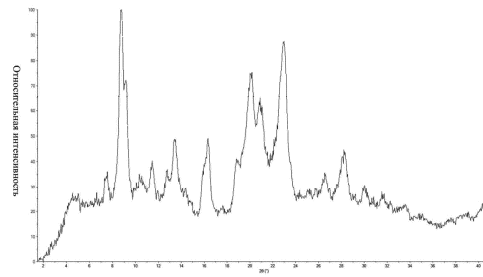
Фиг. 12



Фиг. 13



Фиг. 14



Фиг. 15