

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7634934号
(P7634934)

(45)発行日 令和7年2月25日(2025.2.25)

(24)登録日 令和7年2月14日(2025.2.14)

(51)国際特許分類

C 0 7 F	5/02 (2006.01)	C 0 7 F	5/02
A 6 1 K	9/08 (2006.01)	A 6 1 K	9/08
A 6 1 K	9/14 (2006.01)	A 6 1 K	9/14
A 6 1 K	31/546 (2006.01)	A 6 1 K	31/546
A 6 1 K	31/69 (2006.01)	A 6 1 K	31/69

請求項の数 6 (全62頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2019-547093(P2019-547093)
 (86)(22)出願日 平成30年3月5日(2018.3.5)
 (65)公表番号 特表2020-510661(P2020-510661)
 A)
 (43)公表日 令和2年4月9日(2020.4.9)
 (86)国際出願番号 PCT/US2018/020968
 (87)国際公開番号 WO2018/165048
 (87)国際公開日 平成30年9月13日(2018.9.13)
 審査請求日 令和3年2月19日(2021.2.19)
 審判番号 不服2023-1035(P2023-1035/J1)
 審判請求日 令和5年1月20日(2023.1.20)
 (31)優先権主張番号 62/467,750
 (32)優先日 平成29年3月6日(2017.3.6)
 (33)優先権主張国・地域又は機関
 米国(US)

最終頁に続く

(73)特許権者 515153521
 ベナトルクス ファーマシューティカル
 ズ、インク。
 アメリカ合衆国 19355 ペンシルベ
 ニア州 マルバーン スプリング・ミル・
 ドライブ 30
 (74)代理人 110003797
 弁理士法人清原国際特許事務所
 バーンズ、クリストファー ジェイ。
 アメリカ合衆国 19355 ペンシルベ
 ニア州 マルバーン スプリング・ミル・
 ドライブ 30
 (72)発明者 ペペア、ダニエル シー。
 アメリカ合衆国 19355 ペンシルベ
 ニア州 マルバーン スプリング・ミル・
 最終頁に続く

(54)【発明の名称】 - ラクタマーゼ阻害剤を含む固体形態及び組み合わせ組成物並びにその使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

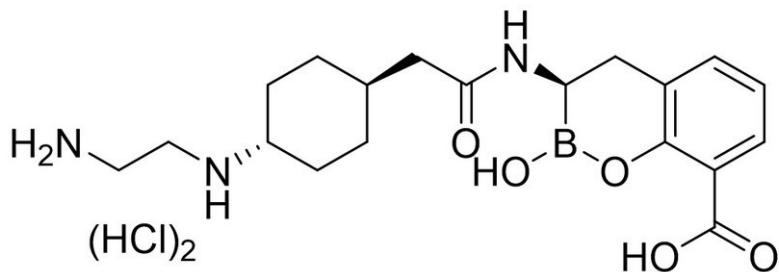
(i)無水結晶、及び

(ii)セフェピム

を含む、医薬組成物であって、

ここで、前記無水結晶は、(R)-3-(2-(トランス-4-(2-アミノエチルアミノ)シクロヘキシリ)アセトアミド)-2-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,2]オキサボリニン-8-カルボン酸のジヒドロクロリド塩の無水結晶であって、

【化1】



7 . 3 ° ± 0 . 1 ° 2 , 1 0 . 8 ° ± 0 . 1 ° 2 , 1 4 . 5 ° ± 0 . 1 ° 2 , 1 6 . 6 ° ± 0 . 1 ° 2 , 1 8 . 0 ° ± 0 . 1 ° 2 , 1 9 . 6 ° ± 0 . 1 ° 2 , 1 9 . 7 ° ± 0 . 1 ° 2 , 2 3 . 3 ° ± 0 . 1 ° 2 , 2 4 . 0 ° ± 0 . 1 ° 2 , 2 4 . 3 ° ± 0 . 1 ° 2 , 2 7 . 3 ° ± 0 . 1 ° 2 , 及び 2 9 . 3 ° ± 0 . 1 ° 2 の特徴ピ
ークを含む X 線粉末回折 (X R P D) パターンを有し、前記無水結晶の結晶形態は形態 2 である、ことを特徴とする、医薬組成物。

【請求項 2】

前記医薬組成物は粉末として製剤される、ことを特徴とする請求項 1 に記載の医薬組成物。10

【請求項 3】

L - アルギニンをさらに含む、ことを特徴とする請求項 1 または 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

前記無水結晶の量は 5 0 0 m g 、前記セフェピムの量は 2 g である、ことを特徴とする請求項 1 から 3 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【請求項 5】

前記無水結晶の量は 7 5 0 m g 、前記セフェピムの量は 2 g である、ことを特徴とする請求項 1 から 3 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【請求項 6】

必要としている被験体の細菌感染を処置するための薬剤の製造における、請求項 1 から 5 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物の使用。20

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0 0 0 1】**

相互参照

本特許出願は、2 0 1 7 年 3 月 6 日出願の米国仮特許出願 6 2 / 4 6 7 , 7 5 0 号 ; 2 0 1 7 年 3 月 6 日出願の米国仮特許出願 6 2 / 4 6 7 , 7 5 2 号、2 0 1 7 年 9 月 2 8 日出願の米国仮特許出願 6 2 / 5 6 4 , 9 8 9 、及び 2 0 1 7 年 9 月 2 8 日出願の米国仮特許出願 6 2 / 5 6 4 , 9 9 0 の利益を主張するものであり；これら文献の各々はその全体として参照により本明細書に組み込まれる。

【0 0 0 2】

連邦政府が支援する研究に関する陳述30

本発明は、国立衛生研究所 (N I H) による契約番号 R 4 3 A I 0 9 6 6 7 9 、国立衛生研究所 (N I H) による契約番号 R 4 4 A I 0 9 6 6 1 3 、及び国立衛生研究所 (N I H) による契約番号 H H S N 2 7 2 2 0 1 3 0 0 0 1 9 C の下、米国政府のサポートによりなされた。政府は本発明において一定の権利を有している。

【0 0 0 3】

発明の分野

本発明は、 - ラクタマーゼ酵素の阻害剤、及び - ラクタム抗生物質と組み合わせた抗生物質としての、ホウ素含有化合物、多形相、調製物を含んでいる医薬組成物、並びにそれらの使用に関する。

【背景技術】**【0 0 0 4】**

抗生物質は、細菌感染症を処置するのに最も有効な薬物である。抗生物質の大部分は、副作用が制限された良好な抗菌効果により診療所で使用されている。その中でも、抗生物質の - ラクタムクラス (例えばペニシリン、セファロスボリン、モノバクタム、及びカルバペネム) が、その効果が殺菌性であり且つその標的がかなり低い毒性を有する真核細胞には存在しないことから、好ましい。

【0 0 0 5】

様々な - ラクタムの効果に対抗するために、細菌は、 - ラクタマーゼと呼ばれる - ラクタム非活性化酵素の変異体を産生するように進化し、及びこのツールを垂直且つ水

10

20

30

40

50

平に種間及び種内で共有する能力を持つ。これら - ラクタマーゼは、酵素活性部位における主要なセリン又は亜鉛の存在に基づいて、「セリン」又は「メタロ」としてそれぞれ分類される。この菌耐性の機構の急速な導入、選択、及び普及は、病院及びコミュニティーにおいて - ラクタム処置選択肢のクラス全体を厳しく制限しかねない。そのような耐性のある感染症を処置可能な、有効且つ安全な治療薬が必要とされる。

【発明の概要】

【0006】

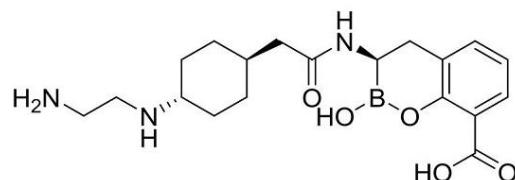
本明細書には医薬組成物が開示され、該医薬組成物は：

(i) (R) - 3 - (2 - (トランス - 4 - (2 - アミノエチルアミノ) シクロヘキシリ) アセトアミド) - 2 - ヒドロキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [e] [1 , 2] オキサボリニン - 8 - カルボン酸：

10

【0007】

【化1】



20

その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、又は薬学的に許容可能な塩及び溶媒和物；及び
(i i) セフェビム

を含む。

【0008】

医薬組成物の幾つかの実施形態において、医薬組成物は、注射に適した均質の液体として製剤される。

【0009】

医薬組成物の幾つかの実施形態において、医薬組成物は、薬学的に許容可能な賦形剤を更に含む。

【0010】

医薬組成物の幾つかの実施形態において、薬学的に許容可能な賦形剤はアミノ酸又は単糖誘導体である。

30

【0011】

医薬組成物の幾つかの実施形態において、薬学的に許容可能な賦形剤は L - アルギニンである。

【0012】

医薬組成物の幾つかの実施形態において、薬学的に許容可能な賦形剤はメグルミンである。

【0013】

医薬組成物の幾つかの実施形態において、医薬組成物は水性担体を更に含む。

40

【0014】

医薬組成物の幾つかの実施形態において、水性担体は、注射用水、注射用の 0 . 9 % の生理食塩液、注射用の 5 % のデキストロース、注射用の 10 % のデキストロース、注射用の乳酸ナトリウム、注射用の 5 % のデキストロース及び 0 . 9 % の生理食塩液、注射用の乳酸リングル液及び 5 % のデキストロース、注射用の塩化ナトリウム / 酢酸ナトリウム / グルコン酸ナトリウム / 塩化カリウム / 塩化マグネシウム、注射用の 5 % のデキストロース中の塩化ナトリウム / 酢酸カリウム / 酢酸マグネシウム、又はそれらの任意の組み合わせである。

【0015】

医薬組成物の幾つかの実施形態において、医薬組成物は約 4 ~ 約 9 の pH を有する。

50

【 0 0 1 6 】

医薬組成物の幾つかの実施形態において、医薬組成物は約4～約6のpHを有する。

【 0 0 1 7 】

医薬組成物の幾つかの実施形態において、医薬組成物は、再構成のための粉末として製剤される。

【 0 0 1 8 】

医薬組成物の幾つかの実施形態において、医薬組成物は、薬学的に許容可能な賦形剤を更に含む。

【 0 0 1 9 】

医薬組成物の幾つかの実施形態において、薬学的に許容可能な賦形剤はアミノ酸又は单糖誘導体である。 10

【 0 0 2 0 】

医薬組成物の幾つかの実施形態において、薬学的に許容可能な賦形剤はL-アルギニンである。

【 0 0 2 1 】

医薬組成物の幾つかの実施形態において、薬学的に許容可能な賦形剤はメグルミンである。

【 0 0 2 2 】

医薬組成物の幾つかの実施形態において、医薬組成物は、いったん水性担体で再構成されると注射に適している。

【 0 0 2 3 】

医薬組成物の幾つかの実施形態において、水性担体は、注射用水、注射用の0.9%の生理食塩液、注射用の5%のデキストロース、注射用の10%のデキストロース、注射用の乳酸ナトリウム、注射用の5%のデキストロース及び0.9%の生理食塩液、注射用の乳酸リンゲル液及び5%のデキストロース、注射用の塩化ナトリウム／酢酸ナトリウム／グルコン酸ナトリウム／塩化カリウム／塩化マグネシウム、注射用の5%のデキストロース中の塩化ナトリウム／酢酸カリウム／酢酸マグネシウム、又はそれらの任意の組み合わせである。

【 0 0 2 4 】

前記医薬組成物は、少なくとも12ヶ月間、約25±2/60%RH±5%RHで安定する、ことを特徴とする請求項11乃至17の何れか1つに記載の医薬組成物。 30

【 0 0 2 5 】

医薬組成物の幾つかの実施形態において、(R)-3-(2-(トランス-4-(2-アミノエチルアミノ)シクロヘキシル)アセトアミド)-2-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,2]オキサボリニン-8-カルボン酸、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、又は薬学的に許容可能な塩及び溶媒和物は、結晶である。

【 0 0 2 6 】

医薬組成物の幾つかの実施形態において、結晶の(R)-3-(2-(トランス-4-(2-アミノエチルアミノ)シクロヘキシル)アセトアミド)-2-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,2]オキサボリニン-8-カルボン酸は、ジヒドロクロリド又はその溶媒和物の形態である。 40

【 0 0 2 7 】

医薬組成物の幾つかの実施形態において、結晶の(R)-3-(2-(トランス-4-(2-アミノエチルアミノ)シクロヘキシル)アセトアミド)-2-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,2]オキサボリニン-8-カルボン酸ジヒドロクロリドは、一水和溶媒和物(monohydrate solvate)の形態である。

【 0 0 2 8 】

医薬組成物の幾つかの実施形態において、結晶は、図2に示されるものとほぼ同じX線粉末回折(XRPD)パターンを有する。

【 0 0 2 9 】

10

20

30

40

50

医薬組成物の幾つかの実施形態において、結晶は、図3に示されるものとほぼ同じX線粉末回折(XRPD)パターンを有する。

【0030】

医薬組成物の幾つかの実施形態において、結晶は、約 $7.0^{\circ} \pm 0.1^{\circ}$ 2、約 $14.1^{\circ} \pm 0.1^{\circ}$ 2、約 $20.2^{\circ} \pm 0.1^{\circ}$ 2、約 $24.6^{\circ} \pm 0.1^{\circ}$ 2、及び約 $27.7^{\circ} \pm 0.1^{\circ}$ 2で特徴ピークを含むX線粉末回折(XRPD)パターンを有する。

【0031】

医薬組成物の幾つかの実施形態において、X線粉末回折(XRPD)パターンは、約 $10.5^{\circ} \pm 0.1^{\circ}$ 2、約 $18.9^{\circ} \pm 0.1^{\circ}$ 2、約 $23.7^{\circ} \pm 0.1^{\circ}$ 2、約 $25.6^{\circ} \pm 0.1^{\circ}$ 2、及び約 $29.6^{\circ} \pm 0.1^{\circ}$ 2で特徴ピークを更に含む。

【0032】

医薬組成物の幾つかの実施形態において、医薬組成物は、約500mgの(R)-3-(2-(トランス-4-(2-アミノエチルアミノ)シクロヘキシリ)アセトアミド)-2-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,2]オキサボリニン-8-カルボン酸、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、又は薬学的に許容可能な塩及び溶媒和物を含む。

【0033】

医薬組成物の幾つかの実施形態において、医薬組成物は、約750mgの(R)-3-(2-(トランス-4-(2-アミノエチルアミノ)シクロヘキシリ)アセトアミド)-2-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,2]オキサボリニン-8-カルボン酸、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、又は薬学的に許容可能な塩及び溶媒和物を含む。

【0034】

医薬組成物の幾つかの実施形態において、医薬組成物は約2gのセフェピムを含む。

【0035】

本明細書にはまた、必要とする被験体の細菌感染を処置する方法が開示され、該方法は、本明細書に記載される医薬組成物を被験体に投与する工程を含む。

【0036】

細菌感染を治療する方法の幾つかの実施形態において、医薬組成物は静脈内(IV)注入によって投与される。

【0037】

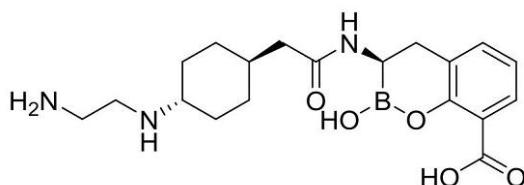
細菌感染を治療する方法の幾つかの実施形態において、医薬組成物の注入の期間は約2時間である。

【0038】

本明細書にはまた、(R)-3-(2-(トランス-4-(2-アミノエチルアミノ)シクロヘキシリ)アセトアミド)-2-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,2]オキサボリニン-8-カルボン酸：

【0039】

【化2】



その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、又は薬学的に許容可能な塩及び溶媒和物の、結晶形態が開示される。

【0040】

10

20

30

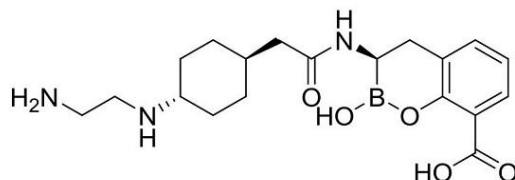
40

50

本明細書にはまた、(R)-3-(2-(トランス-4-(2-アミノエチルアミノ)シクロヘキシル)アセトアミド)-2-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,2]オキサボリニン-8-カルボン酸：

【0041】

【化3】



10

ジヒドロクロリド又はその溶媒和物の、結晶形態が開示される。

【0042】

結晶形態の幾つかの実施形態において、結晶の(R)-3-(2-(トランス-4-(2-アミノエチルアミノ)シクロヘキシル)アセトアミド)-2-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,2]オキサボリニン-8-カルボン酸ジヒドロクロリドは、一水和溶媒和物の形態である。

【0043】

結晶形態の幾つかの実施形態において、結晶形態は、図2に示されるものとほぼ同じX線粉末回折(XRPD)パターンを有する。

20

【0044】

結晶形態の幾つかの実施形態において、結晶形態は、図3に示されるものとほぼ同じX線粉末回折(XRPD)パターンを有する。

【0045】

結晶形態の幾つかの実施形態において、結晶形態は、約7.0°±0.1°2、約14.1°±0.1°2、約20.2°±0.1°2、約24.6°±0.1°2、及び約27.7°±0.1°2で特徴ピークを含むX線粉末回折(XRPD)パターンを有する。

【0046】

結晶形態の幾つかの実施形態において、X線粉末回折(XRPD)パターンは、約10.5°±0.1°2、約18.9°±0.1°2、約23.7°±0.1°2、約25.6°±0.1°2、及び約29.6°±0.1°2で特徴ピークを更に含む。

30

【0047】

結晶形態の幾つかの実施形態において、結晶の(R)-3-(2-(トランス-4-(2-アミノエチルアミノ)シクロヘキシル)アセトアミド)-2-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,2]オキサボリニン-8-カルボン酸ジヒドロクロリドは、無水である。

【0048】

結晶形態の幾つかの実施形態において、結晶形態は、図8に示されるものとほぼ同じX線粉末回折(XRPD)パターンを有する。

40

【0049】

結晶形態の幾つかの実施形態において、結晶は、約7.3°±0.1°2、約14.5°±0.1°2、約18.0°±0.1°2、約19.7°±0.1°2、約24.0°±0.1°2、及び約27.3°±0.1°2で特徴ピークを含むX線粉末回折(XRPD)パターンを有する。

【0050】

結晶形態の幾つかの実施形態において、X線粉末回折(XRPD)パターンは、約10.8°±0.1°2、約16.6°±0.1°2、約19.6°±0.1°2、約23.3°±0.1°2、約24.3°±0.1°2、及び約29.3°±0.1°

50

2 で特徴ピークを更に含む。

【0051】

本明細書にはまた、医薬組成物が開示され、該医薬組成物は：

(i) 本明細書に開示される結晶形態、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、又は薬学的に許容可能な塩及び溶媒和物；及び

(ii) セフェピム

を含む。

【0052】

医薬組成物の幾つかの実施形態において、医薬組成物は、注射に適した均質の液体として製剤される。

10

【0053】

医薬組成物の幾つかの実施形態において、医薬組成物は水性担体を更に含む。

【0054】

医薬組成物の幾つかの実施形態において、医薬組成物は約4～約6のpHを有する。

【0055】

医薬組成物の幾つかの実施形態において、医薬組成物は、再構成のための粉末として製剤される。

【0056】

医薬組成物の幾つかの実施形態において、医薬組成物は、いったん水性担体で再構成されると注射に適している。

20

【0057】

医薬組成物の幾つかの実施形態において、医薬組成物は、薬学的に許容可能な賦形剤を更に含む。

【0058】

医薬組成物の幾つかの実施形態において、薬学的に許容可能な賦形剤はアミノ酸又は单糖誘導体である。

【0059】

医薬組成物の幾つかの実施形態において、薬学的に許容可能な賦形剤はL-アルギニンである。

【0060】

医薬組成物の幾つかの実施形態において、薬学的に許容可能な賦形剤はメグルミンである。

30

【図面の簡単な説明】

【0061】

本開示の新規な特徴は、とりわけ添付の請求項で説明されている。本開示の特徴と利点についてのよりよい理解は、本開示の原則が用いられている例証的な実施形態と添付の図面を説明する以下の詳細な記載を参照することによって得られる：

【図1A】 IPA / 水含有量に応じた5、25、40、及び50でのIPA / 水混合物における化合物1-ジヒドロクロリドの溶解度値を示す。

【図1B】 温度に応じたIPA / 水混合物における化合物1-ジヒドロクロリドの溶解度値を示す。

40

【図2】 室温で形態1のために集められたX線粉末回折パターンを示す。

【図3】 100Kで集められた形態1のために単結晶データからシミュレートされたX線粉末回折パターンを示す。

【図4】 形態1の(10 / 分の加熱速度での)T G M S サーモグラムを示している。

【図5】 形態1の(10 / 分の加熱速度での)D S C サーモグラムを示している。

【図6】 形態1のD V S 等温線を示す。

【図7】 R H (相対湿度)変動による化合物1-ジヒドロクロリドの積層X R P D ディフラクトグラムを示す。

【図8】 室温で形態2のために集められたX線粉末回折パターンを示す。

50

【図 9】形態 2 の DSC サーモグラムを示す。

【図 10 A】相対湿度レベルに応じて記録された質量変化率を示す。形態 2 の固体サンプルは 25 % で示された相対湿度値においてインキュベートされ、その間に質量変化率が継続的に記録された。

【図 10 B】相対湿度レベルに応じて記録された質量変化率を示す。変換速度が算出され、(図 10 A の曲線の直線部分からの) 相対湿度値に対してプロットされた。ラインの回帰係数は 0.9995 である。

【図 11】異なる温度及び RH 条件でのインキュベーション後の化合物 1 - ジヒドロクロリドの水含有量を示す。

【図 12】形態 3 のために集められた X 線粉末回折パターンを示す。

10

【図 13】形態 4 のために集められた X 線粉末回折パターンを示す。

【図 14】形態 5 のために集められた X 線粉末回折パターンを示す。

【図 15】形態 6 のために集められた X 線粉末回折パターンを示す。

【発明を実施するための形態】

【0062】

本明細書には、(R)-3-(2-(トランス-4-(2-アミノエチルアミノ)シクロヘキシル)アセトアミド)-2-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,2]オキサボリニン-8-カルボン酸、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、又は薬学的に許容可能な塩及び溶媒和物の、結晶形態が開示される。

【0063】

20

本明細書にはまた、(R)-3-(2-(トランス-4-(2-アミノエチルアミノ)シクロヘキシル)アセトアミド)-2-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,2]オキサボリニン-8-カルボン酸、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、又は薬学的に許容可能な塩及び溶媒和物の結晶形態を含む、医薬組成物が開示される。

【0064】

本明細書にはまた、(R)-3-(2-(トランス-4-(2-アミノエチルアミノ)シクロヘキシル)アセトアミド)-2-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,2]オキサボリニン-8-カルボン酸、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、又は薬学的に許容可能な塩及び溶媒和物の固体形態を含む、医薬組成物が開示される。

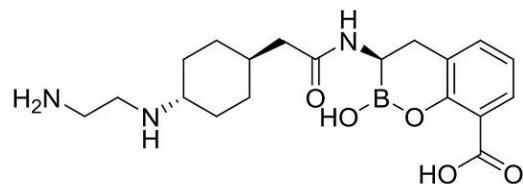
【0065】

30

本明細書で使用されるように、(R)-3-(2-(トランス-4-(2-アミノエチルアミノ)シクロヘキシル)アセトアミド)-2-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,2]オキサボリニン-8-カルボン酸は、以下の構造に示される通りである：

【0066】

【化4】



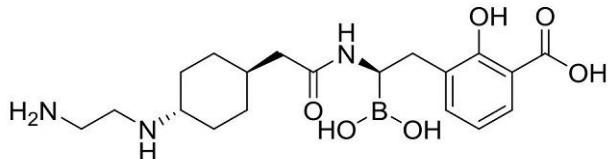
40

幾つかの実施において、(R)-3-(2-(トランス-4-(2-アミノエチルアミノ)シクロヘキシル)アセトアミド)-2-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,2]オキサボリニン-8-カルボン酸はまた、化合物 1 と称される。幾つかの実施形態において、化合物 1 は、「閉鎖」環形態(上記で示されるような)及び「開放」非環式形態との間に平衡に存在する：

【0067】

50

【化 5】



幾つかの実施形態において、化合物 1 は、分子内二量体、三量体、及びそれらの任意の組み合わせへと付随する。幾つかの実施形態において、化合物 1 は薬学的に許容可能な塩の形態である。幾つかの実施形態において、薬学的に許容可能な塩は、塩酸塩である。幾つかの実施形態において、薬学的に許容可能な塩は、ジヒドロクロリド塩である。幾つかの実施形態において、化合物 1 は薬学的に許容可能な溶媒和物の形態である。溶媒和物は、化学量論量又は非化学量論量の溶媒を含み、幾つかの実施形態において、例えば、水又は有機溶媒などの薬学的に許容可能な溶媒を用いた結晶化工程中に形成される。幾つかの実施形態において、溶媒は化合物 1 に共有結合しない。幾つかの実施形態において、溶媒は化合物 1 に共有結合する。溶媒が水であるときに水和物が形成され、或いは溶媒がアルコールであるときにアルコラートが形成される。一般的に、溶媒和形態は、本明細書で提供される化合物及び方法の目的のため、非溶媒和形態と同等であると考慮される。幾つかの実施形態において、薬学的に許容可能な溶媒和物は一水和溶媒和物である。

【0068】

10

結晶形態

本明細書には、(R)-3-(2-(トランス-4-(2-アミノエチルアミノ)シクロヘキシリ)アセトアミド)-2-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,2]オキサボリニン-8-カルボン酸、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、又は薬学的に許容可能な塩及び溶媒和物の、結晶形態が開示される。幾つかの実施形態において、結晶形態は形態 1 である。幾つかの実施形態において、結晶形態は形態 2 である。幾つかの実施形態において、結晶形態は形態 3 である。幾つかの実施形態において、結晶形態は形態 4 である。幾つかの実施形態において、結晶形態は形態 5 である。幾つかの実施形態において、結晶形態は形態 6 である。

【0069】

20

形態 1

幾つかの実施形態において、化合物 1 のジヒドロクロリド塩は、制御条件下で純粋且つ安定した結晶形態（形態 1）へと作られる。幾つかの実施形態において、形態 1 は化合物 1 のジヒドロクロリド塩の一水和物形態である。幾つかの実施形態において、形態 1 の X 線粉末回折（X R P D）パターンは、図 2 に示されるように実質的に同じであり、対応する作表されたピークデータが表 1 に示される。幾つかの実施形態において、形態 1 の X 線粉末回折（X R P D）パターンは、図 3 に示されるように実質的に同じである。図 2 に示される X 線粉末回折（X R P D）パターンは、図 3 に示される X 線粉末回折（X R P D）パターンと実質的に同じである。

【0070】

30

40

50

【表 1 - 1】

表 1

2θ [°]	d 値 [Å]	強度 [%]	2θ [°]	d 値 [Å]	強度 [%]
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

10

20

30

40

【0071】

【表 1 - 2】

2θ [°]	d 値 [Å]	強度 [%]	2θ [°]	d 値 [Å]	強度 [%]
28.1	3.17	26	39.9	2.26	12

【0072】

幾つかの実施形態において、形態 1 は、約 7.0 ° ± 0.1 ° 2 、約 10.5 ° ± 0

50

. 1 ° 2 、約 14 . 1 ° ± 0 . 1 ° 2 、約 18 . 9 ° ± 0 . 1 ° 2 、約 20 . 2 ° ± 0 . 1 ° 2 、約 23 . 7 ° ± 0 . 1 ° 2 、約 24 . 6 ° ± 0 . 1 ° 2 、約 25 . 6 ° ± 0 . 1 ° 2 、約 27 . 7 ° ± 0 . 1 ° 2 、及び約 29 . 6 ° ± 0 . 1 ° 2 でのピークから選択される少なくとも 3 つの特徴ピークを含む、X 線粉末回折パターンを示す。幾つかの実施形態において、形態 1 は、約 7 . 0 ° ± 0 . 1 ° 2 、約 14 . 1 ° ± 0 . 1 ° 2 、約 20 . 2 ° ± 0 . 1 ° 2 、約 24 . 6 ° ± 0 . 1 ° 2 、及び約 27 . 7 ° ± 0 . 1 ° 2 で特徴ピークを含む、X 線粉末回折 (X R P D) パターンを示す。
 幾つかの実施形態において、形態 1 は、約 10 . 5 ° ± 0 . 1 ° 2 、約 18 . 9 ° ± 0 . 1 ° 2 、約 23 . 7 ° ± 0 . 1 ° 2 、約 25 . 6 ° ± 0 . 1 ° 2 、及び約 29 . 6 ° ± 0 . 1 ° 2 で特徴ピークを更に含む、X 線粉末回折 (X R P D) パターンを示す。
 幾つかの実施形態において、形態 1 は、約 10 . 5 ° ± 0 . 1 ° 2 、約 12 . 7 ° ± 0 . 1 ° 2 、約 16 . 1 ° ± 0 . 1 ° 2 、約 18 . 9 ° ± 0 . 1 ° 2 、約 19 . 3 ° ± 0 . 1 ° 2 、約 20 . 2 ° ± 0 . 1 ° 2 、約 20 . 6 ° ± 0 . 1 ° 2 、約 22 . 9 ° ± 0 . 1 ° 2 、約 23 . 7 ° ± 0 . 1 ° 2 、及び約 25 . 6 ° ± 0 . 1 ° 2 で特徴ピークを含む、X 線粉末回折パターン (X R P D) を示す。幾つかの実施形態において、形態 1 は、約 10 . 5 ° ± 0 . 1 ° 2 、約 12 . 7 ° ± 0 . 1 ° 2 、約 14 . 9 ° ± 0 . 1 ° 2 、約 16 . 1 ° ± 0 . 1 ° 2 、約 18 . 9 ° ± 0 . 1 ° 2 、約 19 . 3 ° ± 0 . 1 ° 2 、約 20 . 2 ° ± 0 . 1 ° 2 、約 20 . 6 ° ± 0 . 1 ° 2 、約 22 . 9 ° ± 0 . 1 ° 2 、約 23 . 7 ° ± 0 . 1 ° 2 、約 25 . 0 ° ± 0 . 1 ° 2 、約 25 . 6 ° ± 0 . 1 ° 2 、約 25 . 9 ° ± 0 . 1 ° 2 、及び約 26 . 1 ° ± 0 . 1 ° 2 で特徴ピークを含む、X 線粉末回折パターン (X R P D) を示す。幾つかの実施形態において、形態 1 は、約 8 . 6 ° ± 0 . 1 ° 2 、約 10 . 5 ° ± 0 . 1 ° 2 、約 12 . 7 ° ± 0 . 1 ° 2 、約 14 . 9 ° ± 0 . 1 ° 2 、約 16 . 1 ° ± 0 . 1 ° 2 、約 18 . 9 ° ± 0 . 1 ° 2 、約 19 . 3 ° ± 0 . 1 ° 2 、約 20 . 2 ° ± 0 . 1 ° 2 、約 20 . 6 ° ± 0 . 1 ° 2 、約 22 . 1 ° ± 0 . 1 ° 2 、約 22 . 6 ° ± 0 . 1 ° 2 、約 22 . 9 ° ± 0 . 1 ° 2 、約 23 . 7 ° ± 0 . 1 ° 2 、約 24 . 6 ° ± 0 . 1 ° 2 、約 25 . 0 ° ± 0 . 1 ° 2 、約 25 . 6 ° ± 0 . 1 ° 2 、約 25 . 9 ° ± 0 . 1 ° 2 、約 26 . 1 ° ± 0 . 1 ° 2 、約 26 . 5 ° ± 0 . 1 ° 2 、約 26 . 7 ° ± 0 . 1 ° 2 、約 28 . 1 ° ± 0 . 1 ° 2 、約 28 . 6 ° ± 0 . 1 ° 2 、約 29 . 6 ° ± 0 . 1 ° 2 、約 33 . 0 ° ± 0 . 1 ° 2 、及び約 37 . 5 ° ± 0 . 1 ° 2 で特徴ピークを含む、X 線粉末回折パターン (X R P D) を示す。

【0073】

形態 2

幾つかの実施形態において、化合物 1 のジヒドロクロリド塩は、制御条件下で純粋且つ安定した結晶形態 (形態 2) へと作られ得る。幾つかの実施形態において、形態 1 は化合物 1 のジヒドロクロリド塩の無水形態である。幾つかの実施形態において、形態 2 の X 線粉末回折 (X R P D) パターンは、図 8 に示されるように実質的に同じであり、対応する作表されたピークデータが表 2 に示される。

【0074】

10

20

30

40

50

【表 2 - 1】

表2

2θ [°]	d 値 [Å]	強度 [%]	2θ [°]	d 値 [Å]	強度 [%]
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

10

20

30

40

【0075】

【表 2 - 2】

2θ [°]	d 値 [Å]	強度 [%]	2θ [°]	d 値 [Å]	強度 [%]
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			

【0076】

幾つかの実施形態において、形態2は、約7.3°±0.1°2、約10.8°±0.1°2、約14.5°±0.1°2、約16.6°±0.1°2、約18.0°±0.1°2、約19.6°±0.1°2、約19.7°±0.1°2、約23.3°±0.1°2、約24.0°±0.1°2、約24.3°±0.1°2、約27.3°±0.1°2、及び約29.3°±0.1°2でのピークから選択される少なくとも3つの特徴ピークを含む、X線粉末回折パターンを示す。幾つかの実施形態において、形態2は、約7.3°±0.1°2、約14.5°±0.1°2、約18.0°±0.1°2、約19.7°±0.1°2、約24.0°±0.1°2、及び約27.3°±0.1°2で特徴ピークを含む、X線粉末回折(XRPD)パターンを示す。幾つかの実施形態において、形態2は、約10.8°±0.1°2、約16.6°±0.1°2、約19.6°±0.1°2、約23.3°±0.1°2、約24.3°±0.1°2、及び約29.3°±0.1°2で特徴ピークを更に含む、X線粉末回折(XRPD)パターンを示す。幾つかの実施形態において、形態2は、約7.3°±0.1°2、約10.8°±0.1°2、約12.9°±0.1°2、約15.9°±0.1°2、約16.3°±0.1°2、約16.6°±0.1°2、約19.2°±0.1°2、約19.7°±0.1°2、約20.5°±0.1°2、約21.1°±0.1°2、約24.0°±0.1°2、及び約24.3°±0.1°2で特徴ピークを含む、X線粉末回折(XRPD)パターンを示す。幾つかの実施形態において、形態2は、約7.3°±0.1°2、約10.8°±0.1°2、約11.2°±0.1°2、約12.9°±0.1°2、約14.5°±0.1°2、約15.9°±0.1°2、約16.3°±0.1°2、約16.6°±0.1°2、約19.2°±0.1°2、約19.7°±0.1°2、約20.5°±0.1°2、約21.1°±0.1°2、約24.0°±0.1°2、約24.3°±0.1°2、及び約26.3°±0.1°2で特徴ピークを含む、X線粉末回折(XRPD)パターンを示す。

【0077】

形態3

幾つかの実施形態において、化合物1のジヒドロクロリド塩は、制御条件下で新たな形態(形態3)へと作られ得る。幾つかの実施形態において、形態3のX線粉末回折(XRPD)パターンは、図12に示されるように実質的に同じであり、対応する作表されたピークデータが表3に示される。

【0078】

【表3】

表3

2θ [°]	d 値 [Å]	強度 [%]
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

10

【0079】

形態4

幾つかの実施形態において、化合物1のジヒドロクロリド塩は、制御条件下で新たな形態（形態4）へと作られ得る。幾つかの実施形態において、形態4のX線粉末回折（XRD）パターンは、図13に示されるように実質的に同じであり、対応する作表されたピクデータが表4に示される。

20

【0080】

【表4】

表4

2θ [°]	d 値 [Å]	強度 [%]
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

30

【0081】

形態5

幾つかの実施形態において、化合物1のジヒドロクロリド塩は、制御条件下で新たな形態（形態5）へと作られ得る。幾つかの実施形態において、形態5のX線粉末回折（XRD）パターンは、図14に示されるように実質的に同じであり、対応する作表されたピクデータが表5に示される。

40

【0082】

50

【表 5】

表 5

2θ [°]	d 値 [Å]	強度 [%]
7.90	11.18	47.3
10.65	8.29	62.9
15.86	5.57	91.2
18.82	4.71	100

10

【0083】

形態 6

幾つかの実施形態において、化合物 1 のジヒドロクロリド塩は、制御条件下で結晶形態（形態 6）へと作られ得る。幾つかの実施形態において、形態 6 の X 線粉末回折（XRPD）パターンは、図 15 に示されるように実質的に同じであり、対応する作表されたピーケータが表 6 に示される。

【0084】

【表 6】

表 6

20

2θ [°]	d 値 [Å]	強度 [%]
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

30

【0085】

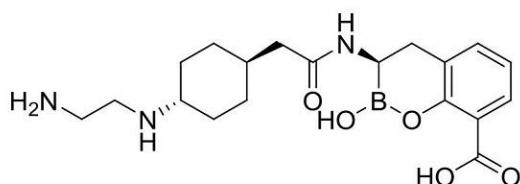
実施形態

実施形態 P1：(R)-3-(2-(トランス-4-(2-アミノエチルアミノ)シクロヘキシリル)アセトアミド)-2-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,2]オキサボリニン-8-カルボン酸：

【0086】

40

【化 6】



その薬学的に許容可能な塩、及び／又は溶媒和物の、結晶形態。

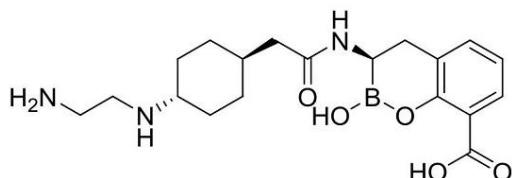
【0087】

50

実施形態 P 2 : (R) - 3 - (2 - (ブラントス - 4 - (2 - アミノエチルアミノ) シクロヘキシル) アセトアミド) - 2 - ヒドロキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [e] [1 , 2] オキサボリニン - 8 - カルボン酸 :

【 0 0 8 8 】

【 化 7 】



10

ジヒドロクロリド、及び / 又はその溶媒和物の、結晶形態。

【 0 0 8 9 】

実施形態 P 3 : (R) - 3 - (2 - (ブラントス - 4 - (2 - アミノエチルアミノ) シクロヘキシル) アセトアミド) - 2 - ヒドロキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [e] [1 , 2] オキサボリニン - 8 - カルボン酸ジヒドロクロリドが、一水和溶媒和物の形態である、ことを特徴とする実施形態 P 2 に記載の結晶形態。

【 0 0 9 0 】

実施形態 P 4 : 結晶形態が、以下の特性 :

20

(a) 図 2 に示されるものとほぼ同じ、X 線粉末回折法 (X R P D) パターン ; 又は
 (b) 図 3 に示されるものとほぼ同じ、X 線粉末回折法 (X R P D) パターン ; 又は
 (c) 約 7 . 0 ° ± 0 . 1 ° 2 、約 14 . 1 ° ± 0 . 1 ° 2 、約 20 . 2 ° ± 0 .
 1 ° 2 、約 24 . 6 ° ± 0 . 1 ° 2 、及び約 27 . 7 ° ± 0 . 1 ° 2 で特徴ピーク
 を含む X 線粉末回折 (X R P D) パターン
 のうち少なくとも 1 つを有する、ことを特徴とする実施形態 P 3 に記載の結晶形態。

【 0 0 9 1 】

実施形態 P 5 : X 線粉末回折 (X R P D) パターンが、約 10 . 5 ° ± 0 . 1 ° 2 、
 約 18 . 9 ° ± 0 . 1 ° 2 、約 23 . 7 ° ± 0 . 1 ° 2 、約 25 . 6 ° ± 0 . 1 ° 2
 、及び約 29 . 6 ° ± 0 . 1 ° 2 で特徴ピークを更に含む、ことを特徴とする実施形
 態 P 4 に記載の結晶形態。

30

【 0 0 9 2 】

実施形態 P 6 : 結晶形態が形態 1 である、ことを特徴とする実施形態 P 3 - P 5 の何れか 1 つに記載の結晶形態。

【 0 0 9 3 】

実施形態 P 7 : (R) - 3 - (2 - (ブラントス - 4 - (2 - アミノエチルアミノ) シクロヘキシル) アセトアミド) - 2 - ヒドロキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [e] [1 , 2] オキサボリニン - 8 - カルボン酸ジヒドロクロリドは、無水である、ことを特徴とする実施形態 P 2 に記載の結晶形態。

【 0 0 9 4 】

40

実施形態 P 8 : 結晶形態が、以下の特性 :

(a) 図 8 に示されるものとほぼ同じ、X 線粉末回折法 (X R P D) パターン ; 又は
 (b) 約 7 . 3 ° ± 0 . 1 ° 2 、約 14 . 5 ° ± 0 . 1 ° 2 、約 18 . 0 ° ± 0 .
 1 ° 2 、約 19 . 7 ° ± 0 . 1 ° 2 、約 24 . 0 ° ± 0 . 1 ° 2 、及び約 27 . 3
 ° ± 0 . 1 ° で特徴ピークを含む X 線粉末回折 (X R P D) パターン
 のうち少なくとも 1 つを有する、ことを特徴とする実施形態 P 7 に記載の結晶形態。

【 0 0 9 5 】

実施形態 P 9 : X 線粉末回折 (X R P D) パターンが、約 10 . 8 ° ± 0 . 1 ° 2 、
 約 16 . 6 ° ± 0 . 1 ° 2 、約 19 . 6 ° ± 0 . 1 ° 2 、約 23 . 3 ° ± 0 . 1 ° 2
 、約 24 . 3 ° ± 0 . 1 ° 2 、及び約 29 . 3 ° ± 0 . 1 ° 2 で特徴ピークを更に

50

含む、ことを特徴とする実施形態 P 8 に記載の結晶形態。

【 0 0 9 6 】

実施形態 P 1 0 : 結晶形態が形態 2 である、ことを特徴とする実施形態 P 7 乃至 P 9 の何れか 1 つに記載の結晶形態。

【 0 0 9 7 】

医薬組成物

本明細書には医薬組成物が開示され、該医薬組成物は：

(i) (R) - 3 - (2 - (ランス - 4 - (2 - アミノエチルアミノ) シクロヘキシリ) アセトアミド) - 2 - ヒドロキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [e] [1 , 2] オキサボリニン - 8 - カルボン酸、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、又は薬学的に許容可能な塩及び溶媒和物；及び

(i i) セフェピムを含む。

【 0 0 9 8 】

幾つかの実施形態において、(R) - 3 - (2 - (ランス - 4 - (2 - アミノエチルアミノ) シクロヘキシリ) アセトアミド) - 2 - ヒドロキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [e] [1 , 2] オキサボリニン - 8 - カルボン酸、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、又は薬学的に許容可能な塩及び溶媒和物は、非晶質である。幾つかの実施形態において、(R) - 3 - (2 - (ランス - 4 - (2 - アミノエチルアミノ) シクロヘキシリ) アセトアミド) - 2 - ヒドロキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [e] [1 , 2] オキサボリニン - 8 - カルボン酸、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、又は薬学的に許容可能な塩及び溶媒和物は、結晶である。

【 0 0 9 9 】

本明細書にはまた、医薬組成物が開示され、該医薬組成物は：

(i) 結晶の (R) - 3 - (2 - (ランス - 4 - (2 - アミノエチルアミノ) シクロヘキシリ) アセトアミド) - 2 - ヒドロキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [e] [1 , 2] オキサボリニン - 8 - カルボン酸、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、又は薬学的に許容可能な塩及び溶媒和物；及び

(i i) セフェピムを含む。

【 0 1 0 0 】

医薬組成物の幾つかの実施形態において、(R) - 3 - (2 - (ランス - 4 - (2 - アミノエチルアミノ) シクロヘキシリ) アセトアミド) - 2 - ヒドロキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [e] [1 , 2] オキサボリニン - 8 - カルボン酸、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、又は薬学的に許容可能な塩及び溶媒和物は、本明細書に開示される結晶である。幾つかの実施形態において、(R) - 3 - (2 - (ランス - 4 - (2 - アミノエチルアミノ) シクロヘキシリ) アセトアミド) - 2 - ヒドロキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [e] [1 , 2] オキサボリニン - 8 - カルボン酸、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、又は薬学的に許容可能な塩及び溶媒和物の結晶形態は、形態 1 である。幾つかの実施形態において、(R) - 3 - (2 - (ランス - 4 - (2 - アミノエチルアミノ) シクロヘキシリ) アセトアミド) - 2 - ヒドロキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [e] [1 , 2] オキサボリニン - 8 - カルボン酸、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、又は薬学的に許容可能な塩及び溶媒和物の結晶形態は、形態 2 である。

【 0 1 0 1 】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載される医薬組成物は、単位剤形で提供される。本明細書で使用されるように、「単位剤形」は、優れた医療行為に従い、一回量で動物、好ましくは哺乳動物の被験体に投与するのに適切な量の化合物 1 を含む組成物である。しかし、単一剤形又は単位剤形の調製物は、剤形が 1 日 1 回又は 1 つの治療期間当たり 1 回投与されることを示唆するものではない。そのような剤形は、1 日に 1 回、2 回、3 回、又はそれ以上投与されるように企図され、且つ、一定期間（例えば約 30 分から約 2 - 6 時間）にわたり注入として投与されるか、又は連続注入として投与される場合があり、且つ、治療期間中に 1 回より多く与えられてもよいが、一回投与は特別に除外されない。

10

20

30

40

50

幾つかの実施形態において、化合物1及びセフェピムは別個の容器で製剤される。幾つかの実施形態において、化合物1及びセフェピムは1つの容器で製剤される。

【0102】

幾つかの実施形態において、化合物1、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、又は薬学的に許容可能な塩及び溶媒和物の投与は、経口、皮下、静脈内、鼻腔内、局所、経皮、腹腔内、筋肉内、肺内、膣内、直腸、又は眼内を含むがこれらに限定されない、同様の有用性を果たす薬剤に対する容認された投与の形態を介するものである。幾つかの実施形態において、投与は経口投与である。幾つかの実施形態において、投与は静脈内投与である。幾つかの実施形態において、投与は筋内投与である。

【0103】

開示のために参照によって組み込まれる、Remington's The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Lippincott Williams & Wilkins (2005)に開示されるものなど、標準の医薬製剤技術が使用される。

10

【0104】

幾つかの実施形態において、医薬組成物は、薬学的に許容可能な賦形剤を含む。用語「薬学的に許容可能な賦形剤」は、本明細書で使用されるように、哺乳動物への投与に適切な、1つ以上の適合可能な固形物又は封入物質を意味する。用語「適合可能な」は、本明細書で使用されるように、組成物の構成成分が、通常の使用状況下で組成物の薬学的な効果を実質的にへらす相互作用が無いような様式で、対象の化合物と、及び互いに混合することが可能であることを意味する。幾つかの実施形態において、薬学的に許容可能な賦形剤は、処置される動物、好ましくは哺乳動物への投与に適切なものとされるために、十分に高い純度であり、且つ十分に低い毒性である。

20

【0105】

薬学的に許容可能な賦形剤として機能し得る物質の幾つかの例は、以下を含む：

- ・アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン、グルタミン酸、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、トレオニン、トリプトファン、チロシン、及びバリンなどのアミノ酸。幾つかの実施形態において、アミノ酸はアルギニンである。幾つかの実施形態において、アミノ酸はL-アルギニンである。

30

- ・グルコース(デキストロース)、アラビノース、マンニトール、フルクトース(レブロース)、及びガラクトースなどの单糖。

- ・1つ以上の-OH基が置換されている、单糖などの单糖誘導体。单糖誘導体の幾つかの実施形態において、单糖上の1つ以上の-OH基は、1つ以上の-NH₂又は-NH-CH₃基により置換されている。幾つかの実施形態において、单糖誘導体はメグルミンである。单糖誘導体の他の例はアミノアルコールを含む。

- ・カルボキシルメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、及びメチルセルロースなどのセルロース及びその誘導体；

- ・タルク、ステアリン酸、及びステアリン酸マグネシウムなどの固形潤滑剤。

- ・プロピレングリコール、グリセリン、ソルビトール、マンニトール、及びポリエチレングリコールなどのポリオール。

40

- ・ポリソルベートなどの乳化剤。

- ・ラウリル硫酸ナトリウムなどの湿润剤。

- ・炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、マンニトール、及びラクトースなどの希釈剤。

- ・デンプン(トウモロコシデンプン及びジャガイモデンプン)、ゼラチン、及びスクロースなどの結合剤。

- ・デンプン、アルギン酸、及びクロスカルメロースなどの崩壊剤。

- ・二酸化ケイ素などの滑剤。

- ・FD&C染料などの着色料。

- ・アスパルテーム、サッカリン、メントール、ペパーミント、及び果実フレーバーなど

50

の甘味料及び香料。

・塩化ベンザルコニウム、P H M B、クロロブタノール、チメロサール、酢酸フェニル水銀、硝酸フェニル水銀、パラベン、及び安息香酸ナトリウムなどの防腐剤。

・塩化ナトリウム、塩化カリウム、マンニトール、及びグリセリンなどの浸透圧調整剤(Tonicity adjustor)。

・亜硫酸ナトリウム、アセトン亜硫酸ナトリウム、ナトリウムホルムアルデヒド、スルホキシラート、チオ尿素、及びE D T Aなどの抗酸化剤。

・N a O H、炭酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、H C l、及びクエン酸などのp H調整剤。

・リン酸ナトリウム又はリン酸カリウム、クエン酸、酒石酸、ゼラチン、及びデキストロース、マンニトール、並びにデキストランなどの炭水化物などの、凍結防止剤。 10

【0106】

医薬組成物の幾つかの実施形態において、医薬組成物は、注射に適した均質の液体として製剤される。幾つかの実施形態において、医薬組成物は静脈内 / 筋肉内投与のために製剤される。医薬組成物の幾つかの実施形態において、医薬組成物は、薬学的に許容可能な賦形剤を更に含む。医薬組成物の幾つかの実施形態において、薬学的に許容可能な賦形剤は、アミノ酸、単糖、又は単糖誘導体である。医薬組成物の幾つかの実施形態において、薬学的に許容可能な賦形剤はアミノ酸又は単糖誘導体である。医薬組成物の幾つかの実施形態において、薬学的に許容可能な賦形剤はアミノ酸である。医薬組成物の幾つかの実施形態において、薬学的に許容可能な賦形剤はアルギニンである。医薬組成物の幾つかの実施形態において、薬学的に許容可能な賦形剤はL - アルギニンである。医薬組成物の幾つかの実施形態において、薬学的に許容可能な賦形剤は単糖又は単糖誘導体である。医薬組成物の幾つかの実施形態において、薬学的に許容可能な賦形剤は単糖誘導体である。医薬組成物の幾つかの実施形態において、薬学的に許容可能な賦形剤はメグルミンである。 20

【0107】

液体組成物

幾つかの実施形態において、静脈内 / 筋肉内の投与のための医薬組成物は、注射に適している均質の液体として製剤される。幾つかの実施形態において、医薬組成物は水性担体を更に含む。幾つかの実施形態において、水性担体は、注射用水、注射用の0 . 9 %の生理食塩液、注射用の5 %のデキストロース、注射用の10 %のデキストロース、注射用の乳酸ナトリウム、注射用の5 %のデキストロース及び0 . 9 %の生理食塩液、注射用の乳酸リンゲル液及び5 %のデキストロース、注射用の塩化ナトリウム / 酢酸ナトリウム / グルコン酸ナトリウム / 塩化カリウム / 塩化マグネシウム、注射用の5 %のデキストロース中の塩化ナトリウム / 酢酸カリウム / 酢酸マグネシウム、又はそれらの任意の組み合わせである。幾つかの実施形態において、水性担体は注射用水である。幾つかの実施形態において、水性担体は0 . 9 %の生理食塩液注射である。 30

【0108】

液体組成物のp H

幾つかの実施形態において、均質の液体のp Hは、約4 ~ 約9である。幾つかの実施形態において、均質の液体のp Hは、約4、約4 . 4、約5、約5 . 5、約6、約6 . 5、約7、約7 . 5、約8、約8 . 5、又は約9である。幾つかの実施形態において、均質の液体のp Hは、約4 ~ 約6である。 40

【0109】

再構成のための粉末

幾つかの実施形態において、静脈内 / 筋肉内の投与のための医薬組成物は、最高性のための粉末として製剤される。幾つかの実施形態において、医薬組成物は、いったん水性担体で再構成されると注射に適している。

【0110】

幾つかの実施形態において、水性担体は、注射用の0 . 9 %の生理食塩液、注射用の5 %のデキストロース、注射用の10 %のデキストロース、注射用の乳酸ナトリウム、注射 50

用の 5 % のデキストロース及び 0 . 9 % の生理食塩液、注射用の乳酸リンゲル液及び 5 % のデキストロース、注射用の塩化ナトリウム / 酢酸ナトリウム / グルコン酸ナトリウム / 塩化カリウム / 塩化マグネシウム、注射用の 5 % のデキストロース中の塩化ナトリウム / 酢酸カリウム / 酢酸マグネシウム、又はそれらの任意の組み合わせである。

【 0 1 1 1 】

再構成のための粉末の安定性

本明細書に記載される医薬組成物は、冷凍条件、周囲条件、及び加速条件を含む様々な保存条件で安定している。幾つかの実施形態において、冷凍条件は、約 2 、約 2 . 1 、約 2 . 2 、約 2 . 3 、約 2 . 4 、約 2 . 5 、約 2 . 6 、約 2 . 7 、約 2 . 8 、約 2 . 9 、約 3 、約 3 . 1 、約 3 . 2 、約 3 . 3 、約 3 . 4 、約 3 . 5 、約 3 . 6 、約 3 . 7 、約 3 . 8 、約 3 . 9 、約 4 、約 4 . 1 、約 4 . 2 、約 4 . 3 、約 4 . 4 、約 4 . 5 、約 4 . 6 、約 4 . 7 、約 4 . 8 、約 4 . 9 、約 5 、約 5 . 1 、約 5 . 2 、約 5 . 3 、約 5 . 4 、約 5 . 5 、約 5 . 6 、約 5 . 7 、約 5 . 8 、約 5 . 9 、約 6 、約 6 . 1 、約 6 . 2 、約 6 . 3 、約 6 . 4 、約 6 . 5 、約 6 . 6 、約 6 . 7 、約 6 . 8 、約 6 . 9 、約 7 、約 7 . 1 、約 7 . 2 、約 7 . 3 、約 7 . 4 、約 7 . 5 、約 7 . 6 、約 7 . 7 、約 7 . 8 、約 7 . 9 、又は約 8 である。加速条件は、周囲条件のレベル以上の温度及び / 又は相対湿度 (R H) (例えば 25 ± 5 ; 55 ± 10 % R H) を含む。幾つかの例において、加速条件は、約 30 、約 35 、約 40 、約 45 、約 50 、約 55 、又は約 60 である。他の例において、加速条件は、55 % より上の R H 、約 65 % R H 、約 70 % R H 、約 75 % R H 、又は約 80 % R H である。更なる例において、加速条件は周囲湿度で約 40 又は 60 である。また更なる例において、加速条件は約 40 ± 2 / 75 % R H ± 5 % R H である。また更なる例において、加速条件は約 30 ± 2 / 65 % R H ± 5 % R H である。

【 0 1 1 2 】

幾つかの実施形態において、医薬組成物は、少なくとも 12 か月間、約 5 ± 3 で安定している。幾つかの実施形態において、医薬組成物は、少なくとも 12 ヶ月間、約 25 ± 2 / 60 % R H ± 5 % R H で安定している。幾つかの実施形態において、医薬組成物は、少なくとも 6 ヶ月間、約 30 ± 2 / 65 % R H ± 5 % R H で安定している。幾つかの実施形態において、医薬組成物は、少なくとも 6 ヶ月間、約 40 ± 2 / 75 % R H ± 5 % R H で安定している。

【 0 1 1 3 】

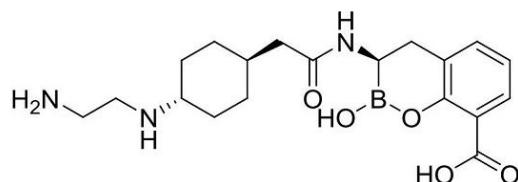
実施形態

実施形態 P ' 1 : 医薬組成物であって、

(i) (R) - 3 - (2 - (トランス - 4 - (2 - アミノエチルアミノ) シクロヘキシリ) アセトアミド) - 2 - ヒドロキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [e] [1 , 2] オキサボリニン - 8 - カルボン酸 :

【 0 1 1 4 】

【 化 8 】



その薬学的に許容可能な塩、及び / 又は溶媒和物；及び

(i i) セフェビムを含む、医薬組成物。

【 0 1 1 5 】

実施形態 P ' 2 : 前記医薬組成物は注射に適している均質の液体として製剤される、こと

を特徴とする実施形態 P ' 1 に記載の医薬組成物。

【 0 1 1 6 】

実施形態 P ' 3 : 薬学的に許容可能な賦形剤を更に含む、ことを特徴とする実施形態 P ' 1 又は P ' 2 に記載の医薬組成物。

【 0 1 1 7 】

実施形態 P ' 4 : 薬学的に許容可能な賦形剤はアミノ酸から選択される、ことを特徴とする実施形態 P ' 3 に記載の医薬組成物。

【 0 1 1 8 】

実施形態 P ' 5 : アミノ酸は L - アルギニンである、ことを特徴とする実施形態 P ' 4 に記載の医薬組成物。

10

【 0 1 1 9 】

実施形態 P ' 6 : 水性担体を更に含む、ことを特徴とする実施形態 P ' 1 乃至 P ' 5 の何れか 1 つに記載の医薬組成物。

【 0 1 2 0 】

実施形態 P ' 7 : 前記水性担体は、注射用水、注射用の 0 . 9 % の生理食塩液、注射用の 5 % のデキストロース、注射用の 10 % のデキストロース、注射用の乳酸ナトリウム、注射用の 5 % のデキストロース及び 0 . 9 % の生理食塩液、注射用の乳酸リングル液及び 5 % のデキストロース、注射用の塩化ナトリウム / 酢酸ナトリウム / グルコン酸ナトリウム / 塩化カリウム / 塩化マグネシウム、注射用の 5 % のデキストロース中の塩化ナトリウム / 酢酸カリウム / 酢酸マグネシウム、及びそれらの任意の組み合わせから選択される、ことを特徴とする実施形態 P ' 6 に記載の医薬組成物。

20

【 0 1 2 1 】

実施形態 P ' 8 : 約 4 ~ 約 9 の pH を有する、ことを特徴とする実施形態 P ' 2 乃至 P ' 7 の何れか 1 つに記載の医薬組成物。

【 0 1 2 2 】

実施形態 P ' 9 : 約 4 ~ 約 6 の pH を有する、ことを特徴とする実施形態 P ' 2 乃至 P ' 8 の何れか 1 つに記載の医薬組成物。

【 0 1 2 3 】

実施形態 P ' 1 0 : 前記医薬組成物は再構成のための粉末として製剤される、ことを特徴とする実施形態 P ' 1 に記載の医薬組成物。

30

【 0 1 2 4 】

実施形態 P ' 1 1 : 薬学的に許容可能な賦形剤を更に含む、ことを特徴とする実施形態 P ' 1 0 に記載の医薬組成物。

【 0 1 2 5 】

実施形態 P ' 1 2 : 薬学的に許容可能な賦形剤はアミノ酸から選択される、ことを特徴とする実施形態 P ' 1 1 に記載の医薬組成物。

【 0 1 2 6 】

実施形態 P ' 1 3 : アミノ酸は L - アルギニンである、ことを特徴とする実施形態 P ' 1 2 に記載の医薬組成物。

【 0 1 2 7 】

実施形態 P ' 1 4 : 前記医薬組成物は、いったん水性担体で再構成されると注射に適している、ことを特徴とする実施形態 P ' 1 0 乃至 P ' 1 3 の何れか 1 つに記載の医薬組成物。

40

【 0 1 2 8 】

実施形態 P ' 1 5 : 前記水性担体は、注射用水、注射用の 0 . 9 % の生理食塩液、注射用の 5 % のデキストロース、注射用の 10 % のデキストロース、注射用の乳酸ナトリウム、注射用の 5 % のデキストロース及び 0 . 9 % の生理食塩液、注射用の乳酸リングル液及び 5 % のデキストロース、注射用の塩化ナトリウム / 酢酸ナトリウム / グルコン酸ナトリウム / 塩化カリウム / 塩化マグネシウム、注射用の 5 % のデキストロース中の塩化ナトリウム / 酢酸カリウム / 酢酸マグネシウム、及びそれらの任意の組み合わせから選択される、ことを特徴とする実施形態 P ' 1 4 に記載の医薬組成物。

50

【 0 1 2 9 】

実施形態 P ' 1 6 : 医薬組成物は少なくとも 1 2 ヶ月間、約 5 ± 3 で安定している、ことを特徴とする実施形態 P ' 1 0 乃至 P ' 1 5 の何れか 1 つに記載の医薬組成物。

【 0 1 3 0 】

実施形態 P ' 1 7 : 前記医薬組成物は、少なくとも 1 2 ヶ月間、約 2 5 ± 2 / 6 0 % R H ± 5 % R H で安定する P ' 1 5 、ことを特徴とする実施形態 P ' 1 0 乃至 P ' 1 5 の何れか 1 つに記載の医薬組成物。

【 0 1 3 1 】

実施形態 P ' 1 8 : 前記医薬組成物は、少なくとも 6 ヶ月間、約 3 0 ± 2 / 6 5 % R H ± 5 % R H で安定する、ことを特徴とする実施形態 P ' 1 0 乃至 P ' 1 5 の何れか 1 つに記載の医薬組成物。 10

【 0 1 3 2 】

実施形態 P ' 1 9 : 前記医薬組成物は、少なくとも 6 ヶ月間、約 4 0 ± 2 / 7 5 % R H ± 5 % R H で安定する、ことを特徴とする実施形態 P ' 1 0 乃至 P ' 1 5 の何れか 1 つに記載の医薬組成物。

【 0 1 3 3 】

実施形態 P ' 2 0 : 必要とする被験体に医薬組成物を投与する方法であって、該医薬組成物は :

(i) (R) - 3 - (2 - (トランス - 4 - (2 - アミノエチルアミノ) シクロヘキシリ) アセトアミド) - 2 - ヒドロキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [e] [1 , 2] オキサボリニン - 8 - カルボン酸、その薬学的に許容可能な塩、及び / 又は溶媒和物 ; 及び

(i i) セフェピムを含む、方法。 20

【 0 1 3 4 】

実施形態 P ' 2 1 : (R) - 3 - (2 - (トランス - 4 - (2 - アミノエチルアミノ) シクロヘキシリ) アセトアミド) - 2 - ヒドロキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [e] [1 , 2] オキサボリニン - 8 - カルボン酸、その薬学的に許容可能な塩、及び / 又は溶媒和物、並びにセフェピムは、別個の容器で製剤される、ことを特徴とする実施形態 P ' 2 0 に記載の方法。

【 0 1 3 5 】

実施形態 P ' 2 2 : (R) - 3 - (2 - (トランス - 4 - (2 - アミノエチルアミノ) シクロヘキシリ) アセトアミド) - 2 - ヒドロキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [e] [1 , 2] オキサボリニン - 8 - カルボン酸、その薬学的に許容可能な塩、及び / 又は溶媒和物は、第 1 の容器で製剤される、ことを特徴とする実施形態 P ' 2 0 又は P ' 2 1 に記載の方法。 30

【 0 1 3 6 】

実施形態 P ' 2 3 : (R) - 3 - (2 - (トランス - 4 - (2 - アミノエチルアミノ) シクロヘキシリ) アセトアミド) - 2 - ヒドロキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [e] [1 , 2] オキサボリニン - 8 - カルボン酸、その薬学的に許容可能な塩、及び / 又は溶媒和物は、再構成のための第 1 の粉末の形態である、ことを特徴とする実施形態 P ' 2 0 乃至 P ' 2 2 の何れか 1 つに記載の方法。 40

【 0 1 3 7 】

実施形態 P ' 2 4 : セフェピムは第 2 の容器で製剤される、ことを特徴とする実施形態 P ' 2 0 乃至 P ' 2 3 の何れか 1 つに記載の方法。

【 0 1 3 8 】

実施形態 P ' 2 5 : セフェピムは再構成のための第 2 の粉末の形態である、ことを特徴とする実施形態 P ' 2 0 乃至 P ' 2 4 の何れか 1 つに記載の方法。

【 0 1 3 9 】

実施形態 P ' 2 6 :

(a) 再構成のための第 3 の粉末を得るために再構成のための第 1 の粉末と再構成のた

めの第 2 の粉末とを混合する工程；

(b) 均質の液体を得るために水性担体で工程 (a) の再構成のための第 3 の粉末を再構成する工程；及び

(c) 必要とする被験体に工程 (b) の均質の液体を投与する工程
を含むことを特徴とする、実施形態 P ' 2 3 又は P ' 2 5 に記載の方法。

【 0 1 4 0 】

実施形態 P ' 2 7 :

(a) 第 1 の均質の液体を得るために第 1 の水性担体で再構成のための第 1 の粉末を再構成する工程；

(b) 第 2 の均質の液体を得るために第 2 の水性担体で再構成のための第 2 の粉末を再構成する工程；

(c) 第 3 の均質の液体を得るために工程 (a) の第 1 の均質の液体及び工程 (b) の第 2 の均質の液体を混合する工程；及び

(d) 必要とする被験体に工程 (c) の第 3 の均質の液体を投与する工程
を含むことを特徴とする、実施形態 P ' 2 3 又は P ' 2 5 に記載の方法。

【 0 1 4 1 】

実施形態 P ' 2 8 : 前記水性担体の各々は、注射用水、注射用の 0 . 9 % の生理食塩液、注射用の 5 % のデキストロース、注射用の 10 % のデキストロース、注射用の乳酸ナトリウム、注射用の 5 % のデキストロース及び 0 . 9 % の生理食塩液、注射用の乳酸リングル液及び 5 % のデキストロース、注射用の塩化ナトリウム / 酢酸ナトリウム / グルコン酸ナトリウム / 塩化カリウム / 塩化マグネシウム、注射用の 5 % のデキストロース中の塩化ナトリウム / 酢酸カリウム / 酢酸マグネシウム、及びそれらの任意の組み合わせから独立して選択される、ことを特徴とする実施形態 P ' 2 6 又は P ' 2 7 に記載の方法。

【 0 1 4 2 】

実施形態 P ' 2 9 : (R) - 3 - (2 - (トランス - 4 - (2 - アミノエチルアミノ) シクロヘキシル) アセトアミド) - 2 - ヒドロキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [e] [1 , 2] オキサボリニン - 8 - カルボン酸、その薬学的に許容可能な塩、及び / 又は溶媒和物、並びにセフェピムは、1つの容器で製剤される、ことを特徴とする実施形態 P ' 2 0 に記載の方法。

【 0 1 4 3 】

実施形態 P ' 3 0 : (R) - 3 - (2 - (トランス - 4 - (2 - アミノエチルアミノ) シクロヘキシル) アセトアミド) - 2 - ヒドロキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [e] [1 , 2] オキサボリニン - 8 - カルボン酸、その薬学的に許容可能な塩、及び / 又は溶媒和物、並びにセフェピムは、再構成のための粉末の形態である、ことを特徴とする実施形態 P ' 2 9 に記載の方法。

【 0 1 4 4 】

実施形態 P ' 3 1 :

(a) 均質の液体を得るために水性担体で再構成のための粉末を再構成する工程；及び

(b) 必要とする被験体に工程 (a) の均質の液体を投与する工程
を含むことを特徴とする、実施形態 P ' 3 0 に記載の方法。

【 0 1 4 5 】

実施形態 P ' 3 2 : 前記水性担体は、注射用水、注射用の 0 . 9 % の生理食塩液、注射用の 5 % のデキストロース、注射用の 10 % のデキストロース、注射用の乳酸ナトリウム、注射用の 5 % のデキストロース及び 0 . 9 % の生理食塩液、注射用の乳酸リングル液及び 5 % のデキストロース、注射用の塩化ナトリウム / 酢酸ナトリウム / グルコン酸ナトリウム / 塩化カリウム / 塩化マグネシウム、注射用の 5 % のデキストロース中の塩化ナトリウム / 酢酸カリウム / 酢酸マグネシウム、及びそれらの任意の組み合わせから選択される、ことを特徴とする実施形態 P ' 3 1 に記載の方法。

【 0 1 4 6 】

実施形態 P ' 3 3 : 医薬組成物は薬学的に許容可能な賦形剤を更に含む、ことを特徴とす

10

20

30

40

50

る実施形態 P' 20 乃至 P' 32 の何れか 1 つに記載の方法。

【0147】

実施形態 P' 34 : 薬学的に許容可能な賦形剤はアミノ酸から選択される、ことを特徴とする実施形態 P' 33 に記載の方法。

【0148】

実施形態 P' 35 : 薬学的に許容可能な賦形剤は L - アルギニンである、ことを特徴とする実施形態 P' 34 に記載の方法。

【0149】

実施形態 P' 36 : 必要としている被験体の細菌感染を処置する方法であって、実施形態 P' 1 乃至 P' 19 の何れか 1 つに記載の医薬組成物を被験体に投与する工程を含む、方法。 10

【0150】

実施形態 P' 37 : 必要としている被験体の細菌感染を処置する方法であって、実施形態 P' 20 乃至 P' 35 の何れか 1 つに記載の方法に従い医薬組成物を被験体に投与する工程を含む、方法。

【0151】

実施形態 P' 38 : 医薬組成物は、約 500 mg の (R) - 3 - (2 - (トランス - 4 - (2 - アミノエチルアミノ) シクロヘキシル) アセトアミド) - 2 - ヒドロキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ [e] [1 , 2] オキサボリニン - 8 - カルボン酸を含む、これを特徴とする実施形態 P' 20 乃至 P' 37 の何れか 1 つに記載の方法。

【0152】

実施形態 P' 39 : 医薬組成物は、約 750 mg の (R) - 3 - (2 - (トランス - 4 - (2 - アミノエチルアミノ) シクロヘキシル) アセトアミド) - 2 - ヒドロキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ [e] [1 , 2] オキサボリニン - 8 - カルボン酸を含む、これを特徴とする実施形態 P' 20 乃至 P' 37 の何れか 1 つに記載の方法。 20

【0153】

実施形態 P' 40 : 医薬組成物は約 2 g のセフェピムを含む、ことを特徴とする実施形態 P' 20 乃至 P' 39 の何れか 1 つに記載の方法。

【0154】

実施形態 P' 41 : 医薬組成物は静脈内 (IV) 注入によって投与される、ことを特徴とする実施形態 P' 20 乃至 P' 10 の何れか 1 つに記載の方法。 30

【0155】

実施形態 P' 42 : 医薬組成物の注入期間は約 2 時間である、ことを特徴とする実施形態 P' 41 に記載の方法。

【0156】

静脈内 / 筋肉内投与の方法

幾つかの実施形態において、医薬組成物は静脈内 / 筋肉内注射を介して投与される。幾つかの実施形態において、医薬組成物は、一定期間にわたり患者に注入される。様々な実施形態において、注入時間（注入の期間）は、5 分～連続注入まで、10 分～8 時間、30 分～4 時間、及び 1 時間～3 時間に及ぶ。一実施形態において、医薬組成物は 30 分の期間にわたり注入される。一実施形態において、医薬組成物は 1 時間の期間にわたり注入される。一実施形態において、医薬組成物は 1 . 5 時間の期間にわたり注入される。一実施形態において、医薬組成物は 2 時間の期間にわたり注入される。一実施形態において、医薬組成物は 3 時間の期間にわたり注入される。一実施形態において、医薬組成物は 4 時間の期間にわたり注入される。幾つかの実施形態において、注入は、例えば 6 時間、8 時間、12 時間、又は 24 時間を含む、所望の投与間隔で繰り返される。 40

【0157】

幾つかの実施形態において、医薬組成物は 1 日の期間にわたり投与される。幾つかの実施形態において、医薬組成物は 2 日の期間にわたり投与される。幾つかの実施形態において、医薬組成物は 3 日の期間にわたり投与される。幾つかの実施形態において、医薬組成物は 4 日の期間にわたり投与される。幾つかの実施形態において、医薬組成物は 5 日の期 50

の実施形態において、注入は、12日の期間にわたり48時間毎に繰り返される。幾つかの実施形態において、注入は、14日の期間にわたり48時間毎に繰り返される。幾つかの実施形態において、注入は、28日以上の期間にわたり48時間毎に繰り返される。

【0163】

幾つかの実施形態において、医薬組成物は100～5000mgのセフェピムを含む。幾つかの実施形態において、医薬組成物は250～2000mgのセフェピムを含む。幾つかの実施形態において、医薬組成物は、250、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950、1000、1100、1200、1300、1400、1500、1600、1700、1800、1900、又は2000mgのセフェピムを含む。幾つかの実施形態において、医薬組成物は、250mgのセフェピムを含む。幾つかの実施形態において、医薬組成物は、500mgのセフェピムを含む。幾つかの実施形態において、医薬組成物は、750mgのセフェピムを含む。幾つかの実施形態において、医薬組成物は、1000mgのセフェピムを含む。幾つかの実施形態において、医薬組成物は、1250mgのセフェピムを含む。幾つかの実施形態において、医薬組成物は、1500mgのセフェピムを含む。幾つかの実施形態において、医薬組成物は、1750mgのセフェピムを含む。幾つかの実施形態において、医薬組成物は、2000mgのセフェピムを含む。

10

【0164】

幾つかの実施形態において、セフェピムの1日量は、250mg～12gである。幾つかの実施形態において、セフェピムの1日量は、250mg、500mg、750mg、1000mg、1250mg、1500mg、1750mg、2000mg、2250mg、2500mg、2750mg、3000mg、3.5g、4g、4.5g、5g、5.5g、6g、6.5g、7g、7.5g、8g、8.5g、9g、9.5g、又は10gである。幾つかの実施形態において、セフェピムの1日量は250mgである。幾つかの実施形態において、セフェピムの1日量は500mgである。幾つかの実施形態において、セフェピムの1日量は1gである。幾つかの実施形態において、セフェピムの1日量は2gである。幾つかの実施形態において、セフェピムの1日量は4gである。幾つかの実施形態において、セフェピムの1日量は6gである。幾つかの実施形態において、セフェピムの1日量は8gである。幾つかの実施形態において、セフェピムの1日量は10gである。幾つかの実施形態において、セフェピムの1日量は12gである。

20

【0165】

幾つかの実施形態において、医薬組成物は100～2000mgの化合物1を含む。幾つかの実施形態において、医薬組成物は125～1000mgの化合物1を含む。幾つかの実施形態において、医薬組成物は、125、187.5、200、250、300、350、375、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950、又は1000mgの化合物1を含む。幾つかの実施形態において、医薬組成物は、100mgの化合物1を含む。幾つかの実施形態において、医薬組成物は、125mgの化合物1を含む。幾つかの実施形態において、医薬組成物は、150mgの化合物1を含む。幾つかの実施形態において、医薬組成物は、187.5mgの化合物1を含む。幾つかの実施形態において、医薬組成物は、200mgの化合物1を含む。幾つかの実施形態において、医薬組成物は、250mgの化合物1を含む。幾つかの実施形態において、医薬組成物は、300mgの化合物1を含む。幾つかの実施形態において、医薬組成物は、350mgの化合物1を含む。幾つかの実施形態において、医薬組成物は、375mgの化合物1を含む。幾つかの実施形態において、医薬組成物は、400mgの化合物1を含む。幾つかの実施形態において、医薬組成物は、450mgの化合物1を含む。幾つかの実施形態において、医薬組成物は、500mgの化合物1を含む。幾つかの実施形態において、医薬組成物は、550mgの化合物1を含む。幾つかの実施形態において、医薬組成物は、600mgの化合物1を含む。幾つかの実施形態において、医薬組成物は、650mgの化合物1を含む。幾つかの実施形態において、医薬組成物は、700mgの化合物1を含む。幾つかの実施形態において、医薬組成物は、750mgの化合物1を含む。幾つかの実施形態において、医薬組成物は、800mgの化合物1を含む。

30

40

50

0 mg の化合物 1 を含む。幾つかの実施形態において、医薬組成物は、850 mg の化合物 1 を含む。幾つかの実施形態において、医薬組成物は、900 mg の化合物 1 を含む。幾つかの実施形態において、医薬組成物は、950 mg の化合物 1 を含む。幾つかの実施形態において、医薬組成物は、1000 mg の化合物 1 を含む。

【0166】

幾つかの実施形態において、医薬組成物は、100 ~ 2000 mg の化合物 1、及び 0 . 5 ~ 5 g のセフェピムを含む。幾つかの実施形態において、医薬組成物は、125 ~ 1000 mg の化合物 1、及び 0 . 5 ~ 2 . 5 g のセフェピムを含む。幾つかの実施形態において、医薬組成物は、125、150、187 . 5、200、250、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950、又は 1000 mg の化合物 1、及び 250、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950、又は 1000 mg の化合物 1 を含む。幾つかの実施形態において、医薬組成物は、250 mg の化合物 1、及び 2 g のセフェピムを含む。幾つかの実施形態において、医薬組成物は、500 mg の化合物 1、及び 2 g のセフェピムを含む。幾つかの実施形態において、医薬組成物は、750 mg の化合物 1、及び 2 g のセフェピムを含む。幾つかの実施形態において、医薬組成物は、125 mg の化合物 1、及び 1 g のセフェピムを含む。幾つかの実施形態において、医薬組成物は、250 mg の化合物 1、及び 1 g のセフェピムを含む。幾つかの実施形態において、医薬組成物は、375 mg の化合物 1、及び 1 g のセフェピムを含む。幾つかの実施形態において、医薬組成物は、62 . 5 mg の化合物 1、及び 2 g のセフェピムを含む。幾つかの実施形態において、医薬組成物は、125 mg の化合物 1、及び 2 g のセフェピムを含む。幾つかの実施形態において、医薬組成物は、187 . 5 mg の化合物 1、及び 2 g のセフェピムを含む。

【0167】

幾つかの実施形態において、化合物 1 の 1 日量は、約 200 mg ~ 5 g である。幾つかの実施形態において、化合物 1 の 1 日量は、約 200 mg、250 mg、500 mg、750 mg、1000 mg、1250 mg、1500 mg、1750 mg、2000 mg、2250 mg、2500 mg、2750 mg、3000 mg、3 . 5 g、4 g、4 . 5 g、又は 5 g である。幾つかの実施形態において、化合物 1 の 1 日量は 250 mg である。幾つかの実施形態において、化合物 1 の 1 日量は 500 mg である。幾つかの実施形態において、化合物 1 の 1 日量は 750 mg である。幾つかの実施形態において、化合物 1 の 1 日量は 1000 mg である。幾つかの実施形態において、化合物 1 の 1 日量は 1250 mg である。幾つかの実施形態において、化合物 1 の 1 日量は 1500 mg である。幾つかの実施形態において、化合物 1 の 1 日量は 1750 mg である。幾つかの実施形態において、化合物 1 の 1 日量は 2000 mg である。幾つかの実施形態において、化合物 1 の 1 日量は 2250 mg である。幾つかの実施形態において、化合物 1 の 1 日量は 2500 mg である。幾つかの実施形態において、化合物 1 の 1 日量は 2750 mg である。幾つかの実施形態において、化合物 1 の 1 日量は 3000 mg である。幾つかの実施形態において、化合物 1 の 1 日量は 3 . 5 g である。幾つかの実施形態において、化合物 1 の 1 日量は 4 g である。幾つかの実施形態において、化合物 1 の 1 日量は 4 . 5 g である。幾つかの実施形態において、化合物 1 の 1 日量は 5 g である。

【0168】

幾つかの実施形態において、医薬組成物は滅菌容器に保存される。幾つかの実施形態において、化合物 1、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、又は薬学的に許容可能な塩及び溶媒和物は、抗生物質と共に同時投与される。幾つかの実施形態において、抗生物質は - ラクタム抗生物質である。幾つかの実施形態において、- ラクタム系抗生物質はセフェピムである。

【0169】

幾つかの実施形態において、化合物 1、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、又は薬学的に許容可能な塩及び溶媒和物は、別個の容器で提供される。幾つかの実施形態におい

10

20

30

40

50

て、化合物 1、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、又は薬学的に許容可能な塩及び溶媒和物は、1つの容器で提供される。幾つかの実施形態において、容器はIVバッグである。幾つかの実施形態において、容器はガラスボトルである。幾つかの実施形態において、容器は琥珀色ガラスボトルである。

【0170】

本明細書には、必要とする被験体に医薬組成物を投与する方法が開示され、該医薬組成物は：

(i) (R) - 3 - (2 - (ツランス - 4 - (2 - アミノエチルアミノ) シクロヘキシリ) アセトアミド) - 2 - ヒドロキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [e] [1 , 2] オキサボリニン - 8 - カルボン酸、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、又は薬学的に許容可能な塩及び溶媒和物；及び

(i i) セフェピム

を含む。

【0171】

医薬組成物を投与する方法の幾つかの実施形態において、(R) - 3 - (2 - (ツランス - 4 - (2 - アミノエチルアミノ) シクロヘキシリ) アセトアミド) - 2 - ヒドロキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [e] [1 , 2] オキサボリニン - 8 - カルボン酸、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、又は薬学的に許容可能な塩及び溶媒和物、並びにセフェピムは、別個の容器で製剤される。医薬組成物を投与する方法の幾つかの実施形態において、(R) - 3 - (2 - (ツランス - 4 - (2 - アミノエチルアミノ) シクロヘキシリ) アセトアミド) - 2 - ヒドロキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [e] [1 , 2] オキサボリニン - 8 - カルボン酸、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、又は薬学的に許容可能な塩及び溶媒和物は、本明細書に開示されるような結晶形態である。医薬組成物を投与する方法の幾つかの実施形態において、結晶形態は形態 1 である。医薬組成物を投与する方法の幾つかの実施形態において、(R) - 3 - (2 - (ツランス - 4 - (2 - アミノエチルアミノ) シクロヘキシリ) アセトアミド) - 2 - ヒドロキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [e] [1 , 2] オキサボリニン - 8 - カルボン酸、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、又は薬学的に許容可能な塩及び溶媒和物は、第 1 の容器で製剤される。医薬組成物を投与する方法の幾つかの実施形態において、(R) - 3 - (2 - (ツランス - 4 - (2 - アミノエチルアミノ) シクロヘキシリ) アセトアミド) - 2 - ヒドロキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [e] [1 , 2] オキサボリニン - 8 - カルボン酸、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、又は薬学的に許容可能な塩及び溶媒和物は、再構成のための第 1 の粉末の形態である。医薬組成物を投与する方法の幾つかの実施形態において、セフェピムは第 2 の容器で製剤される。医薬組成物を投与する方法の幾つかの実施形態において、セフェピムは再構成のための第 2 の粉末の形態である。

【0172】

医薬組成物を投与する方法の幾つかの実施形態において、該方法は、

(a) 再構成のための第 3 の粉末を得るために再構成のための第 1 の粉末と再構成のための第 2 の粉末とを混合する工程；

(b) 均質の液体を得るために水性担体で工程 (a) の再構成のための第 3 の粉末を再構成する工程；及び

(c) 必要とする被験体に工程 (b) の均質の液体を投与する工程を含む。

【0173】

医薬組成物を投与する方法の幾つかの実施形態において、該方法は、

(a) 第 1 の均質の液体を得るために第 1 の水性担体で再構成のための第 1 の粉末を再構成する工程；

(b) 第 2 の均質の液体を得るために第 2 の水性担体で再構成のための第 2 の粉末を再構成する工程；

(c) 第 3 の均質の液体を得るために工程 (a) の第 1 の均質の液体及び工程 (b) の

10

20

30

40

50

第 2 の均質の液体を混合する工程；及び

(d) 必要とする被験体に工程 (c) の第 3 の均質の液体を投与する工程を含む。

【 0 1 7 4 】

医薬組成物を投与する方法の幾つかの実施形態において、水性担体の各々は独立して、注射用水、注射用の 0 . 9 % の生理食塩液、注射用の 5 % のデキストロース、注射用の 10 % のデキストロース、注射用の乳酸ナトリウム、注射用の 5 % のデキストロース及び 0 . 9 % の生理食塩液、注射用の乳酸リングル液及び 5 % のデキストロース、注射用の塩化ナトリウム / 酢酸ナトリウム / グルコン酸ナトリウム / 塩化カリウム / 塩化マグネシウム、注射用の 5 % のデキストロース中の塩化ナトリウム / 酢酸カリウム / 酢酸マグネシウム、又はそれらの任意の組み合わせである。医薬組成物の幾つかの実施形態において、医薬組成物は、薬学的に許容可能な賦形剤を更に含む。医薬組成物の幾つかの実施形態において、薬学的に許容可能な賦形剤はアミノ酸又は単糖誘導体である。医薬組成物の幾つかの実施形態において、薬学的に許容可能な賦形剤は L - アルギニンである。医薬組成物の幾つかの実施形態において、薬学的に許容可能な賦形剤はメグルミンである。

10

【 0 1 7 5 】

本明細書にはまた、必要とする被験体に医薬組成物を投与する方法が開示され、該医薬組成物は：

(i) (R) - 3 - (2 - (ブラントス - 4 - (2 - アミノエチルアミノ) シクロヘキシリ) アセトアミド) - 2 - ヒドロキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [e] [1 , 2] オキサボリニン - 8 - カルボン酸、その薬学的に許容可能な塩又は溶媒和物；及び
(i i) セフェピム

20

を含む。

【 0 1 7 6 】

医薬組成物を投与する方法の幾つかの実施形態において、(R) - 3 - (2 - (ブラントス - 4 - (2 - アミノエチルアミノ) シクロヘキシリ) アセトアミド) - 2 - ヒドロキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [e] [1 , 2] オキサボリニン - 8 - カルボン酸、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、又は薬学的に許容可能な塩及び溶媒和物、並びにセフェピムは、1つの容器で製剤される。医薬組成物を投与する方法の幾つかの実施形態において、(R) - 3 - (2 - (ブラントス - 4 - (2 - アミノエチルアミノ) シクロヘキシリ) アセトアミド) - 2 - ヒドロキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [e] [1 , 2] オキサボリニン - 8 - カルボン酸、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、又は薬学的に許容可能な塩及び溶媒和物は、本明細書に開示されるような結晶形態である。医薬組成物を投与する方法の幾つかの実施形態において、結晶形態は形態 1 である。医薬組成物を投与する方法の幾つかの実施形態において、(R) - 3 - (2 - (ブラントス - 4 - (2 - アミノエチルアミノ) シクロヘキシリ) アセトアミド) - 2 - ヒドロキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [e] [1 , 2] オキサボリニン - 8 - カルボン酸、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、又は薬学的に許容可能な塩及び溶媒和物、並びにセフェピムは、再構成のための粉末の形態である。医薬組成物を投与する方法の幾つかの実施形態において、該方法は、

30

(a) 均質の液体を得るために水性担体で再構成のための粉末を再構成する工程；及び
(b) 必要とする被験体に工程 (a) の均質の液体を投与する工程

を含む。

【 0 1 7 7 】

医薬組成物を投与する方法の幾つかの実施形態において、水性担体は、注射用水、注射用の 0 . 9 % の生理食塩液、注射用の 5 % のデキストロース、注射用の 10 % のデキストロース、注射用の乳酸ナトリウム、注射用の 5 % のデキストロース及び 0 . 9 % の生理食塩液、注射用の乳酸リングル液及び 5 % のデキストロース、注射用の塩化ナトリウム / 酢酸ナトリウム / グルコン酸ナトリウム / 塩化カリウム / 塩化マグネシウム、注射用の 5 % のデキストロース中の塩化ナトリウム / 酢酸カリウム / 酢酸マグネシウム、又はそれらの

40

50

任意の組み合わせである。医薬組成物の幾つかの実施形態において、医薬組成物は、薬学的に許容可能な賦形剤を更に含む。医薬組成物の幾つかの実施形態において、薬学的に許容可能な賦形剤はアミノ酸又は单糖誘導体である。医薬組成物の幾つかの実施形態において、薬学的に許容可能な賦形剤はL-アルギニンである。医薬組成物の幾つかの実施形態において、薬学的に許容可能な賦形剤はメグルミンである。

【0178】

処置の方法

本開示はまた、例えば - ラクタム抗生物質に対する菌耐性を減らすことによって細菌増殖を阻害する方法を提供し、該方法は、細菌細胞培養物、或いは細菌感染した細胞培養物、組織、又は生物体を、化合物1、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、又は薬学的に許容可能な塩及び溶媒和物と接触させる工程を含む。幾つかの実施形態において、化合物1、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、又は薬学的に許容可能な塩及び溶媒和物の投与によって阻害される細菌は、 - ラクタム抗生物質に耐性がある細菌である。用語「耐性がある」は当業者により十分に理解されている（例えば、Payne et al., Antimicrobial Agents and Chemotherapy 38 767-772 (1994), Hanaki et al., Antimicrobial Agents and Chemotherapy 30 1120-1126 (1995)を参照）。

10

【0179】

これらの方法は、様々な状況で細菌増殖を阻害するのに有用である。特定の実施形態において、化合物1、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、又は薬学的に許容可能な塩及び溶媒和物は、 - ラクタム耐性菌の増殖を妨げるためにインビトロで実験細胞培養物に投与される。他の特定の実施形態において、化合物1、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、又は薬学的に許容可能な塩及び溶媒和物は、インビオド - ラクタム耐性菌の増殖を妨げるために、ヒトを含む哺乳動物に投与される。この実施形態に係る方法は、ヒトを含む哺乳動物に、治療上有効な期間にわたり治療上有効な量の - ラクタマーゼ阻害剤を投与する工程を含む。好ましくは、 - ラクタマーゼ阻害剤は、上述のような医薬組成物の形態である。幾つかの実施形態において、抗生物質は - ラクタマーゼ阻害剤と共に同時投与される。幾つかの実施形態において、抗生物質は - ラクタム抗生物質である。幾つかの実施形態において、 - ラクタム系抗生物質はセフェピムである。

20

【0180】

別の態様において、本明細書には細菌感染を処置する方法が提供され、該方法は、上のような化合物1、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、又は薬学的に許容可能な塩及び溶媒和物、並びに薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物を、被験体に投与する工程を含む。幾つかの実施形態において、細菌感染は、上気道又は下気道感染、尿路感染、腹腔内感染、又は皮膚感染である。

30

【0181】

幾つかの実施形態において、処置又は予防される感染は、*Elizabethkingia meningoseptica*、*Pseudomonas aeruginosa*、*Pseudomonas fluorescens*、*Pseudomonas acidovorans*、*Pseudomonas alcaligenes*、*Pseudomonas putida*、*Stenotrophomonas maltophilia*、*Burkholderia cepacia*、*Aeromonas hydrophilia*、*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*、*Franc*

40

50

isella 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の同族群、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、又はStaphylococcus acccharolyticusを含む細菌を含む。

【0182】

幾つかの実施形態において、処置又は予防される感染は、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

escens、*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 eggertthii*、又は*Bacteroides splanchnicus*を含む細菌を含む。

【0183】

一態様において、本明細書には、 - ラクタム抗生物質と組み合わせて化合物1、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、又は薬学的に許容可能な塩及び溶媒和物を投与することによって、細菌感染を処置する方法が提供される。幾つかの実施形態において、 - ラクタム系抗生物質はセフェピムである。特定の実施形態において、細菌感染は、複雑性腹腔内感染、複雑性尿路感染症（腎孟腎炎を含む）、肺炎、非複雑性尿路感染症、又は非複雑性皮膚感染及び皮膚組織感染である。特定の実施形態において、細菌感染は、複雑性腹腔内感染、又は複雑性尿路感染症（腎孟腎炎を含む）である。特定の実施形態において、細菌感染は複雑性腹腔内感染である。特定の実施形態において、細菌感染は複雑性尿路感染症（腎孟腎炎を含む）である。

【0184】

別の態様において、本明細書には、 - ラクタム抗生物質と組み合わせて化合物1、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、又は薬学的に許容可能な塩及び溶媒和物を投与することによって、発熱性好中球減少症患者を処置する方法が提供される。幾つかの実施形態において、 - ラクタム系抗生物質はセフェピムである。

【0185】

特定の定義

別段の定めのない限り、本明細書で使用される全ての技術用語及び科学用語は、当業者により共通して理解されるものと同じ意味を有する。本明細書に記載されるものに類似又は同等である任意の方法は、本明細書に記載される実施形態の実施又は試験において使用され得るが、特定の好ましい方法、装置、及び材料がここに記載される。

【0186】

本明細書や添付の請求項で使用されるように、単数形「a」、「an」、及び「the」は、文脈で特段の定めのない限り、複数の言及を含んでいる。故に、例えば、「賦形剤」に対する言及は、当業者に知られている1つ以上の賦形剤及びその同等物などに対する言及である。

【0187】

用語「約」は、ある値が、その値を決定するために利用されているデバイス又は方法に関する誤差の標準レベルを含むことを示すために使用される。

【0188】

請求項中の用語「又は」の使用は、代替物のみを指すように明確に意図されない限り或いはその代替物が相互に排他的でない限り、「及び／又は」を意味するように使用されるが、本開示は、代替物のみ或いは「及び／又は」を指す定義を支持する。

【0189】

10

20

30

40

50

用語「含む (comprise)」、「有する (have)」、又は「含む (include)」は、無制限の連結動詞である。「含む (comprises)」、「含むこと (comprising)」、「有する (has)」、「有すること (having)」、「含む (includes)」、又は「含むこと (including)」など、これら動詞の1以上の形態又は時制も、無制限である。例えば、1以上の工程を「含む (comprises)」、「有する (has)」、又は「含む (includes)」方法は、それら1以上の工程のみを持つことに限定されず、他の列挙していない工程も包含する。

【0190】

「随意の」又は「随意に」は、続いて記載された構造、事象、又は状況が生じることもあれば、生じないこともあるということ、及び、この記載が、事象が発生する例と事象が発生しない例を含んでいることを意味すると、受け取られてよい。

10

【0191】

本明細書で使用されるように、用語「治療薬」とは、患者の望ましくない疾病又は疾患を処置し、食い止め、寛解させ、予防し、或いは改善するために利用される薬剤を意味する。

【0192】

治療薬と共に使用される際に「投与すること (Administering)」は、標的組織内又は標的組織上に直接的など、治療薬を全身的又は局所的に投与することを意味するか、或いは、治療薬が標的としている組織に正の影響を与えるように患者に治療薬を投与することを意味する。医薬組成物を「投与すること」は、注射、局所投与、及び経口投与或いは他の方法によって、単独で又は他の既知の技術と組み合わせて、達成され得る。

20

【0193】

用語「動物」とは、本明細書で使用されるように、限定されないが、ヒト、及び、野生の、飼育用の、並びに家畜用の動物などのヒト以外の脊椎動物を含む。本明細書で使用されるように、用語「患者」、「被験体」、及び「個体」は、本明細書に記載されるような特定の疾病が生じ得る生体系を含むように意図されている。例としては、ヒト、サル、ウシ、ヒツジ、ヤギ、イヌ、ネコ、マウス、ラット、及びそれらのトランスジェニック種が挙げられる。好ましい実施形態において、患者は靈長類である。特定の実施形態において、靈長類又は被験体はヒトである。特定の例において、ヒトは成人である。特定の例において、ヒトは子供である。更なる例において、ヒトは12歳以下である。特定の例において、ヒトは高齢者である。他の例において、ヒトは60歳以上である。被験体の他の例としては、マウス、ラット、イヌ、ネコ、ヤギ、ヒツジ、ブタ、及びウシなどの実験動物が挙げられる。

30

【0194】

「薬学的に許容可能な」によって、担体、希釈剤、又は賦形剤は、組成物の他の成分と適合可能でなければならず、且つ、レシピエントに有害であってはならない。

【0195】

用語「医薬組成物」とは、化合物1などの少なくとも1つの有効成分を含む組成物を意味し、これにより組成物は、哺乳動物（例えば、限定されないがヒト）における特定の効果的な結果について検査を行いやすい。当業者は、有効成分が技術者の必要性に基づいて所望の効果的な結果を有するかどうかを判断するのに適切な技術を理解及び評価する。

40

【0196】

「治療上有効な量」又は「有効な量」は、本明細書で使用されるように、研究者、獣医、医師、或いは他の臨床医によって求められている組織、系、動物、個体、或いはヒトにおける生物学的又は医学的な反応を誘発する活性化合物又は医薬品の量を指し、この反応は、以下の1つ以上を含む：(1)疾患の予防；例えば、疾患、疾病、又は障害の傾向はあり得るが、疾患の病状又は総体的症状をまだ経験していない或いは示していない個体において、疾患、疾病、又は障害を予防すること、(2)疾患の阻害；例えば、疾患、疾病、又は障害の病状或いは総体的症状を経験している又は示している個体において、疾患、疾病、又は障害を阻害すること（即ち、病状及び／又は総体的症状の更なる進行を止める

50

こと)、及び(3)疾患の寛解; 例えば、その病状や徴候を経験している或いは呈している個体における疾患、疾病、又は障害を寛解させること(即ち、病状及び/又は兆候を回復させること)。

【0197】

用語「処置する」、「処置された」、「処置」、又は「処置すること」とは、本明細書で使用されるように、幾つかの実施形態における治療的な処置と、別の実施形態における予防的又は再発防止的な策の両方を指し、その目的は、望ましくない生理的な疾病、障害、又は疾患を予防する或いは遅らせる(和らげる)こと、又は、有益な或いは望ましい臨床的な結果をもたらすことである。本明細書に記載される目的のために、有益な又は望ましい臨床結果としては、限定されないが、症状の緩和; 疾病、障害、又は疾患の程度の減少; 疾病、障害、又は疾患の状態の安定化(つまり、悪化しないこと); 疾病、障害、又は疾患の発症を遅らせること、又は進行を遅らせること; 疾病、障害、又は疾患の状態の改善; 及び、検出可能又は検出不可能にかかわらず、或いは疾病、障害、又は疾患の亢進又は改善にかかわらず、緩解(部分的でも全体でも)が挙げられる。処置は、過剰なレベルの副作用のない臨床的に有意な反応を誘発することを含む。処置は更に、処置を受けない場合の予想される生存時間と比較して、生存時間を延ばすことを含む。処置の予防的な利点は、疾病の予防、疾病的進行を遅らせること、疾病的安定化、或いは疾病的発生の可能性を減少させることを含む。本明細書で使用されるように、「処置する」、「処置された」、「処置」、又は「処置すること」とは、実施形態によっては予防を含む。

10

【0198】

本明細書に使用されるような用語「実質的に同じ」は、本明細書に表されるものと同一ではないが、当業者によって考慮されると、実験誤差の制限内にある、X線粉末回折パターン又は示差走査熱量測定法パターンを指す。

20

【実施例】

【0199】

分析法

X線粉末回折

高スループット X R P D (H T - X R P D) 設定を使用して X R P D パターンを得た。プレートを、 H i - S t a r エリアディテクターを搭載した Br u k e r G A D D S 回折計に取り付けた。 X R P D プラットフォームを、長い d - スペーシング (d - s p a c i n g s) に対して S i l v e r B e h e n a t e 、及び短い d - スペーシングに対して C o r u n d u m を使用して較正した。

30

【0200】

X R P D パターンの最も特色のある部分である、1.5°と41.5°の間の2領域において単色の C u K 放射線を使用して、データ収集を室温で行った。各ウェルの回折パターンを、各フレームに対して 90 s の暴露時間で 2 つの 2 範囲(第 1 のフレームに対して 1.5° 2 21.5° 、及び第 2 のフレームに対して 19.5° 2 41.5°) で収集した。 X R P D パターンにバックグラウンド除去法又はカーブスムージング(c u r v e s m o o t h i n g) を適用しなかった。

【0201】

X R P D 解析中に使用した担体材料は、X線を通すものであり、わずかにバックグラウンドにのみ起因していた。

40

【0202】

高分解能 X 線粉末回折 (H R - X R P D)

粉末データを、室温でゲルマニウムモノクロメーターと共に C u K a 1 放射線 (1.54016 Å) を使用して、 D 8 A d v a n c e の回折計上で収集した。データを、0.016° 2 工程で 4 ~ 45° 、ソリッドステート L y n x E y e 検出器上で 1 工程当たり 3426.5 s の、2 単独(検出器スキャン)モードで集めた。サンプルを、0.5 mm の外径を有する 8 mm 長のガラスキャピラリーにおいて測定した。

【0203】

50

可変温度X線粉末回折(VT-XRPD)

可変的な温度の実験のために、Bragg-Brentanoの幾何学的形状で設計され且つLynxEye固体検出器を搭載したD8 Advanceシステム回折計(Bruk)内に据え付けられた、ANSYCO HTチャンバーを使用した。データの収集に使用される放射線は、ゲルマニウム結晶によって単色化されたCuK α ($\lambda = 1.54056\text{ \AA}$)であった。材料を、チャンバー内に取り付けられた固定サンプルホルダー上に置いた。

【0204】

VT-XRPD: 温度変化率は10 /分であった。パターンを、0.01569°2のステップ及び8秒の1工程当たりの測定時間により、範囲9-41°2で収集した。データ収集時間は、1温度当たり、2*60分であった。

10

【0205】

示差走査熱量測定法(DSC)分析

融解特性を、DSCサーモグラムから得て、熱流DSC822e機器(Mettler-Toledo GmbH, Switzerland)で記録した。DSC822eを、インジウム小片で温度及びエンタルピーに対して較正した(156.6の融点; Hf = 28.45 J·g⁻¹)。サンプルを、標準の40 μlのアルミニウム鍋に密封し、ピンホールを作り、10 min⁻¹の加熱速度で25から300までDSCにおいて加熱した。乾燥したN2ガスを、50 ml min⁻¹の流速で使用して、測定中にDSC装置をバージした。

20

【0206】

質量分光法と結びつけた熱重量分析(TGMS)

溶媒による腐食減量、又は結晶からの水分損失を、TGA/SDTA(TGA: 热重量分析; SDTA: 单一の示差熱分析)によって判定した。TGA/SDTA851e機器(Mettler-Toledo GmbH, Switzerland)における加熱中に、サンプル重量をモニタリングし、結果として重量対温度曲線をもたらした。TGA/SDTA851eを、インジウム及びアルミニウムで温度に対して較正した。サンプルを、100 μlのアルミニウムるつぼへと計量し、密封した。密封したものにピンホールを作り、るつぼを10 min⁻¹の加熱速度で25~300又は400(実験による)にTGAにおいて加熱した。バージのために乾燥したN2ガスを使用した。

30

【0207】

TGAサンプルから発生したガスを、質量分析計Omni star GSD 301 T2(Pfeiffer Vacuum GmbH, Germany)によって分析した。後者は四重極質量分析計であり、これは、0-200 amuの範囲で質量を分析する。

【0208】

動的蒸気吸着(DVS)分析

固体物質の様々な形態の吸湿性(湿気吸収)の差は、相対湿度の増大においてそれらの相対的安定性の尺度をもたらした。Surface Measurement Systems(London, UK)のDVS-1システムを使用して、小さなサンプルの水分吸着等温線を得た; この機器は、0.1 μgの精度を持つ、数ミリグラムもの小さなサンプルとの使用に適している。

40

【0209】

以下の湿度プロファイルを適用した: 相対湿度を、25の一定温度で、45%~95%に循環させ(吸着)、0%に戻し(脱着)、及び45%に戻した。工程は、10%RH(45%~75%RH)、5%RH(0~45%RH)、及び20%(75%~95%RH)で構成される。1工程当たりの重量平衡は1時間の最小の滞留時間で設定された。DVS実験の終わりに、回収した固体物質をHT-XRPDによって測定した。

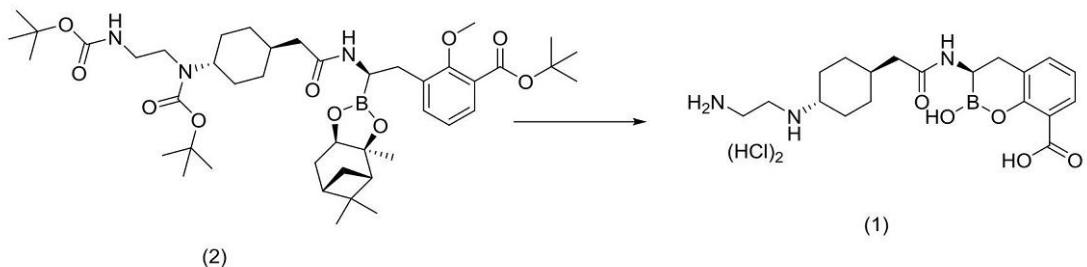
【0210】

実施例1: 化合物1-ジヒドロクロリド塩の調製

【0211】

50

【化 9】



【 0 2 1 2 】

1, 4-ジオキサン(137mL)中のtertブチル3-((R)-2-(2-((1r,4R)-4-((tert-ブトキシカルボニル)(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)アミノ)シクロヘキシリ)アセトアミド)-2-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-トリメチルヘキサヒドロ-4,6-メタノベンゾ[d][1,3,2]ジオキサボロール-2-イル)エチル)-2-メトキシベンゾアート(構造2、110.9g、136.7mmol)の溶液に、塩酸(540mL、水中で3M)を加えた。結果として生じる混合物を加熱還流し、この温度で100分間攪拌した。結果として生じる混合物を30分かけて室温に冷却し、メチルtert-ブチルエーテル(3×200mL)で抽出した。水相を真空(57-29mmHg及び20-72

の外部槽温度) の下で濃縮した。残留物を、水で 130 g の全重量に希釈した。この溶液に、約 10 分かけてイソプロパノール(90 mL) を加えた。この溶液に化合物 1-(HCl) 2 結晶(100 mg) を蒔いた。この混合物に、約 5 分かけてイソプロパノール(100 mL) を加えた。結果として生じるスラリーを約 15 時間攪拌し、真空下で濾過して、固体物をイソプロパノール(2 × 200 mL)、次にメチル tert - ブチルエーテル(400 mL) で洗浄した。固体物を更に高真空下で乾燥して、形態 1 及び形態 2 の混合物としての白い結晶性固体として表題化合物(構造 1)(43.9 g)を得た。

【 0 2 1 3 】

実施例 2：化合物 1 - ジヒドロクロリド結晶形態

実施例 2 A : I P A / 水混合物中の化合物 1 - ジヒドロクロリドの溶解度

溶剤として水からの、及び逆溶剤としてIPAからの化合物1-ジヒドロクロリド塩の再結晶化プロセスを設計するために、これらの組み合わせのAPIの溶解度を判定した。様々な水/IPA混合物中の懸濁液を調製し、5、25、40、及び50で24時間インキュベートした。インキュベーション時間の完了後、固体物を遠心分離及び濾過によって母液から分離し、溶液中の化合物1の濃度をHPLC分析によって判定した。残りの固体物をHT-XRPDによって分析した。逆溶剤含有量及び温度に応じた溶解度判定の結果を、表6、図1A、及び図1Bに示す。

【 0 2 1 4 】

【表 7】

表6：4つの温度、5°C、25°C、40°C、及び50°CでのIPA/水の混合物中の
mg/mLでの化合物1-ジヒドロクロリドの溶解度値

表6

溶媒混合物	温度			
	5°C	25°C	40°C	50°C
IPA/H ₂ O (40:60)	270.7	429.4	566.7	713.8
IPA/H ₂ O (50:50)	217.3	335.9	453.9	528.4
IPA/H ₂ O (60:40)	128.9	205.4	424.2	439.5
IPA/H ₂ O (70:30)	78.6	100.9	189.2	235.0
IPA/H ₂ O (80:20)	28.0	41.7	81.0	102.5
IPA/H ₂ O (90:10)	4.2	4.2	5.6	7.2

10

20

【0215】

実施例2B：結晶性化合物1-ジヒドロクロリドの調製

実施例1の化合物1-ジヒドロクロリド(675g、サンプルA)に、1.85Lのイソプロパノール/水(40/60v/v)を加えた。透明な溶液を得るまで、混合物を19~26で攪拌した。溶液を、薄膜フィルタ(5ミクロン)に通して濾過した。濾液に、イソプロパノール(550mL)、次いで種結晶(6.75g)を加えた。この混合物に、1時間かけてイソプロパノール(8.7L)を加えた。結果として生じる混合物を63時間攪拌し、真空下で濾過した。ウェットケーキを、1時間20分かけて、真空下で脱液した(deliquored)。固体物をイソプロパノール(700mL)、次いでメチルtert-ブチルエーテル(700mL)で洗浄した。固体物を、2時間45分かけて周囲空気流の下で乾燥した。612gの化合物1-ジヒドロクロリドー水和物(サンプルB)を回収した。イオンクロマトグラフィー14.8%w/wにより塩化物。Karl Fischer分析による水含有量=3.8%w/w。

30

【0216】

実施例2C：結晶性化合物1-ジヒドロクロリドー水和物の不純物プロファイル

表7は、表8に記載されるHPLC方法によって評価されるような、化合物1-ジヒドロクロリド(サンプルA)及び結晶性化合物1-ジヒドロクロリド(サンプルB)の不純物プロファイルを示す。

【0217】

40

【表8】

表7

サンプル	Comp. 1	RRT_0.86	RRT_1.06	RRT_1.15	RRT_1.21	RRT_1.26
サンプル A	97.5	0.4	0.7	0.18	0.7	0.55
サンプル B	99.7	0.16	LOQ未満	0.1	LOQ未満	LOQ未満

【0218】

50

【表 9】

表 8

カラムの詳細	Zorbax SB-C18																			
カラムの長さ	15 cm																			
カラムの内部直径	4.6 mm																			
カラムの粒径	5 µm																			
移動相 A	水中で 0.05%v/v TFA	10																		
移動相 B	アセトニトリル中で 0.05%v/v TFA																			
勾配	<table border="1"> <thead> <tr> <th>時間</th> <th>%A</th> <th>%B</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>98</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>15</td> <td>2</td> <td>98</td> </tr> <tr> <td>20</td> <td>2</td> <td>98</td> </tr> <tr> <td>20.01</td> <td>98</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>25</td> <td>98</td> <td>2</td> </tr> </tbody> </table>	時間	%A	%B	0	98	2	15	2	98	20	2	98	20.01	98	2	25	98	2	
時間	%A	%B																		
0	98	2																		
15	2	98																		
20	2	98																		
20.01	98	2																		
25	98	2																		
溶解する溶媒	超純水 1型																			
流量	1.0 mL/min																			
カラムの温度	40°C																			
波長	210 nm																			
注入量	5 µL	20																		
サンプル濃度	0.3 mg/mL																			
合計実行時間	25 分																			
典型的な反応時間	化合物 1: 4.9 分																			
計算	<p>ピーク X の相対保持時間 (RRT_X): ピーク X の保持時間/化合物 1 の保持時間</p> <p>純度 (% 領域): (化合物 1 のピーク領域)/(\sum ピーク領域)x100%</p> <p>不純度 (% 領域): 不純度ピーク領域/(\sum ピーク領域)x100% ここで \sum ピーク領域は全てのピーク領域の算数上の合計である</p>	30																		
略語: RRT=相対保持時間; TFA = トリフルオロ酢酸																				

【0219】

実施例 2 D : X R P D 特徴化

結晶性化合物 1 - ジヒドロクロリド（実施例 2 B）を H R - X R P D（図 2）によって分析した。一水和物に対して利用可能な単結晶データ（図 3）に基づいて、結晶形態が化合物 1 のジヒドロクロリド塩の一水和物を表わすことを結論付けられた。これを形態 1 と呼んだ。表 1 は、形態 1 に関するピーク位置及びそれらの強度を列挙する。

【0220】

実施例 2 E : T G / M S 及び D S C 分析

T G / M S による化合物 1 - ジヒドロクロリド一水和物の分析（図 4）は、3 . 4 % の質量損失が 25 ~ 80 の間で記録されたことを示した。この質量は、化合物 1 - ジヒドロクロリドの 1 つの分子当たりの水の 1 分子の損失に起因する。この結果は、材料が一水化の形態から構成されたことを X R P D 分析により確認する。化合物は 280 より上の温度で分解した。

【0221】

10

20

30

40

50

図5は、0 ~ 400 の温度でのプログラムされた上昇に対する形態1のDSC形跡を示す。DSC形跡は、約50 の発現温度での吸熱事象を示す。この事象は、一水和物の脱水の発現に相当する。この脱水プロセスの後、大規模な吸熱事象によって示される約290 での化合物が生じた。この実験から、形態1が最大約50 の高温まで安定していると結論づける。

【0222】

実施例2F：動的蒸気吸着分析

化合物1 - ジヒドロクロリド一水和物を動的蒸気吸着によって分析した（図6）。25で、45% - 95% - 0% - 45%の相対湿度（低い相対湿度（RH）で工程5%）での等温脱着 / 吸着プロファイルにさらした。

10

【0223】

温度を、実験期間の間、約25 で一定に維持した。ダイヤモンド型のマーカーを有する曲線は、相対湿度レベル（45% ~ 95% RH）の増大にさらされたときの形態1のサンプルの質量の変化を示す。質量取込みは相当小さく、高湿度レベルで化合物1 - ジヒドロクロリドが形態1として残ったことを確認することができる。これは、質量安定性及びVH-XRPD実験の実行によって確認される（図7を参照）。

【0224】

正方形のマーカーを有する曲線は、95% RH ~ 0% RHへの相対湿度の一連の減少にさらされたときの形態1のサンプルの質量の変化を示す。サンプル質量が約55% RH ~ 15% RHの間で大幅に変化しないことを、確認することができる。その後の10、5、及び0% RHの湿度値への曝露後、サンプルは、化合物1 - ジヒドロクロリド塩1つ当たりの水の単一分子の損失に相当する、約4%の質量を失う。VH-XRPD実験は、水の損失が無水形態（形態2）への形質転換に付随することを確認した（図7を参照）。

20

【0225】

三角形のマーカーを有する曲線は、相対湿度（0% RH ~ 50% RH）の増大にさらされたとき、結晶形態1の脱水によりもたらされる形態2の質量の変化を示す。形態2が30% RHにさらされたとき、最大25% RHの質量の僅かな増加、次いで質量の急激な増加が存在した。VH-XRPD実験は、25 - 35% RH範囲において% RH値で形態2が形態1に変換することを示した（図7を参照）。これらの観察は、形態2が、製剤加工施設で指定された値を表す相対湿度値において含水率及び物理的形態の相当な変化を受けることを実証する。

30

【0226】

実施例2G：可変湿度XRPD分析

40% ~ 0% の相対湿度の固体形態変化の仮説を確認するために、可変湿度XRPD（VH-XRPD）分析を実行した。サンプルを、30 で、45 - 75 - 20 - 15 - 10 - 30 - - 35 - 45% の相対湿度レベルの湿度プロファイルにさらした。各工程において、2つのディフラクトグラムを記録した。標的湿度の達成時に第1のディフラクトグラムを記録し、サンプルが各湿度レベルにおいて1時間にわたり平衡下された後に第2のディフラクトグラムを記録した。相変化が現われたとき、及び変換速度が走査時間よりも速かった場合、ディフラクトグラムは、出発時の出発形態のピーク（低い2 角度）及びディフラクトグラムの終了時に変換された形態のピーク（高い2 角度）を示した。形態1（ジヒドロクロリド一水和物）の最も強いピークは、9.5 ~ 24.5° の範囲にある。

40

【0227】

異なる相対湿度レベルで記録された積層ディフラクトグラムを図7に示す。測定されたRHレベル及び進行中のRH変動工程の種類（吸着又は脱着）は右側に見られる。材料は、湿気吸着が相転移を引き起こしたことを見示すディフラクトグラムにおける明らかな変化を表示する。脱着の後、材料を、20% ~ 15% の相対湿度で、無水形態である形態2に変換した。吸着の後、形態2を、30% ~ 35% の相対湿度で、形態1に変換した。DV S分析は、40% ~ 95% RHの範囲での著しい湿気吸着を示した。VH-XRPD結果

50

は、これら値での追加の形態変化に関する証拠を掲げなかった。

【0228】

実施例2H：形態2の特徴化

形態1上で実行された可変湿度X線粉末回折実験から、化合物1-ジヒドロクロリドの第2の結晶形態を発見した。この形態を、形態2と指定した。形態2の更なる特徴化のために、幾つかの材料を、40で18時間、形態1を真空乾燥することによって調製した。図8は、形態2のXRPDディフラクトグラムを示す。TGAによる形態2の固体試料の分析は、この固体物の無水性質を実証した。DSC分析によって得られた熱重量及びサーモグラムは、280での分解前の熱的事象の欠如、及び乾燥中の重量損失の欠如を示した(図9)。表2は、形態2に関するピーク位置及びそれらの強度を列挙する。

10

【0229】

出発材料上で行われたVH-XRPD及びDVS分析は、無水の形態2と一水和物の形態1との動的及び可逆的な関係があることを示唆した。相対湿度値に応じた形態2から形態1への変換速度を、固定された相対湿度値での等温湿気吸着実験によって研究した。簡潔に言えば、形態2の固体試料を、形態1の乾燥によって調製した。このサンプルをDVSマシーンに入れ、示された湿度レベルで1時間インキュベートし、その間に重量変化を記録した。結果を図10Aと図10Bで提供する。変換速度は相対湿度レベルに依存した。最高速度が45%RHで達成され、一方で最低速度は30%RHで達成された。右のパネルは、適用された湿度レベルと変換速度との線形状の関係を示す。

20

【0230】

概要

化合物1-ジヒドロクロリドを、X線粉末回折、熱分析、及び動的蒸気吸着技術により物理的に特徴付けた。TGM/S分析によって行われた乾燥減量研究は、材料が化合物1-ジヒドロクロリドの一水化の結晶性固体形態で構成されることを実証した。この特定の形態を、形態1と指定した。材料は、280より高い温度で分解を示した。DVS分析による特徴化は、明瞭なヒステリシスと共に25で0%~40%の相対湿度値での脱水/水和パターンを示した。ヒステリシスの存在は一水和物から無水結晶形態への相変化を示唆した。この相転移は、形態1(一水和物)から形態2(無水)への変換を示した可変X線粉末回折研究によって確認可能であった。

【0231】

30

化合物1-ジヒドロクロリドの物理的な特徴化は、2つの結晶形態の存在を確かにした。主な形態は、一水和物と指定された形態1、他の形態は無水形態である形態2である。動的蒸気吸着研究は、周囲条件下で、化合物1-ジヒドロクロリドの一水和形態が最も安定した形態であることを示した。低い相対湿度レベル、又は高温及び/又は真空下での乾燥においてのみ、無水形態はこの研究で観察される。2つの固体形態間の相互転換は高速であり且つ可逆的である。

【0232】

実施例3：pHに応じた化合物1-ジヒドロクロリド一水和物の水溶解度

既知量の化合物1を、5mLのバイアルへと直接計量し、1mLの各リン酸塩緩衝液を加えた；得られた溶液を制御温度(25)で維持し、最大24時間かけて磁気攪拌した。得られた懸濁液又は溶液のアリコートを遠心分離し(14000rpm 10分)、表9で要約された分析法パラメータを使用して、適切に希釈され且つHPLC-UVによって分析された、2つの予め定められた時点(4時間及び24時間)で引き抜いた。

40

【0233】

50

【表 10】

表 9

説明	値
カラムのタイプ	Zorbax SB-C18
カラムの長さ [cm]	15
内部直径 [cm]	0.46
粒径 [μm]	5
移動相	A: 水中で 0.05 %v/v TFA; B: アセトニトリル中で 0.05 % v/v TFA
工程 1: Time·Reserv.A·Reserv.B	T=0 分. 98%A · 2%B
工程 2: Time·Reserv.A·Reserv.B	T=15 分. 2%A / 98%B to 20.0 分.
工程 3: Time·Reserv.A·Reserv.B	T=20.01 分. 98%A / 2%B to 25.0 分.
流量 [mL/min]	1
カラムの温度 [°C]	40
検出器のタイプ	UV
波長(nm)	210
注入量 (μL)	5

10

20

【0234】

化合物 1 - ジヒドロクロリド水和物の溶解度データ及び pH 値を、表 10 で報告する。

【0235】

【表 11】

表 10

媒体 (リン酸塩 緩衝液)	pH (4 h)	pH (24 h)	Conc. (mg/ml) 4hours	Conc. (mg/ml) 24hours	視覚観察 (4 時間)	視覚観察 (24 時間)
pH 4	3.9	3.9	> 143	132.8	明るく透 明な溶液	溶液は透 明であつ たが、ゲ ルのよう な沈殿物 がバイア ルにくつ ついた
pH 5	4.9	4.9	> 135	107.0		
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		

30

40

【0236】

実施例 4 : 化合物 1 - ジヒドロクロリドの物理的安定性

化合物 1 - ジヒドロクロリド(形態 1 及び形態 2 の混合物)に関する物理的安定性の研究を行った。化合物 1 - ジヒドロクロリドの固体試料を、4 つの相対湿度及び温度条件下でインキュベートした： 5 / 周囲 RH、25 / 60% RH、30 / 65% RH、及

50

び 4 0 / 7 5 % R H。等間隔で、化合物を H T - X R P D 及び T G M S によって分析した。3 日間の曝露後、化合物 1 - ジヒドロクロリドの初期の結晶形は、試験された 4 つの条件全てで形態 1 (一水和物)への完全な変換を示した。固体形態の相当な変化は、長期間（少なくとも最大 1 ヶ月）のインキュベーション後に観察されなかった。

【 0 2 3 7 】

各サンプルの水含有量を T G M S 分析によって判定し、図 1 1 に表す。3 日間の曝露後、水含有量は、3 . 1 % から 3 . 8 ~ 4 . 1 % の値（化合物 1 - ジヒドロクロリドの 1 つの分子当たりの水の 1 又は 1 . 1 の分子に相当）に増加した。水含有量は、化合物 1 - ジヒドロクロリド形態 1 の一水和物性質に一致する。T G M S 分析を 2 週間記録し、1 ヶ月のインキュベーションも 3 . 8 % の水 (A P I の 1 つの分子当たりの水の 1 分子) に沿っている。10

【 0 2 3 8 】

このデータは、形態 1 が試験条件下で物理的に安定し且つ非吸湿性であることを示す。結晶相の変化は 4 週間インキュベートされたサンプルに対して観察されなかった。更に、水含有量の相当な変化は、様々な条件及び時間への曝露後に記録されなかった。

【 0 2 3 9 】

実施例 5 : 化合物 1 - ジヒドロクロリドの多形体スクリーン

化合物 1 - ジヒドロクロリド非晶質粉末の生成

約 2 0 m g の化合物 1 - ジヒドロクロリドを 9 つの別個の 1 . 8 m L ガラスバイアルへと計量し、透明な溶液が観察されるまで 9 つの選択された溶媒系をこれらガラスバイアルに複数工程で加えた。様々な溶媒系 (2 - プロパノール / 水、1 , 4 - ジオキサン / 水、テトラヒドロフラン / 水、エタノール / 水、アセトン / 水、及びアセトニトリル / 水；全て 9 0 / 1 0 v / v の比率) において、A P I は溶解しなかった。それ故、これら実験を切り捨てた。溶液 (メタノール / 水、9 0 / 1 0 v / v の比率；ジメチルスルホキシド / 水、1 / 1 v / v の比率；及び水に由来) を液体窒素で凍結し、その後 2 4 時間、C r y s t a l p h a s e 2 - 4 L O を使用して乾燥させた。5 0 及び 5 m b a r での余分な乾燥を 4 時間適用した。結果として生じる固体物を H T - X R P D によって分析した。1 つの溶媒、即ち水から非晶質固体を得た。これら条件をスケールアップして、多形体スクリーンのために 1 6 0 0 m g の非晶質固体を產生した。20

【 0 2 4 0 】

多形体スクリーニング実験

包括的な多形体スクリーンの設計を、様々な溶媒及び溶媒混合物と組み合わせた異なる結晶化技術の活用により特徴づける。スクリーンの多様性は、A P I の溶解度プロファイルに依存する。懸濁液の平衡などの特定の結晶化形態は中間の溶解度を必要し、一方で逆溶剤結晶化は良好な溶解度を持つ溶媒及びほぼ 0 の溶解度を持つ溶媒に依存する。30

【 0 2 4 1 】

多形体スクリーンは以下の結晶化形態から構成された：

- 2 5 の溶媒系における R T 及び 5 0 °C の溶媒平衡；
 - 蒸発結晶化；
 - 熱濾過での冷却結晶化；
 - 逆溶剤添加を用いた粉碎結晶化 (C r a s h - c r y s t a l l i z a t i o n) ；
 - 熱循環による結晶化；
 - 音波粉碎；
 - 固形物上への蒸気拡散；
 - 液体への蒸気拡散。
- 40

【 0 2 4 2 】

様々な結晶化実験から得られた固体物を、高スループット X R P D (H T - X R P D) によって分析した。関連する場合、母液を完全に蒸発させ、残りの固体物を H T - X R P D によって分析した。続いて、全ての固体物を、4 0 °C 及び 7 5 % R H で 4 8 時間の加速熟成条件 (A A C) にさらした。50

【0243】

多形体スクリーンから、4つの新規なディフラクトグラムを、化合物1-ジヒドロクロリドの2つの既知の形態、形態1及び形態2に加えて同定した。形態1は、この多形体スクリーンで発見された最も豊富な固体形態であった。新規なディフラクトグラムを、形態3、4、5、及び6と称した。これら形態は全て低周波で見出され、結晶は乏しいものであった。これらは全て、形態1への変換が短期ストレス条件(2日間の40及び75%RH)への曝露後に観察されたように、物理的に不安定であった。新たな形態3、4、5、及び6のHT-XRPDパターンを、図12、図13、図14、及び図15にそれぞれ示す。表11は、これら形態が得られる実験条件の概要を提供する。

【0244】

【表12】

表11. 多形スクリーン中に見出される化合物1-ジヒドロクロリドの固体形態の概要。

この形態の物理安定性は、2日間の40°C及び75%RHの暴露後に判定された

(AAC)。(S)は溶剤、(AS)は逆溶剤を示す。全ての比率は量/量の比率である。

形態	AACへの暴露 後の物理安定性	結晶化条件	結晶化溶剤
1	Stable	-	-
2(形態1の追跡を含む)	形態1への変換	溶剤平衡 50°C	1,2-ジメトキシエタン, DMF, DMA, DMSO/DCM (5/95), DMSO/MTBE (5/95), DMA/トルエン (5/95), DMSO/アニソール (75/25), NMP/THF (50/50), THF/水 (80/20)
		温度サイクル	NMP/THF (50/50), DMSO/アニソール (25/75)
		逆溶剤	水(S), THF(AS)
3	形態1への変換	溶剤平衡 RT(湿った固体物)	イソアミルアルコール
4	形態1への変換	溶剤平衡 RT(湿った固体物)	TFE
		冷却結晶化	TFE
		水和物スクリーン	水/IPA (2.6/97.4)
5	形態1への変換	溶剤平衡 RT(乾燥固体物)	イソアミルアルコール
		溶剤平衡 50°C	イソアミルアルコール
		熱濾過	クロロホルム/酢酸イソプロピル (50/50)
6	形態1への変換	溶剤平衡 50°C	1,2-ジメトキシエタン, DMSO/DCM (5/95), DMF/アニソール (5/95)
		冷却結晶化	エタノール/p-キシレン (50/50)
		蒸発結晶化	1-プロパノール
		水和物スクリーン 35°C & 50°C	水/IPA (0.7/99.3, 2.6/97.4)

【0245】

形態3を除く上述の形態を全て、DSC、TGMS、及びHPLCによって更に分析した。分析的な特徴化の簡潔な記載を後述する。

【0246】

形態3を、单一実験において純粋な結晶相として得た。物理的な安定性の制限のため、この形態に対しこれ以上分析を行うことができなかった。この形態は、周囲条件下での乾

10

20

30

40

50

燥後にイソ - アミルアルコールから得た固体物で見出された。真空下での乾燥後、形態 1 への変換が生じた。また、短期ストレス条件への曝露後、形態 3 は形態 1 へと形質転換した。

【 0 2 4 7 】

形態 4 は、 T F E 、 1 , 4 - ジオキサン、及び I P A / 水において実行された少数の結晶化実験で見出された。熱分析は、形態 4 が混合された溶媒和 / 水和形態であることを確認した。様々な形態 4 サンプルに対し判定された異なる溶媒 / 水に基づいて、形態 4 が等構造的 (i s o s t r u c t u r a l) な混合された水和物 / 溶媒和物のクラスであると仮定した。

【 0 2 4 8 】

混合された水和 / イソ - アミルアルコール溶媒和形態を、イソ - アミルアルコールにおいて実行された溶媒平衡実験から同定した。この新たな固体形態を形態 5 と称し、形態 5 は真空下の乾燥後に物理的に安定しているように思われ；しかし、 A A C への暴露後、形態 1 への変換を観察した。

【 0 2 4 9 】

形態 6 は、 I P A / 水混合物において実行された水和物スクリーン実験中に主に見出され、且つ、 1 , 2 - ジメトキシエタン、 D M S O / D C M 、及び D M F / アニソールなどの異なる溶媒において実行された少数の溶媒平衡実験において同定された。形態 6 は、真空下で乾燥された固体物から主に見出され；しかし、形態 1 への変換を A A C の後に観察した。分析的な特徴化は、形態 6 が混合された水和 / 溶媒和形態であることを示唆した。形態 6 の構造に組み込み可能な異なる溶媒に基づいて、この形態は異なる有機溶媒分子を含んでいる等構造的な混合された水和物 / 溶媒和物のクラスをクラスター化していると仮定した。

【 0 2 5 0 】

水和物スクリーン

他の水和形態の形成を研究するために、溶媒平衡実験を、様々な水 / 有機溶媒混合物において実行した。非晶質化合物 1 - ジヒドロクロリドの懸濁液を、異なる水分活性を有する 1 5 の水 / 溶媒混合物において調製した。懸濁液を、 5 、 2 0 、 3 5 、及び 5 0 で 7 日間攪拌した。

【 0 2 5 1 】

平衡時間の完了後、残りの固体物を、真空下での H T - X R P D 乾燥によって分析し、周囲条件下で乾燥した。母液を、水含有量の判定のために K a r l F i s c h e r 滴定によって分析した。 3 つの実験は、平衡条件後に固体物を示さなかった。これら実験の溶液は、真空 (2 0 0 m B a r) 下で蒸発し、得られた乾燥固体物を H T - X R P D によって分析した。その後、固体物を全て 2 日間、 4 0 及び 7 5 % R H にさらした。

【 0 2 5 2 】

結晶化条件の大半から、一水和物形態 1 を結晶化した。

【 0 2 5 3 】

I P A / 水混合物から、形態 4 、形態 6 、及びこれらの形態 1 との混合物を、低水含有量 (< 5 %) で同定した。 0 . 5 を超える水分活性値において、一水和形態 1 を全ての場合に同定した。分析的な特徴化に基づいて、形態 4 及び 6 は、短期ストレス条件への曝露後に形態 1 に変換される、混合された水和 / 溶媒和形態であると思われた。

【 0 2 5 4 】

酢酸エチル / 水において実行された溶媒平衡実験は、周囲及び真空の下で乾燥した固体物に対し評価された固体形態の差異を示した。形態 1 は周囲条件下で乾燥した固体物の大半において同定された。真空下での乾燥後、形態 1 及び 2 の混合物を同定した。形態 6 を、 3 5 より高い温度で 0 . 3 未満の水分活性値の形態 1 との混合物において同定した。高温及び高含水率の使用時に形態 2 の存在を観察したが、 2 0 未満の温度及び低水含有量でも観察された。

【 0 2 5 5 】

10

20

30

40

50

同様の傾向を、アセトニトリル／水において実行された実験に対して観察した。周囲条件下で乾燥した固体物は全て、形態 1 に起因した。真空下で固体物を乾燥させた後、場合によっては、形態 2 への部分変換を観察した。この観察は、35 より高い温度で実行された溶媒平衡実験に対して注目された。25 未満で実行された実験は、乾燥後の固体形態変換を示さなかった。

【0256】

40 / 75% RH で 2 日間実行された物理的安定性研究は、形態 1 の同定をもたらした。この研究で検知された全ての新たな粉末パターンは、初期の形態 1 への変換を示した。

【0257】

実施例 6：組み合わせ製剤の安定性

24 時間後の pH 5.0 でメロペネムと組み合わせた化合物 1 - ジヒドロクロリド vs pH 5.0 のセフェピムと組み合わせた化合物 1 - ジヒドロクロリドの水溶液の安定性を調べた。結果を表 12 に示す。

【0258】

【表 13】

表 12

経過時間	pH 5.0 で 25°C での存在の%		
	24 時間	24 時間	20 時間
溶液組成	化合物 1	メロペネム	セフェピム
化合物 1	100	-	-
メロペネム	-	89	-
セフェピム	-	-	99
化合物 1+メロペネム	57	20	-
化合物 1+セフェピム	99.9	-	99.1

【0259】

実施例 7：組み合わせ製剤の効果

実施例 7A - 7D に示される結果は、セフェピム / 化合物 1 の組み合わせが、メロペネム / 化合物 1 の組み合わせよりも様々な生物体に対して効果的であることを示す。

【0260】

実施例 7A : Elizabethkingia meningoseptica

Elizabethkingia meningoseptica は、2つの染色体メタ口 - - ラクタマーゼ（両方のカルバペネマーゼ）及びクラス A のセリンセファロスボリナーゼ CME (AAC, 2012, 1686 - 1692) を発現する、グラム陰性杆菌である。MIC 試験結果 (N = 10 の株) を表 13 に示す。

【0261】

【表 14】

表 13

化合物	範囲	MIC ₅₀ (μg/mL)	MIC ₉₀ (μg/mL)	%S@8
セフェピム	16-32	16	32	0
Cef/化合物 1@4	2·8	4	4	100
メロペネム	16-128	64	128	0
Mero/ 化合物 1@4	4-16	8	16	70

【0262】

実施例 7B : Stenotrophomonas maltophilia

Stenotrophomonas maltophilia はグラム陰性杆菌である。これは日和見性の MDR 病原体である。これは、重度の免疫無防備状態且つ衰弱した個

10

20

30

40

50

体における高い罹患率及び死亡率を伴う感染に関連付けられた。MIC試験結果を表14に示す。

【0263】

【表15】

表14

化合物	範囲	MIC ₅₀ (μg/mL)	MIC ₉₀ (μg/mL)	%S
セフェピム	1-128	32	64	20
Cef/化合物 1@4	0.5-16	4	16	80
メロペネム	64->128	128	>128	0
Mero/ 化合物 1@4	16->128	64	>128	0

10

【0264】

実施例7C : *Pseudomonas aeruginosa*

メロペネムに対し敏感でない507の分離物（メロペネムに対するMIC値 > 8 μg / mL）。MIC試験結果を表15に示す。

【0265】

【表16】

表15

化合物	範囲	MIC ₅₀ (μg/mL)	MIC ₉₀ (μg/mL)	%S@8
セフェピム	1-128	32	256	30.8
Cef/化合物 1@4	1->64	8	>64	60
メロペネム	16->128	32	>128	0
Mero/ 化合物 1@4	16->128	16	64	23.9

20

【0266】

実施例7D : *Pseudomonas aeruginosa*

セフェピムに対し敏感でない554の分離物（セフェピムに対するMIC値 > 8 μg / mL）。MIC試験結果を表16に示す。

30

【0267】

【表17】

表16

化合物	範囲	MIC ₅₀ (μg/mL)	MIC ₉₀ (μg/mL)	%S@8
セフェピム	16->512	32	256	0
Cef/化合物 1@4	<0.06->64	8	>64	55.8
メロペネム	<0.12->128	16	>128	36.6
Mero/ 化合物 1@4	<0.06->64	8	64	52

40

【0268】

実施例8 : 健康な成人ボランティアにおける化合物1の安全性及び薬物動態を評価するための無作為化された薬物間相互作用研究

実施例8A : 第1相臨床研究の概要

実施例8は、単独での、或いは、以下の構成成分を含む（及び表17に概説される）セフェピムと組み合わせての、単回投与又は複数回投与として投与されたときの、化合物1の様々な投与レベルの安全性、耐用性、及びPKを評価するように設計される、4つの第1相臨床研究を記載する：

1) 健康なボランティアにおける化合物1の単回漸増（SAD）及び複数回漸増（MAD）投与量；及び

50

2) 健康なボランティアにおける、化合物1、セフェピム、及びメトロニダゾール単独の、並びに単独でメトロニダゾールを含む及び含まないセフェピムと組み合わせた化合物1の単回投与の薬物間相互作用(パート1)、並びに、セフェピムと組み合わせた化合物1の10日間の反復投与(パート2)

【0269】

【表18】

表17

研究目的	研究設計	用量レジメン	被験体のNo.	処置期間
健康な成人ボランティアにおける安全性、耐用性、及びPK	2部分の無作為化された二重盲検のプラセボ対照	パート1: 62.5, 125, 250, 500, 1000及び1500 mgの化合物1又はプラセボの単回漸増投与量。QT濃度・効果のモデリングを含む。 パート2: 2 hr IV注入q8hとしての250, 500及び750 mgの化合物1又はプラセボの複数回漸増投与量。	パート1: 各投与量レベルで6の試験薬物及び2のプラセボ	単回投与 10日
			パート2: 各投与量レベルで9の試験薬物及び3のプラセボ	20
DDI; 健康な成人ボランティアにおける安全性、耐用性、及びPK	2部分の無作為化された3方向クロスオーバーの薬物間相互作用の研究	パート1: 750 mgの化合物1単独, 2 gのセフェピム単独, 500 mgのメトロニダゾール単独、或いはメトロニダゾールを含む又は含まないセフェピムと組み合わせた化合物1の単回投与 パート2: 10日間にわたる2 hr IV注入q8hとして、セフェピム2 gと化合物1500 mg又は750 mg	パート1: 18人の被験体 パート2: 24人の被験体(10人の被験体/投与量レベル)及び4人のプラセボ被験体	5の投与期間の各々における単回投与 10日
				30

略語: ~=およそ; BAT=最良の利用可能な治療; DDI=薬物間相互作用; hr=時間; IV=静脈内;

PK=薬物動態; q8h=1日3回、8時間間隔; TBD=判定されるべき

【0270】

化合物1のヒトの薬物動態、及び薬物動態/薬力学の標的達成の評価

インビトロ及びインビボの非臨床的PK/PD研究からの結果、第1相試験で集められたヒトPKデータ、及びヒト結晶結合データを使用して、PK/PDの標的達成に必要なヒト治療量を決定する。インビトロの研究は、化合物1のヒト血清タンパク質結合が37%であり、63%は遊離分画のまま残ったことを実証した。表18は、1日3回2 gの投与量で投与したとき、8 mg/Lのセフェピムに対し確立されたCLSIブレークポイントに基づいて、総合的なAUC₀₋₂₄、対応する遊離分画(fAUC₀₋₂₄)、及びfAUC₀₋₂₄/MICの比率の推定に対し計算された値を要約する。

【0271】

10

20

30

40

50

【表19】

表18

投与量レベル (q8 hr)	総AUC ₀₋₂₄ (hr*mg/L)	fAUC ₀₋₂₄ (hr*mg/L)	fAUC ₀₋₂₄ /MIC 比率 (MIC=8 mg/Lに対し て)
250	123	77	9.7
500	248	156	19.5

略語: : AUC₀₋₂₄=ゼロ時間から 24 時間の血漿濃度対時間曲線下面積; fAUC₀₋₂₄=ゼロ時間か
ら 24 時間の血漿濃度対時間曲線下の無薬物面積; MIC=最小阻害濃度; q8 hr =8 時間毎

10

【0272】

全ての投与量 250 mg q 8 hr に対する fAUC₀₋₂₄ / MIC 比率 (8 mg / L の MIC 値に基づく) は、今まで研究された分離物に対する細菌静止を達成するために必要とされる PK / PD 標的を超える。同様に、(示されたデータから補間された) およそ 375 mg q 8 hr の投与量に対する fAUC₀₋₂₄ / MIC 値は、1 対数の細菌の死滅を達成するために必要とされる fAUC₀₋₂₄ / MIC 比率を超える。これらのデータに基づいて、500 mg q 8 hr の投与量は、細菌静止に対して PK / PD の標的達成に必要な、およそ 3 回の薬物曝露を提供する。

【0273】

プロトコルの概要

集団:

42人の被験体を、以下のように2つの研究パート間に全体的に分けた:

パート1: 一回量の5期間のクロスオーバー: 18人の健康な男性と女性の被験体

パート2: 10日間の無作為化された反復投与: 24人の健康な男性と女性の被験体

【0274】

包含基準

包含 / 除外基準に対する免除は認められない。以下の包含基準は、被験体が研究への参加に適格であることを満たさなければならない:

1. 研究に快く参加し、書面のインフォームドコンセントを快く提供し、且つ研究の成約に従う

30

2. 性別: 男性、又はスクリーニング時及び - 1 日目に負の血清妊娠検査 (-ヒト絨毛性ゴナドトロピン [-hCG]) がある女性; 女性は出産可能性があり、又は出産可能性がない場合がある

3. 年齢: スクリーニング時に 18 - 55 歳

4. 体重: 50 kg

5. 肥満度指数 (BMI): 18.5 kg / m² 及び < 30.0 kg / m²

6. 収縮期値 90 mmHg 及び 140 mmHg、並びに心拡張値 90 mmHg 未満として定められる、正常血圧 (スクリーニング及び - 1 日目)。いったん、範囲値外に対して臨床的な論理的根拠がある場合、包含のための範囲外の値が再試験され得る。

40

7. タンパク質に対する尿計量棒の結果は、スクリーニング時及び - 1 日目で陰性、或いは微量 (trace) である。

8. 血液及び尿の血液学的及び臨床化学的な試験に関する全ての値は、正常範囲内である、又はスクリーニング時及び - 1 日目で表 3 における許容された例外として定められる。いったん、範囲値に対して臨床的な論理的根拠がある場合、これら範囲内にない値が再試験され得る。スクリーニングラボは、表 9 及び表 10 で定められる。

9. 追跡訪問まで臨床試験センターに対する容認の 48 時間 (2 日) 前から、アルコールを避ける能力及び意思がある。

10. 外科的に滅菌されていない男性、並びに、出産可能性のある女性は、研究中、及び研究薬物の最後の投与の 90 日後に、非常に有効な避妊法を使用することに合意しなけ

50

ればならない。閉経後でない（1年月経なし）、或いは、処置の少なくとも3ヶ月後に確認試験が文書化されている両側性卵巣摘出、子宮摘出、両卵管結紮、又は成功したEssure（登録商標）配置を介して外科的に滅菌されていない限り、女性は出産可能性があると考慮される。非常に有効な避妊は、一貫して且つ正確に使用されたときに<1%の失敗率がある避妊法として定められる。これらの方法は次のとおりである：

- ・ホルモン避妊薬（例えば、組み合わされた経口避妊薬、パッチ、膣内リング、注入可能なものの、及びインプラント）；
- ・子宮内器具（IUD）又は子宮内避妊システム（IUS）；
- ・二重バリアの避妊法（例えば、避妊ペッサリー付きの男性用コンドーム、子宮頸キャップ付きの男性用コンドーム）
- ・精管切除が行われたパートナーとの単婚関係
- ・被験体の生活様式に従った全禁欲

11. 全ての店頭[OTC]薬物、健康補助食品、及びハーブ療法（例えば、St. John's Wort抽出物）は、臨床試験センターへの容認の少なくとも14日前に止められなければならない。アセトアミノフェンに対して例外がなされ、これは、臨床試験センターへの容認までに3gの投与量で毎日許容される。

12. スクリーニング時に調査者によって評価されるようなカニューレ挿入／多数静脈穿刺に適している静脈がある。

【0275】

除外基準

以下の除外基準の何れかを満たす被験体は、研究参加の資格を持たない：

1. スポンサーの従業員又は主要な調査者
2. 妊娠中、授乳中、或いは、この研究中又は研究薬投与後90日以内に妊娠を試みる予定のある女性
3. 妊娠中、この研究中に授乳中、或いは、この研究中又は研究薬投与後90日以内に妊娠を試みる予定のある女性パートナーがいる男性
4. スクリーニング前30日以内の任意の治験薬又は装置の使用（注入可能な生物学的薬剤については90日）。
5. 先天性又は後天性免疫不全症候群の存在。
6. 現在の心血管、呼吸器、肝臓、腎臓、胃腸、内分泌腺、自己免疫、血液、新生物、又は神経系の障害の存在

7. 調査者の見解において被験体に受け入れがたい危険性をもたらす任意の疾患
 8. 450 msecのMean QTcF、短いQTcF(<300 msec)として定められる臨床的に著しいECG異常、或いは、心房細動、心房粗動、完全右脚又は左脚ブロック、ウルフ-パーキンソン-ホワイト症候群、又は心臓ペースメーカーのECG証拠（スクリーニング又は-1日目）
 9. 第2度及び第3度的心臓ブロック、及び/又は調査者によって決定されるようなPR間隔の臨床的に関連する延長の、現在又は以前の履歴（スクリーニング又は-1日目）
 10. 救急科におけるエピネフリンでの処置などの緊急の医学的処置を必要とした重症度の薬物アレルギーの履歴

11. セファロスボリン、ペニシリン、又は他の-ラクタム抗菌薬の投与後の任意の過敏性反応の履歴

12. メトロニダゾール又は他のニトロイミダゾール誘導体に対する過敏症の履歴。
 13. 慢性症状に対する薬剤の常用を必要とする、或いは、-1日目前の14日以内に処方箋を摂取した或いは予防接種を受けた。ホルモン避妊薬が許容される。

14. スクリーニング前の14日間で3日以上の、>3グラムのアセトアミノフェンの使用。

15. 臨床試験センターへの承認前の48時間(2日)以内、及び研究期間にわたる精力的な活動、日光浴、及びコンタクトスポーツ。

16. 臨床試験センターでの投与前60日内の450mLを超える血液の提供の履歴、

或いは、研究役の最終投与から 30 日を経過する前に提供の予定がある

17. 投薬の 7 日内、及び研究全体にわたる血漿又は血小板の提供

18. 現在、精神障害の診断と統計マニュアル第 5 版の Text Revision 基準で指定されるような薬物又はアルコール中毒の疑いがある

19. 平均で 1 日当たり 2 杯の標準飲料（1 杯の標準飲料 = 10 グラムのアルコール）を超えるアルコール消費の最近の履歴

20. スクリーニング又は -1 日目での陽性のアルコール又は薬物検査結果

21. B 型肝炎表面抗原 (HBsAg)、抗肝炎 C ウィルス (HCV) 抗体、又は 1 型及び 2 型抗ヒト免疫不全ウィルス (HIV) 抗体に対する陽性のスクリーニング試験。

22. 承認時点 (-1 日目) で体温 > 38.5 又は急な病気

23. 以前に化合物 1 に関する研究に参加したことがある

10

【0276】

治験薬

治験薬及びプラセボの同一性

化合物 1 は、500 mg の凍結乾燥固体を含むガラスバイアル中で提供された。化合物 1 は、注射用蒸留水を伴う部位にて再構成された。この部位は、営利的な薬局又は卸業者から以下の産物を得た：

- ・ I.V. 注入のためのセフェピム
- ・ メトロニダゾール 500 mg の即時放出錠剤
- ・ 生理食塩液注射の米国薬局方 (USP) 0.9 %
- ・ 注射用水。

20

【0277】

目的：

パート 1：

一次：

・ 単独で、及び組み合わせでの単回投与後の化合物 1 及びセフェピムの薬物動態学 (PK) の評価 (パート 1 A)。

二次：

・ 単独で、並びに化合物 1 及びセフェピムと組み合わせてのメトロニダゾールの単回投与後のメトロニダゾールの PK の評価 (パート 1 B)。

30

・ メトロニダゾールとの同時投与の際に、同時投与された化合物 1 及びセフェピムの単回投与後の化合物 1 及びセフェピムの PK の評価 (パート 1 B)。

・ 健康な成人ボランティアにおける、化合物 1、セフェピム、及びメトロニダゾール単独と比較した、メトロニダゾールを含む及び含まない場合のセフェピムと組み合わせた化合物 1 の単回投与の安全性及び耐用性の評価

パート 2：

【0278】

一次：

・ 健康な成人ボランティアにおけるセフェピムと組み合わせた化合物 1 の 2 つの投与レベルの反復投与 (10 日) の安全性及び耐用性の評価

40

【0279】

二次：

・ 健康な成人ボランティアにおけるセフェピムと同時投与された化合物 1 の 2 つの投与レベルの反復投与 (10 日) での化合物 1 及びセフェピムの血漿トラフ濃度の評価。

【0280】

探索：

- ・ ピーク及びトラフ濃度での血清及び尿の殺菌作用の評価。

【0281】

研究設計：

これは、健康な成人男性及び女性のボランティアにおける、第 1 相の無作為化された单

50

一施設の薬物間相互作用の研究である。研究は 2 つの独立したパートで構成される。各パートでは別の群の被験体を登録した。適格な被験体は、パート 1 又は 2 の何れかへの参加を認められるが、両方は認められていない。

【 0 2 8 2 】

パート 1

パート 1 は、連続する 3 期間クロスオーバー (crossover) (パート 1 A) 及び 2 期間クロスオーバー (パート 1 B) の設計で、5 つの処置の無作為化された単回投与評価に 18 人の被験体を登録した。パート 1 A であらゆる停止規則を満たさない被験体は、パート 1 B への再無作為化に適格であった。

【 0 2 8 3 】

パート 2

パート 2 は、平行な群設計における 3 つの処置の無作為化された二重盲検の評価に 24 人の被験体を登録した。

【 0 2 8 4 】

論理的根拠

利用可能な非臨床データ、及びヒトにおける単回投与及び複数回投与からのデータの観点から、 - ラクタム抗生物質と組み合わせた化合物 1 の更なる発展が保証された。この研究は、パート 1 における多期間単回投与のクロスオーバー設計においてメトロニダゾールを含む及び含まないセフェピム組み合わせた化合物 1 の安全性と薬物動態、並びに、パート 2 におけるセフェピムと組み合わせて投与した化合物 1 の複数回投与の安全性、耐用性、及び薬物動態 (PK) の評価を提供した。

【 0 2 8 5 】

化合物 1 を、2 時間にわたり静脈内 (IV) 注入として投与した。

【 0 2 8 6 】

被験体選択の論理的根拠

試験設計、予想された曝露レベルの臨床的に著しい毒性の低リスク、及び任意の潜在的な治療効果の欠如のために、健康な被験体をこの研究集団のために選択した。更に、患者とは対照的に健康な被験体の使用は、疾患状態の変化及び / 又は併用薬から結果として生じる交絡因子が存在しなかったことから、研究結果のより明確な解釈を可能にした。

【 0 2 8 7 】

実施例 8 B : 複数回投与研究のパート 1

パート 1 A

パート 1 A の全ての処置は、単回の 2 時間の IV 注入として施され、表 19 の処置を含んでいた。全ての被験体は 3 つの処置全てを受けた。投与は 1 日目、4 日目、及び 7 日目に行われた。投与の順序は無作為化された。

【 0 2 8 8 】

パート 1 A の処置の記載を表 19 に示す。

【 0 2 8 9 】

【表 20】

表 19

処置	処置の説明
A	750 mg の化合物 1
B	2 g のセフェピム
C	750 mg の化合物 1 + 2 g セフェピム

【 0 2 9 0 】

パート 1 B

パート 1 B は 2 つの処置を含んでおり、これらは、無作為化コードで指定された処置順序に従って施された。投与は 10 日目と 13 日目に行われた。処置を表 20 に記載する。

10

20

30

40

50

【0291】

【表21】

表20

処置	処置の説明
D	メトロニダゾール 500 mg + 化合物 1750 mg + セフェピム 2g
E	メトロニダゾール 500 mg + 2 g セフェピム

10

【0292】

研究の注記 :

- ・各処置期間で特定の評価を繰り返した。
- ・被験体は、全ての15日目の評価の完了後に解放された。
- ・被験体が15日前に研究を中断した場合、全てのET評価を中止の時点で完了させた。
- 。 ETの1日以内に集めた、予定された評価を、ET評価の代わりに使用してもよい。
- ・追加の一般的又は症状を対象とした診察を、主要調査者の判断において他の時点に実行してもよい。
- ・スクリーニングは、身長、体重、及びBMI計算を含んでいた。 - 1日目は体重及びBMI計算を含む。
- ・臨床検査室は、スクリーニング時に血清学(HBsAg、抗HCV、及び1型と2型の抗HIV抗体)を含んでいた。
- ・PKサンプルを、各処置を施す前、及び、注入開始後0.5、1、2(注入の終わり)、2.25、2.5、3、4、6、8、12、16、24、36、及び48時間で集めた。
- ・有害事象(AE)を、承認(-1日目)から追跡訪問の完了まで集めた。追跡時に継続するあらゆるAEを分解能又は安定化まで追跡した。
- ・被験体は、1、4、7、10、及び13日目に、割り当てられた無作為化処置を1回受けた。全ての被験体は、無作為化スケジュールに従い予め特定された順序で全ての処置を受けた。化合物1及びセフェピムをIV投与した。メトロニダゾールを経口投与した。
- ・閉経後の女性におけるスクリーニング時にFSHレベルを含んでいた。

20

【0293】

実施例8C：複数回投与研究のパート2

パート2において、被験体は、表21における3つの処置の1つに対し5:5:2の比率で無作為化された。

【0294】

【表22】

表21

40

処置	処置の説明
2A	500 mg の化合物1+2 g のセフェピム
2B	750 mg の化合物1+2 g のセフェピム
2C	プラセボ(化合物1+セフェピムに対応)

【0295】

処置を10日間、2時間のIV注入として8時間毎(q8h)に施した。被験体は合計

50

28回の投与を受け、単回投与は10日目に行われる。

- 被験体は、10日目の研究所とECGの検討後、及び全ての11日目の評価の完了後に解放された。

- 被験体が11日目の前に研究を中断した場合、ET評価を、研究薬の最終投与後に評価を実行しなかった被験体に対する中止の時点で完了させた。

- 中断した被験体は、研究薬の最後の投与後に7日間(±1日)の追跡訪問を完了しなければならなかった。

- 追加の一般的又は症状を対象とした診察を、主要調査者の判断において他の時点に実行してもよい。

- 身長とBMI計算はスクリーニング時のみであった。体重はスクリーニング時及び-1日目(承認)であった。

- 1日目と10日目のECGは、その日の最初の注入投与後に完了した。

- バイタルサインは、不活発な収縮期及び拡張期血圧、脈拍、体温、及び呼吸数を含む。

1-9日目に、その日の最初の注入の開始前、及び開始後2時間でバイタルを集めた。10日目に、投与前後(任意の時点)でバイタルを集めた。

- 研究薬は、8時間毎に2時間の静脈注射として投与された(合計28回の投与、最後の投与は10日日の午前)。

- 1日目と2日目の各投与前、及び3日目、5日目、及び10日日の午前の投与前にサンプルを集めた。

- 1日目の投与前、及び、注入の終わり並びに注入開始後8時間で10日目に、血液サンプルを集めた。注入の開始後0-4時間及び4-8時間の感覚で全ての尿のプールされた収集として、1日目の投与前(投与の12時間以内に単一のサンプル)、並びに10日目に尿サンプルを集めた。

- AEを、承認(-1日目)から追跡訪問の完了まで集めた。追跡時に継続するあらゆるAEを分解能又は安定化まで追跡した。

- 閉経後の女性におけるスクリーニング時にFSHレベルを含んでいた。

【0296】

結果:

何れかの薬物単独の投与に比べて、2つの薬物の同時投与の際に、化合物1又はセフェピムに対するAUC(0-infinity)及びCmaxの薬物動態パラメータに有意差はなかった。

【0297】

メトロニダゾール単独又はメトロニダゾールを含まないセフェピム/化合物1の組み合わせの投与に関して、メトロニダゾールとセフェピム/化合物1との間に、有意味の薬物動態学的相互作用はなかった。

【0298】

研究薬の単回投与と反復投与の両方が、十分な耐用性を有していた。臨床的に優位なバイタルサイン、ECG、又は研究所異常はなかった。全ての有害事象は軽度の強度であった。

【0299】

実施例9:セフェピムと化合物1の併用療法による細菌感染の処置

腎孟腎炎などの、下気道感染、複雑性腹腔内感染(cIAI)、及び複雑性尿路感染症(cUTI)を含む耐性病原体によって引き起こされる複数の解剖学的部位の感染症を抱える被験体に、表22における以下のようなセフェピム/化合物1の組み合わせを投与する。

【0300】

10

20

30

40

50

【表 2 3】

表 2 2

用量レジメン	被験体集団	処置期間
セフェピム 2 g と組み合わせた化合物 1500 mg IV q8h	cUTI を抱える患者	5・14 日
セフェピム 2 g と組み合わせた化合物 1500 mg IV q8h	cIAI を抱える患者	5・14 日
セフェピム 2 g と組み合わせた化合物 1500 mg IV q8h	複数部位にて耐性病原体に感染した患者	5・14 日
セフェピム 2 g と組み合わせた化合物 1750 mg IV q8h	cUTI を抱える患者	5・14 日
セフェピム 2 g と組み合わせた化合物 1750 mg IV q8h	cIAI を抱える患者	5・14 日
セフェピム 2 g と組み合わせた化合物 1750 mg IV q8h	複数部位にて耐性病原体に感染した患者	5・14 日

略語: ~=およそ; cIAI=複雑性腹腔内感染; cUTI=複雑性尿路感染症; hr=時間; IV=静脈内;

q8h=1 日 3 回、8 時間間隔;

10

20

【0301】

表 2 2 の処置を 10 日間、2 時間の IV 注入として 8 時間毎 (q 8 h) に施す。被験体は合計 28 回の投与を受け、単回投与は 10 日目に行われる。

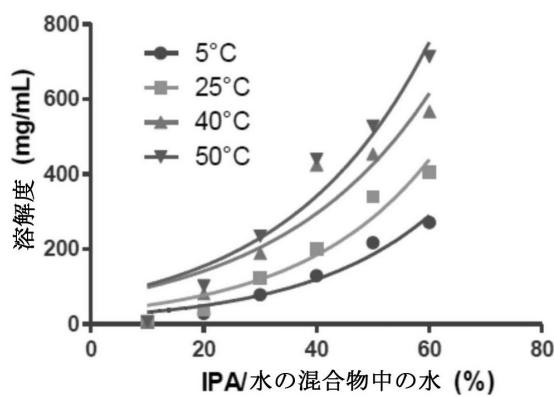
30

40

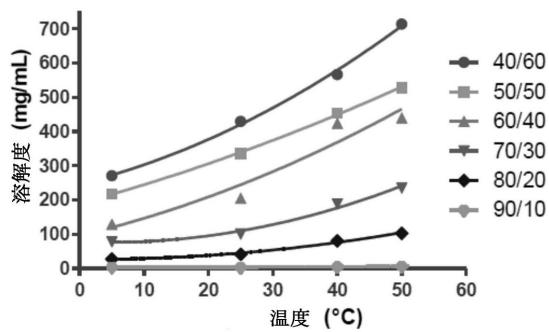
50

【図面】

【図 1 A】

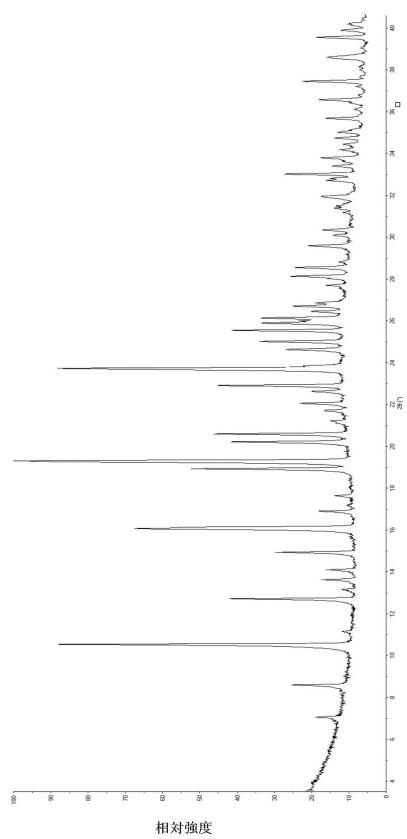


【図 1 B】

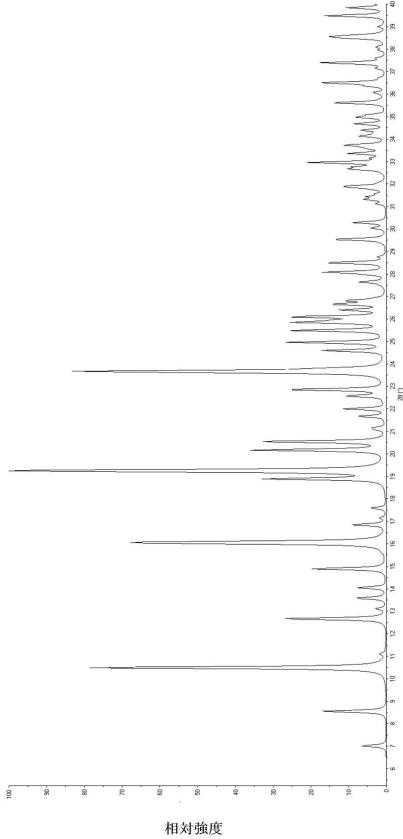


10

【図 2】



【図 3】



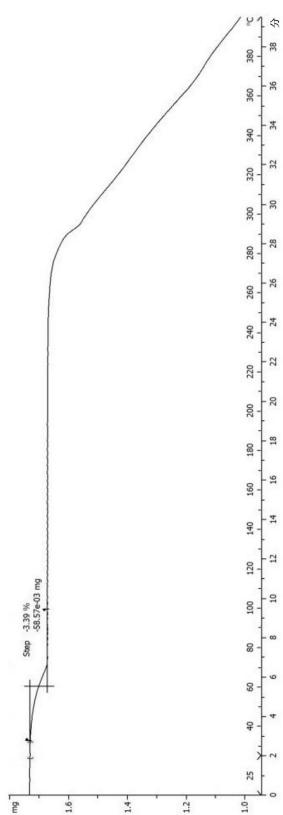
20

30

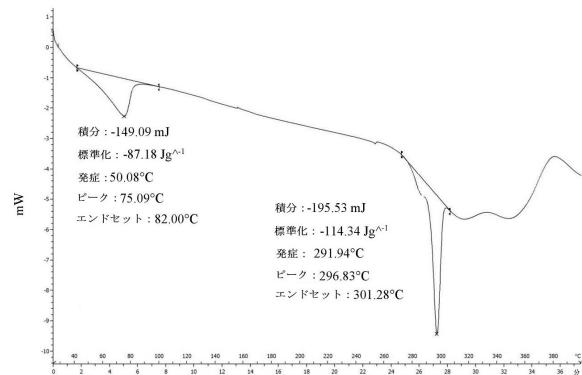
40

50

【図4】



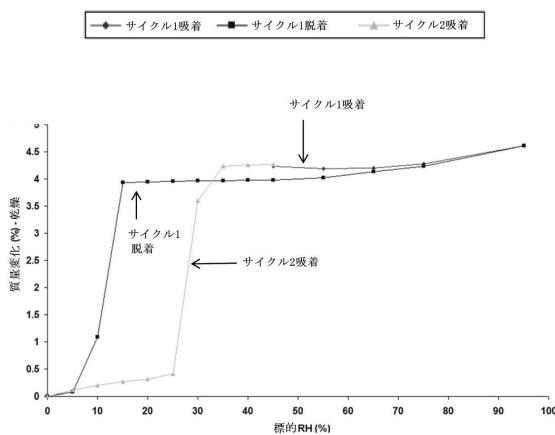
【図5】



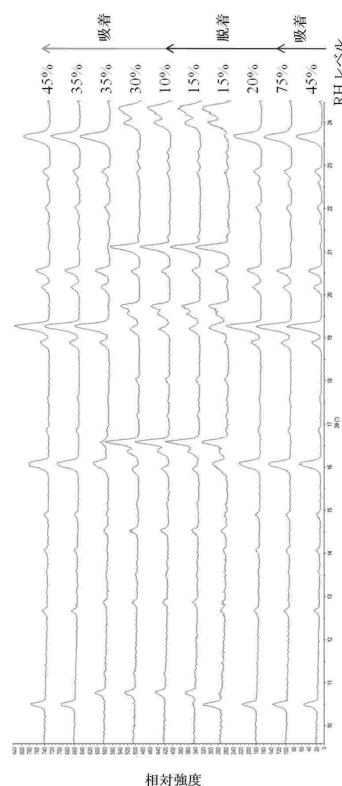
10

20

【図6】



【図7】

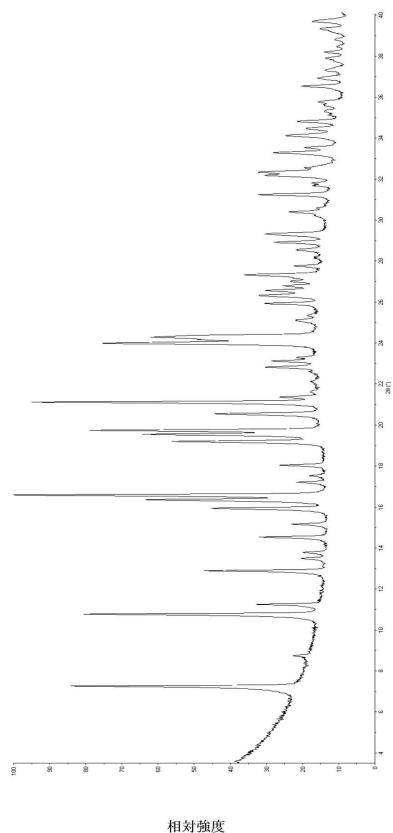


30

40

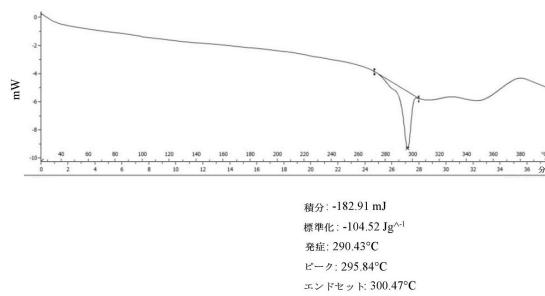
50

【図 8】



相対強度

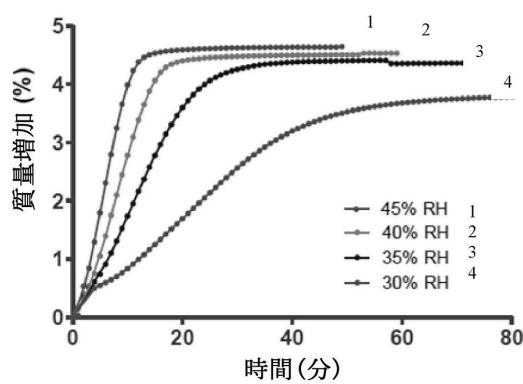
【図 9】



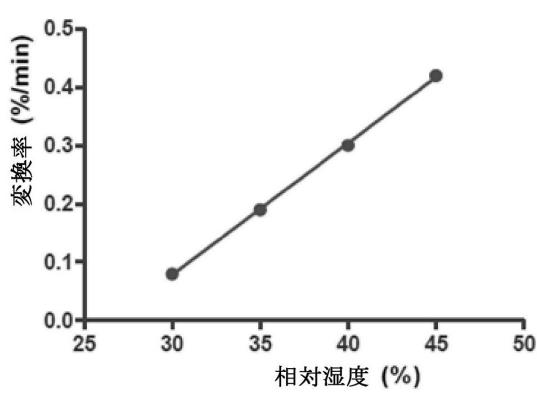
10

20

【図 10 A】



【図 10 B】

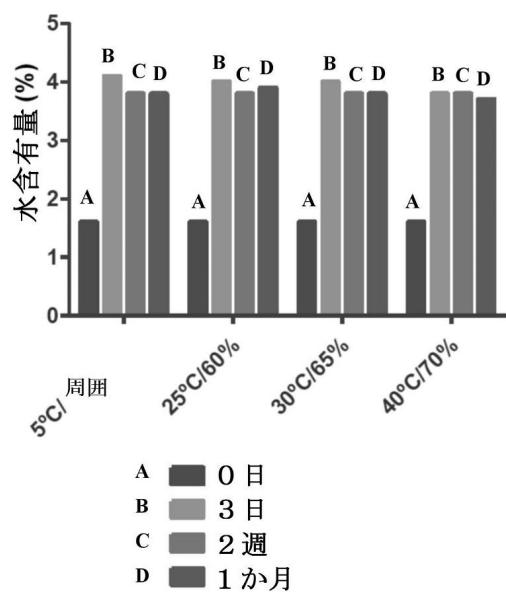


30

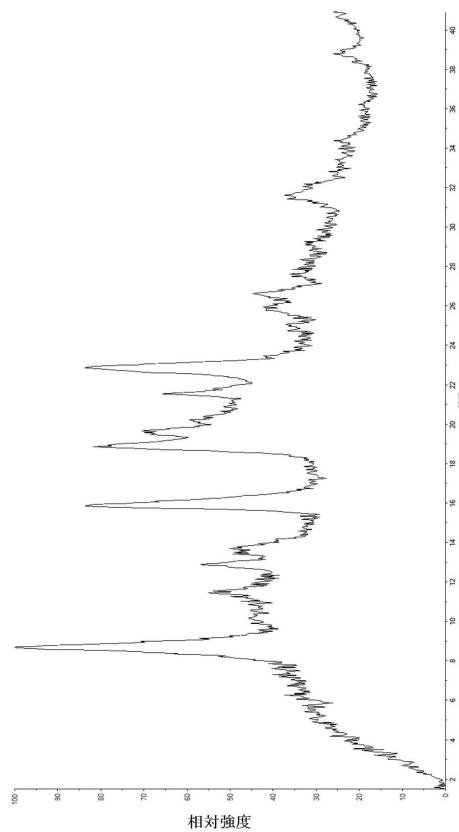
40

50

【図 1 1】



【図 1 2】



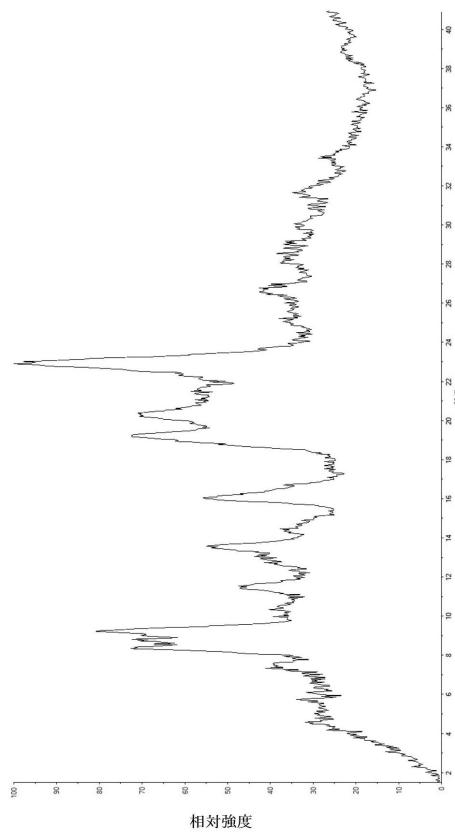
10

20

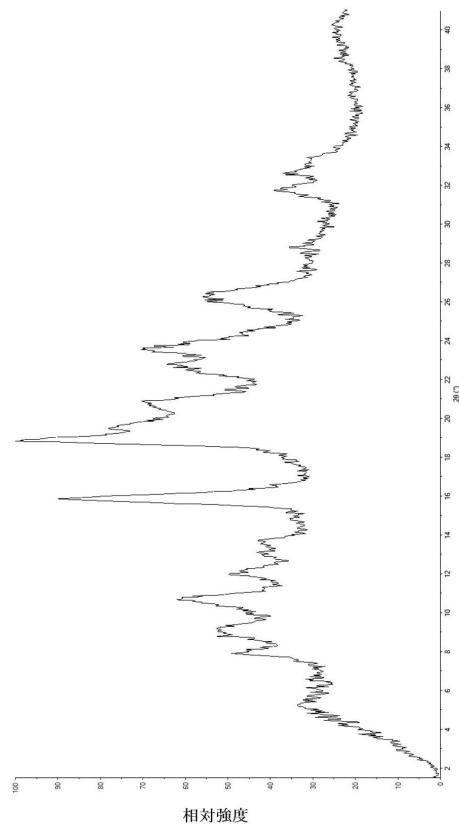
30

40

【図 1 3】

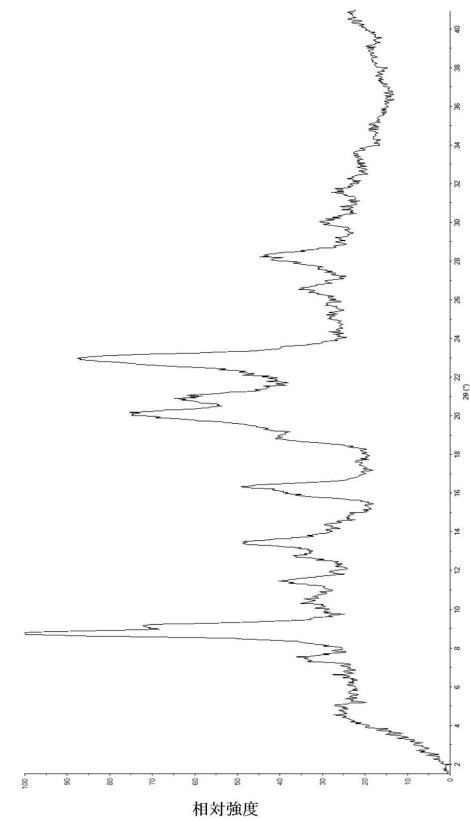


【図 1 4】



50

【図 1 5】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

	F I
A 6 1 K 47/18 (2017.01)	A 6 1 K 47/18
A 6 1 K 47/26 (2006.01)	A 6 1 K 47/26
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 31/04
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1 A 6 1 P 43/00 1 1 2 C 0 7 F 5/02 C

(31)優先権主張番号 62/467,752

(32)優先日 平成29年3月6日(2017.3.6)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/564,989

(32)優先日 平成29年9月28日(2017.9.28)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/564,990

(32)優先日 平成29年9月28日(2017.9.28)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

ドライブ 3 0

(72)発明者 ゼリー, ルイージ

アメリカ合衆国 19355 ペンシルベニア州 マルバーン スプリング・ミル・ドライブ 3 0

(72)発明者 ヘンケル, ティモシー

アメリカ合衆国 19355 ペンシルベニア州 マルバーン スプリング・ミル・ドライブ 3 0

(72)発明者 マクギャリー, ダニエル

アメリカ合衆国 19355 ペンシルベニア州 マルバーン スプリング・ミル・ドライブ 3 0

(72)発明者 ローゼン, ローレンス

アメリカ合衆国 19355 ペンシルベニア州 マルバーン スプリング・ミル・ドライブ 3 0

(72)発明者 ブレナー, ジェラルド

アメリカ合衆国 19462 ペンシルベニア州 プリマス・ミーティング オークウッド・ドライブ
3 0 0 7

(72)発明者 アーリン, ジャン バプティスト

オランダ エーゼット 1105 アムステルダム マイベルグドレーフ 3 1

(72)発明者 フェルナンデス カサレス, アナ

オランダ エーゼット 1105 アムステルダム マイベルグドレーフ 3 1

合議体

審判長 木村 敏康

審判官 小石 真弓

審判官 関 美祝

(56)参考文献

特表2015-508801号公報(J P , A)

特表2016-502973号公報(J P , A)

特表2007-519726(J P , A)

最新 創薬化学 下巻、1999年、株式会社テクノミック、p. 347~365

第4版実験化学講座1基本操作I、1996年、丸善株式会社、p. 184~189

有機化合物結晶作製ハンドブック - 原理とノウハウ - 、2008年、丸善株式会社、p.
5 7 ~ 8 4創薬段階における原薬Formスクリーニングと選択、PHARM STAGE、2007年、6 (1
0)、p. 2 0 ~ 2 5

溶剤ハンドブック、株式会社講談社、1985年、p. 4 7 ~ 5 1

(58)調査した分野 (Int.Cl. , D B名)

C07F
REGISTRY/Caplus