

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2010-540448

(P2010-540448A)

(43) 公表日 平成22年12月24日 (2010. 12. 24)

(51) Int. Cl.	F 1	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/546 (2006. 01)	A 6 1 K 31/546	4 C 0 7 6
A 6 1 P 43/00 (2006. 01)	A 6 1 P 43/00 1 2 3	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/675 (2006. 01)	A 6 1 K 31/675	
A 6 1 K 47/12 (2006. 01)	A 6 1 K 47/12	
A 6 1 K 47/16 (2006. 01)	A 6 1 K 47/16	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 36 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2010-525983 (P2010-525983)	(71) 出願人	509224147
(86) (22) 出願日	平成20年9月19日 (2008. 9. 19)		フォレスト・ラボラトリーズ・ホールディングス・リミテッド
(85) 翻訳文提出日	平成22年5月19日 (2010. 5. 19)		英国領バーミューダ・HM 1 2・ハミルトン・パーラメント・ストリート・1 8・ミルナー・ハウス
(86) 国際出願番号	PCT/US2008/076920	(74) 代理人	100079108
(87) 国際公開番号	W02009/039324		弁理士 稲葉 良幸
(87) 国際公開日	平成21年3月26日 (2009. 3. 26)	(74) 代理人	100109346
(31) 優先権主張番号	60/974, 194		弁理士 大貫 敏史
(32) 優先日	平成19年9月21日 (2007. 9. 21)	(72) 発明者	デディヤ, マヘンドラ
(33) 優先権主張国	米国 (US)		アメリカ合衆国, ニューヨーク州 1 0 9 7 0, ボモーナ, リー コート 1
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 非経口投与に適したセフェム誘導体を含む可溶製剤

(57) 【要約】

本発明は、細菌感染の治療に有用な、セフェム化合物の新規製剤に関する。この製剤は、安定で、向上した溶解度を示し、たとえば、非経口投与に特に適している。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

セフトロリン、あるいはその薬学的に許容される塩および／またはその溶媒和物および／またはそのプロドラッグ、および可溶化剤を含む製剤であって、前記製剤の水溶液中の前記可溶化剤のモル濃度が約 0.1 M を超える製剤。

【請求項 2】

前記可溶化剤のモル濃度が約 0.5 M を超える、請求項 1 に記載の製剤。

【請求項 3】

前記可溶化剤のモル濃度が約 1.0 M を超える、請求項 1 に記載の製剤。

【請求項 4】

セフトロリンフォサミルを含み、前記セフトロリンフォサミルがセフトロリンフォサミル - モノアセタート水和物 (USAN) またはセフトロリンフォサミル - 無水アセタートフリー (INN) である、請求項 1 に記載の製剤。

10

【請求項 5】

前記セフトロリンフォサミルが約 40 mg/mL を超える水溶解度を有する、請求項 4 に記載の製剤。

【請求項 6】

前記セフトロリンフォサミルが約 100 mg/mL を超える水溶解度を有する、請求項 4 に記載の製剤。

【請求項 7】

前記セフトロリンフォサミルが約 200 mg/mL を超える水溶解度を有する、請求項 4 に記載の製剤。

20

【請求項 8】

前記可溶化剤がカルボン酸類およびアミノ酸類から選択される、請求項 1 に記載の製剤。

【請求項 9】

前記可溶化剤が、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、酪酸、吉草酸、カプロン酸、エナント酸、カプリル酸、ペラルゴン酸、カプリン酸、ラウリン酸、ステアリン酸、アクリル酸、ドコサヘキサエン酸、エイコサペンタエン酸、ピルビン酸、安息香酸、サリチル酸、アルダル酸、シュウ酸、マロン酸、リンゴ酸、コハク酸、グルタル酸、アジピン酸、クエン酸、乳酸、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、バリンおよびそれらの塩およびそれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項 1 に記載の製剤。

30

【請求項 10】

前記可溶化剤が、L - アルギニン、DL - アルギニン、クエン酸およびその塩、酢酸およびその塩、ヒスチジン、およびそれらの組み合わせから選択される、請求項 9 に記載の製剤。

【請求項 11】

前記可溶化剤が L - アルギニンである、請求項 10 に記載の製剤。

40

【請求項 12】

前記可溶化剤がクエン酸 / クエン酸ナトリウムである、請求項 10 に記載の製剤。

【請求項 13】

前記可溶化剤が酢酸 / 酢酸ナトリウムである、請求項 10 に記載の製剤。

【請求項 14】

約 223 mg ~ 約 2005 mg のセフトロリンフォサミルを含む製剤であって、前記製剤の単回経口投与によって約 10,650 ng・hr/mL を超える平均 AUC_{0-∞}を含むセフトロリンの生体内血漿プロファイルが得られる製剤。

【請求項 15】

前記製剤の筋肉内単回投与によって、

50

約 39,500 ng/mL 未満の平均 C_{max} と、
約 10,650 ng・hr/mL の平均 AUC_{0-} と、
を含むセフトロリンの生体内血漿プロファイルが得られる、請求項 14 に記載の製剤。

【請求項 16】

前記製剤の単回筋肉内投与によって、
約 39,500 ng/mL 未満の平均 C_{max} と、
約 10,650 ng・hr/mL を超える平均 AUC_{0-} と、
約 1 時間以上の平均 T_{max} と、
を含むセフトロリンの生体内血漿プロファイルが得られる、請求項 14 に記載の製剤。

【請求項 17】

223 mg のセフトロリンフォサミルを含み、前記製剤の単回非経口投与によって約 10,650 ng・hr/mL を超える平均 AUC_{0-} を含むセフトロリンの生体内血漿プロファイルが得られる、請求項 14 に記載の製剤。

【請求項 18】

前記製剤の単回筋肉内投与によって、
約 4,900 ng/mL 未満の平均 C_{max} と、
約 10,650 ng・hr/mL を超える平均 AUC_{0-} と、
を含むセフトロリンの生体内血漿プロファイルが得られる、請求項 17 に記載の製剤。

【請求項 19】

前記製剤の単回筋肉内投与によって、
約 4,900 ng/mL 未満の平均 C_{max} と、
約 10,650 ng・hr/mL を超える平均 AUC_{0-} と、
約 1 時間以上の平均 T_{max} と、
を含むセフトロリンの生体内血漿プロファイルが得られる、請求項 17 に記載の製剤。

【請求項 20】

446 mg のセフトロリンフォサミルを含み、前記製剤の単回非経口投与によって約 21,350 ng・hr/mL を超える平均 AUC_{0-} を含むセフトロリンの生体内血漿プロファイルが得られる、請求項 14 に記載の製剤。

【請求項 21】

前記製剤の単回筋肉内投与によって、
約 9,800 ng/mL 未満の平均 C_{max} と、
約 21,350 ng・hr/mL を超える平均 AUC_{0-} と、
を含むセフトロリンの生体内血漿プロファイルが得られる、請求項 20 に記載の製剤。

【請求項 22】

前記製剤の単回筋肉内投与によって、
約 9,800 ng/mL 未満の平均 C_{max} と、
約 21,350 ng・hr/mL を超える平均 AUC_{0-} と、
約 1 時間以上の平均 T_{max} と、
を含むセフトロリンの生体内血漿プロファイルが得られる、請求項 20 に記載の製剤。

【請求項 23】

557 mg のセフトロリンフォサミルを含み、前記製剤の単回非経口投与によって約 25,800 ng・hr/mL を超える平均 AUC_{0-} を含むセフトロリンの生体内血漿プロファイルが得られる、請求項 14 に記載の製剤。

【請求項 24】

前記製剤の単回筋肉内投与によって、
約 11,100 ng/mL 未満の平均 C_{max} と、
約 25,800 ng・hr/mL を超える平均 AUC_{0-} と、
を含むセフトロリンの生体内血漿プロファイルが得られる、請求項 23 に記載の製剤。

【請求項 25】

前記製剤の単回筋肉内投与によって、

10

20

30

40

50

約 11,100 ng/mL 未満の平均 C_{max} と、
約 25,800 ng·hr/mL を超える平均 AUC_{0-} と、
約 1 時間以上の平均 T_{max} と、

を含むセフトロリンの生体内血漿プロファイルが得られる、請求項 23 に記載の製剤。

【請求項 26】

668 mg のセフトロリンフォサミルを含み、前記製剤の単回経口投与によって約 28,800 ng·hr/mL を超える平均 AUC_{0-} を含むセフトロリンの生体内血漿プロファイルが得られる、請求項 14 に記載の製剤。

【請求項 27】

前記製剤の単回筋肉内投与によって、

10

約 12,000 ng/mL 未満の平均 C_{max} と、
約 28,800 ng·hr/mL を超える平均 AUC_{0-} と、

を含むセフトロリンの生体内血漿プロファイルが得られる、請求項 26 に記載の製剤。

【請求項 28】

前記製剤の単回筋肉内投与によって、

約 12,000 ng/mL 未満の平均 C_{max} と、
約 28,800 ng·hr/mL を超える平均 AUC_{0-} と、
約 1 時間以上の平均 T_{max} と、

を含むセフトロリンの生体内血漿プロファイルが得られる、請求項 26 に記載の製剤。

【請求項 29】

20

891 mg のセフトロリンフォサミルを含み、前記製剤の単回経口投与によって約 49,000 ng·hr/mL を超える平均 AUC_{0-} を含むセフトロリンの生体内血漿プロファイルが得られる、請求項 14 に記載の製剤。

【請求項 30】

前記製剤の単回筋肉内投与によって、

約 17,750 ng/mL 未満の平均 C_{max} と、
約 49,000 ng·hr/mL を超える平均 AUC_{0-} と、

を含むセフトロリンの生体内血漿プロファイルが得られる、請求項 29 に記載の製剤。

【請求項 31】

前記製剤の単回筋肉内投与によって、

30

約 17,750 ng/mL 未満の平均 C_{max} と、
約 49,000 ng·hr/mL を超える平均 AUC_{0-} と、
約 1 時間以上の平均 T_{max} と、

を含むセフトロリンの生体内血漿プロファイルが得られる、請求項 29 に記載の製剤。

【請求項 32】

1114 mg のセフトロリンフォサミルを含み、前記製剤の単回経口投与によって、約 66,000 ng·hr/mL を超える平均 AUC_{0-} を含むセフトロリンの生体内血漿プロファイルが得られる、請求項 14 に記載の製剤。

【請求項 33】

前記製剤の単回筋肉内投与によって、

40

約 22,500 ng/mL 未満の平均 C_{max} と、
約 66,000 ng·hr/mL を超える平均 AUC_{0-} と、

を含むセフトロリンの生体内血漿プロファイルが得られる、請求項 32 に記載の製剤。

【請求項 34】

前記製剤の単回筋肉内投与によって、

約 22,500 ng/mL 未満の平均 C_{max} と、
約 66,000 ng·hr/mL を超える平均 AUC_{0-} と、
約 1 時間以上の平均 T_{max} と、

を含むセフトロリンの生体内血漿プロファイルが得られる、請求項 32 に記載の製剤。

【請求項 35】

50

1337mgのセフトロリンフォサミルを含み、前記製剤の単回非経口投与によって約79,500ng・hr/mLを超える平均AUC_{0-∞}を含むセフトロリンの生体内血漿プロファイルが得られる、請求項14に記載の製剤。

【請求項36】

前記製剤の単回筋肉内投与によって、
約26,500ng/mL未満の平均C_{max}と、
約79,500ng・hr/mLを超える平均AUC_{0-∞}と、
を含むセフトロリンの生体内血漿プロファイルが得られる、請求項35に記載の製剤。

【請求項37】

前記製剤の単回筋肉内投与によって、
約26,500ng/mL未満の平均C_{max}と、
約79,500ng・hr/mLを超える平均AUC_{0-∞}と、
約1時間以上の平均T_{max}と、
を含むセフトロリンの生体内血漿プロファイルが得られる、請求項35に記載の製剤。

10

【請求項38】

2005mgのセフトロリンフォサミルを含み、前記製剤の単回非経口投与によって約126,000ng・hr/mLを超える平均AUC_{0-∞}を含むセフトロリンの生体内血漿プロファイルが得られる、請求項14に記載の製剤。

【請求項39】

前記製剤の単回筋肉内投与によって、
約39,500ng/mL未満の平均C_{max}と、
約126,000ng・hr/mLを超える平均AUC_{0-∞}と、
を含むセフトロリンの生体内血漿プロファイルが得られる、請求項38に記載の製剤。

20

【請求項40】

前記製剤の単回筋肉内投与によって、
約39,500ng/mL未満の平均C_{max}と、
約126,000ng・hr/mLを超える平均AUC_{0-∞}と、
約1時間以上の平均T_{max}と、
を含むセフトロリンの生体内血漿プロファイルが得られる、請求項38に記載の製剤。

【請求項41】

約668mgのセフトロリンフォサミルおよび約400mgのL-アルギニンを含み、前記セフトロリンフォサミルが約100mg/mLを超える水溶解度を有する製剤。

30

【請求項42】

約668mgのセフトロリンフォサミルおよび約348mgのL-アルギニンを含み、前記セフトロリンフォサミルが約100mg/mLを超える水溶解度を有する製剤。

【請求項43】

約668mgのセフトロリンフォサミルおよび約174mgのL-アルギニンを含み、前記セフトロリンフォサミルが約100mg/mLを超える水溶解度を有する製剤。

【請求項44】

約446mgのセフトロリンフォサミルおよび約267mgのL-アルギニンを含み、前記セフトロリンフォサミルが約100mg/mLを超える水溶解度を有する製剤。

40

【請求項45】

約446mgのセフトロリンフォサミルおよび約230mgのL-アルギニンを含み、前記セフトロリンフォサミルが約100mg/mLを超える水溶解度を有する製剤。

【請求項46】

約446mgのセフトロリンフォサミルおよび約116mgのL-アルギニンを含み、前記セフトロリンフォサミルが約100mg/mLを超える水溶解度を有する製剤。

【請求項47】

粉末の形態の請求項1～46のいずれかに記載の製剤。

【請求項48】

50

溶液の形態または溶媒中の懸濁液の形態の請求項 1 ~ 4 6 のいずれかに記載の製剤。

【請求項 4 9】

前記溶媒が、水、生理食塩水、約 5 ~ 1 0 % のグルコースまたはデキストロース溶液、およびそれらの組み合わせから選択される、請求項 4 5 に記載の製剤。

【請求項 5 0】

細菌感染の治療方法であって、細菌感染の治療を必要とする患者に請求項 4 8 に記載の製剤の有効量を投与することを含む方法。

【請求項 5 1】

前記製剤が筋肉内投与される、請求項 1 4 に記載の方法。

【請求項 5 2】

前記製剤が静脈内投与される、請求項 1 4 に記載の方法。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本出願は、その内容全体が参考として本明細書において援用される、2 0 0 7 年 9 月 2 1 日に出版された米国仮特許出願番号 6 0 / 9 7 4 , 1 9 4 の利益を主張する。

【0 0 0 2】

本発明は、細菌感染の治療に有用なセフェム化合物の新規製剤に関する。この製剤は、安定で、溶解度が向上し、たとえば非経口投与に特に適している。

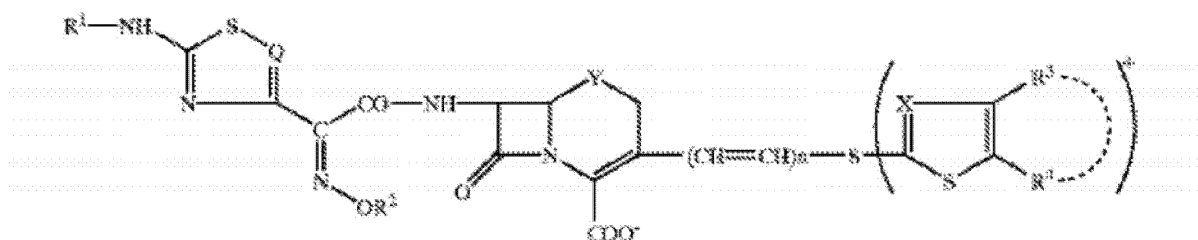
【背景技術】

20

【0 0 0 3】

米国特許第 6 , 4 1 7 , 1 7 5 号は、広範囲のグラム陽性菌およびグラム陰性菌について優れた抗菌活性を有するホスホノセフェム誘導体を開示している。これらの化合物は一般式：

【化 1】



30

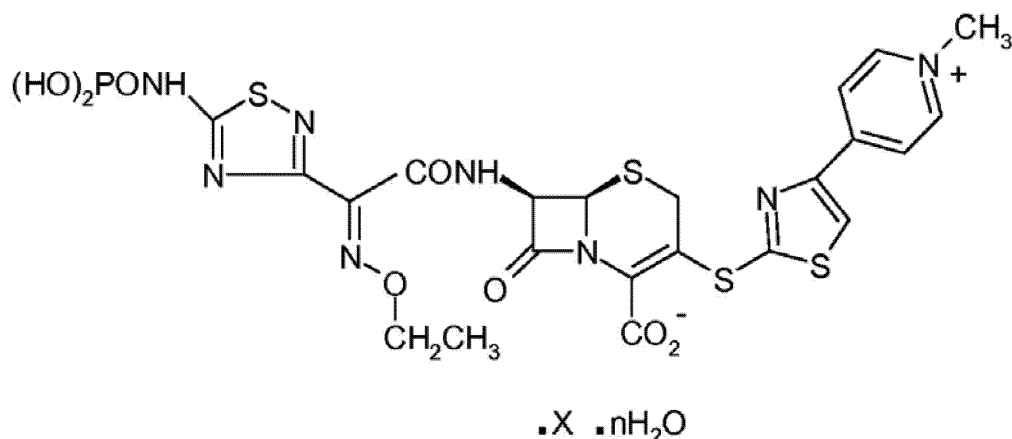
(式中、 $R^1 \sim R^4$ 、 Q 、 X 、 Y および n は、前記特許中で定義されているとおりである)を有するものである。このような 1 つの化合物は、7 - [2 (Z) - エトキシイミノ - 2 - (5 - ホスホノアミノ - 1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 3 - イル) アセトアミド] - 3 - [4 - (1 - メチル - 4 - ピリジニオ) - 2 - チアゾリルチオ] - 3 - セフェム - 4 - カルボキシレートである。米国特許第 6 , 4 1 7 , 1 7 5 号は、この化合物の調製法を開示し(たとえば、実施例 1、2、5 および 6 を参照)、そして一般的にこの特許に記載される化合物の処方を開示している。

40

【0 0 0 4】

米国特許第 6 , 9 0 6 , 0 5 5 号は式：

【化 2】



10

20

30

40

(式中、Xは、CH₃COOH、CH₃CH₂COOHまたはCH₃CNであり、nは0～5である)の化合物を開示している。このような1つの化合物(式中、XはCH₃COOHであり、nは1である)は、(6R, 7R) - 7 - [[2(Z) - エトキシイミノ - [5 - (ホスホノアミノ) - 1, 2, 4 - チアジアゾール - 3 - イル]アセチル]アミノ] - 3 - [[4 - (1 - メチル - ピリジニウム - 4 - イル)チアゾール - 2 - イル]スルファニル] - 8 - オキソ - 5 - チア - 1 - アザビシクロ[4.2.0]オクト - 2 - エン - 2 - カルボキシレートモノアセタート水和物であり、これは、ピリジニウム、4 - [2 - [[(6R, 7R) - 2 - カルボキシ - 7 - [[2(Z) - エトキシイミノ - [5 - (ホスホノアミノ) - 1, 2, 4 - チアジアゾール - 3 - イル]アセチル]アミノ] - 8 - オキソ - 5 - チア - 1 - アザビシクロ[4.2.0]オクト - 2 - エン - 3 - イル]チオ - 4 - チアゾリル] - 1 - メチル - 、内塩、モノアセタート、一水和物(分子式C₂₂H₂₁N₈O₈PS₄・C₂H₄O₂・H₂O、分子量762.75)としても知られている。この化合物のUSAN名は、セフトロリンフォサミルである。

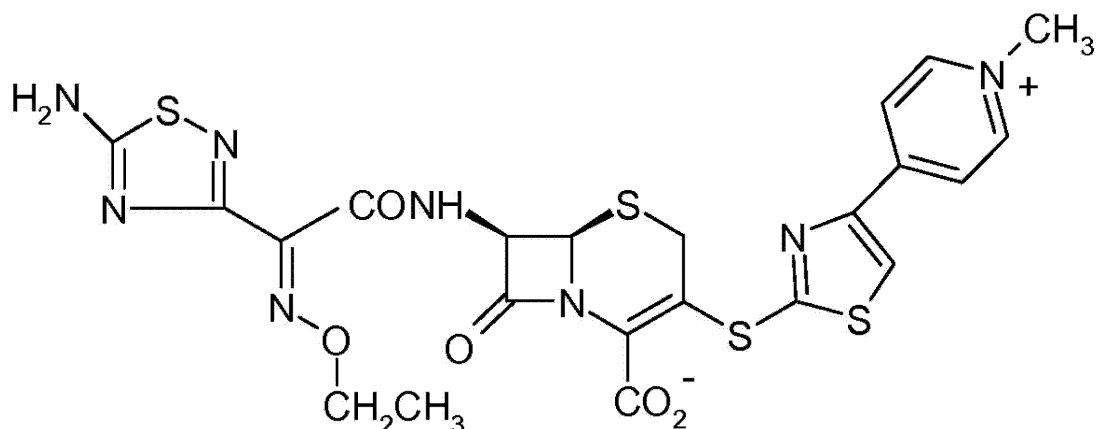
【0005】

INN (WHO Drug Information, Vol. 21, No2, 2007) 指定名称セフトロリンフォサミルは、次の化合物を意味する：4 - [2 - [[(6R, 7R) - 2 - カルボキシ - 7 - [[2(Z) - エトキシイミノ - [5 - (ホスホノアミノ) - 1, 2, 4 - チアジアゾール - 3 - イル]アセチル]アミノ] - 8 - オキソ - 5 - チア - 1 - アザビシクロ[4.2.0]オクト - 2 - エン - 3 - イル]チオ - 4 - チアゾリル] - 1 - メチル - 、内塩。INN名セフトロリンフォサミルは、無水アセタートフリー補正ベースのセフトロリンフォサミル(分子式C₂₂H₂₁N₈O₈PS₄、分子量684.68)を意味する。

【0006】

(たとえば、静脈内、筋肉内または皮下投与により)非経口投与した場合、プロドラッグ、たとえば7 - [2(Z) - エトキシイミノ - 2 - (5 - ホスホノアミノ - 1, 2, 4 - チアジアゾール - 3 - イル)アセトアミド] - 3 - [4 - (1 - メチル - 4 - ピリジニオ) - 2 - チアゾリルチオ] - 3 - セフェム - 4 - カルボキシレートならびにセフトロリンフォサミル(USANおよびINN)は、体液によって、活性な抗菌部分セフトロリン(分子式C₂₂H₂₂N₈O₅S₄、分子量604.71)に変わる。

【化 3】



10

【 0 0 0 7 】

抗菌化合物を、非経口、たとえば静脈内（ＩＶ）ボラス、ＩＶ注入および筋肉内（ＩＭ）注射をはじめとするいくつかの経路によって投与することができる。薬物の吸収は、そのバイオアベイラビリティに依存する。静脈内投与された薬物は、直接体循環に入り、典型的には１００％生物学的に利用可能であると推測される。しかし、筋肉内投与された薬物は、体循環に到達するためには１以上の生体膜を越えなければならない。すべての非経口製剤について、同じバイオアベイラビリティ（すなわち、同じ曲線下面積（ＡＵＣ））を有することが望ましい。しかし、ＩＶおよびＩＭ処方の薬物動態プロファイルは異なり得、筋肉内投与後に望ましいバイオアベイラビリティ（すなわち、ＡＵＣ）を得ることは、単純明快なことではない。例えば、かん流（組織１グラムあたりの血流）は、筋肉内投与された場合に、小分子の毛細管吸収に大きく影響を及ぼす。したがって、吸収部位は、吸収速度に影響を及ぼし得る。さらに、ＩＭ投与後の薬物の吸収は、難溶性塩基および酸の塩について遅れるか、または不安定である。加えて、ＩＭ処方または製剤は、必要量を少ない注射容量で、局所的刺激を最小限に抑えて送達することができるために十分な溶解度を有していなければならない。これらの制限は、ＩＭ投与用処方の開発の過程でうまく克服されなければならない。ＩＭ投与は、いくつかの場合、たとえば注入が望ましくない緊急治療室および看護施設で必要とされる。

20

30

【 0 0 0 8 】

さらに、半減期が短い薬物に関して、ボラス I V 投与は、典型的には患者の系からの薬物の迅速な排出につながる。製剤の低速 I V 注入は、このような場合に望ましい可能性がある。しかし、製剤は、処置中、I V 輸液（たとえば、0.9%塩化ナトリウム溶液もしくは5%糖溶液）中で安定かつ適合性でなければならない。したがって、大量の輸液の投与が好適でない I V 投与、たとえば幼児、小児および高齢者への I V 投与において使用するために向上した溶解度を有する製剤を開発する必要性もある。

【 0 0 0 9 】

したがって、たとえば、非経口で投与された場合に、安定で、生物学的に利用可能であり、好適な薬物動態パラメータを示すセフェム化合物を含む新規製剤を提供することが当該分野において依然として必要とされている。

40

【 0 0 1 0 】

本出願者等は、非経口、たとえば、ＩＶおよびＩＭ投与に好適な向上した溶解度を有するセフェム化合物、たとえばセフトロリンフォサミルを含む製剤を開発した。この製剤は、例えば、筋肉内もしくは静脈内投与した場合に、安定であり、優れた薬物動態パラメータを示す。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

50

【 0 0 1 1 】

本発明は、活性薬剤が向上した溶解度を有する、セフェム化合物の新規製剤に関する。この製剤は、特に非経口（たとえば、静脈内および筋肉内）投与によく適している。

【 0 0 1 2 】

一実施形態において、セフトロリン、またはその薬学的に許容される塩および／または溶媒和物および／またはプロドラッグ、ならびに可溶化剤を含む製剤であって、製剤の水溶液中の前記可溶化剤のモル濃度が約 0.1 M を超えるものを記載する。

【 0 0 1 3 】

さらなる実施形態において、セフトロリン、またはその薬学的に許容される塩および／または溶媒和物および／またはプロドラッグを含む製剤であって、活性薬剤が約 40 mg / mL を超える溶解度を有するものを記載する。

10

【 0 0 1 4 】

ある実施形態において、製剤は、セフトロリンのプロドラッグ、たとえば、セフトロリンフォサミルを含む。

【 0 0 1 5 】

さらなる実施形態において、約 223 ~ 約 2005 mg のセフトロリンフォサミルを含む製剤であって、この製剤の単回非経口投与によって、約 10650 ng · hr / mL を超える平均 AUC_{0-∞} を含むセフトロリンの生体内血漿プロファイルが得られる製剤。

【 0 0 1 6 】

さらなる実施形態において、約 223 ~ 約 2005 mg のセフトロリンフォサミルを含む製剤であって、この製剤の単回筋肉内投与によって、約 10650 ng · hr / mL を超える平均 AUC_{0-∞} と、約 39500 ng / mL 未満の平均 C_{max} とを含むセフトロリンの生体内血漿プロファイルが得られるものを記載する。

20

【 0 0 1 7 】

さらなる実施形態において、約 223 ~ 約 2005 mg のセフトロリンフォサミルを含む製剤であって、この製剤の単回筋肉内投与によって、約 10650 ng · hr / mL を超える平均 AUC_{0-∞} と、約 39500 ng / mL 未満の平均 C_{max} と、約 1 時間以上の平均 T_{max} とを含むセフトロリンの生体内血漿プロファイルが得られるものを記載する。

【 0 0 1 8 】

可溶性製剤を用いる治療法も記載する。

30

【課題を解決するための手段】

【 0 0 1 9 】

本発明は、安定で、向上した溶解度を示し、たとえば、非経口（たとえば、IV、IM）投与に特によく適したセフェム化合物の新規製剤に関する。

【 0 0 2 0 】

セフトロリンは、広範囲のグラム陽性菌およびグラム陰性菌を処理するために有用な活性抗菌化合物である。しかし、セフトロリンの水溶解度は限定され（約 2 ~ 3 mg / mL）、したがって、セフトロリンを非経口処方で直接的に使用できるようにするためには低すぎる。例えば、100 mL 容量の IV 輸液バッグから投与できるセフトロリンの最大投与量は、わずか約 200 ~ 300 mg である。

40

【 0 0 2 1 】

セフトロリンのプロドラッグであるセフトロリンフォサミルは、さらに高い水溶解度（約 36 mg / mL）を有する。プロドラッグの溶解度は、活性部分セフトロリンよりも高いが、セフトロリンフォサミルの水溶解度は、部位あたりの投与される容量が典型的には 5 mL 以下である筋肉内投与にセフトロリンフォサミルを直接使用できるようにするためにはまだ十分ではない。例えば、5 mL の溶液を用いて筋肉内投与できるセフトロリンフォサミルの最大投与量は、部位あたりわずか約 180 mg である。

【 0 0 2 2 】

本出願者等は、セフェム化合物、たとえばセフトロリンフォサミルを含む高溶解性製剤

50

を調製できることを見いだした。可溶性製剤は、したがって、非経口（ＩＶとＩＭとの両方）投与に有用であり、より少ない容量の溶液を用いてより高用量の活性成分を投与することを可能にする。製剤は、セフェム化合物、たとえば、セフトロリンまたはその薬学的に許容される塩および／または溶媒和物および／またはプロドラッグを活性薬剤として、および可溶化剤を含み、この可溶化剤は、活性薬剤の溶解度が増加するようなモル濃度で存在する。例えば、活性薬剤の溶解度は、可溶化剤を含まない対応する製剤と比べて増加する。

【 0 0 2 3 】

一態様において、本発明は、セフトロリン、またはその薬学的に許容される塩および／または溶媒和物および／またはプロドラッグ（たとえば、セフトロリンフォサミル）および可溶化剤を含む製剤に関し、前記可溶化剤は、約 0.1 M を超えるモル濃度で存在する。

10

【 0 0 2 4 】

さらなる実施形態において、可溶化剤は、約 0.2 M 超、約 0.3 M 超、約 0.4 M 超、約 0.5 M 超、約 0.6 M 超、約 0.7 M 超、約 0.8 M 超、約 0.9 M 超、約 1.0 M 超、約 1.1 M 超、約 1.2 M 超、約 1.3 M 超、約 1.4 M 超、約 1.5 M 超、約 1.75 M 超、約 2.0 M 超、約 2.3 M 超または約 2.5 M 超のモル濃度で存在する。

【 0 0 2 5 】

さらなる実施形態において、可溶化剤は、約 0.5 M、約 0.6 M、約 0.7 M、約 0.8 M、約 0.9 M、約 1.0 M、約 1.1 M、約 1.2 M、約 1.3 M、約 1.4 M、約 1.5 M、約 1.6 M、約 1.7 M、約 1.8 M、約 1.9 M、約 2.0 M、約 2.3 M または約 2.5 M のモル濃度で存在する。例えば、可溶化剤は、約 0.5 M、約 1.0 M、約 1.5 M、約 2.0 M または約 2.3 M のモル濃度で存在する。

20

【 0 0 2 6 】

好適な可溶化剤としては、酸、たとえばカルボン酸、アミノ酸が挙げられるが、これらに限定されない。例えば、可溶化剤は、飽和カルボン酸、不飽和カルボン酸、脂肪酸、ケト酸、芳香族カルボン酸、ジカルボン酸、トリカルボン酸、 α -ヒドロキシ酸、アミノ酸およびそれらの組み合わせから選択することができる。

【 0 0 2 7 】

使用できる特定の可溶化剤としては、これらに限定されないが、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、酪酸、吉草酸、カブロン酸、エナント酸、カプリル酸、ペラルゴン酸、カプリン酸、ラウリン酸、ステアリン酸、アクリル酸、ドコサヘキサエン酸、エイコサペンタエン酸、ビルビン酸、安息香酸、サリチル酸、アルダル酸、シュウ酸、マロン酸、リンゴ酸、コハク酸、グルタル酸、アジピン酸、クエン酸、乳酸、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、バリンおよびそれらの組み合わせ（その塩および／またはその個々の立体異性体および／または立体異性体の混合物を含む）が挙げられる。

30

【 0 0 2 8 】

ある実施形態において、可溶化剤は、酢酸、その塩およびその組み合わせ、（たとえば、酢酸／酢酸ナトリウム）、クエン酸、その塩およびその組み合わせ（たとえば、クエン酸／クエン酸ナトリウム）、DL アルギニン、L - アルギニンおよびヒスタジン（histadine）から選択される。一実施形態において、可溶化剤は DL - アルギニンである。一実施形態において、可溶化剤は L - アルギニンである。一実施形態において、可溶化剤は酢酸／酢酸ナトリウムである。一実施形態において、可溶化剤はクエン酸／クエン酸ナトリウムである。

40

【 0 0 2 9 】

さらなる実施形態において、製剤中の活性薬剤の溶解度は、たとえば、25 の水中で測定した場合、約 40 mg / ml 超、たとえば約 50 mg / mL 超、約 75 mg / mL 超、約 100 mg / mL 超、約 125 mg / mL 超、約 150 mg / mL 超、約 175 mg

50

/mL超、約200mg/mL超または約250mg/mL超である。

【0030】

さらなる実施形態において、製剤中の活性薬剤の溶解度は、たとえば、25の水中で測定した場合、約100～約250mg/mL、約150～約250mg/mL、約180～約200mg/mLまたは約200～約250mg/mLである。

【0031】

ある実施形態において、製剤は、セフトロリンフォサミルなどのセフトロリンのプロドラッグを含む。好適な製剤の例を表1～4に掲載する。

【表1】

表1：L-アルギニンを含む製剤

成分	範囲 (mg)	好適な範囲 (mg)	実施例1* (mg)	実施例2** (mg)	実施例3*** (mg)
セフトロリンフォサミル a	100～2200	200～1400	668	668	668
L-アルギニン	26～1350	50～800	400	348	174

*2. 3MのL-アルギニン；**2. 0MのL-アルギニン；***1. 0MのL-アルギニン

^a約668mgの用量のセフトロリンフォサミル (USAN) は約530mgの用量のセフトロリンに相当する。

【表2】

表2：DL-アルギニンを含む製剤

成分	範囲 (mg)	好適な範囲 (mg)	実施例 1*(mg)	実施例 2**(mg)	実施例 3*** (mg)
セフトロリンフォサミル a	100～2200	200～1400	668	668	668
DL-アルギニン	26～1350	50～800	400	348	174

*2. 3MのDL-アルギニン；**2. 0MのDL-アルギニン；***1. 0MのL-アルギニン

^a約668mgの用量のセフトロリンフォサミル (USAN) は約530mgの用量のセフトロリンに相当する。

【表3】

表3：酢酸/酢酸ナトリウムを含む製剤

成分	範囲 (mg)	好適な範囲 (mg)	実施例 1*(mg)	実施例 2**(mg)
セフトロリンフォサミル a	100～2200	200～1400	668	668
酢酸/酢酸ナ トリウム	10～550	24～300	164	82

*2. 0Mの酢酸/酢酸塩；**1. 0Mの酢酸/酢酸塩

^a約668mgの用量のセフトロリンフォサミル (USAN) は約530mgの用量のセフトロリンに相当する。

【表 4】

表4：クエン酸／クエン酸ナトリウムを含む製剤

成分	範囲 (mg)	好適な範囲 (mg)	実施例 1* (mg)	実施例 2** (mg)
セフトロリンフォサミル a	100~2200	200~1400	668	668
クエン酸／クエン酸 ナトリウム	40~550	80~1200	588	294

*2. 0Mのクエン酸／クエン酸塩；**1. 0Mのクエン酸／クエン酸塩

約668mgの用量のセフトロリンフォサミル (USAN) は約530mgの用量のセフトロリンに相当する。

【0032】

例えば、活性薬剤のプロドラッグ（たとえば、セフトロリンフォサミル）と可溶化剤（たとえば、DLアルギニン、L-アルギニン、クエン酸／クエン酸ナトリウム、酢酸／酢酸ナトリウム）とをブレンダー中、滅菌条件下で、均一なブレンドが得られるまで混合することによって、製剤を調製することができる。あらかじめ滅菌したバイアルを次いで適切な量の滅菌ブレンドで満たすことができる。所定量の滅菌ブレンドを、次いで溶媒、たとえば、水、食塩水、約5～10%の糖（たとえば、グルコース、デキストロース）溶液およびこれらの組み合わせと混合した後、投与してもよい。加えて、溶液を凍結し、解凍した後、さらに加工してもよい。

【0033】

可溶化剤を固体または溶液形態で用いることができる。固体形態で用いる場合、可溶化剤および活性成分のプロドラッグ（たとえば、セフトロリンフォサミル）を前記のようにあわせて混合し、次いで溶媒を添加した後、非経口投与することができる。溶液形態で使用する場合、活性成分のプロドラッグ（たとえば、セフトロリンフォサミル）と可溶化剤の溶液とを混合した後、非経口投与することができる。

【0034】

さらなる実施形態において、製剤は、約177～約2005mgのセフトロリン、あるいはその薬学的に許容される塩および／または溶媒和物および／またはプロドラッグ、たとえば約177mg～約1337mgのセフトロリン、あるいはその薬学的に許容される塩および／または溶媒和物および／またはプロドラッグ、たとえば約353～約891mgのセフトロリン、あるいはその薬学的に許容される塩および／または溶媒和物および／またはプロドラッグ、さらなる例として約353mg～約668mgのセフトロリン、あるいはその薬学的に許容される塩および／または溶媒和物および／またはプロドラッグを含む。

【0035】

さらなる実施形態において、製剤は、約223～約2005mgのセフトロリンフォサミル、たとえば約223mg～約1337mgのセフトロリンフォサミル、たとえば約446～約891mgのセフトロリンフォサミルを含み、さらなる一例として、約446mg～約668mgのセフトロリンフォサミルを含む。例えば、セフトロリンフォサミル (USAN) (分子式 $C_{22}H_{21}N_8O_8PS_4 \cdot C_2H_4O_2 \cdot H_2O$ 、分子量762.75)。

【0036】

一実施形態において、製剤は、約223mgのセフトロリンフォサミルを含む。一実施形態において、製剤は約446mgのセフトロリンフォサミルを含む。一実施形態において、製剤は、約557mgのセフトロリンフォサミルを含む。一実施形態において、製剤は、約668mgのセフトロリンフォサミルを含む。一実施形態において、製剤は、約891mgのセフトロリンフォサミルを含む。一実施形態において、製剤は、約1114mgのセフトロリンフォサミルを含む。一実施形態において、製剤は、約1337mgのセ

10

20

30

40

50

フタロリンフォサミルを含む。一実施形態において、製剤は、約 2005 mg のセフトロリンフォサミルを含む。例えば、セフトロリンフォサミル (USAN) (分子式 $C_{22}H_{21}N_8O_8PS_4 \cdot C_2H_4O_2 \cdot H_2O$ 、分子量 762.75)。

【0037】

一実施形態において、製剤は、約 200 mg のセフトロリンフォサミルを含む。一実施形態において、製剤は、約 400 mg のセフトロリンフォサミルを含む。一実施形態において、製剤は、約 500 mg のセフトロリンフォサミルを含む。一実施形態において、製剤は、約 600 mg のセフトロリンフォサミルを含む。一実施形態において、製剤は、約 800 mg のセフトロリンフォサミルを含む。一実施形態において、製剤は、約 1000 mg のセフトロリンフォサミルを含む。一実施形態において、製剤は、約 1200 mg のセフトロリンフォサミルを含む。一実施形態において、製剤は、約 1800 mg のセフトロリンフォサミルを含む。例えば、セフトロリンフォサミル (INN) (無水、アセタートフリー補正ベース、分子式 $C_{22}H_{21}N_8O_8PS_4$ 、分子量 684.68)。

10

【0038】

さらなる実施形態において、製剤は、約 177 ~ 約 1589 mg のセフトロリン、たとえば約 177 mg ~ 約 1060 mg のセフトロリン、たとえば約 353 ~ 約 706 mg のセフトロリン、さらなる一例として、約 353 mg ~ 約 618 mg のセフトロリン、さらなる一例として約 353 mg ~ 約 530 mg のセフトロリンを含む。さらなる実施形態において、製剤は、約 177 mg のセフトロリン、約 353 mg のセフトロリン、約 442 mg のセフトロリン、約 530 mg のセフトロリン、約 618 mg のセフトロリン、約 706 mg のセフトロリン、約 883 mg のセフトロリン、約 1060 mg のセフトロリンまたは約 1589 mg のセフトロリンを含む。例えば、セフトロリン、分子式 $C_{22}H_{21}N_8O_5S_4$ 、分子量 604.71。

20

【0039】

一実施形態において、製剤は、約 668 mg のセフトロリンフォサミル (USAN) を含む。一実施形態において、製剤は、約 600 mg のセフトロリンフォサミル (INN) を含む。

【0040】

一実施形態において、製剤は、約 446 mg のセフトロリンフォサミル (USAN) を含む。一実施形態において、製剤は、約 400 mg のセフトロリンフォサミル (INN) を含む。

30

【0041】

一実施形態において、製剤は、約 530 mg のセフトロリンを含む。

【0042】

さらなる実施形態において、製剤は、約 353 mg のセフトロリンを含む。

【0043】

抗感染薬の臨床研究において、投与量選択、用法、および治療期間は、抗感染薬 / 製剤の生物薬理学、薬物動態学、および薬力学を考慮すべきである。たとえば、“Developing Antimicrobial Drugs - General Considerations for Clinical Trials,” U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Draft Guidance for Industry, July 1998を参照。

40

【0044】

薬力学は、抗感染薬の用量と、その抗菌活性との間に関係を確立することができる。組み合わせた薬物動態学 / 薬力学 (PK / PD) 的評価は、血漿中の薬物濃度を、標的微生物の体外感受性および / または臨床転帰に関連づけることを含む。通常、血漿薬物濃度は、最小阻止濃度 (MIC) に関連する。加えて、薬物濃度 - 時間プロファイルを、単一の暴露基準 (たとえば、曲線下面積 (AUC) または最小阻止濃度を上回る時間 ($T > MIC$)) に変換し、微生物学および / または臨床転帰と関連付けて、最適用法を決定することができる。薬力学的変数 (たとえば、 AUC / MIC 、ピーク血漿濃度 (C_{max}) / MIC 、 $T > MIC$) の選択は、抗菌効果の機序に依存する。

50

【 0 0 4 5 】

AUCは、抗生物質の長時間にわたる循環への全暴露の尺度である。血清中の抗生物質濃度および抗生物質濃度がMICを上回る時間は、抗菌剤の薬物動態特性であると考えられる。これら2つの因子の積は、血清濃度 - 時間曲線下の面積 (AUC) によって表される。殺菌は、したがってAUCの関数である。

【 0 0 4 6 】

非経口 (たとえば、IM) 投与に適した抗菌剤を開発するためには、製剤の筋肉内投与後観察されるAUC値は、この製剤が静脈内投与される場合に薬剤について観察されるAUCと類似していなければならない。さらに、薬剤の筋肉内投与が有効であるために好適なMIC基準を満たさなければならない。

10

【 0 0 4 7 】

非経口投与された場合、本明細書において記載する製剤によって、次の薬物動態パラメータが得られる。

【 0 0 4 8 】

筋肉内投与された場合に、ヒト患者において、約1時間以上 (たとえば、約1.5時間以上) のセフトロリン (活性部分) の最大血漿濃度時間 (T_{max}) が観察される。さらなる実施形態において、約1 ~ 約4時間、例えば、約1 ~ 約3時間、たとえば約1.5 ~ 約2時間の範囲のヒト患者におけるセフトロリン (活性部分) の T_{max} が観察される。他の実施形態において、約0.05時間以上のヒト患者におけるセフトロリンフォサミル (プロドラッグ) の T_{max} が観察される。最大血漿濃度時間は、注入が完了した時点で測定する。

20

(a) 一態様において、本発明は、約223mg ~ 約2005mgのセフトロリンフォサミル (USAN) を含む製剤であって、この製剤の単回非経口投与によって、約10650ng · hr / mLを超える平均AUC₀ を含むセフトロリンの生体内血漿プロファイルが得られる製剤に関する。

(b) 一実施形態において、製剤は、約223mg ~ 約2005mgのセフトロリンフォサミル (USAN) を含み、この製剤の単回筋肉内投与によって、約39500ng / mL未満の平均 C_{max} を含むセフトロリンの生体内血漿プロファイルが得られる。

(c) 別の実施形態において、製剤は、約223mg ~ 約2005mgのセフトロリンフォサミル (USAN) を含み、この製剤の単回筋肉内投与によって、約10650ng · hr / mLを超える平均AUC₀ と、約39500ng / mL未満の平均 C_{max} とを含むセフトロリンの生体内血漿プロファイルが得られる。

30

(d) さらに実施形態において、製剤は、約223mg ~ 約2005mgのセフトロリンフォサミル (USAN) を含み、この製剤の単回筋肉内投与によって、約10650ng · hr / mLを超える平均AUC₀ と、約39500ng / mL未満の平均 C_{max} と、約1時間以上の平均 T_{max} とを含むセフトロリンの生体内血漿プロファイルが得られる。

(e) 別の態様において、本発明は、約223mgのセフトロリンフォサミル (USAN) を含む製剤であって、この製剤の単回非経口投与によって、約10650ng · hr / mLを超える平均AUC₀ を含むセフトロリンの生体内血漿プロファイルが得られる製剤に関する。

40

(f) 一実施形態において、製剤は約223mgのセフトロリンフォサミル (USAN) を含み、この製剤の単回筋肉内投与によって、約4900ng / mL未満の平均 C_{max} を含むセフトロリンの生体内血漿プロファイルが得られる。

(g) 別の実施形態において、製剤は約223mgのセフトロリンフォサミル (USAN) を含み、この製剤の単回筋肉内投与によって、約10650ng · hr / mLを超える平均AUC₀ と、約4900ng / mL未満の平均 C_{max} とを含むセフトロリンの生体内血漿プロファイルが得られる。

(h) さらに実施形態において、製剤は約223mgのセフトロリンフォサミル (USAN) を含み、この製剤の単回筋肉内投与によって、約10650ng · hr / mLを

50

超える平均 AUC_0 . と、約 4900 ng/mL 未満の平均 C_{max} と、約 1 時間以上の平均 T_{max} とを含むセフトロリンの生体内血漿プロファイルが得られる。

(i) 別の態様において、本発明は、約 446 mg のセフトロリンフォサミル (USAN) を含む製剤であって、この製剤の単回経口投与によって、約 $21350 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ を超える平均 AUC_0 . を含むセフトロリンの生体内血漿プロファイルが得られる製剤に関する。

(j) 一実施形態において、製剤は約 446 mg のセフトロリンフォサミル (USAN) を含み、この製剤の単回筋肉内投与によって、約 9800 ng/mL 未満の平均 C_{max} を含むセフトロリンの生体内血漿プロファイルが得られる。

(k) 別の実施形態において、製剤は約 446 mg のセフトロリンフォサミル (USAN) を含み、この製剤の単回筋肉内投与によって、約 $21350 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ を超える平均 AUC_0 . と、約 9800 ng/mL 未満の平均 C_{max} とを含むセフトロリンの生体内血漿プロファイルが得られる。

(l) さらに実施形態において、製剤は約 446 mg のセフトロリンフォサミル (USAN) を含み、この製剤の単回筋肉内投与によって、約 $21350 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ を超える平均 AUC_0 . と、約 9800 ng/mL 未満の平均 C_{max} と、約 1 時間以上の平均 T_{max} とを含むセフトロリンの生体内血漿プロファイルが得られる。

(m) 別の態様において、本発明は、約 557 mg のセフトロリンフォサミル (USAN) を含む製剤であって、この製剤の単回経口投与によって、約 $25800 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ を超える平均 AUC_0 . を含むセフトロリンの生体内血漿プロファイルが得られる製剤に関する。

(n) 一実施形態において、製剤は約 557 mg のセフトロリンフォサミル (USAN) を含み、この製剤の単回筋肉内投与によって、約 11100 ng/mL 未満の平均 C_{max} を含むセフトロリンの生体内血漿プロファイルが得られる。

(o) 別の実施形態において、製剤は約 557 mg のセフトロリンフォサミル (USAN) を含み、この製剤の単回筋肉内投与によって、約 $25800 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ を超える平均 AUC_0 . と、約 11100 ng/mL 未満の平均 C_{max} とを含むセフトロリンの生体内血漿プロファイルが得られる。

(p) さらに実施形態において、製剤は約 557 mg のセフトロリンフォサミル (USAN) を含み、この製剤の単回筋肉内投与によって、約 $25800 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ を超える平均 AUC_0 . と、約 11100 ng/mL 未満の平均 C_{max} と、約 1 時間以上の平均 T_{max} とを含むセフトロリンの生体内血漿プロファイルが得られる。

(q) 別の態様において、本発明は、約 668 mg のセフトロリンフォサミル (USAN) を含む製剤であって、この製剤の単回経口投与によって、約 $28800 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ を超える平均 AUC_0 . を含むセフトロリンの生体内血漿プロファイルが得られる製剤に関する。

(r) 一実施形態において、製剤は約 668 mg のセフトロリンフォサミル (USAN) を含み、この製剤の単回筋肉内投与によって、約 12000 ng/mL 未満の平均 C_{max} を含むセフトロリンの生体内血漿プロファイルが得られる。

(s) 別の実施形態において、製剤は約 668 mg のセフトロリンフォサミル (USAN) を含み、この製剤の単回筋肉内投与によって、約 $28800 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ を超える平均 AUC_0 . と、約 12000 ng/mL 未満の平均 C_{max} とを含むセフトロリンの生体内血漿プロファイルが得られる。

(t) さらに実施形態において、製剤は約 668 mg のセフトロリンフォサミル (USAN) を含み、この製剤の単回筋肉内投与によって、約 $28800 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ を超える平均 AUC_0 . と、約 12000 ng/mL 未満の平均 C_{max} と、約 1 時間以上の平均 T_{max} とを含むセフトロリンの生体内血漿プロファイルが得られる。

(u) 別の態様において、本発明は、約 891 mg のセフトロリンフォサミル (USAN) を含む製剤であって、この製剤の単回経口投与によって、約 $49000 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ を超える平均 AUC_0 . を含むセフトロリンの生体内血漿プロファイルが得られ

10

20

30

40

50

る製剤に関する。

(v) 一実施形態において、製剤は約 891 mg のセフトロリンフォサミル (USAN) を含み、この製剤の単回筋肉内投与によって、約 17750 ng/mL 未満の平均 C_{max} を含むセフトロリンの生体内血漿プロファイルが得られる。

(w) 別の実施形態において、製剤は約 891 mg のセフトロリンフォサミル (USAN) を含み、この製剤の単回筋肉内投与によって、約 49000 ng・hr/mL を超える平均 AUC_0 と、約 17750 ng/mL 未満の平均 C_{max} とを含むセフトロリンの生体内血漿プロファイルが得られる。

(x) さらに実施形態において、製剤は約 891 mg のセフトロリンフォサミル (USAN) を含み、この製剤の単回筋肉内投与によって、約 49000 ng・hr/mL を超える平均 AUC_0 と、約 17750 ng/mL 未満の平均 C_{max} と、約 1 時間以上の平均 T_{max} とを含むセフトロリンの生体内血漿プロファイルが得られる。

(y) 別の態様において、本発明は、約 1114 mg のセフトロリンフォサミル (USAN) を含む製剤であって、この製剤の単回経口投与によって、約 66000 ng・hr/mL を超える平均 AUC_0 を含むセフトロリンの生体内血漿プロファイルが得られる製剤に関する。

(z) 一実施形態において、製剤は約 1114 mg のセフトロリンフォサミル (USAN) を含み、この製剤の単回筋肉内投与によって、約 22500 ng/mL 未満の平均 C_{max} を含むセフトロリンの生体内血漿プロファイルが得られる。

(aa) 別の実施形態において、製剤は、約 1114 mg のセフトロリンフォサミル (USAN) を含み、この製剤の単回筋肉内投与によって、約 66000 ng・hr/mL を超える平均 AUC_0 と、約 22500 ng/mL 未満の平均 C_{max} とを含むセフトロリンの生体内血漿プロファイルが得られる。

(bb) さらに実施形態において、製剤は、約 1114 mg のセフトロリンフォサミル (USAN) を含み、この製剤の単回筋肉内投与によって、約 66000 ng・hr/mL を超える平均 AUC_0 と、約 22500 ng/mL 未満の平均 C_{max} と、約 1 時間以上の平均 T_{max} とを含むセフトロリンの生体内血漿プロファイルが得られる。

(cc) 別の態様において、本発明は、約 1337 mg のセフトロリンフォサミル (USAN) を含む製剤であって、この製剤の単回経口投与によって、約 79500 ng・hr/mL を超える平均 AUC_0 を含むセフトロリンの生体内血漿プロファイルが得られる製剤に関する。

(dd) 一実施形態において、製剤は約 1337 mg のセフトロリンフォサミル (USAN) を含み、この製剤の単回筋肉内投与によって、約 26500 ng/mL 未満の平均 C_{max} を含むセフトロリンの生体内血漿プロファイルが得られる。

(ee) 別の実施形態において、製剤は約 1337 mg のセフトロリンフォサミル (USAN) を含み、この製剤の単回筋肉内投与によって、約 79500 ng・hr/mL を超える平均 AUC_0 と、約 26500 ng/mL 未満の平均 C_{max} とを含むセフトロリンの生体内血漿プロファイルが得られる。

(ff) さらに実施形態において、製剤は約 1337 mg のセフトロリンフォサミル (USAN) を含み、この製剤の単回筋肉内投与によって、約 79500 ng・hr/mL を超える平均 AUC_0 と、約 26500 ng/mL 未満の平均 C_{max} と、約 1 時間以上の平均 T_{max} とを含むセフトロリンの生体内血漿プロファイルが得られる。

(gg) 別の態様において、本発明は、約 2005 mg のセフトロリンフォサミル (USAN) を含む製剤であって、この製剤の単回経口投与によって、約 126000 ng・hr/mL を超える平均 AUC_0 を含むセフトロリンの生体内血漿プロファイルが得られる製剤に関する。

(hh) 一実施形態において、製剤は約 2005 mg のセフトロリンフォサミル (USAN) を含み、この製剤の単回筋肉内投与によって、約 39500 ng/mL 未満の平均 C_{max} を含むセフトロリンの生体内血漿プロファイルが得られる。

(ii) 別の実施形態において、製剤は約 2005 mg のセフトロリンフォサミル (U

10

20

30

40

50

S A N) を含み、この製剤の単回筋肉内投与によって、約 $126000 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ を超える平均 AUC_0 と、約 $39500 \text{ ng} / \text{mL}$ 未満の平均 C_{max} とを含むセフトロリンの生体内血漿プロファイルが得られる。

(j j) さらなる実施形態において、製剤は約 2005 mg のセフトロリンフォサミル (U S A N) を含み、この製剤の単回筋肉内投与によって、約 $126000 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ を超える平均 AUC_0 と、約 $39500 \text{ ng} / \text{mL}$ 未満の平均 C_{max} と、約 1 時間以上の平均 T_{max} とを含むセフトロリンの生体内血漿プロファイルが得られる。

【0049】

さらなる実施形態において、前記実施形態のいずれか（たとえば、実施形態 a a ~ j j）の製剤は、対応する量のセフトロリンフォサミル (I N N) またはセフトロリンを含んでもよい。

10

【0050】

約 223 mg の用量のセフトロリンフォサミル (U S A N) は約 200 mg の用量のセフトロリンフォサミル (I N N) に相当し、これは約 177 mg の用量のセフトロリンに相当することは理解されるであろう。

【0051】

約 446 mg の用量のセフトロリンフォサミル (U S A N) は約 400 mg の用量のセフトロリンフォサミル (I N N) に相当し、これは約 353 mg の用量のセフトロリンに相当する。

【0052】

20

約 557 mg の用量のセフトロリンフォサミル (U S A N) は約 500 mg の用量のセフトロリンフォサミル (I N N) に相当し、これは約 442 mg の用量のセフトロリンに相当する。

【0053】

約 668 mg の用量のセフトロリンフォサミル (U S A N) は約 600 mg の用量のセフトロリンフォサミル (I N N) に相当し、これは約 530 mg の用量のセフトロリンに相当する。

【0054】

約 891 mg の用量のセフトロリンフォサミル (U S A N) は約 800 mg の用量のセフトロリンフォサミル (I N N) に相当し、これは約 706 mg の用量のセフトロリンに相当する。

30

【0055】

約 1114 mg の用量のセフトロリンフォサミル (U S A N) は約 1000 mg の用量のセフトロリンフォサミル (I N N) に相当し、これは約 883 mg の用量のセフトロリンに相当する。

【0056】

約 1337 mg の用量のセフトロリンフォサミル (U S A N) は約 1200 mg の用量のセフトロリンフォサミル (I N N) に相当し、これは約 1060 mg の用量のセフトロリンに相当する。

【0057】

40

約 2005 mg の用量のセフトロリンフォサミル (U S A N) は約 1800 mg の用量のセフトロリンフォサミル (I N N) に相当し、これは約 1589 mg の用量のセフトロリンに相当する。

【0058】

ある実施形態において、製剤は、非経口投与された場合にこれらの薬物動態パラメータをもたらす。一実施形態において、製剤は、筋肉内投与された場合にこれらの薬物動態パラメータをもたらす。別の実施形態において、製剤は、静脈内投与された場合にこれらの薬物動態パラメータをもたらす。例えば、約 228 mg のセフトロリンフォサミル (I N N) / mL の濃度で筋肉内投与された場合。別の例では、約 165 mg のセフトロリンフォサミル (I N N) / mL の濃度で筋肉内投与された場合。別の例では、約 1 . 2 ~ 約 1

50

2 m g のセフトロリンフォサミル (I N N) / m L の濃度で静脈内投与された場合。

【 0 0 5 9 】

一実施形態において、製剤は、セフトロリンフォサミルと L - アルギニンとを含む。別の実施形態において、製剤は、本質的にセフトロリンフォサミルと L - アルギニンとからなる。さらなる実施形態において、製剤はセフトロリンフォサミルと L - アルギニンとからなる。

【 0 0 6 0 】

一実施形態において、製剤は、セフトロリンフォサミルと D L - アルギニンとを含む。別の実施形態において、製剤は、本質的にセフトロリンフォサミルと D L - アルギニンとからなる。さらなる実施形態において、製剤は、セフトロリンフォサミルと D L - アルギニンとからなる。

10

【 0 0 6 1 】

一実施形態において、製剤は、セフトロリンフォサミルと酢酸 / 酢酸ナトリウムとを含む。別の実施形態において、製剤は、本質的にセフトロリンフォサミルと酢酸 / 酢酸ナトリウムとからなる。さらなる実施形態において、製剤は、セフトロリンフォサミルと酢酸 / 酢酸ナトリウムとからなる。

【 0 0 6 2 】

一実施形態において、製剤は、セフトロリンフォサミルおよびクエン酸 / クエン酸ナトリウムを含む。別の実施形態において、製剤は、本質的にセフトロリンフォサミルとクエン酸 / クエン酸ナトリウムとからなる。さらなる実施形態において、製剤は、セフトロリンフォサミルとクエン酸 / クエン酸ナトリウムとからなる。

20

【 0 0 6 3 】

ある実施形態において、製剤は乾燥粉末である。さらなる実施形態において、製剤は、溶媒、たとえば水、生理食塩水、約 5 % ~ 約 1 0 % のグルコースまたはデキストロース溶液、およびそれらの組み合わせをさらに含む。

【 0 0 6 4 】

ある実施形態において、製剤は、約 6 6 8 m g のセフトロリンフォサミルおよび約 4 0 0 m g L - アルギニン、約 6 6 8 m g のセフトロリンフォサミルおよび約 3 4 8 m g の L - アルギニン、約 6 6 8 m g のセフトロリンフォサミルおよび約 1 7 4 m g L - アルギニンを含む。

30

【 0 0 6 5 】

ある実施形態において、製剤は、約 6 6 8 m g のセフトロリンフォサミルおよび約 4 0 0 m g の D L - アルギニン、約 6 6 8 m g のセフトロリンフォサミルおよび約 3 4 8 m g の D L - アルギニン、約 6 6 8 m g のセフトロリンフォサミルおよび約 1 7 4 m g の D L - アルギニンを含む。

【 0 0 6 6 】

ある実施形態において、製剤は、約 6 6 8 m g のセフトロリンフォサミルおよび約 1 6 4 m g の酢酸 / 酢酸ナトリウム、約 6 6 8 m g のセフトロリンフォサミルおよび約 1 2 0 m g の酢酸 / 酢酸ナトリウム、約 6 6 8 m g のセフトロリンフォサミルおよび約 8 2 m g の酢酸 / 酢酸ナトリウムを含む。

40

【 0 0 6 7 】

ある実施形態において、製剤は、約 6 6 8 m g のセフトロリンフォサミルおよび約 5 5 8 m g のクエン酸 / クエン酸ナトリウム、約 6 6 8 m g のセフトロリンフォサミルおよび約 4 4 0 m g のクエン酸 / クエン酸ナトリウム、約 6 6 8 m g のセフトロリンフォサミルおよび約 2 9 4 m g のクエン酸 / クエン酸ナトリウムを含む。

【 0 0 6 8 】

ある実施形態において、製剤は、約 4 4 6 m g のセフトロリンフォサミルおよび約 2 6 7 m g の L - アルギニン、約 4 4 6 m g のセフトロリンフォサミルおよび約 2 3 0 m g の L - アルギニン、約 4 4 6 m g のセフトロリンフォサミルおよび約 1 1 6 m g の L - アルギニンを含む。

50

【0069】

ある実施形態において、製剤は、約446mgのセフトロリンフォサミルおよび約267mgのDL-アルギニン、約446mgのセフトロリンフォサミルおよび約230mgのDL-アルギニン、約446mgのセフトロリンフォサミルおよび約116mgのDL-アルギニンを含む。

【0070】

ある実施形態において、製剤は、約446mgのセフトロリンフォサミルおよび約110mgの酢酸/酢酸ナトリウム、約446mgのセフトロリンフォサミルおよび約82mgの酢酸/酢酸ナトリウム、約446mgのセフトロリンフォサミルおよび約55mgの酢酸/酢酸ナトリウムを含む。

10

【0071】

ある実施形態において、製剤は、約446mgのセフトロリンフォサミルおよび約374mgのクエン酸/クエン酸ナトリウムを含み、約446mgのセフトロリンフォサミルおよび約293mgのクエン酸/クエン酸ナトリウム、約446mgのセフトロリンフォサミルおよび約197mgのクエン酸/クエン酸ナトリウムを含む。

【0072】

ある実施形態において、薬物（セフトロリン）またはそのプロドラッグ（例えば、セフトロリンフォサミル）および可溶化剤は、固体（たとえば、乾燥粉末）の形態である。他の実施形態において、薬物またはプロドラッグおよび可溶化剤は、溶液の形態である。さらなる実施形態において、薬物（セフトロリン）またはそのプロドラッグ（例えば、セフトロリンフォサミル）および可溶化剤は、スラリーの形態である。

20

【0073】

ある実施形態において、可溶化剤は、液体形態である。薬物（セフトロリン）またはそのプロドラッグ（たとえば、セフトロリンフォサミル）を、非経口投与前に液体可溶化剤（溶媒を追加するか、または追加していないかのいずれか）と混合してもよい。

【0074】

処理の方法

セフトロリンフォサミル（USAN、分子式 $C_{22}H_{21}N_8O_8PS_4 \cdot C_2H_4O_2 \cdot H_2O$ ）およびセフトロリンフォサミル（INN、無水アセタートフリー、分子式 $C_{22}H_{21}N_8O_8PS_4$ 、分子量684.68）は、セフトロリンのN-ホスホノアミノプロドラッグ（分子式 $C_{22}H_{22}N_8O_5S_4$ ）である。セフトロリンは、好気性および一部の嫌気性グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して広範囲の抗菌能を示す。特に、セフトロリンは、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（*Staphylococcus aureus*）（MSRA）、バンコマイシン低度耐性黄色ブドウ球菌（*S. aureus*）（VISA）、バンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌（VISA）およびメチシリン耐性またはバンコマイシン低度耐性コアグラエゼ陰性ブドウ球菌（MR-CONSまたはVI-CONS）をはじめとする多剤耐性ブドウ球菌に対して優れた活性を有する。その体外抗菌スペクトルには、呼吸器感染および他の院内感染に關与する病原体、たとえば連鎖球菌（ペニシリン耐性肺炎連鎖球菌（*Streptococcus pneumoniae*）[PRSP]を包含する）、アンピシリン耐性インフルエンザ菌（*Haemophilus influenzae*）、モラクセラ・カタラーリス（*Monraxella catarrhalis*）、ほとんどの病原性腸内桿菌、および選択された嫌気性種も含まれる。所与の種において微生物菌株の90%を阻害する最小阻止濃度（MIC90）は、通常2mg/mLである。したがって、本発明の製剤を、患者における広範囲の細菌感染、たとえば呼吸器感染および尿路感染を治療するために使用できる。

30

40

【0075】

さらなる態様において、本発明は、前述の実施形態の1以上の製剤を、それを必要とする患者に投与することによって、細菌感染を治療する方法に關する。それぞれの場合、さらなる実施形態において、製剤を、たとえば水、生理食塩水、約5%~約10%糖（たとえば、グルコース、デキストロース）溶液、およびそれらの組み合わせなどの溶媒中溶液

50

もしくは懸濁液として、非経口（たとえば、静脈内、筋肉内）投与する。

【 0 0 7 6 】

定義

特に別に定義されていない限り、本明細書において用いられるすべての専門用語および科学用語は、一般的に、本発明が属する分野の通常の技術を有する者によって一般的に理解されるのと同じ意味を有する。

【 0 0 7 7 】

本明細書において用いられる「約」または「およそ」という用語は、当業者によって決定される特定の値の許容される誤差範囲内を意味し、これはこの値がどのようにして測定または決定されるか、すなわち測定系の制限にある程度依存するであろう。例えば、「約」は、当該分野における慣例により、標準偏差の 1 倍またはそれ以上の範囲内を意味する。あるいは、「約」は、所与の値の 20 % まで、好ましくは 10 % までの範囲を意味する。

10

【 0 0 7 8 】

「バイオアベイラビリティ」という用語は、活性成分もしくは活性部分が医薬品から吸収され、全身的に利用可能になる程度を意味する。

【 0 0 7 9 】

「有効量」という用語は、疾患を治療するために患者（たとえば、哺乳動物）に投与される場合、疾患のこのような治療をおこなうために十分な活性成分を含み、これによって本発明の目的を達成することができる製剤の量を意味する。「有効量」は、化合物、疾患およびその重篤度、ならびに治療される患者の年齢、体重、健康状態および応答性などによって変わるであろう。

20

【 0 0 8 0 】

本明細書において記載する薬物動態パラメータとしては、血漿濃度 - 時間曲線下面積（ AUC_{0-t} および $AUC_{0-\infty}$ ）、最大血漿濃度（ C_{max} ）、および最大血漿濃度時間（ T_{max} ）が挙げられる。終末排出半減期（terminal elimination half-life）（ $T_{1/2}$ ）も提供される。最大濃度時間 T_{max} は、 C_{max} に対応する時間として決定される。最後の測定可能な濃度に対応する時間までの血漿濃度 - 時間曲線下面積（ AUC_{0-t} ）は、次のような線形台形公式を用いて数値積分法によって計算される：

30

【数 1】

$$AUC_{0-t} = \sum_{i=1}^n 0.5 \cdot (C_i + C_{i-1}) \cdot (t_i - t_{i-1})$$

（式中、 C_i は、対応するサンプリング時間 t_i での血漿メマンチン濃度であり、 n は、最後の定量化可能な濃度までの、およびそれを含む時点の数である）。

【 0 0 8 1 】

40

終末半減期（ $T_{1/2}$ ）は、次の式を用いて計算される：

【数 2】

$$T_{1/2} = \frac{0.693}{\lambda_z}$$

（式中、 λ_z は終末排出速度定数である）。

【 0 0 8 2 】

時間 0 から無限大までの血漿濃度 - 時間曲線下面積を次の式にしたがって計算する：

50

【数 3】

$$AUC_{0-\infty} = AUC_{0-t} + \frac{C_{last}}{\lambda_z}$$

(式中、 C_{last} は、最後の測定可能な濃度である)。

【0083】

「治療する」、「治療」、「および「治療している」とは、次の1以上を意味する：

(a) 例えば、たとえばぜんそくおよびCOPDなどのアレルギー性および炎症性疾患をはじめとする、対象における障害の少なくとも1つの症状を軽減または緩和すること、

10

(b) これらに限定されないが、与えられた刺激(たとえば、圧力、組織損傷、低温など)に反応するものをはじめとする、対象が経験する障害の発症の強度および/または期間を軽減または緩和すること、

(c) 開始(すなわち、障害の臨床的発症までの期間)の停止、遅延および/または障害の発症または悪化の危険性を軽減すること。

【0084】

治療化合物の投与が疾患もしくは障害の有効な治療法である対象または患者は、好ましくはヒトであるが、臨床試験もしくはスクリーニングもしくは活性実験に関連した実験動物をはじめとする任意の動物であってよい。したがって、当業者には容易に理解できるように、本発明の方法、化合物および組成物は、任意の動物、特に哺乳動物、たとえばこれらに限定されないが、ヒト、ペット動物、たとえばネコ科もしくはイヌ科対象、家畜、たとえばこれらに限定されないが、ウシ、ウマ、ヤギ、ヒツジ、およびブタ対象、野生動物(野生または動物園のいずれか)、研究動物、たとえばマウス、ラット、ウサギ、ヤギ、ヒツジ、ブタ、イヌ、ネコなど、鳥類、たとえばニワトリ、シチメンチョウ、鳴禽などに投与するために、すなわち獣医学的用途に特に適している。

20

【0085】

薬学的に許容される塩としては、塩基として機能する主化合物を、無機酸もしくは有機酸と反応させて塩を形成することによって得られるもの、たとえば、塩酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、カンファースルホン酸、シュウ酸、マレイン酸、コハク酸、クエン酸、ギ酸、臭化水素酸、安息香酸、酒石酸、フマル酸、サリチル酸、マンデル酸、および炭酸の塩が挙げられる。薬学的に許容できる塩としては、主化合物が酸として機能し、適切な塩基と反応して、たとえばナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウムとコリン塩を形成するものも挙げられる。当業者は、化合物を適切な無機酸もしくは有機酸と、多くの既知方法によって反応させることによって、酸付加塩を調製できることをさらに認識するであろう。あるいは、化合物を適切な塩基と様々な既知方法により反応させることによって、アルカリおよびアルカリ土類金属塩を調製できる。以下は、無機もしくは有機酸との反応によって得ることができる酸性塩のさらなる例である：酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、クエン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、酪酸塩、ショウノウ酸塩、ジグルコン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサノ酸塩、フマル酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、シュウ酸塩、パルモエート(palmoate)、ペクチネート(pectinate)、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トシル酸塩、メシル酸塩およびウンデカン酸塩。

30

40

【0086】

「プロドラッグ」という用語は、対象への投与に際して、代謝または化学プロセスによって化学変換を受け、化合物に活性部分をもたらす化合物を意味する。セフトロリンの好

50

適なプロドラッグとしては、たとえば、セフトロリンフォサミル（USAN、INN）および 7 - [2 (Z) - エトキシイミノ - 2 - (5 - ホスホノアミノ - 1 , 2 , 4 - チアジゾール - 3 - イル) アセトアミド] - 3 - [4 - (1 - メチル - 4 - ピリジニオ) - 2 - チアゾリルチオ] - 3 - セフェム - 4 - カルボキシレートが挙げられる。

【 0 0 8 7 】

化合物の溶媒和物は、たとえば結晶化プロセスの間に、溶媒分子が化合物分子の結晶格子構造中に組み入れられる場合に形成され得る。好適な溶媒和物としては、たとえば、水和物（一水和物、セスキ水和物、二水和物）、有機化合物との溶媒和物（たとえば、 $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、 CH_3CN ）、およびそれらの組み合わせが挙げられる。

10

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 8 8 】

実施例

本発明を以下の非制限的实施例によってさらに詳細に説明する。これらの実施例の開示を適用する際、本発明に含まれる多くの変種および同等物は、本開示を読むと当業者には明らかになるので、この実施例は本発明の単なる例示にすぎず、本発明の範囲を決して制限すると解釈されるべきではないことに留意すべきである。

【 0 0 8 9 】

セフトロリンフォサミルは、米国特許第 6 , 9 0 6 , 0 5 5 号に記載されているようにして調製することができる。

20

【 0 0 9 0 】

実施例 1 : セフトロリンフォサミルの pH 溶解度プロファイル

0 . 0 5 M で 1 . 2 ~ 9 . 0 の範囲の pH を有する様々な USP 緩衝液に過剰のセフトロリンフォサミルを添加することによって、セフトロリンフォサミルの 1 時間および 3 時間動力学溶解度を室温 (2 5) で測定した。結果を表 5 に示す。

【 表 5 】

表 5 : (0 . 0 5 M) の pH 溶解度プロファイル

pH	1 時間での溶解度 (mg/mL)	3 時間での溶解度 (mg/mL)
1.2	6	6
1.9	9	9
2.9	27	27
3.7	36	29
5.3	26	26
5.9	34	29
7.3	25	24
8.0	29	24
9.0	16	12

30

40

USP 緩衝液は次の範囲である：pH=1~2 : HCl/KCl、pH=3~5 : 酢酸/酢酸ナトリウム、pH=6~9 : リン酸/リン酸ナトリウム

【 0 0 9 1 】

表 5 からわかるように、セフトロリンフォサミルの溶解度は、広範囲の pH (約 3 ~ 約 8 , 0 . 0 5 M) にわたって約 2 5 m g / m L ~ 約 3 6 m g / m L の範囲である。

【 0 0 9 2 】

実施例 2 : セフトロリンフォサミル - 酢酸 / 酢酸ナトリウムイオン混合物の溶解度

0 . 1 M ~ 2 . 0 M の範囲の酢酸イオン強度で 1 . 2 ~ 9 . 0 の範囲の pH を有する様々な USP 緩衝液に過剰のセフトロリンフォサミルを添加することによって、セフトロリンフォサミルの 1 時間動力学溶解度に対する酢酸イオンモル濃度の影響を室温 (2 5

50

）で測定した。結果を表 6 ～ 9 に示す。

【表 6】

表 6：セフトロリンフォサミルー酢酸／酢酸ナトリウムイオン混合物（0. 1M）の pH 溶解度プロファイル

pH	1 時間での溶解度 (mg/mL)
3. 0	20
3. 8	35
4. 6	36
6. 0	36
6. 7	31
8. 2	31
9. 4	34

10

USP 緩衝液の範囲である：pH=1～2：HCl/KCl、pH=3～5：酢酸ナトリウム、pH=6～9：リン酸ナトリウム

【表 7】

表 7：セフトロリンフォサミルー酢酸／酢酸ナトリウムイオン混合物（0. 5M）の pH 溶解度プロファイル

pH	1 時間での溶解度 (mg/mL)
3. 1	126
4. 2	158
4. 7	156
5. 6	123
6. 8	133
8. 2	125
8. 9	50

20

USP 緩衝液の範囲である：pH=1～2：HCl/KCl、pH=3～5：酢酸ナトリウム、pH=6～9：リン酸ナトリウム

【表 8】

表 8：セフトロリンフォサミルー酢酸／酢酸ナトリウムイオン混合物（1. 0M）の pH 溶解度プロファイル

pH	1 時間での溶解度 (mg/mL)
2. 9	213
3. 9	237
4. 8	235
5. 7	212
6. 9	207
7. 7	205
8. 9	102

30

40

USP 緩衝液の範囲である：pH=1～2：HCl/KCl、pH=3～5：酢酸ナトリウム、pH=6～9：リン酸ナトリウム

【表 9】

表9：セフトロリンフォサミル／酢酸／酢酸ナトリウムイオン混合物（2.0M）のpH溶解度プロファイル

pH	1 時間での溶解度 (mg/mL)
3.2	152
3.9	273
4.7	271
5.9	244
6.9	225
7.8	212
9.0	159

10

USP緩衝液の範囲である：pH=1～2：HCl/KCl、pH=3～5：酢酸ナトリウム、pH=6～9：リン酸ナトリウム

【0093】

表6～9からわかるように、セフトロリンフォサミルの溶解度は、酢酸イオン強度が増加するにつれて有意に増加する（たとえば、溶解度は、1.0M以上の酢酸塩濃度で200mg/mLを超える）。

【0094】

実施例3：セフトロリンフォサミル - クエン酸 / クエン酸ナトリウムイオン混合物の溶解度

20

0.05M～1.0Mの範囲のクエン酸イオン強度で様々なUSP緩衝液に過剰のセフトロリンフォサミルを添加することによって、セフトロリンフォサミルの1時間動力学溶解度に対するクエン酸イオンモル濃度の影響を、室温（25℃）で測定した。結果を表10に示す。

【表10】

表10：セフトロリンフォサミル／クエン酸／クエン酸ナトリウムイオン混合物の溶解度プロファイル

モル濃度	1 時間での溶解度 (mg/mL)
0.05	121
0.1	159
0.5	240
1.0	245

30

【0095】

表10からわかるように、セフトロリンフォサミルの溶解度は、クエン酸イオン強度が増加するにつれて有意に増加する（たとえば、溶解度は、0.5M以上のクエン酸塩濃度で200mg/mLを超える）。

【0096】

実施例4：セフトロリンフォサミル - DLアルギニン混合物の溶解度

40

0.05M～2.0Mの範囲のDLアルギニンイオン強度で様々なUSP緩衝液に過剰のセフトロリンフォサミルを添加することによって、セフトロリンフォサミルの1時間動力学溶解度に対するDLアルギニンモル濃度の影響を、室温（25℃）で測定した。結果を表11に示す。

【表 1 1】

表1 1：セフトロリンフォサミル-DLアルギニン混合物の溶解度プロファイル

モル濃度	1 時間での溶解度 (mg/mL)
0.05	13
0.1	19
0.5	142
1.0	233
2.0	226

10

【0 0 9 7】

表 1 1 からわかるように、セフトロリンフォサミルの溶解度は、D L アルギニンイオン強度が増加するにつれて有意に増加する（たとえば、溶解度は、1 . 0 M 以上のアルギニン濃度で 2 0 0 m g / m L を超える）。

【0 0 9 8】

実施例 4：セフトロリンフォサミル - L アルギニン混合物の溶解度

0 . 0 5 M ~ 0 . 5 M の範囲の L - アルギニンイオン強度で様々な U S P 緩衝液に過剰のセフトロリンフォサミルを添加することによって、セフトロリンフォサミルの 1 時間動力学溶解度に対する L - アルギニンモル濃度の影響を、室温（2 5 ）で測定した。結果を表 1 2 に示す。

20

【表 1 2】

表1 2：セフトロリンフォサミル-Lアルギニン混合物の溶解度プロファイル

モル濃度	1 時間での溶解度 (mg/mL)
0.05	39
0.1	82
0.5	226

【0 0 9 9】

表 1 2 からわかるように、セフトロリンフォサミルの溶解度は、L - アルギニンイオン強度が増加するにつれて有意に増加する（たとえば、溶解度は、0 . 5 M 以上の L - アルギニン濃度で 2 0 0 m g / m L を超える）。

30

【0 1 0 0】

実施例 5：セフトロリンフォサミル - ヒスチジン混合物の溶解度

0 . 0 5 M ~ 0 . 1 M の範囲のヒスチジンイオン強度で様々な U S P 緩衝液に過剰のセフトロリンフォサミルを添加することによって、セフトロリンフォサミルの 1 時間動力学溶解度に対するヒスチジンモル濃度の影響を、室温（2 5 ）で測定した。結果を表 1 3 に示す。

【表 1 3】

表1 3：セフトロリンフォサミル-ヒスチジン混合物の溶解度プロファイル

モル濃度	1 時間での溶解度 (mg/mL)
0.05	43
0.1	75

40

【0 1 0 1】

表 1 3 からわかるように、セフトロリンフォサミルの溶解度は、ヒスチジンイオン強度が増加するにつれて増加する。0 . 1 M を超えるヒスチジン濃度でのセフトロリンフォサミルの溶解度は、混合物中にヒスチジンが不溶性であるために決定できなかった。

【0 1 0 2】

実施例 6：セフトロリンフォサミル / L - アルギニンを含む溶液の安定性

50

668mgのセフトロリンフォサミルおよび400mgのL-アルギニンを含む処方を調製した。この処方の水溶液安定性(1mLあたり338mgのセフトロリンフォサミル無水、アセートフリー補正ベースの濃度)を、次の条件下で測定した:(i)25および(ii)2~8。これらの実験結果を表14および15にそれぞれ記載する。

【表14】

表14:セフトロリンフォサミル/L-アルギニン溶液の25℃での安定性

時間(時間)	初期に対する活性の割合(%)
初期	100
0.5	100
1	99
3	97
6	96
24	83

10

【0103】

表14からわかるように、セフトロリンフォサミル/L-アルギニン溶液は室温で6時間を超えて安定であり、したがって、筋肉内投与に適している。

【表15】

表15:2~8℃でのセフトロリンフォサミル/L-アルギニン溶液の安定性

時間(時間)	初期に対する活性の割合(%)
初期	100
24	106
48	102
168(7日)	96
336(14日)	71

20

【0104】

250mL在宅輸液バッグ中のセフトロリンフォサミル/L-アルギニン溶液の安定性を、次の条件下で決定した:(i)25および周囲相対湿度(RH)ならびに(ii)2~8、周囲RH。結果を表16および17にそれぞれ記載する。

【表16】

表16:250mL在宅輸液バッグ中25℃でのセフトロリンフォサミル溶液(≒530mgのセフトロリン)の安定性

時間(時間)	初期に対する活性の割合(%)
初期	107
3	106
6	105
24	101
48	92
72	85

40

30

【表 17】

表17：250mL在宅輸液バッグ中2～8℃でのセフトロリンフォサミル溶液（≒530mgのセフトロリン）の安定性

時間(時間)	初期に対する活性の割合(%)
初期	107
6	106
24	110
48	107
72	105

10

【0105】

表16および17からわかるように、セフトロリンフォサミル/L-アルギニン溶液は室温で数日間安定であり、したがってIV注入用途に適している。

【0106】

セフトロリンフォサミル/L-アルギニンブレンドの0.9%塩化ナトリウムIVバッグ中の化学的安定性を、およそ5mg/mLのセフトロリンフォサミル濃度で、冷蔵(2～8℃)条件下、24または48時間、続いて周囲条件(25℃および周辺光)で、6時間で決定した。結果を表18に示す。

【表 18】

20

表18：化学的安定性

	初期(t=0)	2～8℃で24時間、次いで25℃で6時間	2～8℃で48時間、次いで25℃で6時間
外観	無色透明	無色、ごくわずかに黄色	透明、わずかに黄色
pH	6.12	6.13	6.16
含有量(初期に対する%)	100	97.26	97.87

【0107】

30

表18からわかるように、研究の間、溶液のpHは変化しなかった。したがって、この溶液を静脈内投与に用いることができる。

【0108】

実施例7：IMおよびIV投与に適した処方の調製

IMまたはIV投与に適した処方の例を表19～22に記載する。

【表 19】

表19：

成分	実施例1 (mg)	実施例2 (mg)	実施例3 (mg)
セフトロリンフォサミル*	668	446	223
L-アルギニン	400	267	133

40

*668mgのセフトロリンフォサミル(USAN)は約530mgのセフトロリンに相当し、446mgのセフトロリンフォサミル(USAN)は約353mgのセフトロリンに相当し、223mgのセフトロリンフォサミル(USAN)は176mgのセフトロリンに相当する。

【表 2 0】

表20:

成分	実施例 1 (mg)	実施例 2 (mg)	実施例 3 (mg)
セフトロリンフォサミル*	668	446	223
DL-アルギニン	400	267	133

*668mgのセフトロリンフォサミル (USAN) は約530mgのセフトロリンに相当し、446mgのセフトロリンフォサミル (USAN) は約353mgのセフトロリンに相当し、223mgのセフトロリンフォサミル (USAN) は176mgのセフトロリンに相当する。

10

【表 2 1】

表21:

成分	実施例 1 (mg)	実施例 2 (mg)	実施例 3 (mg)
セフトロリンフォサミル*	668	446	223
クエン酸/クエン酸ナトリウム	400	293	147

*668mgのセフトロリンフォサミル (USAN) は約530mgのセフトロリンに相当し、446mgのセフトロリンフォサミル (USAN) は約353mgのセフトロリンに相当し、223mgのセフトロリンフォサミル (USAN) は176mgのセフトロリンに相当する。

20

【表 2 2】

表22:

成分	実施例 1 (mg)	実施例 2 (mg)	実施例 3 (mg)
セフトロリンフォサミル*	668	446	223
酢酸/酢酸ナトリウム	120	82	41

*668mgのセフトロリンフォサミル (USAN) は約530mgのセフトロリンに相当し、446mgのセフトロリンフォサミル (USAN) は約353mgのセフトロリンに相当し、223mgのセフトロリンフォサミル (USAN) は176mgのセフトロリンに相当する。

30

【0109】

I MもしくはI V投与に適した複数の強度溶液を、表19の実施例1のセフトロリンフォサミル/L-アルギニンブレンド(すなわち、668mgのセフトロリンフォサミル(USAN)(530mgのセフトロリンに相当)および400mgのL-アルギニン)から次の手順に従って調製することができる:

【0110】

筋肉内投与用の223mgのセフトロリンフォサミル(USAN):

約2mLの注射用滅菌水をブレンドに添加する。結果として得られる溶液(2.6mL)は、約228mgのセフトロリン無水アセートフリー補正ベース/mLに相当する濃度を有する。約0.88mL(約177mgのセフトロリンに相当)を投与する。

40

【0111】

筋肉内投与用の446mgのセフトロリンフォサミル(USAN)

約2mLの注射用滅菌水をブレンドに添加する。結果として得られる溶液は、約228mgのセフトロリン無水アセートフリー補正ベース/mLの濃度を有する。約1.75mL(約353mgのセフトロリンに相当)を投与する。

【0112】

筋肉内投与用の668mgのセフトロリンフォサミル(USAN)

約3mLの注射用滅菌水をブレンドに添加する。結果として得られる溶液(約3.6mL)は、約165mgのセフトロリン無水アセートフリー補正ベース/mL(約530

50

mg のセフトロリンに相当)の濃度を有する。

【0113】

筋肉内投与用の668mgのセフトロリンフォサミル(USAN)

約2mLの注射用滅菌水をブレンドに添加する。結果として得られる溶液は、約228mgのセフトロリン無水アセタートフリー補正ベース/mLの濃度を有する。約2.6mL(約530mgのセフトロリンに相当)を投与する。

【0114】

筋肉内投与用の1114mgのセフトロリンフォサミル(USAN)

ブレンドを含む2つのバイアルに約2mLの注射用滅菌水を添加する。結果として得られる溶液は、約228mgのセフトロリン無水アセタートフリー補正ベース/mLの濃度を有する。約4.4mL溶液(約883mgのセフトロリンに相当)を投与する。

【0115】

さらに高用量、例えば、2005mgのセフトロリンフォサミル(USAN)の投与に関して、注射を患者の2つの筋肉内部位に投与することができる。

【0116】

IV投与のための250mL輸液中の223mgのセフトロリンフォサミル(USAN)

約20mLの注射用滅菌水をブレンドに添加する。約6.67mLをIV輸液バッグ、例えば、250mLの滅菌0.9%生理食塩水もしくは5%デキストロース(約177mgのセフトロリンに相当)に移す。

【0117】

IV投与用250mL輸液中の446mgのセフトロリンフォサミル(USAN)

約20mLの注射用滅菌水をブレンドに添加する。約13.3mLを、IV輸液バッグ、例えば、250mLの滅菌0.9%生理食塩水もしくは5%デキストロース(約353mgのセフトロリンに相当)に移す。

【0118】

IV投与用250mL輸液中の668mgのセフトロリンフォサミル(USAN)

約20mLの注射用滅菌水をブレンドに添加する。内容物(20mL)を、IV輸液バッグ、例えば、250mLの滅菌0.9%生理食塩水もしくは5%デキストロース(約530mgのセフトロリンに相当)に移す。

【0119】

IV投与用250mL輸液中の1337mgのセフトロリンフォサミル

2つのバイアルを用いて約20mLの注射用滅菌水をブレンドに添加する。内容物を、IV輸液バッグ、例えば、250mL滅菌0.9%生理食塩水もしくは5%デキストロース(約1060mgのセフトロリンに相当)に移す。

【0120】

IV投与用の250mL輸液中の2005mgのセフトロリンフォサミル

3つのバイアルを用いて約20mLの注射用滅菌水をブレンドに添加する。内容物を、IV輸液バッグ、例えば、250mLの滅菌0.9%生理食塩水もしくは5%デキストロース(約1589mgのセフトロリンに相当)に移す。

【0121】

実施例8：健常なヒト被験者における筋肉内注射および静脈内注射によって非経口投与されたセフトロリンフォサミルのランダム化2部からなる単回投与および複数回投与研究
これは、非経口投与(筋肉内注射と静脈内注射との両方)されたセフトロリンフォサミルおよびその活性部分であるセフトロリンの薬物動態を決定するための、2部からなるランダム化単回投与および複数回投与研究であった。

【0122】

この研究のパートAは、単回投与非盲検研究であった。この研究のパートBは複数回投与研究であった。

【0123】

10

20

30

40

50

パート A

24人の被験者（処置群あたり6人の被験者）を、それぞれ4つの処置群（A - D）のうちの1つに、ランダムに割り当てた。668mgのセフトロリンフォサミル（USAN、分子式 $C_{22}H_{21}N_8O_8PS_4 \cdot C_2H_4O_2 \cdot H_2O$ 、分子量762.75）を含むバイアルを用いて、次の用量を投与した

群A：1日目 - 400mgのセフトロリンフォサミル（無水アセタートフリーベース、228mg/mL溶液）（353mgのセフトロリン）の単回IM注射

群B：1日目 - 600mgのセフトロリンフォサミル（無水アセタートフリーベース、165mg/mL溶液）（530mgのセフトロリン）の単回IM注射

群C：1日目 - 600mgのセフトロリンフォサミル（無水アセタートフリーベース、228mg/mL溶液）（530mgのセフトロリン）の単回IM注射

8日目 - 600mgのセフトロリンフォサミル（無水アセタートフリーベース）（530mgのセフトロリン）の単回IV注入（60分にわたる）

処置群C中の被験者は、8日目にIV注入を受けた。

群D：1日目 - 1000mgのセフトロリンフォサミル（無水アセタートフリーベース、228mg/mL溶液）（883mgのセフトロリン）の単回IM注射

【0124】

パート B

18人の被験者を、それぞれ2つの処置群のうちの1つに、ランダムに割り当てた。各被験者において、臀筋のそれぞれの側に交互にIM注射を投与した。

群E：1～4日目 - 12時間ごとに600mgのセフトロリンフォサミル（無水アセタートフリーベース、228mg/mL溶液）（530mgのセフトロリン）のIM注射

5日目 - 4日目の最後の投与後12時間に600mgのセフトロリンフォサミル（無水アセタートフリーベース、228mg/mL溶液）（530mgのセフトロリン）の単回IM注射

対照群F：1～4日目 - 12時間ごとにセフェピム塩酸塩1000mgのIM注射

5日目 - 4日目の最後の投与後12時間にセフェピム塩酸塩1000mgの単回IM注射、を対照群として使用した。

【0125】

処置群EおよびFの研究期間は11日（1日目から10日目まで）であった。各筋肉内注射で投与された輸液の容量を表23にまとめる。IM注射のセフトロリン投与溶液を、注射用滅菌水を用いて調製した。

【表23】

表23：IM注射の容量

処置群	投与された IMセフトロリンフォサミル (USAN) の用量*	相当するセフトロリンフォサミル (INN) の用量	濃度 (セフトロリンフォサミル無水アセタートフリーベース INN 基準、mg/mL)	注射されたおよその容量 (mL)
A	446mg	400mg	228	1.8
B	668mg	600mg	165	3.6
C	668mg	600mg	228	2.6
D	1114mg	1000mg	228	4.4
E	668mg	600mg	228	2.6

*668mgのセフトロリンフォサミル (USAN) は約530mgのセフトロリンに相当し、446mgのセフトロリンフォサミル (USAN) は約353mgのセフトロリンに相当し、1114mgのセフトロリンフォサミル (USAN) は約883mgのセフトロリンに相当する。

【0126】

セフトロリンフォサミルおよびセフトロリンの薬物動態パラメータを、標準的分析を用

いて決定した。薬物動態パラメータ分析用血液を次のようにして全被験者から集めた：第 1 の血液サンプルを、投与完了後約 5 分（約 0.06 時間）で集めた。測定は、この時点まで実質的に 0 であると見なした。

パート A：注射後 5、15、および 30 分ならびに 1、2、4、6、8、12、18、24、36 および 48 時間。加えて、8 日目の薬物注射直前ならびに 20、40、60（研究の薬物注入終了直前）、65 および 75 分、ならびに 8 日目の薬物注入開始後 1.5、2、3、4、6、8、12、24、36 および 48 時間に I V 注入を受けた被験者から血液を集めた。

パート B：1 日目および 5 日目の薬物注射、1 日目の初回注射後 5、15、および 30 分ならびに 1、2、4、6、8 および時間、4 日目の朝の注射の直前（15 分以内）、4 日目の朝の投与後 12 時間（夕方の投与前）ならびに 5 日目の最後（朝）の注射後 5、15 および 30 分ならびに 1、2、4、6、8、12、24、36 および 48 時間。

【0127】

この研究のパート A から得られたセフトロリンフォサミルの薬物動態パラメータを表 24 に掲載する。

【表 24】

表 24：セフトロリンフォサミル INN（プロドラッグ）の平均薬物動態パラメータ

セフトロリンフォサミル (INN) の PK パラメータ	処置群 C 600mg (INN) IV (8 日目)	処置群 C 600mg (INN) IM (1 日目) (228mg/mL)	処置群 A 400mg (INN) IM (228mg/mL)	処置群 B 600mg (INN) IM (165mg/mL)	処置群 D 1000mg (INN) IM (228mg/mL)
C_{max} (ng/mL)	3549±465	1492±275	1113±418	2722±557	2239±657
T_{max} (時間)	0.67 (0.33~0.98)	0.50 (0.08~1.0)	0.29 (0.08~1.0)	0.75 (0.25~1.0)	0.38 (0.08~1.0)
AUC_{0-t} (hr. ng/mL)	2734±340	3060±475	1950±401	4846±975	5791±2795
$AUC_{0-\infty}$ (hr. ng/mL)	2744±344	3242±486	2144±421	5118±985	6229±2829
$T_{1/2}$ (時間)	0.07±0.03	1.57±0.41	1.21±0.49	1.06±0.33	1.87±0.90

【0128】

AUC_0 および C_{max} 値は、セフトロリンフォサミルの投与量と比例して増加もしくは減少する。したがって、当業者は本開示を手がかりにして、本発明の特定の製剤において用いられる特定の用量のセフトロリンフォサミル（もしくはセフトロリンの他のプロドラッグ）に関して薬物動態パラメータを容易に決定することができる。血液中のプロドラッグは、迅速に活性部分セフトロリンに変換される。

【0129】

この研究のパート A から得られるセフトロリンの薬物動態パラメータを表 25 に掲載する。

10

20

30

40

【表 2 5】

表25：セフトロリン（分子式 $C_{22}H_{22}N_8O_5S_4$ 、活性部分）の平均薬物動態パラメータ

セフトロリン(活性部分)のPKパラメータ	処置群 C 600mg (INN) IV (8 日目)	処置群 C 600mg (INN) IM (1 日目) (228mg/mL)	処置群 A 400mg (INN) IM (228mg/mL)	処置群 B 600mg (INN) IM (165mg/mL)	処置群 D 1000mg (INN) IM (228mg/mL)
C_{max} (ng/mL)	19685± 2264	8510± 1691	6971± 1616	14651± 3299	15997± 3739
T_{max} (時間)	1.0 (1.0~1.0)	2.0 (1.2~2.0)	1.5 (1.0~2.0)	2.0 (1.0~2.0)	2.0 (1.0~2.0)
AUC_{0-t} (hr. ng/mL)	44587±5026	47466±4006	35285±6155	73439±12080	109893±3134 5
$AUC_{0-\infty}$ (hr. ng/mL)	44987±5041	48108±3846	35611±6131	73826±12031	110265±3128 3
$T_{1/2}$ (時間)	2.13±0.31	2.55±0.49	2.36±0.22	2.27±0.16	2.68±0.31
バイオアベイラビリティ (%)	NA	107±7.1	NA	NA	NA

10

20

【0130】

668mgのセフトロリンフォサミル（USAN、分子式 $C_{22}H_{21}N_8O_8PS_4 \cdot C_2H_4O_2 \cdot H_2O$ 、分子量762.75）を含むバイアルを用いて用量を投与した。表25からわかるように、表23（1日目）にしたがって定義される228mg/mLの濃度でのIM注射による600mgのセフトロリンフォサミル（INN）（530mgのセフトロリン）に相当する投与後のセフトロリン（活性部分）の全身暴露は、600mgのセフトロリンフォサミル（INN）（530mgのセフトロリン）に相当するIV注入（8日目）後の全身暴露にほぼ相当し、その結果、およそ100%の絶対バイオアベイラビリティとなる。処置群CにおけるIM注射に関するセフトロリンの C_{max} 値は、IV注入後の C_{max} 値よりもおよそ57%低い。IM注射後の T_{max} は、約1~2時間であり、一方、IV注入後の T_{max} は、注入終了時間（約1時間）付近で起こった。

30

【0131】

これもまた表25からわかるように、668mgのセフトロリンフォサミル（USAN、分子式 $C_{22}H_{21}N_8O_8PS_4 \cdot C_2H_4O_2 \cdot H_2O$ 、分子量762.75、165mg/mLの濃度（表23にしたがって定義）で600mgのセフトロリンフォサミル（INN）（530mgのセフトロリン）に相当する）を含むバイアルを用いたIM注射後の血漿濃度は、228mg/mLの濃度（表23にしたがって定義）で600mgのセフトロリンフォサミル（INN）（530mgのセフトロリン）のIM注射後よりも高く、その結果、 C_{max} およびAUC値はおよそ72%および56%であった。165mg/mLの濃度（表23にしたがって定義）で600mgのセフトロリンフォサミル（INN）の同等物を含むIM溶液は、同じ強度のIV溶液よりも50%を超えて生物学的に利用可能が高い。これは予想外である。

40

【0132】

668mgのセフトロリンフォサミル（USAN）を228mg/mL（表23にしたがって定義）を含むバイアルを用いてセフトロリンフォサミルの単回IM注射後のセフトロリンの線形計算された薬物動態パラメータを表26に示す。

【表 2 6】

表26：セフトロリンの線形計算された薬物動態パラメータ

セフトロリンフォサミル (USAN) の用量	相当するセフトロリン の用量	平均 C_{max} (ng/mL)	平均 $AUC_{0-\infty}$ (ng/mL*h)	平均 T_{max} (時間)
223mg	177mg	3486	17806	1.5
446mg	353mg	6971	35611	1.5
557mg	442mg	7899	43163	2
668mg	530mg	8510	48108	2
891mg	706mg	12570	81803	2
1114mg	883mg	15977	110265	2
1337mg	1060mg	18798	133323	2
2005mg	1589mg	28140	210603	2

*177、442、706、1060および1589mgのセフトロリン値は、直線の仮定に基づいて計算する。

【0 1 3 3】

セフトロリンフォサミルUSAN（セフトロリンフォサミル（228mg/mLの無水アセタートフリーベースの濃度、表23にしたがって定義）の単回IM注射後のセフトロリンフォサミル（INN）についての線形計算された薬物動態パラメータを表27に示す。

【表 2 7】

表27：セフトロリンフォサミル（INN）の線形計算された薬物動態パラメータ

セフトロリンフォサミル (USAN)	相当するセフトロリン フォサミル(INN) 用量	平均 C_{max} (ng/mL)	平均 $AUC_{0-\infty}$ (ng/mL*h)	平均 T_{max} (時間)
223	200	484	1162	0.3
446	400	1113	2144	0.29
557	500	1210	2905	0.5
668	600	1492	3242	0.5
891	800	1936	4648	0.5
1114	1000	2238	6229	0.5
1337	1200	2904	6972	0.5
2005	1800	4356	10458	0.5

用量はセフトロリンの量に基づき、例えば、668mgのセフトロリンフォサミル（USAN）は530mgのセフトロリンに相当する。セフトロリンフォサミル（USAN）についての値223、557、891、1337および2005mgは、直線性の仮定に基づいて計算する。

【0 1 3 4】

この研究のパートBから得られたセフトロリンの薬物動態パラメータを表28に示す。

【表 28】

表28：セフトロリン（分子式： $C_{22}H_{22}N_8O_5S_4$ ）の平均薬物動態パラメータ

PK パラメータ	処置群 E	処置群 E
セフトロリンフォサミル (INN)	600mg (INN) IM (1 日目) 228mg/mL	600mg (INN) IM (5 日目) q12h 228mg/mL
C_{max} (ng/mL)	11557±3416	12960±1361
T_{max} (時間)	2.0 (1.0~2.02)	2.0 (1.0~2.02)
AUC_{0-t} (hr. ng/mL)	55289±11076	65407±11807
$T_{1/2}$ (時間)	2.54±0.63	2.51±0.45

10

用量はセフトロリンの量に基づき、例えば、668mgのセフトロリンフォサミル (USAN) は530mgのセフトロリンに相当する。

【0135】

この研究のパート B から得られるセフトロリンフォサミルの薬物動態パラメータを表 29 に掲載する。

【表 29】

表29：セフトロリンフォサミル (INN) の平均薬物動態パラメータ

PK パラメータ	処置群 E	処置群 E
セフトロリンフォサミル (INN)	600mg (INN) IM (1 日目) 228mg/mL	600mg (INN) IM (5 日目) q12h 228mg/mL
C_{max} (ng/mL)	1575±507	2223±497
T_{max} (時間)	0.50 (0.08~1.0)	0.50 (0.08~1.0)
AUC_{0-t} (hr. ng/mL)	3096±850	4067±782
$T_{1/2}$ (時間)	1.17±0.52	1.11±0.35

20

用量は、セフトロリンの量に基づき、例えば、668mgのセフトロリンフォサミル (USAN) は530mgのセフトロリンに相当する。

30

【0136】

本発明を、本発明の典型的な実施形態を参照して示し、説明したが、このような参照は本発明に対する制限を意味するのではなく、このような制限が暗示されることはない。本発明は、本開示を手がかりにして関連分野の通常の技術者が気づくような、形態および機能における相当の修正、変更および同等物が可能である。本発明で示し、説明した実施形態は単なる例示にすぎず、本発明の範囲を網羅するものではない。したがって、本発明は、添付の請求項の趣旨および範囲によってのみ制限され、あらゆる点で同等物を完全に認めることが意図される。

【0137】

本明細書において言及される全ての特許、特許出願および刊行物の全開示は、本明細書において参考として援用される。

40

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 08/76920																		
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61K 31/546 (2008.04) USPC - 514/203 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC																				
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC(8): A61K 31/546 (2008.04) USPC: 514/203 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched IPC(8): A61K 31/545, 31/33 (2008.01) USPC: 514/203, 202, 200, 183 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PubEAST/WEST(USPT,PGPB,EPAB,JPAB); GoogleScholar Search cefaroline, cephalosporin, cephalosporin, beta lactam, antibiotics, solubilizing agents, L-arginine, citric acid, sodium citrate, acetic acid, sodium acetate, plasma concentration																				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category*</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Y</td> <td>US 2003/0039956 A1 (CHOI et al.) 27 February 2003 (27.02.2003) para[0001], para[0005], para[0027], para[0067], para[0074], para[0076], para[0083], para[0085], para[0090], para[0097], claim 27</td> <td>1-52</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>Prescott et al. 46th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy Vol. 31 No. 11 November 2006. p. 679-682. esp: page 679, col 1</td> <td>1-52</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>PubChem Substance (http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?sid=56310609&loc=ec_rcs) Created 25 October 2006 Retrieved 30 November 2008.</td> <td>4-7, 14-46, 49 and 51-52</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>US 5,246,926 A (BATESON et al.) 21 September 1993 (21.09.1993) col 15, ln 10-15, col 16, ln 15-20</td> <td>12</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>US 4,028,355 A (BLACKBURN) 7 June 1977 (07.06.1977) col 4, ln 5-15</td> <td>13</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	Y	US 2003/0039956 A1 (CHOI et al.) 27 February 2003 (27.02.2003) para[0001], para[0005], para[0027], para[0067], para[0074], para[0076], para[0083], para[0085], para[0090], para[0097], claim 27	1-52	Y	Prescott et al. 46th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy Vol. 31 No. 11 November 2006. p. 679-682. esp: page 679, col 1	1-52	Y	PubChem Substance (http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?sid=56310609&loc=ec_rcs) Created 25 October 2006 Retrieved 30 November 2008.	4-7, 14-46, 49 and 51-52	Y	US 5,246,926 A (BATESON et al.) 21 September 1993 (21.09.1993) col 15, ln 10-15, col 16, ln 15-20	12	Y	US 4,028,355 A (BLACKBURN) 7 June 1977 (07.06.1977) col 4, ln 5-15	13
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.																		
Y	US 2003/0039956 A1 (CHOI et al.) 27 February 2003 (27.02.2003) para[0001], para[0005], para[0027], para[0067], para[0074], para[0076], para[0083], para[0085], para[0090], para[0097], claim 27	1-52																		
Y	Prescott et al. 46th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy Vol. 31 No. 11 November 2006. p. 679-682. esp: page 679, col 1	1-52																		
Y	PubChem Substance (http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?sid=56310609&loc=ec_rcs) Created 25 October 2006 Retrieved 30 November 2008.	4-7, 14-46, 49 and 51-52																		
Y	US 5,246,926 A (BATESON et al.) 21 September 1993 (21.09.1993) col 15, ln 10-15, col 16, ln 15-20	12																		
Y	US 4,028,355 A (BLACKBURN) 7 June 1977 (07.06.1977) col 4, ln 5-15	13																		
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>																				
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family																				
Date of the actual completion of the international search 1 December 2008 (01.12.2008)		Date of mailing of the international search report 15 DEC 2008																		
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774																		

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 47/22	(2006.01)	A 6 1 K 47/22	
A 6 1 K 9/14	(2006.01)	A 6 1 K 9/14	
A 6 1 K 9/08	(2006.01)	A 6 1 K 9/08	
A 6 1 K 9/10	(2006.01)	A 6 1 K 9/10	
A 6 1 K 47/04	(2006.01)	A 6 1 K 47/04	
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	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 ジー , イゴング

アメリカ合衆国 , カリフォルニア州 9 4 0 0 2 , ベルモント , ロリ ドライブ 3 2 6 6

F ターム(参考) 4C076 AA11 AA22 AA29 BB13 BB15 CC31 CC42 DD21 DD22 DD41
DD42 DD43 DD51 DD60 DD67 FF12 FF15
4C086 AA01 AA02 CB26 DA36 MA17 MA23 MA43 MA55 MA66 NA02
NA15 ZB35