



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112755039 A

(43) 申请公布日 2021.05.07

(21) 申请号 202110100198.0

(51) Int.Cl.

(22) 申请日 2016.04.20

A61K 31/69 (2006.01)

(30) 优先权数据

A61K 31/407 (2006.01)

62/152,668 2015.04.24 US

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

(62) 分案原申请数据

201680023884.X 2016.04.20

(71) 申请人 莱姆派克斯制药公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 大卫·C·格里菲斯

迈克尔·N·达德利

杰弗里·S·洛蒂特

奥尔加·洛莫夫思卡亚

(74) 专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理

有限责任公司 11204

代理人 王达佐 洪欣

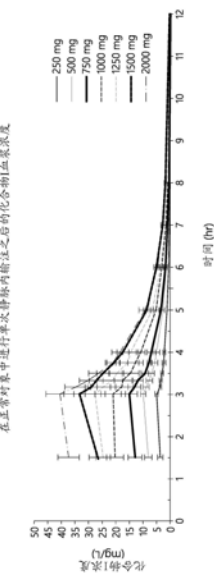
权利要求书1页 说明书36页 附图28页

(54) 发明名称

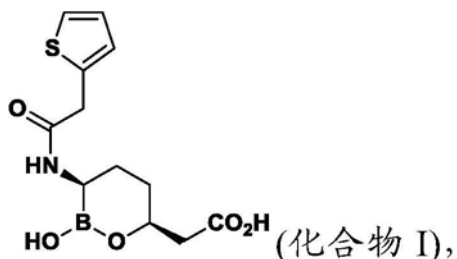
治疗细菌感染的方法

(57) 摘要

本文公开了治疗或改善细菌感染的方法,包括联合施用包含环硼酸酯化合物I的组合物与美罗培南。在一些实施方案中,所述细菌感染是下呼吸道感染。



1. 化合物I或其药物可接受的盐以及美罗培南在制备用于治疗或改善患有肾功能下降的需要治疗细菌感染的对象中的细菌感染的药物中的用途，

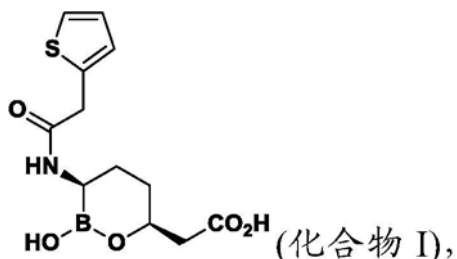


其中化合物I或其药物可接受的盐的量为约1.0g并且美罗培南的量为约1.0g，

其中实现了约3.4L/h至约6.1L/h的化合物I血浆清除率以及约4.5L/h至约7.0L/h的美罗培南血浆清除率，

其中所述对象的肌酐清除率水平为等于或大于30ml/min且小于50ml/min,并且其中化合物I或其药物可接受的盐以及美罗培南每隔8小时(q8h)施用。

2. 化合物I或其药物可接受的盐以及美罗培南在制备用于治疗或改善患有肾功能下降的需要治疗细菌感染的对象中的细菌感染的药物中的用途，



其中化合物I或其药物可接受的盐的量为约1.0g并且美罗培南的量为约1.0g，

其中实现了约2.0L/h至约3.4L/h的化合物I血浆清除率以及约3.2L/h至约4.5L/h的美罗培南血浆清除率，

其中所述对象的肌酐清除率水平为等于或大于20ml/min且小于30ml/min,并且其中化合物I或其药物可接受的盐以及美罗培南每隔12小时(q12h)施用。

3. 如权利要求1至2中任一项所述的用途,其中所述细菌感染为下呼吸道感染。

4. 如权利要求1至2中任一项所述的用途,其中通过静脉输注使用所述药物。

5. 如权利要求4所述的用途,其中所述静脉输注在约1小时至约5小时内完成。

6. 如权利要求5所述的用途,其中所述静脉输注在约3小时内完成。

7. 如权利要求1至2中任一项所述的用途,其中在美罗培南之前或之后施用化合物I或其药物可接受的盐。

8. 如权利要求1至2中任一项所述的用途,其中化合物I或其药物可接受的盐以及美罗培南为单一剂型。

9. 如权利要求8所述的用途,其中所述单一剂型还包含药物可接受的赋形剂、稀释剂或载体。

10. 如权利要求1至2中任一项所述的用途,其中所述对象患有由肠杆菌引起的感染。

治疗细菌感染的方法

[0001] 通过引用并入优先权文件

[0002] 本申请要求于2015年4月24日提交的第62/152,668号美国临时申请的优先权权益,于此以其整体通过引用并入本文。

[0003] 发明背景

发明领域

[0004] 本申请的实施方案涉及抗微生物化合物、组合物、它们作为治疗剂的用途和制备。

[0005] 在过去的半世纪中抗生素是治疗传染性疾病的有效工具。从开发抗生素治疗至十九世纪八十年代末,在发达国家中几乎完全控制了细菌感染。然而,响应于使用抗生素的压力,多种耐药性机制已变得普遍并且威胁到抗细菌治疗的临床效用。抗生素耐药菌株的增加在大医院和护理中心已尤为普遍。耐药性菌株增加的后果包括较高的发病率和死亡率、较长期的患者住院治疗和治疗费用的增加。

[0006] 多种细菌已进化出 β -内酰胺去活性酶,即对抗多种 β -内酰胺的功用的 β -内酰胺酶。基于 β -内酰胺酶的氨基酸序列可将其分成4类,即,Ambler类A、B、C和D。在A、C和D类中的酶包括活性位点丝氨酸 β -内酰胺酶,且较低频率遇到的B类酶为Zn-依赖性。这些酶催化 β -内酰胺抗生素的化学降解,使其失去活性。一些 β -内酰胺酶可在多种细菌菌株和种类之内和之间转移。细菌耐药性的快速扩散和多重耐药性菌株的进化严重限制了 β -内酰胺的可行的治疗选择。

[0007] 表达D类 β -内酰胺酶的细菌菌株例如鲍氏不动杆菌(*Acinetobacter baumannii*)的增加成为新兴的多重耐药性的威胁。鲍氏不动杆菌菌株表达A、C和D类 β -内酰胺酶。D类 β -内酰胺酶例如OXA家族对破坏碳青霉烯类型的 β -内酰胺抗生素(例如,亚胺培南,Merck's **Primaxin®** 的活性碳青霉烯组分)尤其有效(Montefour, K.;等. *Crit. Care Nurse* 2008, 28, 15; Perez, F.等. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 2008, 6, 269; Bou, G.; Martinez-Beltran, J. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2000, 40, 428. 2006, 50, 2280; Bou, G.等, *J. Antimicrob. Agents Chemother.* 2000, 44, 1556)。这对将该分类中的药物有效用于治疗 and 预防细菌感染施加了紧迫威胁。事实上,编目的基于丝氨酸的 β -内酰胺酶的数量已从十九世纪七十年代的少于10种激增到超过300种变体。这些问题促进了开发五"代"头孢菌素类。当最初投放到临床实践时,广谱头孢菌素类抵抗通过普遍的A类 β -内酰胺酶、TEM-1和SHV-1的水解。然而,由于TEM-1和SHV-1中单个氨基酸取代进化而产生的耐药性菌株的发展导致出现了广谱 β -内酰胺酶(ESBL)表型。

[0008] 近来进化出新型的 β -内酰胺酶,其使碳青霉烯类抗微生物剂(包括亚胺培南、比阿培南、多利培南、美罗培南和厄他培南以及其他 β -内酰胺抗生素)水解。这些碳青霉烯酶属于分子A、B和D类。A类KPC型碳青霉烯酶主要在肺炎克雷伯氏菌(*Klebsiella pneumoniae*)中,然而现在也在其他肠杆菌(*Enterobacteriaceae*)、绿脓假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*)和鲍氏不动杆菌中有所报道。在1996年北卡罗来纳州中第一次记载了KPC碳青霉烯酶,但从此以后在美国广泛传播。尤其是在纽约市区域已成为问题,在此已报道了若干

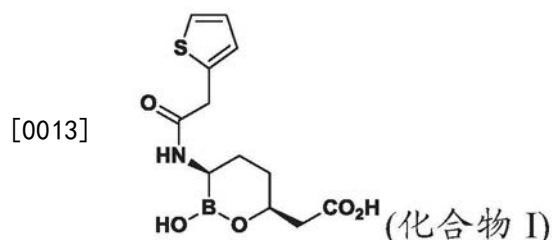
大医院内的扩散和患者发病率的报告。近来还在法国、希腊、瑞典、英国中报道了这些酶,并且近来报道了在德国突然蔓延。用碳青霉烯类治疗耐药性菌株可与不良结果相关。

[0009] β -内酰胺酶介导的对碳青霉烯类的耐药性的另一机制涉及与 β -内酰胺酶的超生产结合的渗透性或流出机制的组合。一个实例是,与ampC β -内酰胺酶的超生产结合的孔蛋白的损失导致绿脓假单胞菌中对亚胺培南的耐药性。与ampC β -内酰胺酶的超生产结合的流出泵的过表达还可导致对碳青霉烯类例如美罗培南的耐药性。

[0010] 由于基于丝氨酸的 β -内酰胺酶主要存在三种分子类别,并且每类含有大量 β -内酰胺酶变体,因此一种或少数 β -内酰胺酶的抑制不太可能具有治疗价值。遗传性 β -内酰胺酶抑制剂对于至少A类碳青霉烯酶、对于染色体和质粒介导的C类头孢菌素酶并对于许多D类苯唑西林酶几乎无效。因此,对改善的 β -内酰胺酶抑制剂组合治疗存在需求。

[0011] 发明概述

[0012] 本文描述的一些实施方案涉及治疗细菌感染的方法,其包括向有需要的对象施用有效量的化合物I或其药物可接受的盐以及美罗培南:



[0014] 其中化合物I或其药物可接受的盐的量为约1.0g至约3.0g并且美罗培南的量为约1.0g至约3.0g。

[0015] 本文描述的一些实施方案涉及治疗细菌感染的方法,其包括选择患有肾功能下降的需要治疗细菌感染的对象用于治疗;向所述对象施用有效量的化合物I或其药物可接受的盐以及美罗培南。

[0016] 本文描述的一些实施方案涉及治疗或改善下呼吸道感染的方法,其包括向有需要的对象施用有效量的化合物I或其药物可接受的盐以及美罗培南。

[0017] 在一些实施方案中,所述方法还包括施用另外的选自抗菌剂、抗真菌剂、抗病毒剂、抗炎剂或抗过敏剂的药剂。

[0018] 在一些实施方案中,被上述方法治疗的对象为哺乳动物。在另外一些实施方案中,所述对象为人类。

[0019] 附图简述

[0020] 图1是描绘在实施例1公开的研究中在健康对象中单一静脉内输注之后作为时间函数的各种剂量的化合物I的血浆浓度曲线(mg/L)的图。

[0021] 图2是描绘在实施例1公开的研究中在健康对象中单次或多次剂量之后化合物I剂量相对于AUC(hr*mg/L)的图。

[0022] 图3是描绘在实施例2公开的研究中在健康成年对象中3小时输注后单独的和与美罗培南组合的化合物I的血浆浓度曲线(mg/L)的图。

[0023] 图4是描绘在实施例2公开的研究中在健康成年对象中3小时输注后单独的和与化合物I组合的美罗培南的血浆浓度曲线(mg/L)的图。

[0024] 图5是描绘在实施例3公开的研究中在健康成年对象中通过3小时输注单次和7天TID(即每天三次)给药后单独的和与美罗培南组合的化合物I的血浆浓度曲线(mg/L)的图。

[0025] 图6是描绘在实施例3公开的研究中在健康成年对象中通过3小时输注单次和7天TID(即每天三次)给药后单独的和与化合物I组合的美罗培南的血浆浓度曲线(mg/L)的图。

[0026] 图7是描绘在实施例4公开的研究中在健康对象中通过3小时输注单次和多次剂量之后单独的和与2g美罗培南组合的2g化合物I的血浆浓度曲线(mg/L)的图。

[0027] 图8是描绘在实施例4公开的研究中在健康对象中通过1小时输注单次和多次剂量之后单独的和与2g美罗培南组合的2g化合物I的血浆浓度曲线(mg/L)的图。

[0028] 图9是描绘在实施例4公开的研究中在健康对象中1小时或3小时输注与2g美罗培南组合的2g化合物I后化合物I的平均血浆浓度曲线(mg/L)的图。

[0029] 图10是描绘在实施例4公开的研究中在健康对象中通过3小时输注单次和多次剂量之后单独的和与2g化合物I组合的2g美罗培南的血浆浓度曲线(mg/L)的图。

[0030] 图11是描绘在实施例4公开的研究中在健康对象中通过1小时输注单次和多次剂量之后单独的和与2g化合物I组合的2g美罗培南的血浆浓度曲线(mg/L)的图。

[0031] 图12是描绘在实施例4公开的研究中在健康对象中1小时或3小时输注与2g美罗培南组合的2g化合物I后美罗培南的平均血浆浓度曲线(mg/L)的图。

[0032] 图13是描绘在实施例4公开的研究中在健康对象中1小时输注单独的和与2g化合物I组合的2g美罗培南后美罗培南开环内酰胺的血浆浓度曲线(mg/L)的图。

[0033] 图14是描绘在实施例4公开的研究中在健康对象中1小时或3小时输注与2g化合物I组合的2g美罗培南后美罗培南开环内酰胺的平均血浆浓度曲线(mg/L)的图。

[0034] 图15是描绘根据实施例5公开的研究中患有不同程度的肾损伤的对象中的肌酐清除率,1g化合物I和1g美罗培南组合清除率的图。

[0035] 图16是描绘在实施例6公开的研究中在历时3小时的第三次美罗培南2g输注开始之前和之后的美罗培南的平均血浆浓度曲线($\mu\text{g/mL}$)的图。

[0036] 图17是描绘在实施例6公开的研究中在历时3小时的第三次化合物I2g输注开始之前和之后的化合物I的平均血浆浓度曲线($\mu\text{g/mL}$)的图。

[0037] 图18是描绘在实施例6公开的研究中在支气管镜检查以及支气管肺泡灌洗(BAL)(美罗培南2g剂量,输注历时3小时)时,美罗培南的平均血浆和上皮细胞衬液(ELF)浓度曲线($\mu\text{g/mL}$)的图。

[0038] 图19是描绘在实施例6公开的研究中在支气管镜检查以及支气管肺泡灌洗(BAL)(化合物I 2g剂量,输注历时3小时)时,化合物I的平均血浆和上皮细胞衬液(ELF)浓度曲线($\mu\text{g/mL}$)的图。

[0039] 图20是描绘在实施例6公开的研究中在历时3小时的第三次美罗培南2g/化合物I 2g输注开始之前和之后的化合物I和美罗培南的平均血浆浓度曲线($\mu\text{g/mL}$)的图。

[0040] 图21是描绘在实施例6公开的研究中在支气管镜检查以及支气管肺泡灌洗(BAL)(美罗培南2g剂量,输注历时3小时)时,化合物I和美罗培南的平均上皮细胞衬液(ELF)浓度曲线($\mu\text{g/mL}$)的图。

[0041] 图22是描绘在体外中空纤维模型中每隔8小时通过3小时输注施用的1g美罗培南/1g化合物I对耐碳青霉烯的肺炎克雷伯氏菌的某些菌株的活性的图。

[0042] 图23是描绘在体外中空纤维模型中每隔8小时通过3小时输注施用的1g美罗培南/1g化合物I对耐碳青霉烯的肺炎克雷伯氏菌的某些菌株的活性的图。

[0043] 图24是描绘在体外中空纤维模型中每隔8小时通过3小时输注施用的2g美罗培南/2g化合物I对耐碳青霉烯的肺炎克雷伯氏菌的某些菌株的活性的图。

[0044] 图25是描绘在体外中空纤维模型中每隔8小时通过3小时输注施用的1g美罗培南/1g化合物I对某些绿脓假单胞菌菌株的活性的图。

[0045] 图26是描绘在体外中空纤维模型中每隔8小时通过3小时输注施用的2g美罗培南和2g化合物I的代表性药代动力学曲线的图。

[0046] 图27是描绘在体外中空纤维模型中每隔8小时通过3小时输注施用的2g美罗培南对某些绿脓假单胞菌菌株的活性的图。

[0047] 图28是描绘在体外中空纤维模型中每隔8小时通过3小时输注施用的2g美罗培南/2g化合物I对某些绿脓假单胞菌菌株的活性的图。

[0048] 实施方案的详述

[0049] 定义

[0050] 术语“试剂”或“测试试剂”包括任何物质、分子、元素、化合物、实体或其组合。它包括但不限于,例如蛋白质、多肽、肽或模拟物、有机小分子、多糖、多核苷酸等。它可为天然产物、合成化合物或化学化合物或两种或更多种物质的组合。除非另外规定,否则术语“试剂”、“物质”和“化合物”在本文中可互换使用。

[0051] 术语“哺乳动物”以其通常的生物学含义使用。因此,其具体包括人、牛、马、狗、猫、大鼠和小鼠,但还包括许多其它物种。

[0052] 术语“微生物感染”是指由病原微生物侵袭宿主生物体,不论生物体是脊椎动物、无脊椎动物、鱼、植物、鸟或哺乳动物。这包括微生物(其通常在哺乳动物或其他生物体的身体内或身体上存在)的过度生长。更普遍地,微生物感染可为微生物群体的存在破坏宿主哺乳动物的任何情形。因此,当过量的微生物群体在哺乳动物的身体内或身体上存在时,或当微生物群体存在的影响是破坏哺乳动物的细胞或其他组织时,哺乳动物“患有”微生物感染。具体地,该描述适用于细菌感染。注意,优选实施方案的化合物还可用于治疗细胞培养物或其他培养基或无生命表面或物体的微生物生长或污染,并且本文任何内容都不应限制优选实施方案仅仅治疗高级生物体,除了在权利要求书中明确地这样指定之外。

[0053] 术语“药物可接受的载体”或“药物可接受的赋形剂”包括任何和所有的溶剂、分散介质、包衣、抗菌剂和抗真菌剂、等渗剂和吸收延迟剂等。用于药物活性物质的此类介质和试剂的用途是本领域熟知的。除了任何常规介质或试剂与活性成分不相容的情况,预期了其在治疗性组合物中的用途。还可以将补充活性成分掺入组合物中。此外,可包含诸如本领域常用的各种佐剂。这些或其他此类化合物在文献中有所描述,例如,在Merck Index, Merck&Company, Rahway, NJ。在药物组合物中包含各种成分的理由在例如, Gilman等人(编辑)(1990); Goodman和Gilman的: The Pharmacological Basis of Therapeutics (治疗的药理学基础), 第8版, Pergamon Press中得以描述。

[0054] 术语“药学上可接受的盐”是指保留优选实施方案的化合物的生物有效性和性质的盐,并且其不是生物学上或其它方面不期望的。在许多情况下,由于氨基和/或羧基或与其相似的基团存在,优选实施方案的化合物能够形成酸式盐和/或碱式盐。可以用无机酸和

有机酸形成药学上可接受的酸加成盐。可衍生出盐的无机酸包括,例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等。可衍生出盐的有机酸包括,例如醋酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸等。可以用无机碱和有机碱形成药学上可接受的碱加成盐。可衍生出盐的无机碱包括,例如钠、钾、锂、铵、钙、镁、铁、锌、铜、锰、铝等盐;尤其优选为铵、钾、钠、钙和镁盐。可衍生出盐的有机碱包括,例如伯胺、仲胺和叔胺、取代的胺(包括天然产生的取代的胺)、环胺、碱离子交换树脂等,具体地例如异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺和乙醇胺。许多此类盐为本领域所知,如1987年9月11日公开的Johnston等的W0 87/05297中所记载(通过引用整体并入本文中)。

[0055] “溶剂化物”是指通过溶剂与EPI、其代谢物或盐相互作用形成的化合物。合适的溶剂化物为药物可接受的包括水合物的溶剂化物。

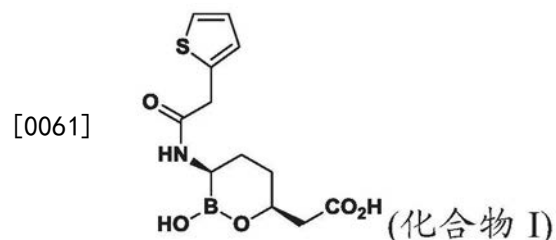
[0056] 如本文所用的”对象”,意指人或非人哺乳动物,例如,狗、猫、小鼠、大鼠、牛、羊、猪、山羊、非人灵长类或鸟类,例如,鸡以及任何其它脊椎动物或无脊椎动物。

[0057] 在某种程度上,治疗效果缓解感染的一种或多种症状,并且包括治愈感染。“治愈”意指消除活动性感染的症状,包括消除感染中涉及的那些的过多数量的成活微生物。然而,即使在获得治愈之后,仍可存在感染的某些长期或永久影响(例如大量组织损伤)。

[0058] 如本文所用的”治疗(Treat)、(treatment)或(treating)”是指出于预防和/或治疗的目的施用药物组合物。术语“预防性治疗”是指治疗其还未受到感染、但是其易患特定感染或者其它处于特定感染的风险中的患者,由此该治疗降低了患者发展所述感染的可能性。术语“治疗性治疗”是指向已经患有感染的患者施用治疗。

[0059] 治疗方法

[0060] 本文描述的一些实施方案涉及治疗细菌感染的方法,其包括向有需要的对象施用有效量的化合物I或其药物可接受的盐以及美罗培南:



[0062] 其中化合物I或其药物可接受的盐的量为约1.0g至约3.0g并且美罗培南的量为约1.0g至约3.0g。

[0063] 在一些实施方案中,化合物I或其药物可接受的盐的量为约2.0g。在一些实施方案中,美罗培南的量为约2.0g。在一些实施方案中,化合物I或其药物可接受的盐以及美罗培南的量均为约2.0g。

[0064] 在一些实施方案中,化合物I或其药物可接受的盐以及美罗培南每天施用至少一次。在一些实施方案中,化合物I或其药物可接受的盐以及美罗培南每天施用3次。在另外一些实施方案中,化合物I或其药物可接受的盐的日剂量为约6.0g并且其中美罗培南的日剂量为约6.0g。

[0065] 在一些实施方案中,所述施用是通过静脉输注。在一些实施方案中,静脉输注在约1小时至约5小时内完成。在另外一些实施方案中,静脉输注在约3小时内完成。

[0066] 在一些实施方案中,化合物I或其药物可接受的盐在美罗培南之前或之后施用。在一些其它实施方案中,化合物I或其药物可接受的盐以及美罗培南为单一剂型。在一些实施方案中,所述单一剂型还包含药物可接受的赋形剂、稀释剂或载体。

[0067] 患有肾功能下降的对象

[0068] 本文描述的一些实施方案涉及治疗细菌感染的方法,其包括选择患有肾功能下降的需要治疗细菌感染的对象用于治疗;向所述对象施用有效量的化合物I或其药物可接受的盐以及美罗培南。在一些实施方案中,所述对象的肌酐清除率为 $\geq 30\text{ml/min}$ 且 $< 50\text{ml/min}$ 。在一些实施方案中,所述对象的肌酐清除率为 $\geq 20\text{ml/min}$ 且 $< 30\text{ml/min}$ 。在一些实施方案中,所述对象的肌酐清除率为 $\geq 10\text{ml/min}$ 且 $< 20\text{ml/min}$ 。在一些实施方案中,所述对象的肌酐清除率为 $< 10\text{ml/min}$ 。在一些实施方案中,细菌感染为下呼吸道感染。

[0069] 在一些实施方案中,化合物I或其药物可接受的盐以约250mg至约2.0g的剂量进行施用。在另外一些实施方案中,化合物I或其药物可接受的盐以约500mg至约1.0g的剂量进行施用。在一些此类实施方案中,化合物I或其药物可接受的盐以约1.0g的剂量进行施用。在一些其它实施方案中,化合物I或其药物可接受的盐以约500mg的剂量进行施用。在一些实施方案中,美罗培南以约250mg至约2.0g的剂量进行施用。在另外一些实施方案中,美罗培南以约500mg至约1.0g的剂量进行施用。在一些此类实施方案中,美罗培南以约1.0g的剂量进行施用。在一些其它实施方案中,美罗培南以约500mg的剂量进行施用。在另外一些实施方案中,化合物I或其药物可接受的盐以及美罗培南均以约1.0g的剂量进行施用。在一些其它实施方案中,化合物I或其药物可接受的盐以及美罗培南均以约500mg的剂量进行施用。

[0070] 在一些实施方案中,化合物I或其药物可接受的盐以及美罗培南每天施用至少一次(每隔24小时)。在一些实施方案中,化合物I或其药物可接受的盐以及美罗培南每天施用2次(每隔12小时)。在一些实施方案中,化合物I或其药物可接受的盐以及美罗培南每天施用3次(每隔8小时)。在一些实施方案中,化合物I或其药物可接受的盐的日剂量为约3.0g并且其中美罗培南的日剂量为约3.0g。在一些实施方案中,化合物I或其药物可接受的盐的日剂量为约2.0g并且其中美罗培南的日剂量为约2.0g。在一些实施方案中,化合物I或其药物可接受的盐的日剂量为约1.0g并且其中美罗培南的日剂量为约1.0g。在另外一些实施方案中,化合物I或其药物可接受的盐的日剂量为约500mg并且其中美罗培南的日剂量为约500mg。

[0071] 在一些实施方案中,所述施用是通过静脉输注。在一些此类实施方案中,静脉输注在约1小时至约5小时内完成。在另外一些实施方案中,静脉输注在约3小时内完成。

[0072] 在一些实施方案中,化合物I或其药物可接受的盐在美罗培南之前或之后施用。在一些其它实施方案中,化合物I或其药物可接受的盐以及美罗培南为单一剂型。在一些实施方案中,所述单一剂型还包含药物可接受的赋形剂、稀释剂或载体。

[0073] 患有下呼吸道感染的对象

[0074] 本文描述的一些实施方案涉及治疗或改善下呼吸道感染的方法,包括向有需要的对象施用有效量的化合物I或其药物可接受的盐以及美罗培南。

[0075] 在一些实施方案中,化合物I或其药物可接受的盐以约250mg至约5.0g的剂量进行施用。在另外一些实施方案中,化合物I或其药物可接受的盐以约1.0g至约3.0g的剂量进行

施用。在另外一些实施方案中,化合物I的量为约2.0g。在一些实施方案中,美罗培南以约250mg至约5.0g的剂量进行施用。在另外一些实施方案中,美罗培南以约1.0g至约3.0g的剂量进行施用。在另外一些实施方案中,美罗培南的量为约2.0g。在一些实施方案中,化合物I或其药物可接受的盐以及美罗培南均以约2.0g的剂量进行施用。

[0076] 在一些实施方案中,化合物I或其药物可接受的盐以及美罗培南每天施用至少一次。在一些实施方案中,化合物I或其药物可接受的盐以及美罗培南每天施用3次。在一些实施方案中,化合物I或其药物可接受的盐的日剂量为约3.0g至约6.0g并且其中美罗培南的日剂量为约3.0g至约6.0g。在另外一些实施方案中,化合物I或其药物可接受的盐的日剂量为约6.0g并且其中美罗培南的日剂量为约6.0g。

[0077] 在一些实施方案中,所述施用是通过静脉输注。在一些此类实施方案中,静脉输注在约1小时至约5小时内完成。在另外一些实施方案中,静脉输注在约3小时内完成。

[0078] 在一些实施方案中,化合物I或其药物可接受的盐在美罗培南之前或之后施用。在一些其它实施方案中,化合物I或其药物可接受的盐以及美罗培南为单一剂型。在一些实施方案中,所述单一剂型还包含药物可接受的赋形剂、稀释剂或载体。

[0079] 在本文描述的方法的任何实施方案中,所述方法还可以包括施用另外的选自抗菌剂、抗真菌剂、抗病毒剂、抗炎剂或抗过敏剂的药剂。

[0080] 在一些实施方案中,通过上述方法治疗的对象是哺乳动物。在另外一些实施方案中,所述对象为人类。

[0081] 在本文描述的方法的任何实施方案中,所述治疗用于由耐碳青霉烯的肠杆菌引起的感染。

[0082] 适应症

[0083] 本文描述的包含化合物I和碳青霉烯化合物美罗培南的组合物可以用于治疗细菌感染。可用化合物I和美罗培南的联合治疗的细菌感染可以包括广谱的细菌。示例性生物体包括革兰氏阳性菌、革兰氏阴性菌、好氧细菌和厌氧细菌,例如葡萄球菌(*Staphylococcus*)、乳酸杆菌(*Lactobacillus*)、链球菌(*Streptococcus*)、八叠球菌(*Sarcina*)、埃希氏菌(*Escherichia*)、肠杆菌(*Enterobacter*)、克雷伯氏菌(*Klebsiella*)、假单胞菌(*Pseudomonas*)、不动杆菌(*Acinetobacter*)、分枝杆菌(*Mycobacterium*)、变形杆菌(*Proteus*)、弯曲杆菌(*Campylobacter*)、柠檬酸杆菌(*Citrobacter*)、奈瑟氏菌(*Nisseria*)、芽孢杆菌(*Baccillus*)、拟杆菌(*Bacteroides*)、消化球菌(*Peptococcus*)、梭状芽孢杆菌(*Clostridium*)、沙门菌(*Salmonella*)、志贺氏杆菌(*Shigella*)、沙雷菌(*Serratia*)、嗜血杆菌(*Haemophilus*)、布鲁氏菌(*Brucella*)和其他生物体。

[0084] 细菌感染的更多实例包括绿脓假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*)、荧光假单胞菌(*Pseudomonas fluorescens*)、食酸假单胞菌(*Pseudomonas acidovorans*)、产碱假单胞菌(*Pseudomonas alcaligenes*)、恶臭假单胞菌(*Pseudomonas putida*)、嗜麦芽窄食单胞菌(*Stenotrophomonas maltophilia*)、洋葱伯克霍尔德杆菌(*Burkholderia cepacia*)、嗜水气单胞菌(*Aeromonas hydrophilia*)、大肠杆菌(*Escherichia coli*)、弗氏柠檬酸杆菌属(*Citrobacter freundii*)、鼠伤寒沙门菌(*Salmonella typhimurium*)、伤寒沙门菌(*Salmonella typhi*)、副伤寒沙门菌(*Salmonella paratyphi*)、肠炎沙门菌(*Salmonella enteritidis*)、痢疾志贺菌(*Shigella dysenteriae*)、弗氏志贺菌(*Shigella flexneri*)、

宋氏志贺菌 (*Shigella sonnei*)、阴沟肠杆菌 (*Enterobacter cloacae*)、产气肠杆菌 (*Enterobacter aerogenes*)、肺炎克雷伯氏菌 (*Klebsiella pneumoniae*)、催产克雷白杆菌 (*Klebsiella oxytoca*)、粘质沙雷菌 (*Serratia marcescens*)、土拉热弗朗西丝菌 (*Francisella tularensis*)、摩氏摩根菌 (*Morganella morganii*)、奇异变形杆菌 (*Proteus mirabilis*)、普通变形杆菌 (*Proteus vulgaris*)、产碱普罗威登斯菌 (*Providencia alcalifaciens*)、雷氏普罗威登斯菌 (*Providencia rettgeri*)、斯氏普罗威登斯菌 (*Providencia stuartii*)、鲍氏不动杆菌 (*Acinetobacter baumannii*)、乙酸钙不动杆菌 (*Acinetobacter calcoaceticus*)、溶血不动杆菌 (*Acinetobacter haemolyticus*)、小肠结肠炎耶尔森菌 (*Yersinia enterocolitica*)、鼠疫耶尔森菌 (*Yersinia pestis*)、假结核耶尔森菌 (*Yersinia pseudotuberculosis*)、中间耶尔森氏菌 (*Yersinia intermedia*)、百日咳博德特菌 (*Bordetella pertussis*)、副百日咳博德特菌 (*Bordetella parapertussis*)、支气管炎博德特菌 (*Bordetella bronchiseptica*)、流感嗜血杆菌 (*Haemophilus influenzae*)、副流感嗜血杆菌 (*Haemophilus parainfluenzae*)、溶血性嗜血杆菌 (*Haemophilus haemolyticus*)、副溶血性嗜血杆菌 (*Haemophilus parahaemolyticus*)、杜克雷嗜血杆菌 (*Haemophilus ducreyi*)、多杀巴斯德菌 (*Pasteurella multocida*)、溶血巴斯德菌 (*Pasteurella haemolytica*)、粘膜炎布兰汉球菌 (*Branhamella catarrhalis*)、幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*)、胎儿弯曲杆菌 (*Campylobacter fetus*)、空肠弯曲杆菌 (*Campylobacter jejuni*)、结肠弯曲杆菌 (*Campylobacter coli*)、博氏疏螺旋体菌 (*Borrelia burgdorferi*)、霍乱弧菌 (*Vibrio cholerae*)、副溶血性弧菌 (*Vibrio parahaemolyticus*)、嗜肺军团病杆菌 (*Legionella pneumophila*)、单核细胞增生利斯特菌 (*Listeria monocytogenes*)、淋病奈瑟氏菌 (*Neisseria gonorrhoeae*)、脑膜炎奈瑟氏菌 (*Neisseria meningitidis*)、金氏杆菌属 (*Kingella*)、摩拉克氏菌属 (*Moraxella*)、阴道加德那菌 (*Gardnerella vaginalis*)、脆弱拟杆菌 (*Bacteroides fragilis*)、吉氏拟杆菌 (*Bacteroides distasonis*)、拟杆菌3452A同源组 (*Bacteroides 3452A* homology group)、普通拟杆菌 (*Bacteroides vulgatus*)、卵形拟杆菌 (*Bacteroides ovalus*)、多形拟杆菌 (*Bacteroides thetaiotaomicron*)、单形拟杆菌 (*Bacteroides uniformis*)、埃氏拟杆菌 (*Bacteroides eggerthii*)、内脏拟杆菌 (*Bacteroides splanchnicus*)、难辨梭状芽孢杆菌 (*Clostridium difficile*)、结核分枝杆菌 (*Mycobacterium tuberculosis*)、鸟分枝杆菌 (*Mycobacterium avium*)、细胞内分枝杆菌 (*Mycobacterium intracellulare*)、麻风分枝杆菌 (*Mycobacterium leprae*)、白喉棒状杆菌 (*Corynebacterium diphtheriae*)、溃疡棒状杆菌 (*Corynebacterium ulcerans*)、肺炎链球菌 (*Streptococcus pneumoniae*)、无乳链球菌 (*Streptococcus agalactiae*)、酿脓链球菌 (*Streptococcus pyogenes*)、粪肠球菌 (*Enterococcus faecalis*)、屎肠球菌 (*Enterococcus faecium*)、金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*)、表皮葡萄球菌 (*Staphylococcus epidermidis*)、腐生性葡萄球菌 (*Staphylococcus saprophyticus*)、中间葡萄球菌 (*Staphylococcus intermedius*)、猪葡萄球菌猪亚种 (*Staphylococcus hyicus* subsp. *hyicus*)、溶血性葡萄球菌 (*Staphylococcus haemolyticus*)、人葡萄球菌 (*Staphylococcus hominis*) 或解糖葡萄球菌 (*Staphylococcus saccharolyticus*)。

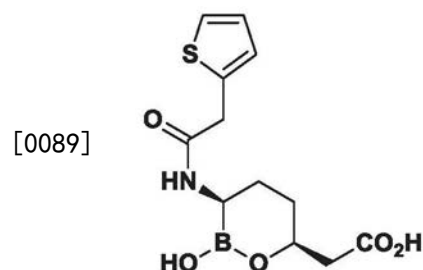
[0085] 在一些实施方案中,感染由选自以下的细菌引起:绿脓假单胞菌、荧光假单胞菌、

嗜麦芽窄食单胞菌、大肠杆菌、弗氏柠檬酸杆菌、鼠伤寒沙门菌、伤寒沙门菌、副伤寒沙门菌、肠炎沙门菌、痢疾志贺菌、弗氏志贺菌、宋氏志贺菌、阴沟肠杆菌、产气肠杆菌、肺炎克雷伯氏菌、催产克雷白杆菌、粘质沙雷菌、乙酸钙不动杆菌、溶血不动杆菌、小肠结肠炎耶尔森菌、鼠疫耶尔森菌、假结核耶尔森菌、中间耶尔森氏菌、流感嗜血杆菌、副流感嗜血杆菌、溶血性嗜血杆菌、副溶血性嗜血杆菌、幽门螺杆菌、胎儿弯曲杆菌、空肠弯曲杆菌、结肠弯曲杆菌、霍乱弧菌、副溶血性弧菌、嗜肺军团病杆菌、单核细胞增生利斯特菌、淋病奈瑟氏菌、脑膜炎奈瑟氏菌、摩拉克氏菌属、脆弱拟杆菌、普通拟杆菌、卵形拟杆菌、多形拟杆菌、单形拟杆菌、埃氏拟杆菌或内脏拟杆菌。

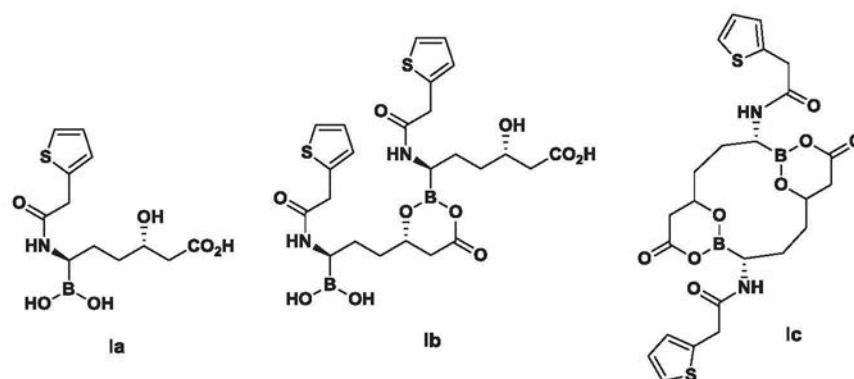
[0086] 在一些实施方案中,细菌感染为革兰氏阴性感染。在一些实施方案中,细菌感染为下呼吸道感染。在一些实施方案中,细菌感染由绿脓假单胞菌引起。在一些实施方案中,细菌感染由肺炎克雷伯氏菌引起。

[0087] 抗细菌剂化合物

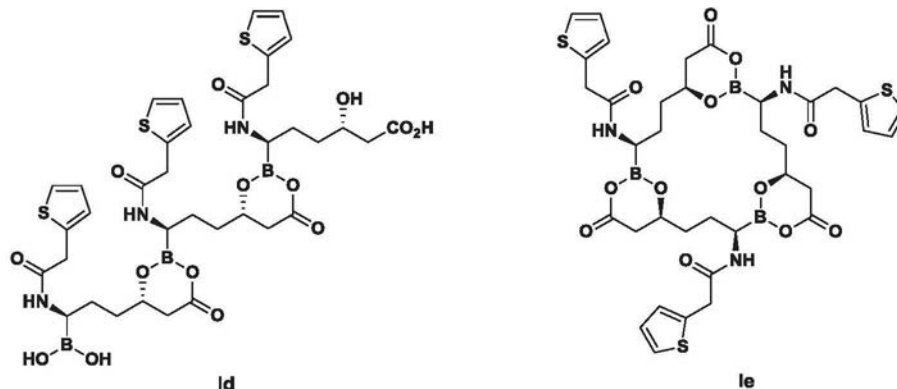
[0088] 化合物I具有以下所示的结构:



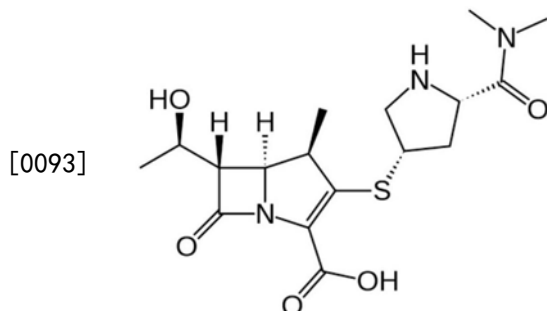
[0090] 在一些实施方案中,由于硼酯易于交换,化合物I可以转变成替代形式或以与替代形式平衡的方式存在。因此,在一些实施方案中,化合物I可以与这些形式中的一种或多种组合存在。例如,化合物I可以与一种或多种开链形式(式Ia)、二聚体形式(式Ib)、环状二聚体形式(式Ic)、三聚体形式(式Id)、环状三聚体形式(式Ie)等组合存在。化合物I及其对映异构体、非对映异构体或互变异构体、或药物可接受的盐在第8,680,136号美国专利中进行了描述,以其整体通过引用并入。



[0091]



[0092] 美罗培南是用于治疗多种感染的超广谱的可注射抗生素。其是 β -内酰胺并属于碳青霉烯的亚类。其具有如下所示的结构：



[0094] 一些实施方案包括治疗或预防细菌感染的方法，其包括向有需要的对象施用有效量的化合物I以及美罗培南，其中化合物I可以是以上述任一种形式或其组合。

[0095] 一些实施方案还包括施用另外的药物，其或者为单独的组合物或在一组合物中。在一些实施方案中，所述另外的药物包括抗菌剂、抗真菌剂、抗病毒剂、抗炎剂或抗过敏剂。在一些实施方案中，所述另外的药剂包括抗菌剂，例如另外的 β -内酰胺。

[0096] 在一些实施方案中，所述另外的 β -内酰胺包括阿莫西林、氨苄西林（匹氨西林、海他西林、巴氨西林、美坦西林、酞氨西林）、依匹西林、羧苄西林（卡茆西林）、替卡西林、替莫西林、阿洛西林、哌拉西林、美洛西林、美西林（匹美西林）、磺苄西林、苄青霉素（G）、氯甲西林、苄星苄青霉素、普鲁卡因苄青霉素、阿度西林、培那西林、苯氧甲基青霉素（V）、丙匹西林、苄星苯氧甲基青霉素、菲奈西林、氯唑西林（双氯西林、氟氯西林）、苯唑西林、甲氧西林、萘夫西林、法罗培南、比阿培南、多利培南、厄他培南、亚胺培南、帕尼培南、头茂培南、阿祖培南、泰比培南、硫培南、头孢唑林、头孢乙腈、头孢羟氨苄、头孢氨苄、头孢来星、头孢洛宁、头孢噻啶、头孢噻吩、头孢匹林、头孢曲秦、头孢西酮、头孢氮氟、头孢拉定、头孢沙定、头孢

替唑、头孢克洛、头孢孟多、头孢米诺、头孢尼西、头孢雷特、头孢替安、头孢丙烯、头孢拉宗、头孢呋辛、头孢唑南、头孢西丁、头孢替坦、头孢美唑、氯碳头孢、头孢克肟、头孢他啶、头孢曲松、头孢卡品、头孢达肟、头孢地尼、头孢托仑、头孢他美、头孢甲肟、头孢地嗪、头孢哌酮、头孢噻肟、头孢咪唑、头孢匹胺、头孢泊肟、头孢磺啶、头孢特仑、头孢布烯、头孢噻林、头孢唑肟、氟氧头孢、拉氧头孢、头孢吡肟、头孢唑兰、头孢匹罗、头孢喹肟、头孢吡普、头孢洛林、头孢特咯瓚、CXA-101、RWJ-54428、MC-04,546、ME1036、BAL30072、SYN2416、头孢噻呋、头孢喹肟、头孢维星、氨曲南、替吉莫南、卡芦莫南、RWJ-442831、RWJ-333441、RWJ-333442、S649266、GSK3342830和AIC499。

[0097] 在一些实施方案中,所述另外的 β -内酰胺包括头孢他啶、多利培南、厄他培南、亚胺培南或帕尼培南。

[0098] 一些实施方案包括药物组合物,其包含治疗有效量的任一种前述化合物和药物可接受的赋形剂。

[0099] 施用以及药物组合物

[0100] 一些实施方案包括药物组合物,其包含:(a) 安全和治疗有效量的化合物I,或者其相应的对映异构体、非对映异构体或互变异构体、或者药物可接受的盐;(b) 美罗培南,以及(c) 药物可接受的载体。

[0101] 化合物I以及美罗培南以治疗有效剂量(例如,足以提供对之前描述的疾病状态的治疗的剂量)进行施用。在一些实施方案中,化合物I和美罗培南的单次剂量可以为约250mg至约5000mg或为约1000mg至约3000mg。在一些实施方案中,化合物I和美罗培南可以一天施用至少一次,例如一天1次至5次。

[0102] 可以通过用于类似用途的试剂的任何所接受的施用模式施用包含化合物I或其相应的对映异构体、非对映异构体、互变异构体或其药物可接受的盐以及美罗培南的组合,所述施用模式包括但不限于,口服、皮下、静脉内、鼻内、局部、经皮、腹膜内、肌内、肺内、阴道、直肠或眼内。在治疗适应症(其为优选实施方案的对象)中静脉内、口服和肠胃外施用是常用的。

[0103] 可以将化合物I和美罗培南配制成用于治疗这些病况的药物组合物。使用了标准药制剂技术,例如Remington的The Science and Practice of Pharmacy,第21版,Lippincott Williams和Wilkins(2005)中所公开的那些,以其整体通过引用并入本文。

[0104] 除了化合物I和美罗培南,一些实施方案还包括含有药物可接受的载体的组合物。本文中所使用的术语“药物可接受的载体”意指一种或多种相容的固体或液体填充剂稀释剂或封装物质,其适用于向哺乳动物施用。本文中所使用的术语“相容的”意指组合物的组分能够以不存在会显著降低组合物在通常使用情况下的药效的相互作用的方式与主题化合物混合以及彼此混合。当然,药物可接受的载体必须具有足够高的纯度和足够低的毒性,以使得它们适合优选向被治疗的动物(优选哺乳动物)的施用。

[0105] 可以用作药物可接受的载体或其组分的物质的一些实例为:糖类,例如乳糖、葡萄糖和蔗糖;淀粉,例如玉米淀粉和马铃薯淀粉;纤维素及其衍生物,例如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和甲基纤维素;黄耆胶粉;麦芽;明胶;滑石;固体润滑剂,例如硬脂酸和硬脂酸镁;硫酸钙;植物油,例如花生油、棉籽油、芝麻油、橄榄油、玉米油和可可油;多元醇,例如丙二醇、甘油、山梨糖醇、甘露醇和聚乙二醇;海藻酸;乳化剂,例如TWEENS;润湿剂,例如月桂硫

酸钠;着色剂;调味剂;制片试剂、稳定剂;抗氧化剂;防腐剂;无热原水;等渗盐水;以及磷酸盐缓冲溶液。

[0106] 与所述组合结合使用的药物可接受的载体的选择基本上由该组合待施用的方式确定。

[0107] 优选以单位剂型提供本文所述的组合物。如本文所用,“单位剂型”是根据良好的医疗实践以单次剂量的组合物,其含有适用于向动物、优选哺乳动物对象施用的化合物的量。然而,单次或单位剂型的制剂,并不意味着以每天一次或每疗程一次施用该剂型。预期此类剂型以每天一次、两次、三次或更多次施用,以及可以输注一段时间施用(例如,约30分钟至约2-6小时),或以连续输注施用,以及在疗程期间可以给予一次以上,然而并没有特别排除单次施用。技术人员应认识到,制剂并没有特别考虑整个疗程并且将此类决定留给治疗领域而不是制剂领域的技术人员。

[0108] 上述可用的组合物可以为用于多种施用途经的多种合适形式中的任何一种,例如,用于口服、鼻、直肠、局部(包括经皮)、眼、脑内、颅内、鞘内、动脉内、静脉内、肌内或其他亲代(parental)施用途经。技术人员应理解,口服和经鼻组合物包括通过吸入施用并利用可用方法学获得的组合物。根据期望的具体施用途经,可以使用多种本领域所熟知的药物可接受的载体。药物可接受的载体包括例如,固体或液体填充剂、稀释剂、助溶物、表面活性剂和封装物质。可以包括任选的药学上的活性物料,其基本上不干扰化合物的抑制活性。与化合物结合使用的载体的量足以提供实际用量的物料用于施用每单位剂量的化合物。在以下参考文献中描述了获得用于本文所述方法的剂型的技术和组合物,所有通过引用并入本文:Modern Pharmaceutics,第4版,第9和第10章(Banker和Rhodes编著,2002);Lieberman等,Pharmaceutical Dosage Forms:Tablets(1989);以及Ansel,Introduction to Pharmaceutica Dosage Forms第8版(2004)。在一些实施方案中,静脉内施用所述药物组合物。在一些实施方案中,口服施用所述药物组合物。在一些其它实施方案中,腹膜内施用所述药物组合物。

[0109] 可以使用多种口服剂型,其包括例如片剂、胶囊、颗粒剂和散装粉剂的此类固体形式。这些口服形式包含安全且有效量的通常至少约5%、最高为约90%的化合物。片剂可为压制片、模印片、肠溶包衣片、糖包衣片、薄膜包衣片或多重压缩片,其含有合适的粘合剂、润滑剂、稀释剂、崩解剂、着色剂、调味剂、流动诱导剂和融化剂。液体口服剂型包括水溶液、乳液、悬浮液、由非泡腾颗粒复溶的溶液和/或悬浮液、以及由泡腾颗粒复溶的泡腾制剂,其包含适合的溶剂、防腐剂、乳化剂、助悬剂、稀释剂、甜味剂、融化剂、着色剂和调味剂。

[0110] 适用于制备经口施用的单位剂型的药物可接受的载体是本领域所熟知的。片剂通常包含常规的药学上相容的佐剂如:惰性稀释剂,例如碳酸钙、碳酸钠、甘露醇、乳糖和纤维素;粘合剂,例如淀粉、明胶和蔗糖;崩解剂,例如淀粉、海藻酸和交联羧甲基纤维素;润滑剂,例如硬脂酸镁、硬脂酸和滑石。诸如二氧化硅的助流剂可以用于改善粉末混合物的流动特性。为了外观可以添加着色剂,例如FD&C染料。甜味剂和调味剂,例如阿司帕坦、糖精、薄荷醇、薄荷和果味调料,其对咀嚼片而言是有用的佐剂。胶囊通常包含一种或多种上文公开的固体稀释剂。载体组分的选择取决于次要考虑如味道、费用和储存稳定性,其不是关键的,并且本领域技术人员能够很容易获得。

[0111] 经口组合物还包含液体溶液、乳液、悬浮液等。适用于制备此类组合物的药物可接

受的载体是本领域所熟知的。用于糖浆剂、酏剂、乳液和悬浮液的典型载体组分包括乙醇、甘油、丙二醇、聚乙二醇、液体蔗糖、山梨糖醇和水。对于悬浮液，典型的助悬剂包括甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、AVICEL RC-591、黄蓍胶和海藻酸钠；典型的润湿剂包括卵磷脂和聚山梨醇酯80；以及典型的防腐剂包括对羟基苯甲酸甲酯和苯甲酸钠。经口液体组合物还可以包含例如上文公开的甜味剂、调味剂和色素中的一种或多种组分。

[0112] 还可以通过常规方法，典型地用pH依赖性 or 时间依赖性包衣包被此类组合物，使得主题化合物释放在胃肠道中所期望的局部应用附近，或在不同时间释放以扩大期望的作用。此类剂型通常包括但不限于，邻苯二甲酸乙酸纤维素、邻苯二甲酸聚乙烯乙酸酯、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、乙基纤维素、丙烯酸树脂包衣、蜡和虫胶中的一种或多种。

[0113] 本文描述的组合物可以任选地包含其它药物活性物。

[0114] 用于获得主题化合物的全身递送的其他组合物包括舌下、颊部和鼻剂型。此类组合物通常包含：一种或多种可溶的填充剂物质，例如蔗糖、山梨糖醇和甘露醇；以及粘合剂，例如阿拉伯树胶、微晶纤维素、羧甲基纤维素和羟丙基甲基纤维素。还可以包含上文公开的助流剂、润滑剂、甜味剂、色素、抗氧化剂和调味剂。

[0115] 配制液体组合物(将其配制成用于局部眼科应用)使得其可以向眼睛局部施用。虽然有时出于配制考虑(例如药物稳定性)可能无法达到最佳舒适感，但应当尽可能使舒适感最大化。在不能使舒适感最大化的情况下，应将液体配制成使得液体对局部眼科应用的患者而言是可容忍的。另外，眼科可接受的液体应被包装成单次使用，或含有防腐剂以预防经多次使用的污染。

[0116] 对于眼科应用，通常用生理盐水溶液作为主要介质来制备溶液或药物。应优选适当的缓冲系统使眼科溶液保持舒适的pH。制剂还可以含有常规的药物可接受的防腐剂、稳定剂和表面活性剂。

[0117] 可用于本文所公开的药物组合物的防腐剂包括但不限于，苯扎氯铵、PHMB、氯丁醇、硫柳汞、乙酸苯汞和硝酸苯汞。有用的表面活性剂为，例如Tween 80。同样地，多种可用的介质可用于本文所公开的眼科制剂中。这些介质包括但不限于，聚乙烯醇、聚维酮、羟丙基甲基纤维素、泊洛沙姆、羧甲基纤维素、羟乙基纤维素和纯水。

[0118] 根据需要或便利可添加张力调节剂。它们包括但不限于，盐(具体地氯化钠，氯化钾)、甘露醇和甘油，或任何其他适合的眼科可接受的张力调节剂。

[0119] 可以使用多种用于调节pH的缓冲液和方法，只要所得的制剂是眼科可接受的。对于许多组合物，pH为4至9。因此，缓冲液包括醋酸盐缓冲液、柠檬酸盐缓冲液、磷酸盐缓冲液和硼酸盐缓冲液。根据需要，可用酸或碱调节这些制剂的pH。

[0120] 同样地，眼科可接受的抗氧化剂包括但不限于，焦亚硫酸钠、硫代硫酸钠、乙酰半胱氨酸、丁基羟基茴香醚和丁羟甲苯。

[0121] 可包含在眼科制剂中的其他赋形剂组分为螯合剂。有用的螯合剂为依地酸二钠，但是还可用其他螯合试剂代替它或与其结合。

[0122] 对于局部应用，使用含有本文所公开的化合物的乳膏剂、软膏剂、凝胶类、溶液或悬浮液等。通常局部制剂可包含药物载体、共溶剂、乳化剂、渗透促进剂、防腐剂系统和软化剂。

[0123] 对于静脉内施用，可将本文所述的化合物和组合物溶解或分散在药物可接受的的

稀释剂(例如盐水或右旋糖溶液)中。可包含适合的赋形剂以达到期望的pH,其包括但不限于NaOH、碳酸钠、乙酸钠、HCl和柠檬酸。在多种实施方案中,最终组合物的pH为2至8,或优选为4至7。抗氧化剂赋形剂可以包括亚硫酸氢钠、丙酮合亚硫酸氢钠、甲醛次硫酸氢钠、硫脲和EDTA。存在于最终静脉内组合物中的适合的赋形剂的其他非限制性实例可以包括磷酸钠或磷酸钾、柠檬酸、酒石酸、明胶以及例如右旋糖、甘露醇和葡聚糖的碳水化合物。其他可接受的赋形剂在以下中有所描述:Powell等,Compendium of Excipients for Parenteral Formulations,PDA J Pharm Sci and Tech1998,52238-311和Nema等,Excipients and Their Role in Approved Injectable Products:Current Usage and Future Directions,PDA J Pharm Sci and Tech 2011,65 287-332,两者通过引用整体并入本文中。还可以包含抗微生物试剂以实现抑制细菌或抑制真菌的溶液,包括但不限于硝酸苯汞、硫柳汞、苄索氯铵、苯扎氯铵、苯酚、甲酚和氯丁醇。

[0124] 可以在一段时间内将所得的组合物输注入患者中。在多种实施方案中,输注时间为5分钟至持续输注,为10分钟至8小时,为30分钟至4小时,以及为1小时至3小时。在一个实施方案中,在3小时时段内输注药物。可以以期望的给药间隔重复输注,所述给药间隔可以包括,例如6小时、8小时、12小时或24小时。

[0125] 可以以一种或多种固体形式向护理人员提供用于静脉内施用的组合物,所述固体形式在施用前不久用合适的稀释剂例如无菌水、盐水或右旋糖水溶液进行复溶。经复溶的浓溶液可以进一步稀释成注射液,其体积为约25ml至约1000ml,为约30ml至约500ml,或为约50ml至约250ml。在其它实施方案中,以准备好的溶液形式提供组合物以进行胃肠外施用。在另外的其它实施方案中,以在施用之前进行进一步稀释的溶液形式提供组合物。在包括施用本文所述的化合物与其他试剂的组合物实施方案中,可以作为混合物向护理人员提供该组合,或者护理人员可以在施用之前混合两种试剂,或者可单独施用两种试剂。

[0126] 本文所述的活性化合物的实际剂量取决于具体化合物和待治疗的病况;适当的剂量的选择是技术人员所熟知的。

[0127] 用于静脉内施用的试剂盒

[0128] 一些实施方案包括试剂盒,其包含化合物I和碳青霉烯抗菌剂美罗培南。在一些实施方案中,试剂盒用于静脉内施用。

[0129] 在一个实施方案中,两种组分均提供于单一无菌容器中。在用于复溶的固体的情况中,可将试剂进行预掺混并同时加入容器中,或者可以为以两个单独的步骤填充至容器的干粉。在一些实施方案中,固体为无菌结晶产品。在其它实施方案中,固体为冻干物。在一个实施方案中,两种组分一起冻干。有助于冻干的试剂的非限制性实例包括磷酸钠或磷酸钾、柠檬酸、酒石酸、明胶和诸如右旋糖、甘露醇和葡聚糖的碳水化合物。一个实施方案包括未灭菌固体,其在引入容器之前或之后进行辐射。

[0130] 在液体的情况下,可以将试剂溶解或分散于准备施用的稀释剂中。在另外的实施方案中,溶液或分散液可以在施用之前进一步稀释。一些实施方案包括将所述液体提供于静脉注射袋(IV bag)中。可以冰冻液体以改善稳定性。

[0131] 在一个实施方案中,容器包括其它成分,例如pH调节物、增溶剂或分散剂。pH调节物的非限制性实例包括NaOH、碳酸钠、乙酸钠、HCl和柠檬酸。

[0132] 在替代的实施方案中,所述两种组分可以提供于单独的容器中。每个容器可以包

括固体、溶液或分散液。在此类实施方案中,这两个容器可以提供于单个包装中,或者可以分开提供。在一个实施方案中,将本文所述的化合物作为溶液提供,同时将另外的试剂(例如,抗细菌剂)作为准备复溶的固体提供。在一个此类实施方案中,将本文所述的化合物的溶液用作稀释剂以复溶其它试剂。

[0133] 在一些实施方案中,试剂盒可以包含一种或多种选自抗细菌剂、抗真菌剂、抗病毒剂、抗炎剂或抗过敏剂的另外的药物。所述另外的药物可以以与上述相同的方式进行制备。

实施例

[0134] 提供包括实验及获得的结果的以下实施例,仅仅是为了例示的目的,而不应解释为限制本申请。

[0135] 实施例1

[0136] 实施例1提供了 β -内酰胺酶抑制剂化合物I在健康成年对象中的安全性、耐受性和药代动力学的临床研究概述。

[0137] 方法:在单次递增剂量(single ascending dose)阶段(250mg、500mg、750mg、1000mg、1250mg、1500mg和2000mg),将56名健康对象登记成7个群组,每个群组8名对象。然后在多次剂量阶段(250mg、1000mg、1500mg和2000mg,每8小时给予一次,持续7天),将三十二名另外的对象登记成4个群组。在每个群组中,将对象随机分配给化合物I($n=6$)或生理盐水安慰剂($n=2$)。所有输注施用历时3小时。在单次或多次剂量之后获得血浆和尿样品并使用校验的HPLC/MS方法测定化合物I含量。

[0138] 结果:表1总结了不同剂量的化合物I的药代动力学平均值。图1和图2中分别例示了在单一静脉输注(single IV fusion)之后作为时间的函数的化合物I浓度曲线和作为剂量的函数的化合物I AUC曲线。

[0139] 表1.

[0140] 化合物I剂量,mg

[0141]

参数 (平均值 \pm SD)	250	250	500	750	1000	1000	1250	1500	1500	2000	2000
	SD	MD	SD	SD	SD	MD	SD	SD	MD	SD	MD
C_{max} , $\mu\text{g/mL}$	5.03 ± 0.86	4.81 ± 1.04	9.97 ± 0.95	15.30 ± 2.76	21.80 ± 3.83	21.30 ± 6.63	27.80 ± 3.67	32.90 ± 5.77	33.40 ± 4.48	41.60 ± 4.75	40.90 ± 4.68
T_{max} , h	3.02	2.25	3	3	3.01	3	3	3.01	3	3.02	2.25
$T_{1/2}$, h	1.17 ± 0.15	1.17 ± 0.13	1.35 ± 0.22	1.24 ± 0.33	1.41 ± 0.28	1.43 ± 0.36	1.32 ± 0.47	1.40 ± 0.31	1.65 ± 0.26	1.51 ± 0.08	1.66 ± 0.10
$AUC_{(0-t)}$, $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$	16.2 ± 3.17	16.30 ± 3.56	34.50 ± 4.87	50.60 ± 7.51	76.70 ± 13.20	74.60 ± 17.90	97.20 ± 14.80	110.00 ± 18.90	118.00 ± 15.30	140.00 ± 13.50	145.00 ± 15.80
$AUC_{(0-\infty)}$, $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$	16.6 ± 3.24		35.60 ± 5.21	51.80 ± 8.03	79.30 ± 14.20		100.00 ± 17.40	114.00 ± 20.00		144.00 ± 13.90	
CL, L/h	15.6 ± 2.63	15.20 ± 2.56	14.30 ± 2.28	14.80 ± 2.24	13.10 ± 2.59	14.10 ± 3.42	12.80 ± 2.36	13.50 ± 2.17	12.90 ± 1.71	14.00 ± 1.40	14.00 ± 1.78
V_{ss} , L	24.5 ± 5.81		25.40 ± 2.96	23.20 ± 3.97	21.00 ± 3.03		20.20 ± 2.43	23.00 \pm 4.76		21.80 ± 2.26	
V_d , L	26.2 ± 5.30	25.70 ± 5.57	27.70 ± 4.64	23.20 ± 3.97	25.90 ± 3.80	28.00 ± 5.66	20.20 ± 2.43	26.90 ± 5.39	30.30 ± 3.48	30.60 ± 4.45	33.40 ± 4.52
CL, L/h/kg	0.20 ± 0.03	0.20 ± 0.02	0.19 ± 0.02	0.19 ± 0.04	0.17 ± 0.02	0.18 ± 0.02	0.18 ± 0.04	0.16 ± 0.02	0.15 ± 0.01	0.17 ± 0.03	0.17 ± 0.02
V_{ss} , L/kg	0.31 ± 0.06		0.33 ± 0.04	0.30 ± 0.09	0.28 ± 0.02		0.29 \pm 0.05	0.28 ± 0.05		0.27 ± 0.04	
V_d , L/kg	0.33 ± 0.06	0.34 ± 0.06	0.37 ± 0.07	0.34 ± 0.10	0.33 ± 0.06	0.36 ± 0.05	0.33 ± 0.10	0.33 ± 0.07	0.37 ± 0.07	0.38 ± 0.07	0.41 ± 0.05
CL_R , L/h	12.70 ± 2.71	12.70 ± 3.68	11.80 ± 1.63	13.00 ± 2.08	12.10 \pm 2.43	11.70 ± 3.75	11.50 ± 2.58	11.80 ± 1.88	11.20 ± 1.72	15.10 ± 2.55	12.80 ± 2.05
尿药回收率%	81.30 ± 16.60	79.90 ± 16.30	80.30 ± 9.94	86.40 ± 5.05	89.90 ± 6.97	82.80 ± 10.30	86.90 ± 9.71	86.60 ± 7.22	86.80 ± 2.48	105.00 ± 15.10	91.60 ± 5.36
CL_{Non-R} , L/h	2.85 ± 3.11	2.49 ± 3.27	2.55 ± 1.92	1.72 ± 0.80	0.97 ± 0.92	2.31 ± 1.21	1.33 ± 1.31	1.42 ± 1.17	1.68 ± 0.13	-1.07 ± 2.13	1.15 ± 0.68

[0142] 在3小时输注结束时达到化合物I的最大浓度。单次和多次剂量之后,化合物I暴露(C_{max} 和AUC)以与剂量成比例的方式增加(参见图1和图2)。没有证据表明多次剂量出现累积,与所观察到的终末半衰期(<2小时)一致。分布容积和血浆清除率不依赖于剂量。在尿中测量图1和图2的高浓度。所有剂量组历时48小时的尿药回收率为80%或更高。

[0143] 没有对象因不良事件(AE)而中断研究并且未观察到严重不良事件(SAE)。在化合物I处理和安慰剂处理的对象之间AE相似,没有证据表明随着剂量增加,AE的发生率或严重性增加,并且所有AE均为轻度或中度。

[0144] 结论:在所有测试剂量中化合物I是安全的且耐受性良好。AUC和 C_{max} 不依赖于剂量而成比例增加。

[0145] 实施例2

[0146] 实施例2提供了 β -内酰胺酶抑制剂(单独的化合物I、单独的美罗培南以及两者组合)在健康成年对象中的安全性、耐受性以及药代动力学的临床研究的总结。

[0147] 方法:在单次递增剂量阶段(与1g或2g美罗培南组合的250mg、1000mg、1500mg和2000mg的化合物I),将八十名健康对象登记成5个群组中的一员。在每个群组中,在第1天向对象施用单次剂量的化合物I或美罗培南,并在第3天施用化合物I或美罗培南。在第7天施用两种药物的组合。所有药物输注历时3小时。获得血浆和尿样品并用校验HPLC/MS方法测定。图3和图4分别例示了单独的以及美罗培南组合的化合物I在健康成年对象中输注3小时后的药代动力学和单独的以及美罗培南组合的化合物I在健康成年对象中输注3小时后的药代动力学。

[0148] 结果:下表2和表3中示出了使用非房室模型方法得出的对于单独的每种药物以及以化合物I和美罗培南的组合的药代动力学参数。表2总结了在作为向健康志愿者的3小时输注的单独或与美罗培南联合施用的单次剂量的化合物I之后的化合物I药代动力学参数(数据为平均值 \pm 标准偏差)。表3总结了在作为向健康志愿者的3小时输注的单独或与化合物I联合施用的单次剂量的美罗培南之后的美罗培南药代动力学参数(数据为平均值 \pm 标准偏差)。

[0149] 表2.

参数	化合物 I 250mg		化合物 I 1000mg		化合物 I 1500mg		化合物 I 2000mg		化合物 I 2000mg	
	单独	美罗培南 1g	单独	美罗培南 1g	单独	美罗培南 1g	单独	美罗培南 1g	单独	美罗培南 2g
	(N=24)	(N=8)	(N=5)	(N=5)	(N=8)	(N=7)	(N=8)	(N=8)	(N=8)	(N=8)
$C_{max}(mg/L)$	5.20 ± 0.92	5.34 ± 0.78	21.98 ± 3.54	23.68 ± 4.38	37.23 ± 5.33	37.14 ± 4.70	39.20 ± 4.29	41.44 ± 4.38	51.44 ± 16.16	51.66 ± 7.26
AUC _(0-∞) (mg·h/L)	17.48 ± 3.02	17.40 ± 2.22	77.56 ± 15.87	81.18 ± 15.38	123.66 ± 18.03	127.07 ± 20.99	133.26 ± 20.89	141.02 ± 21.35	159.21 ± 44.58	170.44 ± 31.99
半衰期(h)	1.18 ± 0.35	1.08 ± 0.21	1.56 ± 0.67	1.53 ± 0.32	1.21 ± 0.24	1.35 ± 0.22	1.31 ± 0.32	1.43 ± 0.22	1.39 ± 0.20	1.98 ± 0.81
V _{ss} (L)	23.15 ± 6.00	22.25 ± 3.02	21.44 ± 5.22	20.25 ± 3.20	19.37 ± 5.14	19.83 ± 2.84	22.02 ± 2.24	22.43 ± 2.00	21.37 ± 3.33	21.84 ± 3.50
血浆清除率(L/h)	14.69 ± 2.38	14.56 ± 1.76	13.35 ± 2.83	12.70 ± 2.50	12.35 ± 1.75	12.04 ± 1.70	15.32 ± 2.33	14.44 ± 1.97	13.43 ± 3.23	12.08 ± 2.09

[0151] C_{max} = 观察到的最大药物浓度;AUC (0-T最终) = 药物浓度-时间曲线从时间零点至最终时间下的面积;V_{ss} = 稳态表观分布容积

[0152] 表3.

参数	美罗培南 1g						美罗培南 2g			
	单独	化合物 I	单独	化合物 I	单独	化合物 I	单独	化合物 I	单独	化合物 I
	(N=24)	250mg (N=8)	(N=9)	1000mg (N=5)	(N=13)	1500mg (N=7)	(N=14)	2000mg (N=7)	(N=14)	2000mg (N=8)
C _{max} (mg/L)	16.35 ±3.04	17.17 ±4.81	18.93 ±3.65	20.16 ±3.97	20.75 ±2.23	20.76 ±4.53	17.31 ±2.45	18.21 ±2.06	42.54 ±15.24	48.83 ±5.88
AUC _(0-∞) (mg·h/L)	51.32 ±8.88	52.31 ±12.88	59.77 ±12.09	65.88 ±15.33	64.97 ±8.86	65.94 ±15.55	53.78 ±8.81	58.69 ±9.91	130.34 ±34.95	142.55 ±28.72
半衰期 (h)	0.98 ±0.18	0.91 ±0.14	0.96 ±0.11	1.15 ±0.21	0.89 ±0.08	1.03 ±0.19	0.96 ±0.09	1.01 ±0.31	1.14 ±0.36	1.51 ±0.98
V _{ss} (L)	25.86 ±6.55	22.18 ±2.63	21.59 ±3.21	21.06 ±4.50	18.89 ±2.62	21.4 ±4.28	23.46 ±2.53	22.36 ±1.89	22.59 ±5.24	21.74 ±3.05
血浆 清除率 (L/h)	20.04 ±3.40	16.94 ±2.47	17.39 ±3.71	15.84 ±3.57	15.64 ±1.98	15.75 ±2.90	19.11 ±3.44	17.39 ±2.41	16.13 ±3.33	14.49 ±2.67

[0154] C_{max} = 观察到的最大药物浓度; AUC (0-T_{last}) = 药物浓度-时间曲线从时间零点至最终时间下的面积; V_{ss} = 稳态表观分布容积

[0155] 在3小时输注结束时达到化合物I和美罗培南的最大浓度。化合物I和美罗培南暴露 (C_{max}和AUC) 随剂量成比例增加。在单独的或以组合形式的单一剂量之后, 化合物I和美罗培南的PK参数显示出两种药物的PK性质没有显著变化 (表2和表3)。在该研究中观察到的单独的以及和化合物I组合的美罗培南PK与公开文献中一致。例如, 参见, Lodise T.P. 等人, “Penetration of meropenem into epithelial lining fluid of patients with ventilator-associated pneumonia,” Antimicrob Agents Chemother. 2011; 55 (4): 1606-10 和 Kuti J.L. 等人, “Use of Monte Carlo simulation to design an optimized pharmacodynamics dosing strategy for meropenem,” J Clin Pharmacol. 2003; 43 (10): 1116-23。

[0156] 表4总结了在接受化合物I和美罗培南的组合的≥3名对象中观察到的治疗期间出现的不良事件 (AE)。没有对象因AE中断并且未观察到SAE。没有证据表明随着单独或以组合形式的药物的剂量增加, AE的数量或严重性增加, 并且所有AE在严重性上均为轻度或中度。

[0157] 表4。

[0158] 在接受化合物I/美罗培南的≥3名对象中观察到的治疗期间出现的不良事件

N (%)	汇集的 安慰剂 (N=16)	汇集的美 罗培南 单独 (N=19)	化合物 I 250mg/美 罗培南 1g (N=8)	化合物 I 1000mg/ 美罗培南 1g (N=5)	化合物 I 1500mg/美 罗培南 1g (N=8)	化合物 I 2000mg/ 美罗培南 1g (N=8)	化合物 I 2000mg/美 罗培南 2g (N=8)	汇集的化合 物 I/美罗培 南 (N=37)
患有 TEAE 的对象	12(75%)	18(95%)	6(75%)	5(100%)	5(63%)	4(50%)	5(63%)	25(67%)
头痛	2(12%)	7(37%)	3(37%)	1(20%)	0	1(12%)	0	5(13%)
PK 导管位点血肿	2(12%)	4(21%)	0	1(20%)	3(37%)	0	1(12%)	5(13%)
输注位点疼痛	2(12%)	2(10%)	2(25%)	0	0	2(25%)	0	4(11%)
PK 导管位点疼痛	3(19%)	2(10%)	0	0	1(12%)	1(12%)	2(25%)	4(11%)

[0160] 结论: 在所有测试剂量中, 单独的和与1g或2g美罗培南组合的化合物I是安全的并且耐受性良好。AUC和C_{max}随剂量成比例地增加, 并且化合物I和美罗培南的药代动力学参数相似。美罗培南或化合物I对其它试剂的PK没有影响。

[0161] 实施例3

[0162] 实施例3提供了β-内酰胺酶抑制剂 (单独的化合物I、单独的美罗培南和两者组合) 在健康成年对象中7天TID (一天三次) 之后的安全性、耐受性和药代动力学的临床研究总结。

[0163] 方法: 在单次递增剂量阶段 (250mg、1000mg、1500mg和2000mg化合物I与1g或2g美罗培南组合), 将八十名健康对象登记成5个群组。在每个群组中, 在第1天向对象施用化合

物I或美罗培南,然后在第3天交叉施用化合物I或美罗培南,然后在第7天联合施用化合物I和美罗培南,接着是7天的TID给药。所有输注施用历时3小时。在给药之后获得强化的血浆和尿PK取样并使用校验的HPLC/MS方法测定。图5和6分别例示了在健康对象中通过3小时输注进行单次和7天的TID给药之后的单独的和与美罗培南组合的化合物I的血浆药代动力学,以及在健康对象中通过3小时输注进行单次和7天的TID给药之后的单独的和与化合物I组合的美罗培南的血浆药代动力学。

[0164] 结果:在下表5和6中示出了使用非房室模型方法得出的单独的每种药物以及以在1g/1g和2g/2g的化合物I/美罗培南群组中的组合的药代动力学参数。表5总结了在作为向健康志愿者的3小时输注的单独的剂量(单次)之后、以及与美罗培南联合施用的化合物I的剂量(最初)、接着7天的TID给药(最终)之后的化合物I药代动力学参数(平均值±标准偏差)。表6总结了在作为向健康志愿者的3小时输注的单独的剂量(单次)之后、以及以及化合物I联合施用的美罗培南的剂量(最初)、接着7天的TID给药(最终)之后的美罗培南药代动力学参数(平均值±标准偏差)。

[0165] 表5.

参数	化合物 I 250 mg			化合物 I 1000 mg			化合物 I 1500 mg			化合物 I 2000 mg			化合物 I 2000 mg		
	单独			单独			单独			单独			单独		
	1 g			1 g			1 g			1 g			2 g		
	单次 (N=16)	最初 (N=8)	最终 (N=8)	单次 (N=5)	最初 (N=5)	最终 (N=5)	单次 (N=8)	最初 (N=7)	最终 (N=7)	单次 (N=8)	最初 (N=8)	最终 (N=7)	单次 (N=8)	最初 (N=8)	最终 (N=8)
C _{max} (mg/L)	5.20 ±0.92	5.34 ±0.78	4.61 ±0.70	21.98 ±3.54	23.68 ±4.38	19.96 ±1.67	37.23 ±5.33	37.14 ±4.70	32.74 ±3.28	39.20 ±4.29	41.44 ±4.38	34.93 ±3.96	51.44 ±16.16	51.66 ±7.26	55.61 ±10.96
AUC _(0-∞) (mg·h/L)	17.48 ±3.02	17.40 ±2.22	14.73 ±2.19	77.56 ±15.87	81.18 ±15.38	68.57 ±8.53	123.66 ±18.03	127.07 ±20.99	114.32 ±15.39	133.26 ±20.89	141.02 ±21.35	112.31 ±8.56	159.21 ±44.58	170.44 ±31.99	190.43 ±32.90
半衰期 (h)	1.18 ±0.35	1.08 ±0.21	1.17 ±0.17	1.56 ±0.67	1.53 ±0.32	1.09 ±0.16	1.21 ±0.24	1.35 ±0.22	1.08 ±0.09	1.31 ±0.32	1.43 ±0.22	1.19 ±0.21	1.39 ±0.20	1.98 ±0.81	1.37 ±0.24
V _{ss} (L)	23.15 ±6.00	22.25 ±3.02	24.92 ±5.10	21.44 ±5.22	20.25 ±3.20	19.93 ±1.61	19.37 ±5.14	19.83 ±2.84	18.05 ±2.22	22.02 ±2.24	22.43 ±2.00	24.95 ±2.63	21.37 ±3.33	21.84 ±3.50	17.50 ±1.99
血浆清除率 (L/h)	14.69 ±2.38	14.56 ±1.76	16.71 ±2.52	13.35 ±2.83	12.70 ±2.50	14.55 ±2.05	12.35 ±1.75	12.04 ±1.70	13.12 ±1.69	15.32 ±2.33	14.44 ±1.97	17.61 ±1.44	13.43 ±3.23	12.08 ±2.09	10.42 ±1.85

C_{max}=观察到的最大药物浓度; AUC(0-Tlast)= 药物浓度-时间曲线从时间零点至最终时间下的面积; V_{ss}=稳态表观分布容积; 最初-7天 TID 给药的最初剂量; 最终-7天 TID 给药之后的最终剂量

[0167] 表6.

参数	美罗培南 1g									美罗培南 2g								
	单独			单独			单独			单独			单独			单独		
	化合物 I 250mg			化合物 I 1000mg			化合物 I 1500mg			化合物 I 2000mg			化合物 I 2000mg			化合物 I 2000mg		
	单次 (N=16)	最初 (N=8)	最终 (N=8)	单次 (N=9)	最初 (N=5)	最终 (N=5)	单次 (N=13)	最初 (N=7)	最终 (N=7)	单次 (N=14)	最初 (N=7)	最终 (N=7)	单次 (N=14)	最初 (N=8)	最终 (N=8)	单次 (N=14)	最初 (N=8)	最终 (N=8)
C _{max} (mg/L)	16.35 ±3.04	17.17 ±4.81	15.83 ±1.96	18.93 ±3.65	20.16 ±3.97	17.04 ±1.65	20.75 ±2.23	20.76 ±4.53	20.36 ±4.70	17.31 ±2.45	18.21 ±2.06	15.81 ±1.29	42.54 ±15.24	48.83 ±5.88	43.35 ±8.82	42.54 ±15.24	48.83 ±5.88	43.35 ±8.82
AUC _(0-∞) (mg·h/L)	51.32 ±8.88	52.31 ±12.88	47.64 ±4.91	59.77 ±12.09	65.88 ±15.33	54.52 ±6.96	64.97 ±8.86	65.94 ±15.55	66.09 ±14.41	53.78 ±8.81	58.69 ±9.91	48.06 ±2.01	130.34 ±34.95	142.55 ±28.72	137.71 ±26.37	130.34 ±34.95	142.55 ±28.72	137.71 ±26.37
半衰期(h)	0.98 ±0.18	0.91 ±0.14	0.98 ±0.11	0.96 ±0.11	1.15 ±0.21	0.94 ±0.03	0.89 ±0.08	1.03 ±0.19	0.88 ±0.09	0.96 ±0.09	1.01 ±0.31	1.08± 0.15	1.14 ±0.36	1.51 ±0.98	1.07 ±0.16	1.14 ±0.36	1.51 ±0.98	1.07 ±0.16
V _{ss} (L)	25.86 ±6.55	22.18 ±2.63	26.44 ±4.74	21.59 ±3.21	21.06 ±4.50	21.19 ±2.43	18.89 ±2.62	21.4 ±4.28	18.53 ±4.31	23.46 ±2.53	22.36 ±1.89	24.97 ±2.41	22.59 ±5.24	21.74 ±3.05	20.08 ±3.20	22.59 ±5.24	21.74 ±3.05	20.08 ±3.20
血浆清除率(L/h)	20.04 ±3.40	16.94 ±2.47	20.96±2.04	17.39 ±3.71	15.84 ±3.57	18.4 ±2.24	15.64 ±1.98	15.75 ±2.90	15.59 ±3.18	19.11 ±3.44	17.39 ±2.41	20.65 ±0.84	16.13 ±3.33	14.49 ±2.67	14.77 ±2.84	17.39 ±2.41	20.65 ±0.84	14.77 ±2.84

[0169] C_{max}=观察到的最大药物浓度; AUC (0-Tlast) = 药物浓度-时间曲线从时间零点至最终时间下的面积; V_{ss}=稳态表观分布容积;最初-7天TID给药的最初剂量;最终-7天TID给药之后的最终剂量

[0170] 在3小时输注结束时达到化合物I和美罗培南的最大浓度。化合物I和美罗培南暴露(C_{max}和AUC)随剂量成比例增加。单独的或以组合形式的化合物I和美罗培南的PK参数显示出两种药物的PK性质没有显著变化(参见表5和表6)。7天的TID给药之后没有观察到化合物I或美罗培南的累积。在该研究中观察到的单独的以及以及化合物I组合的美罗培南PK与公开文献中一致。

[0171] 表7总结了在多次剂量阶段中患有至少一种治疗期间出现的AE的对象数量(%)和

不良事件的数量。接受美罗培南1g/化合物I 2g的一名对象因血栓性静脉炎的AE而早期中断。除了2种之外，所有AE在严重性上均是轻度或中度的。在接受单独的或以组合形式的2g美罗培南的对象中仅观察到轻度恶心。没有证据表明化合物I的添加改变了美罗培南的AE分布。

[0172] 表7.

[0173] 在多次剂量阶段中患有至少一种治疗期间出现的AE的对象的数量(%)以及不良事件的数量

N(%) [AE的数量]	汇集的 安慰剂 (N=18)	群组 1 250mg 化合 物 I 和 1g 美 罗培南 (N=8)	群组 2 1g 化合物 I 和 1g 美罗培 南 (N=5)	群组 3 1.5g 化合物 I 和 1g 美罗培 南 (N=8)	群组 4 2g 化合物 I 和 1g 美罗培 南 (N=8)	群组 5 2g 化合物 I 和 2g 美罗培 南 (N=8)	汇集的 2g 美罗培南 (N=5)	汇集的 美罗培南 (1g 和 2g) (N=21)	所有的 化合物 I/美罗 培南组合 (N=45)
AE	15(83%) [34]	7(88%) [17]	5(100%) [20]	7(88%) [16]	7(88%) [20]	8(100%) [34]	4(80%) [24]	20(95%) [67]	41(91%) [155]
中度或严重 AE	2(11%) [2]	2(25%) [2]	0	1(13%) [1]	4(50%) [5]	3(38%) [3]	0	5(24%) [5]	13(29%) [14]
SAE	0	0	0	0	0	0	0	0	0

[0174] 结论:单独的和与1g或2g美罗培南组合的化合物I在所有测试剂量下是安全的并且耐受性良好,没有证据表明通过添加化合物I改变了美罗培南的安全性。7天的TID给药之后没有观察到化合物I或美罗培南的累积。美罗培南对化合物I的药代动力学没有影响,反之亦然。

[0176] 实施例4

[0177] 实施例4提供了在健康成年对象中通过1小时或3小时输注,化合物I (2g) 和美罗培南 (2g) 的组合的药代动力学的初步研究总结。

[0178] 结果:图7和图8分别例示了在健康对象中3小时或1小时输注 (2g单独的化合物I和其与2g美罗培南的组合) 之后的化合物I的药代动力学。图9总结了在健康对象中1小时或3小时输注与2g美罗培南组合的2g化合物I之后的化合物I的平均药代动力学。对于化合物I,在两种输注速率下没有观察到美罗培南对化合物I的药代动力学的影响。此外,输注速率对化合物I暴露没有明显的影响 (p=0.18)。

[0179] 图10和图11分别例示了在健康对象中3小时或1小时输注 (2g单独的美罗培南和其与2g化合物I的组合) 之后的美罗培南的药代动力学。图12总结了在健康对象中1小时或3小时输注与2g化合物I组合的2g美罗培南之后的美罗培南的平均药代动力学。图13和图14例示了在1小时输注2g单独的和与2g化合物I的组合之后的美罗培南开环内酰胺的药代动力学以及在1小时或3小时输注与2g化合物I组合的2g美罗培南之后的美罗培南开环内酰胺的平均药代动力学。

[0180] 对于美罗培南,在两种输注速率下没有观察到化合物I对美罗培南的药代动力学的影响。在3小时输注2g美罗培南之后的美罗培南暴露 (AUC) 与公开文献中一致。与3小时输注相比,1小时输注情况下美罗培南暴露 (AUC) 有所增加。在1小时输注2g美罗培南之后的美罗培南暴露 (AUC) 比在3小时输注2g美罗培南之后所观察到的美罗培南暴露高约48% (211mg*h/L对比于142mg*h/L)。在1小时输注2g美罗培南之后的美罗培南重量调整清除率 (C1) 比在3小时输注之后观察到的清除率慢约25% (0.141/h/kg对比于0.191/h/kg;p=0.015)。对于在美罗培南重量调整清除率中观察到的差异,可能的原因是由于因高C_{max}而导致的在2g剂量时的饱和肾清除率,或者较长时间的输注因降解 (β-内酰胺的开环导致形成美罗培南开环-内酰胺) 而降低了“剂量”。

[0181] 实施例5

[0182] 实施例5提供了化合物I和美罗培南的组合在患有肾功能下降的对象(包括使用标准血液透析的患者)中的安全性和药代动力学的开放式标签研究总结。

[0183] 评价输注历时3小时的1g美罗培南加1g化合物I的单一静脉内给药的安全性和药代动力学。将四十一名对象基于其肾不足的程度登记成5组。该五个群组包括:具有正常肾功能的患者($\text{CrCl} \geq 90 \text{ ml/min}$),轻度肾损伤($\text{CrCl} \ 60 \text{ ml/min}-89 \text{ ml/min}$),中度肾损伤($\text{CrCl} \ 30 \text{ ml/min}-<60 \text{ ml/min}$),严重肾损伤($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$),以及患有末期肾病需要血液透析的患者。未研究依赖肾脏替代疗法而不是标准血液透析(包括持续静脉-静脉血液滤过、持续静脉-静脉血液透析和持续肾替代疗法)的患者。

[0184] 图15示出了估测的GFR与美罗培南或化合物I血浆清除率之间的关系。如由值的群集和随着肾功能降低清除率的直线下降所证明,两种药物的血浆清除率在肾功能的范围中保持相似。

[0185] 在患有严重肾不足的依赖长期血液透析的9名患者中研究美罗培南和化合物I在血液透析期间的去除。患者接受单次的美罗培南1g/化合物I1g剂量,接着进行血液透析过程。美罗培南和化合物I均通过血液透析从血浆中去除。这些表明应当在透析过程之后施用各种药物的维持剂量(对于潜在的内源性肾功能的程度进行调整)。

[0186] 测定在患有肾损伤的患者中化合物I/美罗培南剂量的组合

[0187] 通过分析各名对象的药代动力学的估测以及根据美罗培南或化合物I的可能的剂量方案确定暴露,从而根据肾损伤程度确定剂量调整。目的是维持在整个肾功能范围的暴露(如AUC),以在整个肾功能范围中尽可能一致。鉴于非临床模型中的PK-PD分析(其示出AUC与化合物I的功效有关),AUC是该试剂的功效的合适控制者。由于 $T > \text{MIC}$ 是美罗培南重要的PK-PD指数,为了功效,评价不同的给药间隔以确保 $T > \text{MIC}_{\text{折点}}$ 高于阈值($T > \text{MIC} > 40\%$)。出于这种分析目的,基于2克剂量和3小时输注,美罗培南的预测敏感性折点为 $8 \mu\text{g/ml}$ 。对于美罗培南和化合物I两者,均考虑游离型药物(血浆蛋白质结合率分别为6%和33%)。

[0188] 美罗培南

[0189] 表A示出了根据每名对象中测量的美罗培南PK,在每名患者中测量的美罗培南AUC和每名患者中的三种潜在剂量方案的PK-PD指数。在所有对象(参见阴影单元格)中,对符合或达到目标暴露($T > \text{MIC}$ 为至少40%)的肾功能层的每一个都鉴定了美罗培南剂量方案。

[0190] 表A总结了个别对象的不同美罗培南给药方案的分析。美罗培南的PK-PD目标为至少40%的给药间隔的 $T > \text{MIC}$,其中MIC为 $8 \mu\text{g/mL}$ 。在不同的肌酐清除率组中阴影表示推荐的美罗培南给药方案。

[0191] 表A.

[0192]

超过 8 μ g/ml 的 MIC 的预期的美罗培南时间(给药间隔的%), 以小时/天计。 根据给药方案						
对象	估测的肌酐清除率 (ml/min)	2g q8h	1g q8h	1g q24h	500mg q12h	500mg q24h
	正常	平均值 13.8(58) 范围 10.5-16.5 (44-69)				
>50ml/min 组						
4602	83	16.5(69)	13.5(56)	4.5(19)	7(29)	3.5(15)
5609	79	15.0(63)	12(50)	4(17)	6(25)	3(13)
5607	77	16.5(69)	13.5(56)	4.5(19)	7(29)	3.5(15)
5618	77	16.5(69)	13.5(56)	4.5(19)	7.6(32)	3.8(16)
4601	71	20(83)	16.5(69)	5.5(23)	8(33)	4(17)
5605	67	16.5(69)	13.5(56)	4.5(19)	7(29)	3.5(15)
5606	56	20(83)	16.5(69)	5.5(23)	9(38)	4.5(19)
4613	55	20(83)	16.5(69)	5.5(23)	7.6(32)	3.8(16)
30-49ml/min 组						
5603	46	24(100)	18(75)	6(25)	10(42)	5(21)
5608	44	24(100)	18(75)	6(25)	9(38)	4.5(19)
5620	42	24(100)	16.5(69)	5.5(23)	8(33)	4(17)
5611	40	24(100)	24(100)	8(33)	12(50)	6(25)
5610	38	24(100)	24(100)	10(42)	12(50)	6(25)
5614	32	24(100)	24(100)	10(42)	14(58)	7(29)
10-19ml/min 组						
5616	15	24(100)	24(100)	12(50)	20(83)	10(42)
5617	14	24(100)	24(100)	12(50)	16(67)	8(33)
4636	14	24(100)	24(100)	10(42)	16(67)	8(33)
5621	12	24(100)	24(100)	12(50)	20(83)	10(42)
5615	11	24(100)	24(100)	12(50)	16(67)	8(33)
5612	10	24(100)	24(100)	14(58)	24(100)	12(50)
5-9ml/min 组						
4640	8	24(100)	24(100)	24(100)	24(100)	12(50)
5633	7	24(100)	24(100)	24(100)	24(100)	12(50)
5637	7	24(100)	24(100)	14(58)	20(83)	10(42)
5642	6	24(100)	24(100)	24(100)	24(100)	12(50)
5634	6	24(100)	24(100)	24(100)	24(100)	12(50)
5641	5	24(100)	24(100)	24(100)	24(100)	24(100)
5638	5	24(100)	24(100)	24(100)	24(100)	12(50)

[0193] 化合物I

[0194] 表B示出了根据在每名对象中测量的化合物I清除率,在每名患者中测量的化合物I AUC和三种潜在给药方案的24h AUC。由于AUC是目标PK度量并且化合物I清除率保持与美罗培南清除率接近,在整个肾功能范围内单位剂量和24小时剂量保持1:1比例。

[0195] 对于肌酐清除率<10ml/min的对象的考虑

[0196] 如图15所示,当肌酐清除率低于10ml/min时,美罗培南非肾清除率占有总清除率的较大比例。相比之下,化合物I不具有可测量的非肾清除率。因此,为了维持1:1剂量比例以提供每种组分的治疗暴露并避免化合物I的累积,肌酐清除率<10ml/min的患者应每隔3

天(即每周两次)接受血液透析。

[0197] 表B提供了由该研究登记的个别对象对不同化合物I给药方案的分析的总结。不同肌酐清除率组中的阴影表示推荐的美罗培南给药方案。

[0198] 表B. 预期的化合物I游离型药物24h AUC (MG * HR/L)

[0199]

超过 8µg/ml 的 MIC 的预期的美罗培南时间(给药间隔的%), 以小时/天计。 根据给药方案							
对象	估测的肌酐清除率 (ml/min)	在 1g 剂量之后观察到的 AUC _{0-inf}	2g q8h	1g q8h	1g q24h	500mg q12h	500mg q24h
	正常		平均值 358 范围 284-470				
>50mL/min 组							
4602	83	70.0	420.0	210.0	70.0	70.0	35.0
5609	79	62.7	376.3	188.2	62.7	62.7	31.4
5607	77	69.2	415.0	207.5	69.2	69.2	34.6
5618	77	88.4	530.5	265.2	88.4	88.4	44.2
4601	71	70.7	424.2	212.1	70.7	70.7	35.4
5605	67	68.1	408.7	204.3	68.1	68.1	34.1
5606	56	108.4	650.6	325.3	108.4	108.4	54.2
4613	55	108.0	648.1	324.0	108.0	108.0	54.0
30-49ml/min 组							
5603	46	119.3	715.7	357.8	119.3	119.3	59.6
5608	44	129.1	774.5	387.2	129.1	129.1	64.5
5620	42	115.2	690.9	345.5	115.2	115.2	57.6
5611	40	228.1	1368.4	684.2	228.1	228.1	114.0
5610	38	251.1	1506.5	753.3	251.1	251.1	125.5
5614	32	310.6	1863.5	931.8	310.6	310.6	155.3
10-19ml/min 组							
5616	15	505.1	3030.3	1515.2	505.1	505.1	252.5
5617	14	427.3	2563.8	1281.9	427.3	427.3	213.7
4636	14	493.6	2961.8	1480.9	493.6	493.6	246.8
5621	12	790.7	4744.3	2372.2	790.7	790.7	395.4
5615	11	830.3	4981.6	2490.8	830.3	830.3	415.1
5612	10	719.6	4317.6	2158.8	719.6	719.6	359.8
5-9ml/min 组							
4640	8	8617.7	51706.2	25853.1	8617.7	8617.7	4308.9
5633	7	4189.5	25137.0	12568.5	4189.5	4189.5	2094.8
5637	7	794.5	4767.0	2383.5	794.5	794.5	397.3
5642	6	923.2	5539.8	2769.9	923.2	923.2	461.7
5634	6	840.0	5040.0	2520.0	840.0	840.0	420.0
5641	5	7581.7	45490.2	22745.1	7581.7	7581.7	3790.0
5638	5	2289.0	13734.0	3270.0	2289.0	2289.0	1144.5

[0200] 基于以上分析,表C中的化合物I/美罗培南组合给药方案可以用于患有受损肾功能的对象。

[0201] 表C:根据肾功能的化合物I/美罗培南组合剂量

[0202]	估测的肌酐清除率 (ml/min)	组合给药方案 (所有剂量输注历时 3 小时)
	≥50	美罗培南 2g/化合物 I 2g, q8h
	≥30-49	美罗培南 1g/化合物 I 1g, q8h
	≥20-29	美罗培南 1g/化合物 I 1g, q12h
	≥10-19	美罗培南 500mg/化合物 I 500mg, q12h
	<10	美罗培南 500mg/化合物 I 500mg, 每隔 q24h ¹

[0203] ¹给药方案假定患者每周接受至少两次血液透析。这些患者中,组合的维持剂量应在透析过程后尽快施用。例如,如果对象安排在18:00接受该组合,但在13:00接受血液透析,则计划的18:00组合剂量应在完成透析过程后给予(而不是等到18:00)。

[0204] 结论是,肾功能的剂量调整可以基于美罗培南或化合物I,因为随着肾功能衰退两种药物受到的影响相似。对于肌酐清除率等于或大于50ml/min的对象,无需进行剂量调整。可以使用2g化合物I/2g美罗培南TID(每隔8小时)的标准剂量。对于肌酐清除率等于或大于30ml/min且小于50ml/min的对象,可以使用1g化合物I/1g美罗培南TID(每隔8小时)的减少剂量,并仍然达到期望的效果。对于肌酐清除率等于或大于20ml/min且小于30ml/min的对象,可以使用每隔12小时施用的1g化合物I/1g美罗培南的减少剂量。对于肌酐清除率等于或大于10ml/min且小于20ml/min的对象,可以使用每隔12小时施用的500mg化合物I/500mg美罗培南的减少剂量。对于肌酐清除率小于10ml/min的对象,可以使用每隔24小时施用的500mg化合物I/500mg美罗培南的减少剂量。

[0205] 实施例6

[0206] 实施例6提供了评价在健康成年对象中2g化合物I/2g美罗培南的组合(“该组合”)的血浆、上皮细胞衬液(ELF)和肺泡巨噬细胞(AM)浓度的随机、开放式标签临床研究的总结。

[0207] 对于下呼吸道感染,已经主张将上皮细胞衬液(ELF)和肺泡巨噬细胞(AM)分别作为常见细胞外和细胞内病原体的重要感染部位。需要使用支气管镜检查 and 支气管肺泡灌洗(BAL)进行研究,其可以可靠地评估抗生素进入ELF和AM的肺内渗透。该药代动力学研究的主要目标为确定和比较健康男性和女性成年对象中多次静脉内给药(施用2g美罗培南/2g化合物I, q8h, 3次给药)后施用的化合物I和美罗培南的血浆、ELF和AM浓度。该研究的次要目标是评估在健康成年对象中静脉内施用组合的安全性和耐受性。

[0208] 药代动力学分析方法

[0209] 研究设计和对象。该药代动力学分析中包括总计二十五名(n=25)男性和女性对象,其符合研究入选标准并完成药代动力学研究的所有阶段。在研究地点在直接观察下,每名对象每隔8小时接受施用的组合(2g的美罗培南/2g的化合物I),共计三次给药。收集血液样品以在(时间0)之前和在第三次组合剂量的3小时静脉内输注开始之后的1.5、2.95、3.083、3.25、3.5、4、6和8小时测量血浆中的药物浓度。每名对象具有单一标准化支气管镜检查,在该组合的最终剂量之后以时间间隔安排BAL,如下表所示:

[0210]		组合的第三次输注开始之后的 BAL 取样时间				
	取样时间	1.5 h	3.25 h	4 h	6 h	8 h
	对象(n)	5	5	5	5	5

[0211] 尿素通常用作内源性标记物来估测ELF的表观容积。在即将安排的支气管镜检查之前获得血液样品以确定血浆尿素浓度。获得等份BAL以确定BAL中的尿素浓度和具有差异的细胞计数。用于收集肺内样品的具有BAL程序的标准化支气管镜检查先前已在下列参考文献中有所描述。

[0212] 药物和尿素测定. 在Micro Constants, Inc., 圣地亚哥, 加拿大 (MC 14B-0013、MC 14B-0015、MC 14I-011和MC 14I-0012报告), 利用具有质谱检测的高效液相色谱法进行在血浆、ELF和AM中的美罗培南、化合物I和美罗培南开环内酰胺浓度的样品制备程序和测定。在Micro Constants, Inc., 圣地亚哥, 加拿大, 用使用邻苯二甲醛显色溶液的基于微孔板的方法进行血浆和BAL中的尿素浓度。

[0213] 血浆浓度的药代动力学计算. 使用非房室模型方法以生成美罗培南、化合物I和美罗培南开环内酰胺在血浆中的药代动力学参数。在开始静脉内输注第三次组合剂量之后, 从观察到的血浆浓度-时间曲线读取峰值血浆浓度 (C_{\max}) 和达到 C_{\max} (T_{\max}) 的时间。利用线性对数梯形规则 (WinNonlin[®], 6.3版, Pharsight Corporation, Cary, North Carolina), 计算在第三次剂量之后历经8小时的血浆浓度-时间曲线下的面积 (AUC_{0-8})。通过非线性最小二乘回归确定消除速率常数 (β)。通过将 β 除2的自然对数计算消除半衰期 ($t_{1/2}$)。对于美罗培南和化合物I, 用嵌入 WinNonlin[®] 程序的标准非房室模型方程计算表观清除率 (CL) 和分布容积项 (V_{ss})。

[0214] ELF和AM中ELF体积和抗生素浓度的计算. 用来自从第2次、第3次和第4次滴注 (BAL2) 回收的吸出物的BAL上清液和肺 (肺泡) 细胞 (“细胞沉淀”) 进行ELF和AM中的ELF体积和药物浓度的计算。如下确定上皮细胞衬液 (ELF) 中的药物浓度 (ABX_{ELF}) :

[0215] $ABX_{ELF} = ABX_{BAL} \times (V_{BAL} / V_{ELF})$

[0216] 其中 ABX_{BAL} 是BAL液中美罗培南、化合物I或美罗培南开环内酰胺的测量浓度, V_{BAL} 是吸出的BAL液的体积, 并且 V_{ELF} 是由BAL取样的ELF体积。 V_{ELF} 由以下得出:

[0217] $V_{ELF} = V_{BAL} \times Urea_{BAL} / Urea_P$

[0218] 其中 $Urea_{BAL}$ 是BAL液中尿素的浓度并且 $Urea_P$ 是血浆中尿素的浓度。

[0219] 如下确定在肺泡细胞 (AC) 中的药物浓度 (ABX_{AM}) :

[0220] $ABX_{AM} = ABX_M / V_{AC}$

[0221] 其中 ABX_M 是1ml细胞悬浮液中美罗培南、化合物I或美罗培南开环内酰胺的测量浓度, 并且 V_{AC} 是1ml细胞悬浮液中肺泡细胞的体积。进行差异细胞计数以确定存在的巨噬细胞数量。平均巨噬细胞细胞体积 $2.42 \mu\text{l} / 106$ 个细胞用于计算在沉淀悬浮液中肺泡细胞的体积。

[0222] 对每名对象计算ELF和AM与同时的血浆浓度的浓度比并在每个取样时间对每个组进行总结。从支气管肺取样时间 (例如, 1.5、3.25、4、6和8小时) 的美罗培南和化合物I的平均浓度和中值浓度用于估测血浆、ELF和AM的 AUC_{0-8} 。还将8小时取样时间用作时间零点的值, 用于确定血浆、ELF和AM的面积项。用线性梯形法确定每个矩阵的 AUC_{0-8} 。计算ELF与血浆以及AM与血浆的 AUC_{0-8} 比例。

[0223] 结果

[0224] 二十六名 (26) 健康成年对象参加了该研究。一个对象因不良事件中断了研究, 并

且未进行药代动力学阶段(例如,血液样品收集以测量血浆中的药物浓度以及在安排的取样时间[4小时]的BAL和支气管镜检查)。将接受三次剂量组合和完成药代动力学研究的所有阶段的25名研究对象的特性记录在表8中。

[0225] 图16显示出在第三次组合剂量的静脉内输注开始之前或之后的美罗培南的平均(\pm SD)血浆浓度。血浆美罗培南浓度的平均(\pm SD) C_{\max} 和 AUC_{0-8} 分别是 $58.2 \pm 10.8 \mu\text{g/mL}$ 和 $185.5 \pm 33.6 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 。表9总结了美罗培南在血浆中的平均(\pm SD)药代动力学参数。图17显示出在第三次组合剂量的静脉内输注开始之前和之后的化合物I的平均(\pm SD)血浆浓度。血浆化合物I浓度的平均(\pm SD) C_{\max} 和 AUC_{0-8} 分别为 $59.0 \pm 8.4 \mu\text{g/mL}$ 和 $204.2 \pm 34.6 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 。表10总结了血浆中化合物I的平均(\pm SD)药代动力学参数。

[0226] 图18例示了在支气管肺取样时间血浆和ELF中美罗培南的平均(\pm SD)浓度。血浆和ELF中美罗培南的平均浓度分别为 $1.36 \mu\text{g/mL}$ 至 $41.2 \mu\text{g/mL}$ 和 $2.51 \mu\text{g/mL}$ 至 $28.3 \mu\text{g/mL}$ 。表11记录了在五个支气管肺取样时间在最终剂量之后血浆、ELF和AM中美罗培南的平均(\pm SD)浓度。肺泡细胞中美罗培南的浓度低于所有样品的可量化限度。

[0227] 图19例示了在支气管肺取样时间血浆、ELF和AM中化合物I的平均(\pm SD)浓度。血浆和ELF中化合物I的平均浓度分别为 $2.74 \mu\text{g/mL}$ 至 $51.1 \mu\text{g/mL}$ 和 $2.61 \mu\text{g/mL}$ 至 $26.1 \mu\text{g/mL}$ 。图20和图21例示了血浆和ELF中美罗培南和化合物I的浓度的相似量级和时间过程。表12记录了在五个支气管肺取样时间在最终剂量之后血浆、ELF和AM中化合物I的平均(\pm SD)浓度。对于所有样品,化合物I的肺泡巨噬细胞浓度是可测量的并且为 $1.26 \mu\text{g/mL}$ 至 $93.9 \mu\text{g/mL}$ 。

[0228] 表13记录了美罗培南的ELF与同时的血浆浓度的平均(\pm SD)比例。在药物施用后的8小时期间,美罗培南的ELF与同时的血浆浓度的平均比例为0.525至2.13。基于平均ELF浓度和中值ELF浓度的 AUC_{0-8} 值分别为 $111.7 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 和 $102.4 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 。基于平均 AUC_{0-8} 值和中值 AUC_{0-8} 值的ELF与总血浆美罗培南浓度的比例分别为0.63和0.58。基于平均 AUC_{0-8} 值和中值 AUC_{0-8} 值的ELF与未结合血浆美罗培南浓度(蛋白质结合率=2%)的比例分别为0.65和0.59。

[0229] 表14记录了化合物I的ELF和AM与同时的血浆浓度的平均(\pm SD)比例。在药物施用后的8小时期间,化合物I的ELF和AM与同时的血浆浓度的平均比例分别为0.45至1.01和0.062至2.58。基于平均ELF浓度和中值ELF浓度的 AUC_{0-8} 值分别为 $105.1 \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ 和 $96.7 \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ 。基于平均 AUC_{0-8} 值和中值 AUC_{0-8} 值的ELF与总血浆化合物I浓度的比例分别为0.53和0.48。基于平均 AUC_{0-8} 值和中值 AUC_{0-8} 值的ELF与未结合的血浆化合物I浓度(蛋白质结合率=33%)的比例分别为0.79和0.72。

[0230] 总结

[0231] 每隔8小时施用的组合(2g美罗培南/2g化合物I),作为3小时静脉内输注,在血浆和ELF中获得了美罗培南和化合物I浓度的相似的时间过程和量级。基于ELF和总血浆浓度的 AUC_{0-8} 值的美罗培南和化合物I的肺内渗透率分别为大约63%和53%。当考虑未结合血浆浓度时,美罗培南和化合物I的渗透率分别为65%和79%。该研究的结果为探索美罗培南2g/化合物I 2g组合作为潜在的用于治疗由易感病原体引起的下呼吸道感染抗微生物试剂提供了支持。

[0232] 美罗培南在肺泡细胞中的浓度低于所有样品的可量化限度。相比之下,对于所有肺泡细胞样品,化合物I的浓度是可测量的,并且AM浓度为 $1.26 \mu\text{g/mL}$ 至 $93.9 \mu\text{g/mL}$ 。值得注

意的是,6小时取样时间的两名对象具有化合物I在AM中的最高记录浓度(35.4 $\mu\text{g/mL}$ 和93.9 $\mu\text{g/mL}$),因此扩大了AM与血浆浓度的平均值比例(2.58 ± 3.57 ,表14)。这两个对象在它们的BAL液中具有非常高浓度的红细胞($176,000\text{细胞}/\text{mm}^3$ 和 $226,250\text{细胞}/\text{mm}^3$),这可能有助于AM浓度的这种高量度。

[0233] 基于最大血浆浓度和 AUC_{0-8} 值的比较,美罗培南开环内酰胺与美罗培南的系统暴露的比例分别为大约11%和15%。在美罗培南施用后的最初6小时期间,美罗培南开环内酰胺的平均ELF浓度仅为1.81 $\mu\text{g/mL}$ 至2.69 $\mu\text{g/mL}$,并且在8小时取样时间美罗培南开环内酰胺的所有ELF浓度均低于可量化限度。美罗培南开环内酰胺的仅三种AM浓度是可测量的,并且为1.91 $\mu\text{g/mL}$ 至8.46 $\mu\text{g/mL}$ 。

[0234] Conte等人每隔8小时以500mg、1克或2克的剂量施用美罗培南,静脉内输注30分钟,总计四次给药。对于500mg剂量,在1、2、3、5和8小时的平均美罗培南ELF浓度为5.3 $\mu\text{g/mL}$ 、2.7 $\mu\text{g/mL}$ 、1.9 $\mu\text{g/mL}$ 、0.7 $\mu\text{g/mL}$ 和0.2 $\mu\text{g/mL}$,而对于1克剂量,其为7.7 $\mu\text{g/mL}$ 、4.0 $\mu\text{g/mL}$ 、1.7 $\mu\text{g/mL}$ 、0.8 $\mu\text{g/mL}$ 和0.03 $\mu\text{g/mL}$ 。对于500mg剂量,在取样时间下ELF浓度与总血浆浓度的比例为0.49至2.3,并且对于1克剂量,其为0.32至0.53。对于500mg剂量和1克剂量,基于ELF和总血浆浓度的 AUC_{0-8} 值的美罗培南的肺内渗透率分别为大约43%和28%。对于2克剂量,在1小时和3小时取样时间平均美罗培南ELF浓度和渗透比例分别为2.9 $\mu\text{g/mL}$ 和2.8 $\mu\text{g/mL}$ 以及0.05和0.22。对于2克剂量,观察数量有限($n=8$)并且对于ELF AUC_{0-8} 值的计算是不可能的。

[0235] 由于研究设计的差异,本研究中的美罗培南调查结果与Conte等人的结果没有直接可比性。本研究评价了以延长的3小时输注并与化合物I组合施用的2克剂量的美罗培南。此外,本研究在8小时给药间隔期间更广泛收集了ELF浓度($n=30$),这允许准确估测 AUC_{0-8} 值。使用延长的输注施用2克之后观察到血浆和ELF中美罗培南的平均浓度较高(范围分别为:1.36 $\mu\text{g/mL}$ 至41.2 $\mu\text{g/mL}$ 和2.51 $\mu\text{g/mL}$ 至28.3 $\mu\text{g/mL}$)。如以前对于比阿培南(Kikuchi等人)的报道,碳青霉烯的更长时间的输注也可能提供至ELF的较高的渗透率。在8小时期间,美罗培南的ELF与同时的血浆浓度的平均比例为0.525至2.13。基于平均ELF浓度和中值ELF浓度的 AUC_{0-8} 值分别为111.7 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 和102.4 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 。基于平均 AUC_{0-8} 值和中值 AUC_{0-8} 值的ELF与总血浆美罗培南浓度的比例分别为0.63和0.58。这些数据支持了化合物I/美罗培南组合用于治疗肺部感染的进一步研究。

[0236] 表8.接受组合的研究对象的特性每隔8小时,3次给药

BAL 取样 时间	性别	年龄 (年)	身高 (cm)	重量 (千克)	BMI (kg/m ²)	在 BAL 液中的总 细胞计数 (mm ³)	巨噬细胞 (%)
1.5 小时	5M	32±9	181±7	83.2±5.5	25.5±3.3	114±46	89±7
3.25 小时	3M, 2F	40±12	174±10	80.5±11.9	26.6±1.6	92±52	83±13
4 小时	5M	40±9	179±10	80.5±13.0	25.2±2.3	173±80	91±4
6 小时	3M, 2F	43±8	169±9	80.9±8.3	28.5±0.7	197±186	80±10
8 小时	2M, 3F	40±12	168±5	76.2±9.2	26.9±2.1	130±76	85±8

[0237] 除性别之外,数据表示为平均值±SD,

[0238] M=男性;F=女性

[0239] BMI=身体质量指数=重量[kg]÷(身高[m])²

[0240] 表9.每隔8小时,3次给药的美罗培南2G在血浆中的非房室模型药代动力学参数

	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (小时)	AUC ₀₋₈ (μg·h/mL)	t _{1/2} (小时)	V _{ss} (升)	CL (L/h)
所有对象 ^a	58.2±10.8	2.98±0.06	185.5±33.6	1.03±0.15	16.3±2.6	11.1±2.1
1.5 小时 BAL 取样组 ^b	56.9±19.3	2.95±0.01	167.8±41.7	0.98±0.05	17.5±2.5	12.5±2.8
3.25 小时 BAL 取样组 ^b	57.9±7.5	3.00±0.07	183.8±29.7	1.04±0.13	16.7±2.6	11.1±1.8
4 小时 BAL 取样组 ^b	59.6±7.4	2.98±0.06	196.2±33.5	1.07±0.15	15.3±2.1	10.5±1.9
6 小时 BAL 取样组 ^b	59.4±11.5	2.98±0.06	197.4±38.7	1.12±0.24	16.1±3.4	10.4±2.0
8 小时 BAL 取样组 ^b	57.3±9.0	2.98±0.06	182.4±28.7	0.96±0.13	15.6±2.8	11.2±1.9

[0242] 数据表示为平均值±SD。

[0243] a.每次参数估测25名对象

[0244] b.每次参数估测5名对象

[0245] 表10.每隔8小时,3次给药的化合物I 2G在血浆中的非房室模型药代动力学参数

[0246]

	C _{max} (µg/mL)	T _{max} (小时)	AUC ₀₋₈ (µg·h/mL)	t _{1/2} (小时)	V _{ss} (升)	CL (L/h)
所有对象 ^a	59.0±8.4	2.98±0.06	204.2±34.6	1.27±0.21	17.6±2.6	10.1±1.9
1.5 小时 BAL 取样组 ^b	56.1±13.0	2.95±0.01	183.6±38.6	1.18±0.08	18.6±2.3	11.3±2.6
3.25 小时 BAL 取样组 ^b	59.7±5.8	3.00±0.07	210.5±32.2	1.26±0.23	17.3±2.3	9.7±1.6
4 小时 BAL 取样组 ^b	60.1±5.7	2.98±0.06	213.7±35.4	1.34±0.26	16.9±0.9	9.5±1.3
6 小时 BAL 取样组 ^b	60.9±9.7	3.00±0.07	215.8±33.7	1.37±0.27	18.1±3.9	9.5±1.6
8 小时 BAL 取样组 ^b	57.9±8.8	2.98±0.06	197.5±36.6	1.18±0.16	17.0±3.3	10.4±2.0

[0247]

数据表示为平均值±SD。

[0248]

a. 每次参数估测25名对象

[0249]

b. 每次参数估测5名对象

[0250]

表11. 在支气管镜检查 and BAL 时血浆、ELF 和 AM 中的美罗培南浓度

[0251]

BAL 取样时间	血浆 (µg/mL)	ELF (µg/mL)	AM (µg/mL)
1.5 小时	41.2±5.0	21.4±4.0	BQL
3.25 小时	47.7±7.3	28.3±6.7	BQL
4 小时	23.8±4.3	16.1±4.8	BQL
6 小时	7.24±2.79	7.52±5.29	BQL
8 小时	1.36±0.51	2.51±1.13	BQL

[0252]

数据表示为平均值±SD

[0253]

每个取样期5名对象

[0254]

BQL=低于可量化限度

[0255]

表12. 在支气管镜检查 and BAL 时血浆、ELF 和 AM 中的化合物 I 浓度

	BAL 取样时间	血浆 ($\mu\text{g/mL}$)	ELF ($\mu\text{g/mL}$)	AM ($\mu\text{g/mL}$)
[0256]	1.5 小时	42.1 \pm 5.0	18.6 \pm 3.8	2.71 \pm 1.44
	3.25 小时	51.1 \pm 6.8	26.1 \pm 1.1	8.79 \pm 9.43
	4 小时	28.2 \pm 5.3	15.7 \pm 3.4	5.51 \pm 3.15
	6 小时	10.8 \pm 2.8	8.03 \pm 5.80	27.6 \pm 39.6
	8 小时	2.74 \pm 1.12	2.61 \pm 1.35	4.40 \pm 4.10

[0257] 数据表示为平均值 \pm SD
[0258] 每个取样期5名对象
[0259] 表13. 美罗培南的ELF与总血浆浓度的比例

	BAL 取样时间	ELF 相比于血浆
[0260]	1.5 小时	0.525 \pm 0.107
	3.25 小时	0.590 \pm 0.079
	4 小时	0.705 \pm 0.302
	6 小时	1.037 \pm 0.475
	8 小时	2.133 \pm 1.366

[0261] 数据表示为平均值 \pm SD
[0262] 每个取样期5名对象
[0263] 表14. 化合物I的ELF和AM与总血浆浓度的比例

	BAL 取样时间	ELF 相比于血浆	AM 相比于血浆
[0264]	1.5 小时	0.450 \pm 0.123	0.062 \pm 0.029
	3.25 小时	0.508 \pm 0.096	0.165 \pm 0.163
	4 小时	0.570 \pm 0.159	0.191 \pm 0.101
	6 小时	0.705 \pm 0.329	2.58 \pm 3.57
	8 小时	1.009 \pm 0.391	1.603 \pm 1.103

[0265] 数据表示为平均值 \pm SD
[0266] 每个取样期5名对象
[0267] 实施例7
[0268] 实施例7提供了在两种不同的给药方案 (2g美罗培南/2g化合物I和1g美罗培南/1g

化合物I)中以每隔8小时通过3小时输注给予的化合物I和美罗培南的组合的药代动力学曲线的中空纤维模型研究总结。组合具有抗革兰氏阴性病原体(包括产生KPC的、耐碳青霉烯肠杆菌肺炎克雷伯氏菌(*K.pneumonia*)和绿脓假单胞菌(*P.aeruginosa*))的高度活性。本研究的目的是通过在体外中空纤维模型中使用模拟人类暴露,证明与化合物I组合的美罗培南对绿脓假单胞菌的临床分离株的功效。药代动力学模拟是基于来自实施例2中公开的临床研究数据。

[0269] 方法:测试了三种绿脓假单胞菌株。通过用于CLSI参考方法的液体培养基微量稀释法来确定最小抑制浓度(MIC)并示于表D中。

表 D.用于这些研究中的细菌菌株		
菌株	美罗培南 MIC(mg/L)	美罗培南 (w/8mg/L 化合物 I) MIC(mg/L)
[0270] 绿脓假单胞菌 PAM3210	2	2
绿脓假单胞菌 PAM3377	4-8	4-8
绿脓假单胞菌 PAM3353	8	8

[0271] 体外PK-PD模型:每个实验使用六个中等尺寸的中空纤维滤芯(Fibercell系统)。每个实验使用一式两份研究的三种菌株。接种对数期细胞并在处理开始之前孵育2小时以达到约 10^8 CFU/mL。目标PK参数列于表E和表F中。暴露基于实施例2中公开的已发表文献。从中央室收集样品用于确定历经32小时的药物浓度,并使用LC-MS/MS方法进行分析。

表 E.美罗培南药代动力学参数		
PK 参数	美罗培南目标	实际的平均美罗培南
[0272] 半衰期(h)	1.33	1.3
C_{max} (mg/L)	39	33.9
AUC(mg*h/L)	140	129.0

表 F.化合物 I/美罗培南的组的药代动力学参数

[0273]

PK 参数	美罗培南目 标	实际的平均 美罗培南	化合物 I 目标	实际的平均化合 物 I
半衰期(h)	1.33	1.4	1.52	1.5
C _{max} (mg/L)	39	33.5	30	26.4
AUC(mg*h/L)	140	131.5	106	105.3

[0274] 使用了用单独的美罗培南 (MIC为8 μ g/ml至512 μ g/ml) 和用美罗培南/化合物I (其中化合物I以8 μ g/ml的固定浓度与美罗培南一起施用, MIC美罗培南为 \leq 0.06 μ g/ml至8 μ g/ml) 的产生肺炎克雷伯菌碳青霉烯酶 (KPC) 的肠杆菌菌株, 以及用美罗培南以及美罗培南/化合物I MIC2 μ g/ml-8 μ g/ml的绿脓假单胞菌株。

[0275] 结果:

[0276] 用单独的美罗培南 (MIC为8 μ g/ml至64 μ g/ml) 和用美罗培南和化合物I的组合 (其中化合物I以4 μ g/ml的固定浓度与美罗培南一起施用, 美罗培南的MIC为从 \leq 0.06 μ g/ml至2 μ g/ml) 的情况下, 来自1g美罗培南和1g化合物I的组合给药方案的暴露, 与产生KPC的肺炎克雷伯氏菌菌株在32小时的有效杀死和无再生长有关 (参见图22和图23)。测试在32小时时存活的菌株KP1061、KP1087、KP1004和KP1074的几种克隆对美罗培南以及美罗培南/化合物I组合的敏感性, 并且发现与预曝光菌株无法区分。

[0277] 另一方面, 对于用单独的美罗培南 (MIC为128 μ g/ml) 以及美罗培南和化合物I的组合 (当以4 μ g/ml的固定浓度施用化合物I时, 美罗培南的MIC降至4 μ g/ml) 的菌株KP1099, 观察到更少的杀死。参见图23。从治疗开始的16小时之后观察到再生长。当研究暴露于1g美罗培南/1g化合物I的三次剂量中存活的KP1099的克隆时, 它们对美罗培南/化合物I的敏感性降低16-32倍, 表明在不充分暴露的条件下的抗性选择。

[0278] 重要地是, 使用用单独的美罗培南以及美罗培南/化合物I情况下的菌株, 来自2g美罗培南/2g化合物I给药方案的暴露与有效杀死和无再生长/抗性发展有关。对于菌株KP1094, 单独的美罗培南的MIC高达512 μ g/ml。然而, 当以8 μ g/ml的固定浓度与美罗培南一起施用化合物I时, 观察到的美罗培南的MIC降至8 μ g/ml (参见图24)。

[0279] 因用美罗培南以及美罗培南/化合物I (当以4 μ g/ml或8 μ g/ml的固定浓度施用化合物I时, 美罗培南的MIC保持2 μ g/ml) 情况下的绿脓假单胞菌PAM3210菌株的抗性发展, 来自1g美罗培南/1g化合物I给药方案的暴露仍导致在32小时有效杀死并且无再生长。然而, 在用MIC为8 μ g/ml的美罗培南的菌株PAM3353和PAM3377中发生再生长和抗性发展 (参见图25)。

[0280] 对于在体外中空纤维模型中与化合物I 2g/美罗培南2g的组合相比的美罗培南对抗绿脓假单胞菌的模拟人类暴露的功效, 观察到该模型有效地模拟美罗培南和化合物I两者的人类暴露。(参见图26)。图27示出了美罗培南在模型中的抗细菌活性。通过3小时输注, q8h, 2g美罗培南产生对MIC为2mg/L的菌株超过4对数级的杀菌效果, 对MIC为4mg/L-8mg/L

的菌株几乎4对数级杀死。在MIC为8mg/L的菌株中抗性发展。图28示出了2g美罗培南/2g化合物I的组合在模型中的抗细菌活性。该组合在32小时测试期间内对所有测试菌株产生超过4对数级的杀菌效果且无再生长或抗性发展。2g美罗培南/2g化合物I给药方案针对所有三种菌株均有效。在存活的细菌中没有鉴定到抗性突变体(参见图28)。下表G总结了结果。

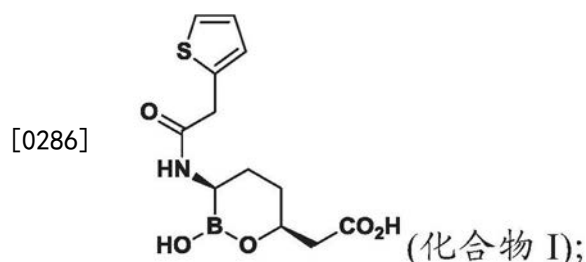
表 G.			
	MIC μg/mL	人类等同体 给药方案	在 32 小时内 CFU 对数 的变化
绿脓假单胞菌 PAM3210			
美罗培南	2	2g, q8h, 通过 3 小时输 注	>4
美罗培南/化合物 I	2	2g/2g, q8h, 通过 3 小时 输注	>4
绿脓假单胞菌 PAM3377			
美罗培南	4-8	2g, q8h, 通过 3 小时输 注	3.7
美罗培南/化合物 I	4-8	2g/2g, q8h, 通过 3 小时 输注	>4
绿脓假单胞菌 PAM3353			
美罗培南	8	2g, q8h, 通过 3 小时输 注	1.3*
美罗培南/化合物 I	8	2g/2g, q8h, 通过 3 小时 输注	>4
*抗性发展			

[0282] 总之,在体外感染模型中的PK/PD研究表明,来自于美罗培南/化合物I的2g/2g组合的人类暴露与靶标病原体的广泛杀伤以及用固定的8μg/ml的化合物I和MIC小于或等于8μg/ml的美罗培南情况下的菌株的抗性的预防有关。此外,2g/2g剂量组合降低了与抗性发展有关的暴露。

[0283] 此外,在该体外模型中,每隔8小时通过三小时输注施用的化合物I 2g/美罗培南2g的组合对MIC高达8mg/L的绿脓假单胞菌株是高度有效的,并且在历经32小时研究过程无再生长和无抗性发展。通过输注3小时,q8h,美罗培南2g对3种菌株中的2种是有效的,但是在MIC为8mg/L的第三种菌株中抗性发展。

[0284] 本发明涉及以下按顺序编号的段落中定义的主题:

[0285] 1. 治疗或改善细菌感染的方法,其包括向有需要的对象施用有效量的化合物I或其药物可接受的盐以及美罗培南:



[0287] 其中化合物I或其药物可接受的盐的量为约1.0g至约3.0g,并且美罗培南的量为约1.0g至约3.0g。

[0288] 2. 如段落1所述的方法,其中化合物I或其药物可接受的盐的量为约2.0g。

[0289] 3. 如段落1所述的方法,其中美罗培南的量为约2.0g。

[0290] 4. 如段落1至3中任一项所述的方法,其中化合物I或其药物可接受的盐以及美罗培南的量均为约2.0g。

[0291] 5. 如段落1至4中任一项所述的方法,其中施用化合物I或其药物可接受的盐以及美罗培南每天至少一次。

[0292] 6. 如段落5所述的方法,其中施用化合物I或其药物可接受的盐以及美罗培南每天3次。

[0293] 7. 如段落1至6中任一项所述的方法,其中化合物I或其药物可接受的盐的日剂量为约6.0g,并且其中美罗培南的日剂量为约6.0g。

[0294] 8. 如段落1至7中任一项所述的方法,其中所述施用是通过静脉输注。

[0295] 9. 如段落8所述的方法,其中所述静脉输注在约1小时至约5小时内完成。

[0296] 10. 如段落9所述的方法,其中所述静脉输注在约3小时内完成。

[0297] 11. 如段落1至10中任一项所述的方法,其中在美罗培南之前或之后施用化合物I或其药物可接受的盐。

[0298] 12. 如段落1至10中任一项所述的方法,其中化合物I或其药物可接受的盐以及美罗培南为单一剂型。

[0299] 13. 如段落12所述的方法,其中所述单一剂型还包含药物可接受的赋形剂、稀释剂或载体。

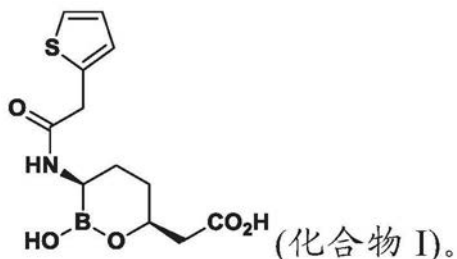
[0300] 14. 如前述段落中任一项所述的方法,其还包括施用另外的选自抗菌剂、抗真菌剂、抗病毒剂、抗炎剂或抗过敏剂的药物。

[0301] 15. 治疗或改善细菌感染的方法,其包括:

[0302] 选择患有肾功能下降的需要治疗细菌感染的对象用于治疗;

[0303] 向所述对象施用有效量的化合物I或其药物可接受的盐以及美罗培南。

[0304]



[0305] 16. 如段落15所述的方法, 其中所述对象的肌酐清除率为 $\geq 30\text{ml/min}$ 且 $< 50\text{ml/min}$ 。

[0306] 17. 如段落15所述的方法, 其中所述对象的肌酐清除率为 $\geq 20\text{ml/min}$ 且 $< 30\text{ml/min}$ 。

[0307] 18. 如段落15所述的方法, 其中所述对象的肌酐清除率为 $\geq 10\text{ml/min}$ 且 $< 20\text{ml/min}$ 。

[0308] 19. 如段落15所述的方法, 其中所述对象的肌酐清除率为 $< 10\text{ml/min}$ 。

[0309] 20. 如段落15至19中任一项所述的方法, 其中所述细菌感染为下呼吸道感染。

[0310] 21. 如段落15至20中任一项所述的方法, 其中以约250mg至约2.0g的剂量施用化合物I或其药物可接受的盐。

[0311] 22. 如段落21所述的方法, 其中以约500mg至约1.0g的剂量施用化合物I或其药物可接受的盐。

[0312] 23. 如段落22所述的方法, 其中以约1.0g的剂量施用化合物I或其药物可接受的盐。

[0313] 24. 如段落22所述的方法, 其中以约500mg的剂量施用化合物I或其药物可接受的盐。

[0314] 25. 如段落15至24中任一项所述的方法, 其中以约250mg至约2.0g的剂量施用美罗培南。

[0315] 26. 如段落25所述的方法, 其中以约500mg至约1.0g的剂量施用美罗培南。

[0316] 27. 如段落26所述的方法, 其中以约1.0g的剂量施用美罗培南。

[0317] 28. 如段落26所述的方法, 其中以约500mg的剂量施用美罗培南。

[0318] 29. 如段落15至28中任一项所述的方法, 其中以约1.0g的剂量施用化合物I或其药物可接受的盐以及美罗培南。

[0319] 30. 如段落15至28中任一项所述的方法, 其中以约500mg的剂量施用化合物I或其药物可接受的盐以及美罗培南。

[0320] 31. 如段落15至30中任一项所述的方法, 其中施用化合物I或其药物可接受的盐以及美罗培南每天至少一次。

[0321] 32. 如段落30所述的方法, 其中施用化合物I或其药物可接受的盐以及美罗培南每天2次。

[0322] 33. 如段落30所述的方法, 其中施用化合物I或其药物可接受的盐以及美罗培南每天3次。

[0323] 34. 如段落31所述的方法, 其中化合物I或其药物可接受的盐的日剂量为约3.0g, 并且其中美罗培南的日剂量为约3.0g。

[0324] 35.如段落31所述的方法,其中化合物I或其药物可接受的盐的日剂量为约2.0g,并且其中美罗培南的日剂量为约2.0g。

[0325] 36.如段落31所述的方法,其中化合物I或其药物可接受的盐的日剂量为约1.0g,并且其中美罗培南的日剂量为约1.0g。

[0326] 37.如段落31所述的方法,其中化合物I或其药物可接受的盐的日剂量为约500mg,并且其中美罗培南的日剂量为约500mg。

[0327] 38.如段落15至37中任一项所述的方法,其中所述施用是通过静脉输注。

[0328] 39.如段落38所述的方法,其中所述静脉输注在约1小时至约5小时内完成。

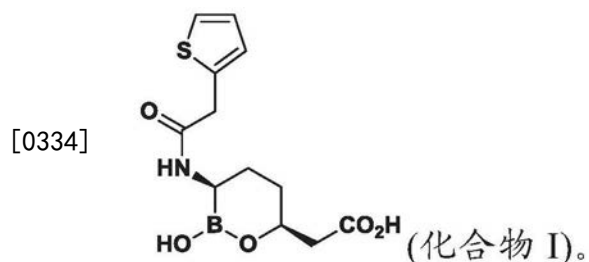
[0329] 40.如段落39所述的方法,其中所述静脉输注在约3小时内完成。

[0330] 41.如段落15至40中任一项所述的方法,其中在美罗培南之前或之后施用化合物I或其药物可接受的盐。

[0331] 42.如段落15至40中任一项所述的方法,其中化合物I或其药物可接受的盐以及美罗培南为单一剂型。

[0332] 43.如段落42所述的方法,其中所述单一剂型还包含药物可接受的赋形剂、稀释剂或载体。

[0333] 44.治疗或改善下呼吸道感染的方法,其包括向有需要的对象施用有效量的化合物I或其药物可接受的盐以及美罗培南:



[0335] 45.如段落44所述的方法,其中以约250mg至约5.0g的剂量施用化合物I或其药物可接受的盐。

[0336] 46.如段落45所述的方法,其中以约1.0g至约3.0g的剂量施用化合物I或其药物可接受的盐。

[0337] 47.如段落44至46中任一项所述的方法,其中以约250mg至约5.0g的剂量施用美罗培南。

[0338] 48.如段落47所述的方法,其中以约1.0g至约3.0g的剂量施用美罗培南。

[0339] 49.如段落44至48中任一项所述的方法,其中以约2.0g的剂量施用化合物I或其药物可接受的盐以及美罗培南。

[0340] 50.如段落44至49中任一项所述的方法,其中施用化合物I或其药物可接受的盐以及美罗培南每天至少一次。

[0341] 51.如段落50所述的方法,其中施用化合物I或其药物可接受的盐以及美罗培南每天3次。

[0342] 52.段落44至51中任一项所述的方法,其中化合物I或其药物可接受的盐的日剂量为约3.0g至约6.0g,并且其中美罗培南的日剂量为约3.0g至约6.0g。

[0343] 53.如段落44至52中任一项所述的方法,其中所述施用是通过静脉输注。

[0344] 54. 如段落53所述的方法, 其中所述静脉输注在约1小时至约5小时内完成。

[0345] 55. 如段落54所述的方法, 其中所述静脉输注在约3小时内完成。

[0346] 56. 如段落44至55中任一项所述的方法, 其中在美罗培南之前或之后施用化合物I或其药物可接受的盐。

[0347] 57. 如段落44至55中任一项所述的方法, 其中化合物I或其药物可接受的盐以及美罗培南为单一剂型。

[0348] 58. 如段落57所述的方法, 其中所述单一剂型还包含药物可接受的赋形剂、稀释剂或载体。

[0349] 59. 如段落1至58中任一项所述的方法, 其中所述对象患有由肠杆菌引起的感染。

在正常对象中进行单次静脉内输注之后的化合物I血浆浓度

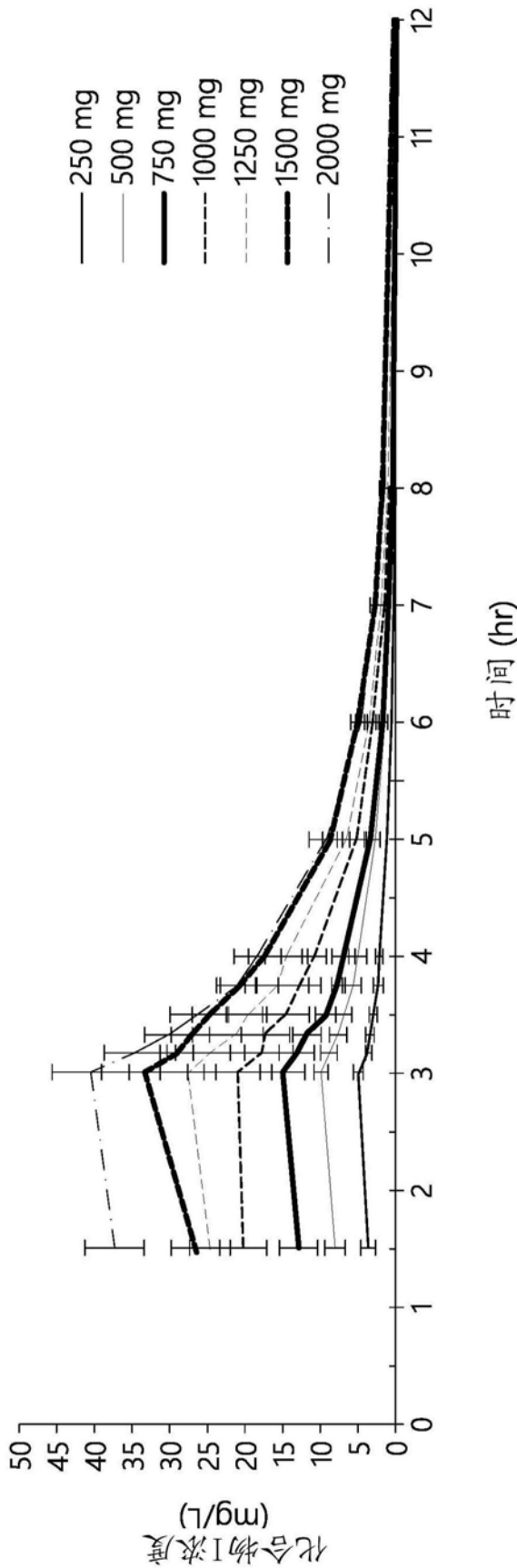


图1

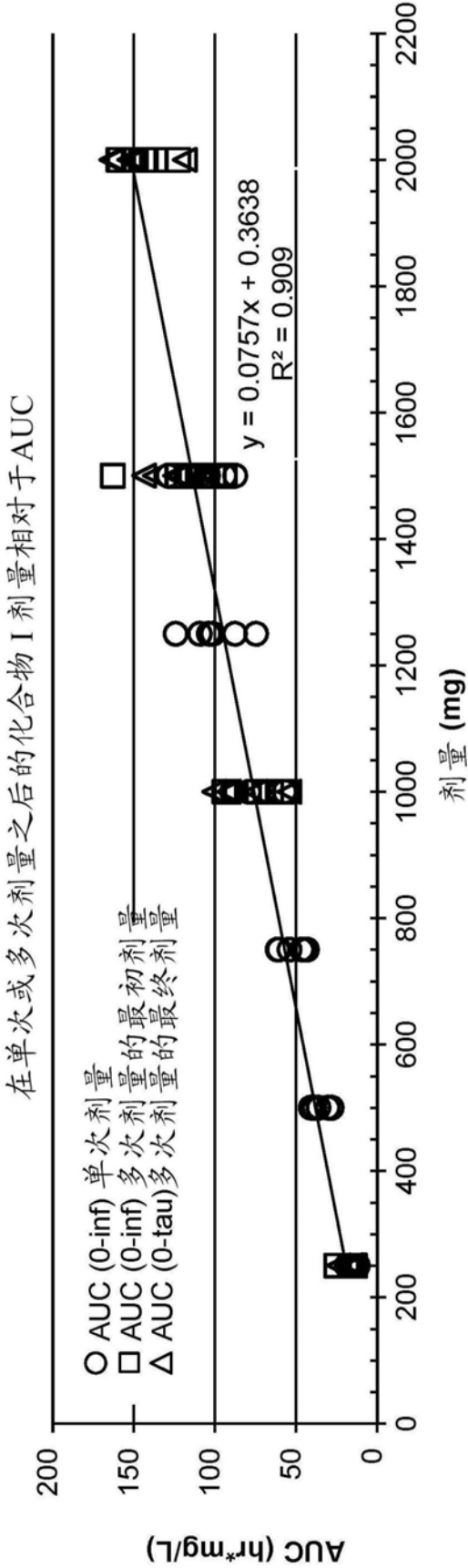


图2

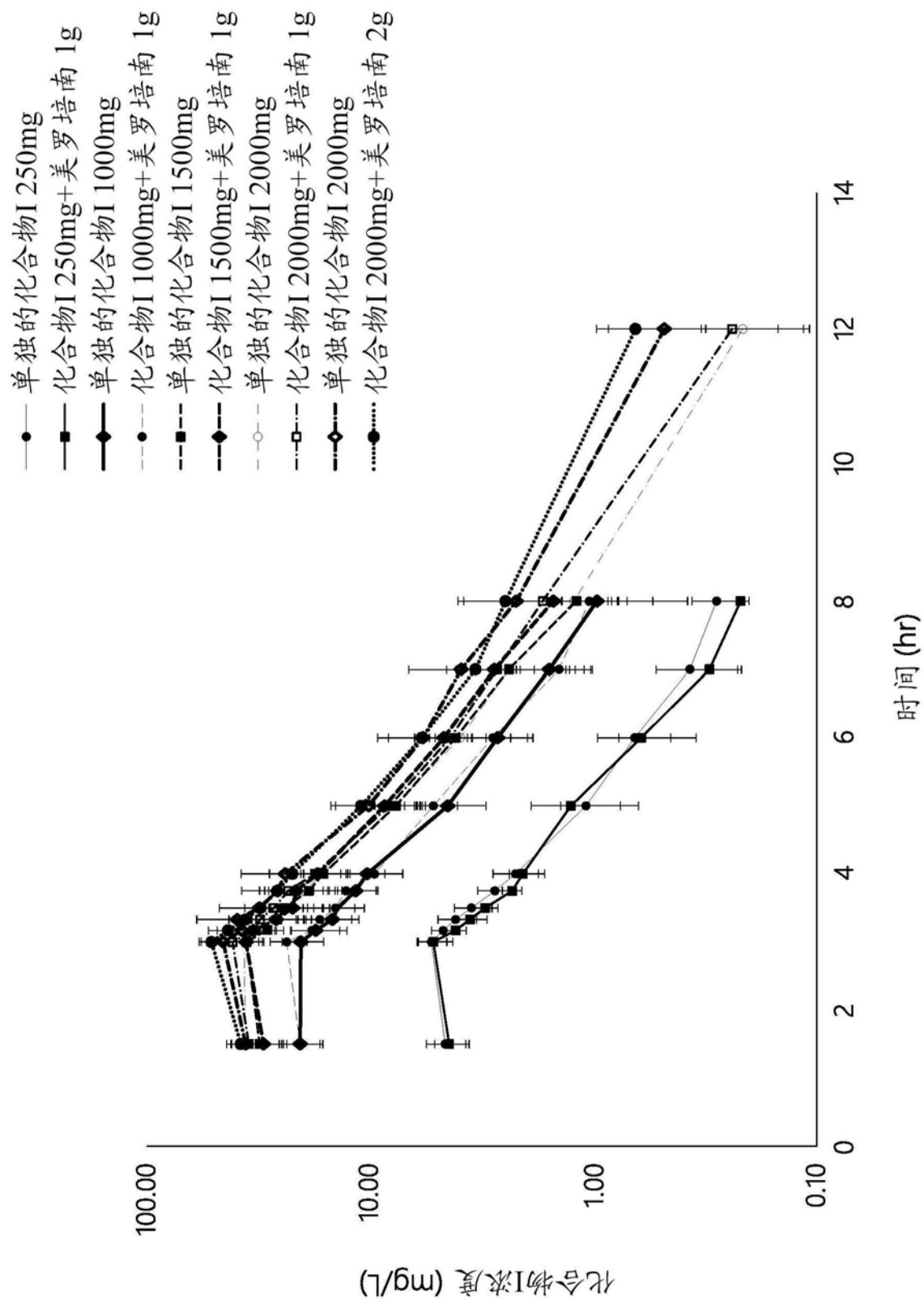


图3

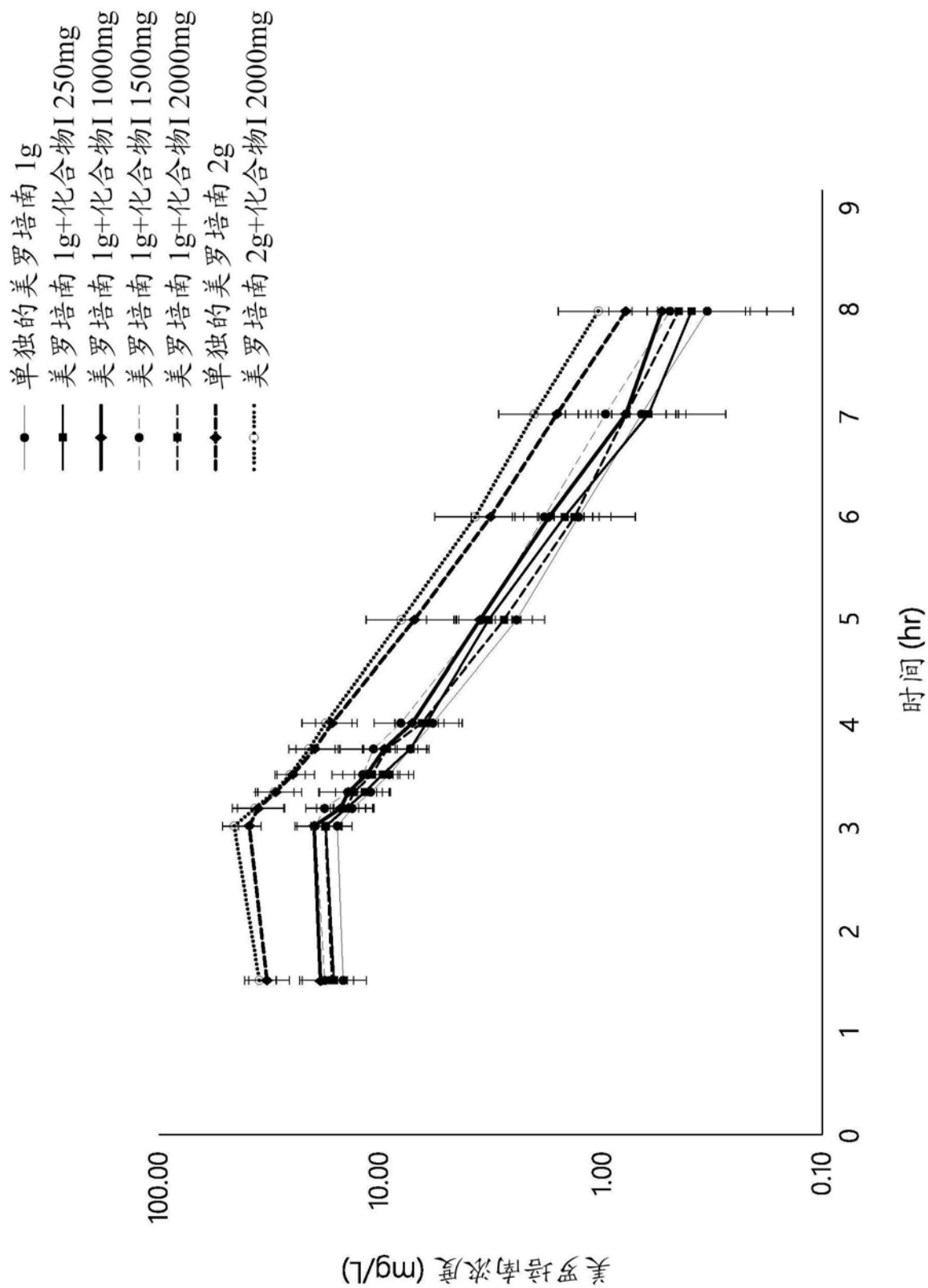


图4

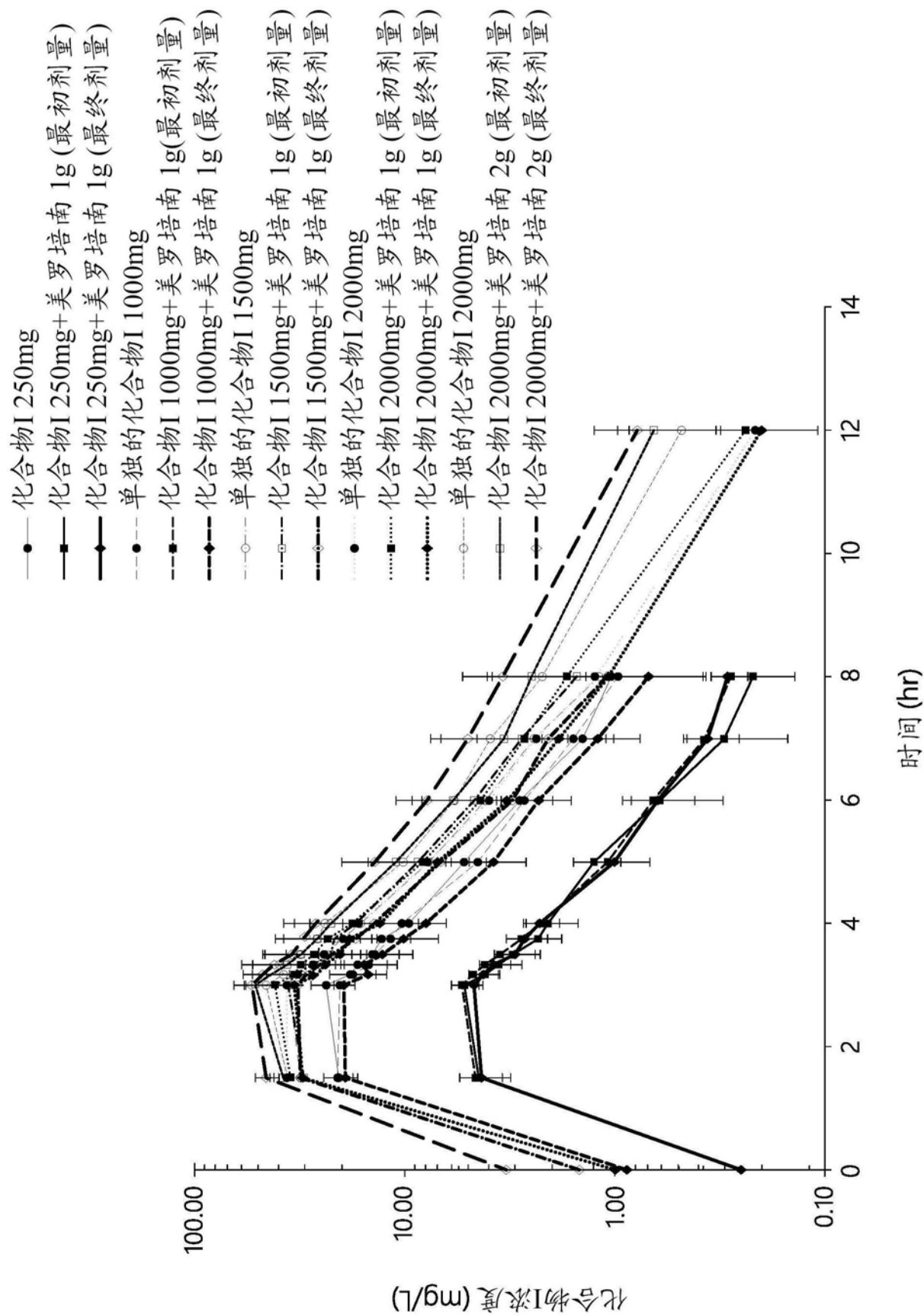


图5

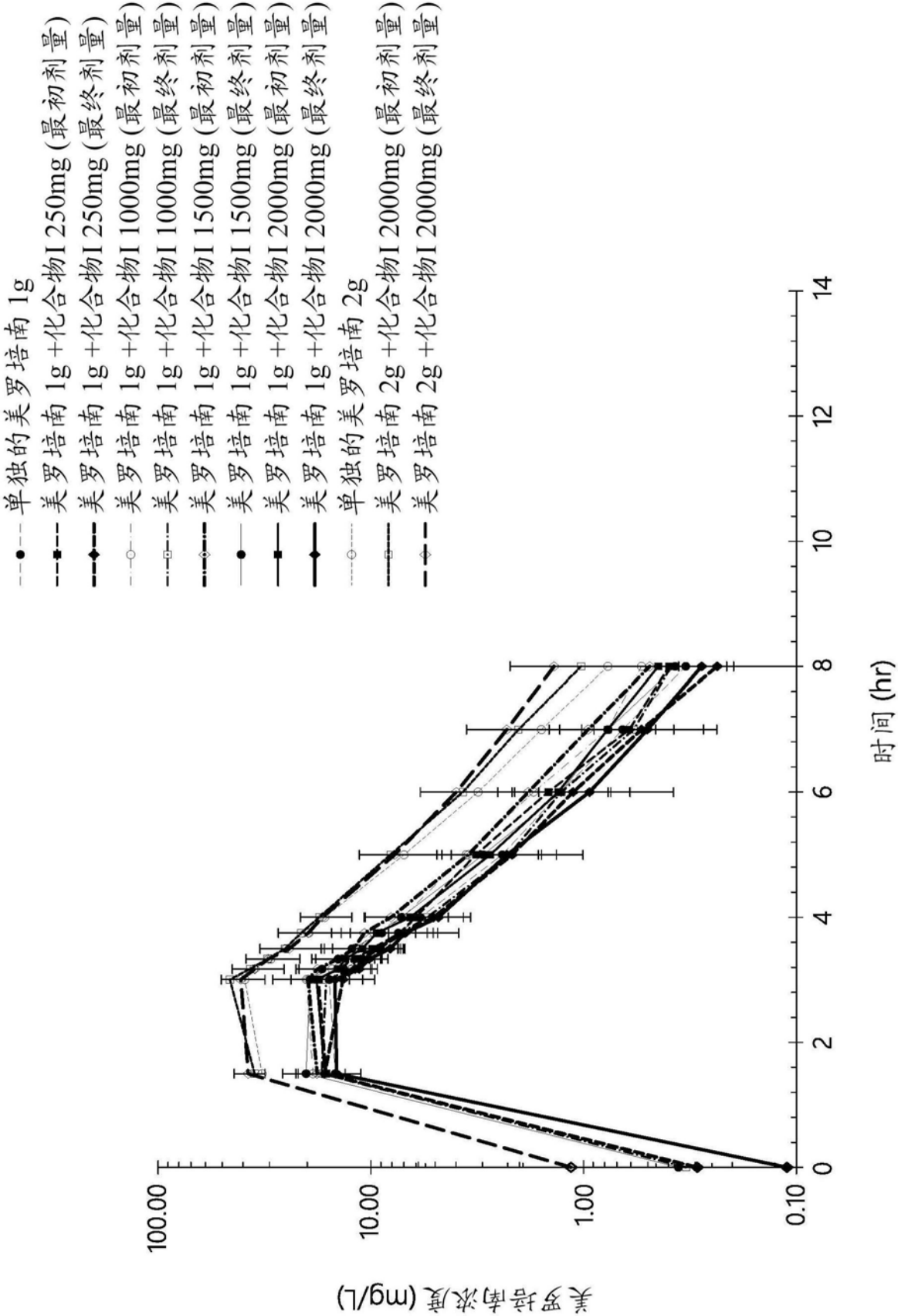


图6

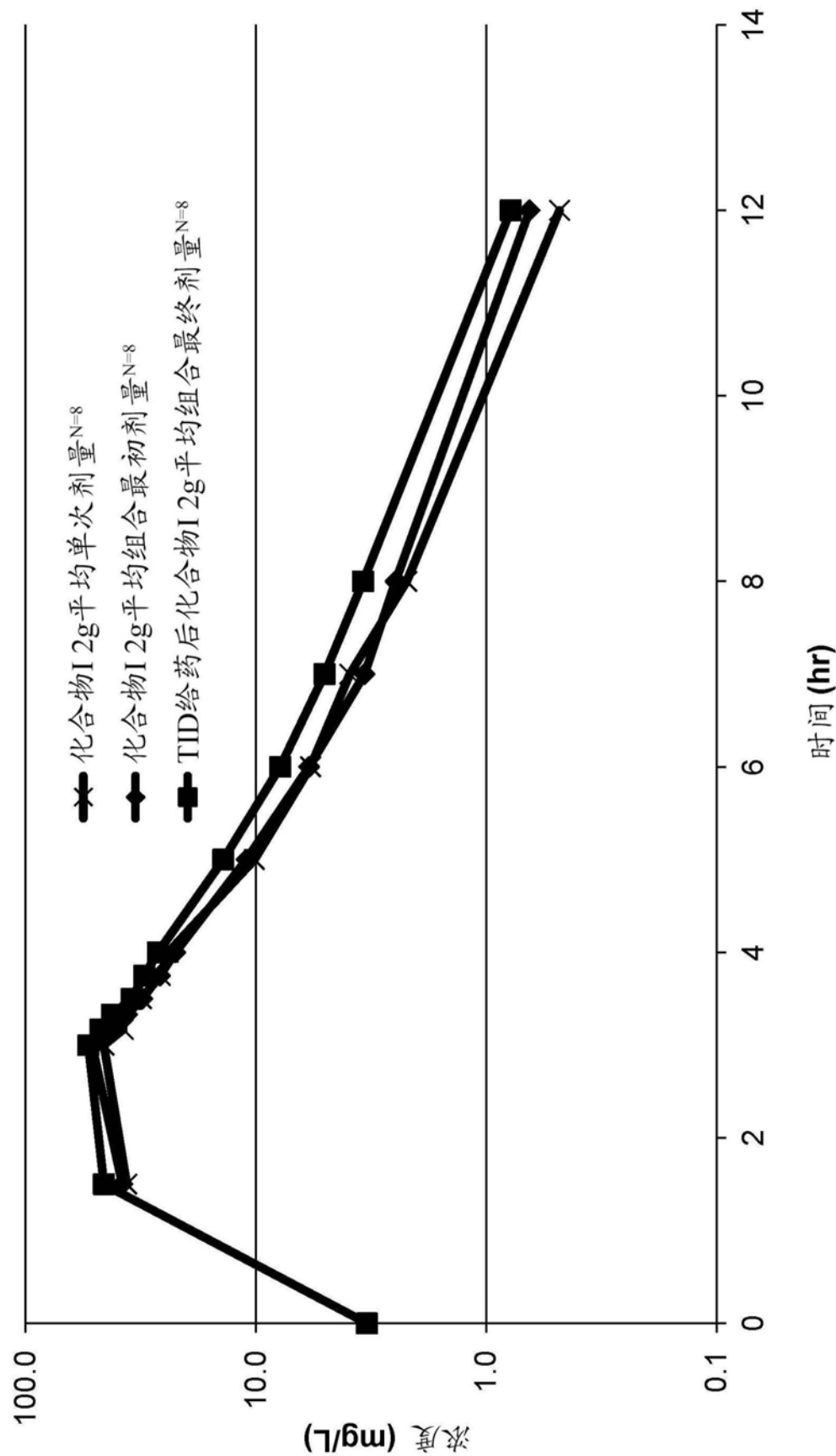


图7

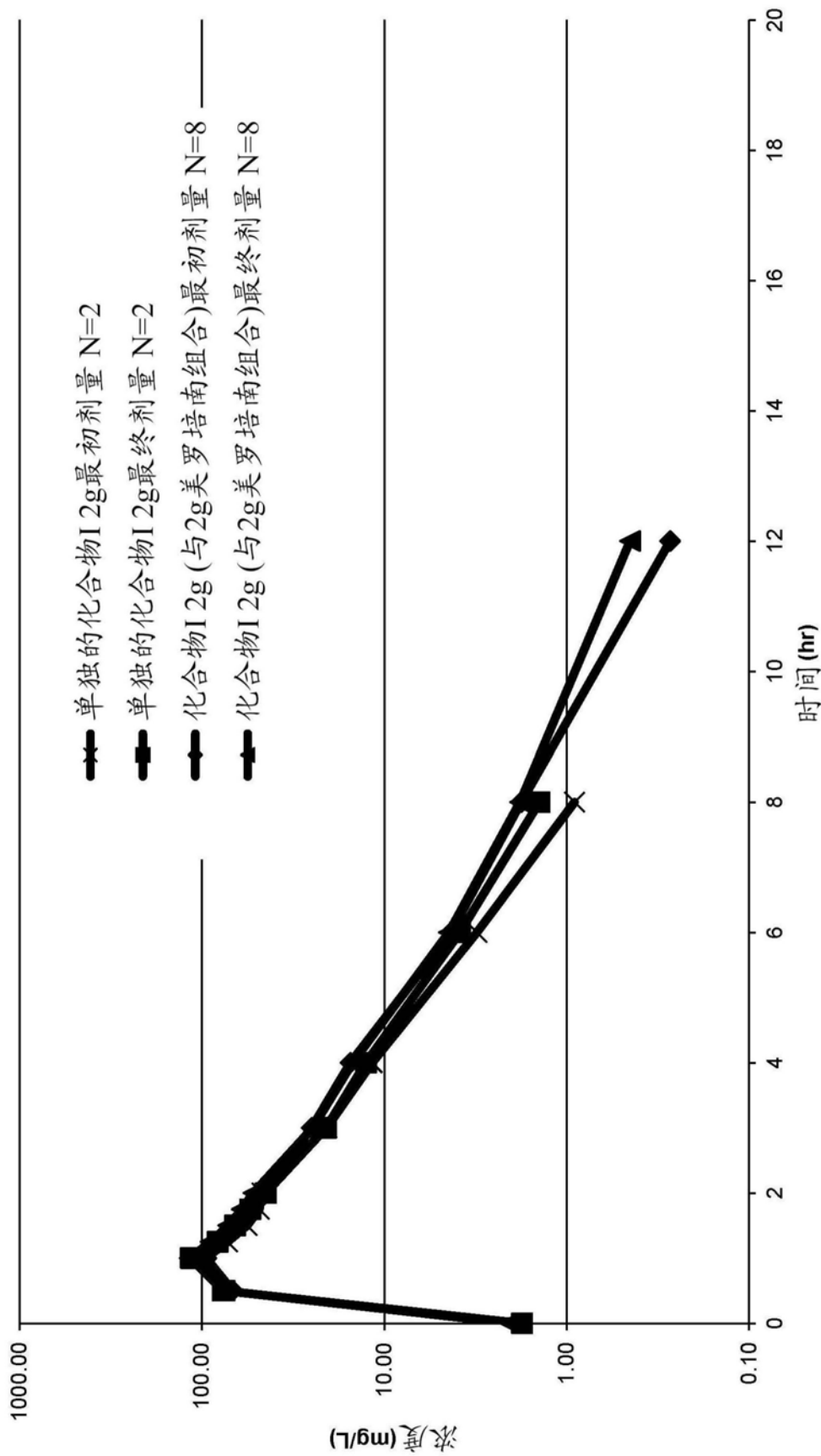


图8

平均值(±SD) 化合物I药代动力学			
		3小时输注	1小时输注
参数	单位	组合 (最初剂量)	组合 (最初剂量)
N		8	8
性别	M/F	6M/2F	6M/2F
年龄	yr	27.9	23.5
体重	kg	68.7	76.0
半衰期	hr	1.98±0.81	1.37±0.19
Cmax	mg/L	51.66±7.26	95.25±17.08
AUC (0-inf)	hr*mg/L	170.44±31.99	213.80±38.61
AUC(0-Tlast)	hr*mg/L	167.99±30.02	213.13±38.60
清除率	L/hr	12.08±2.09	9.60±1.55
清除率(重量调整)	L/hr/kg	0.16±0.03	0.14±0.03
Vss	L	21.84±3.50	15.91±2.73
Vss (重量调整)	L/kg	0.29±0.04	0.23±0.04

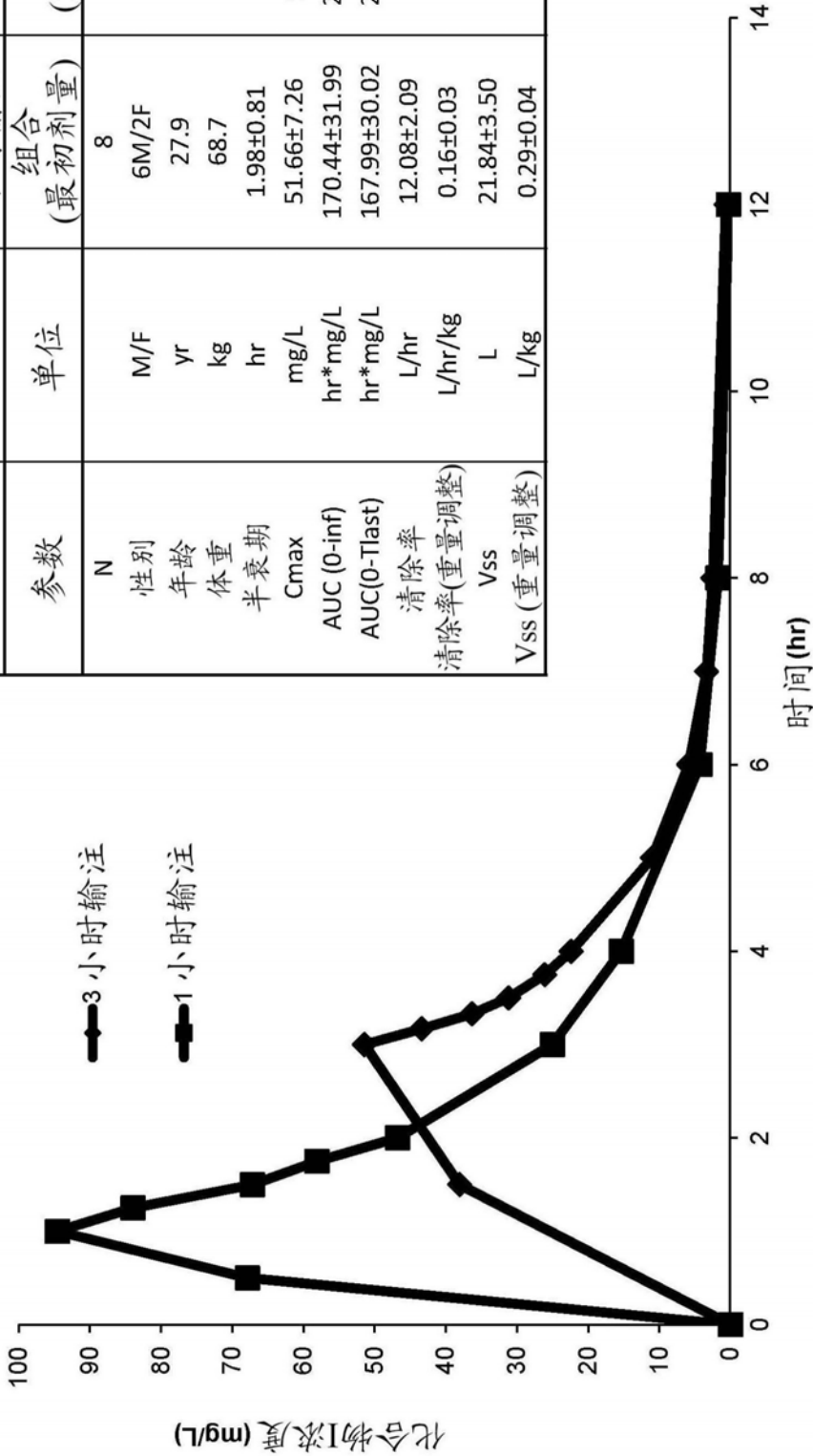


图9

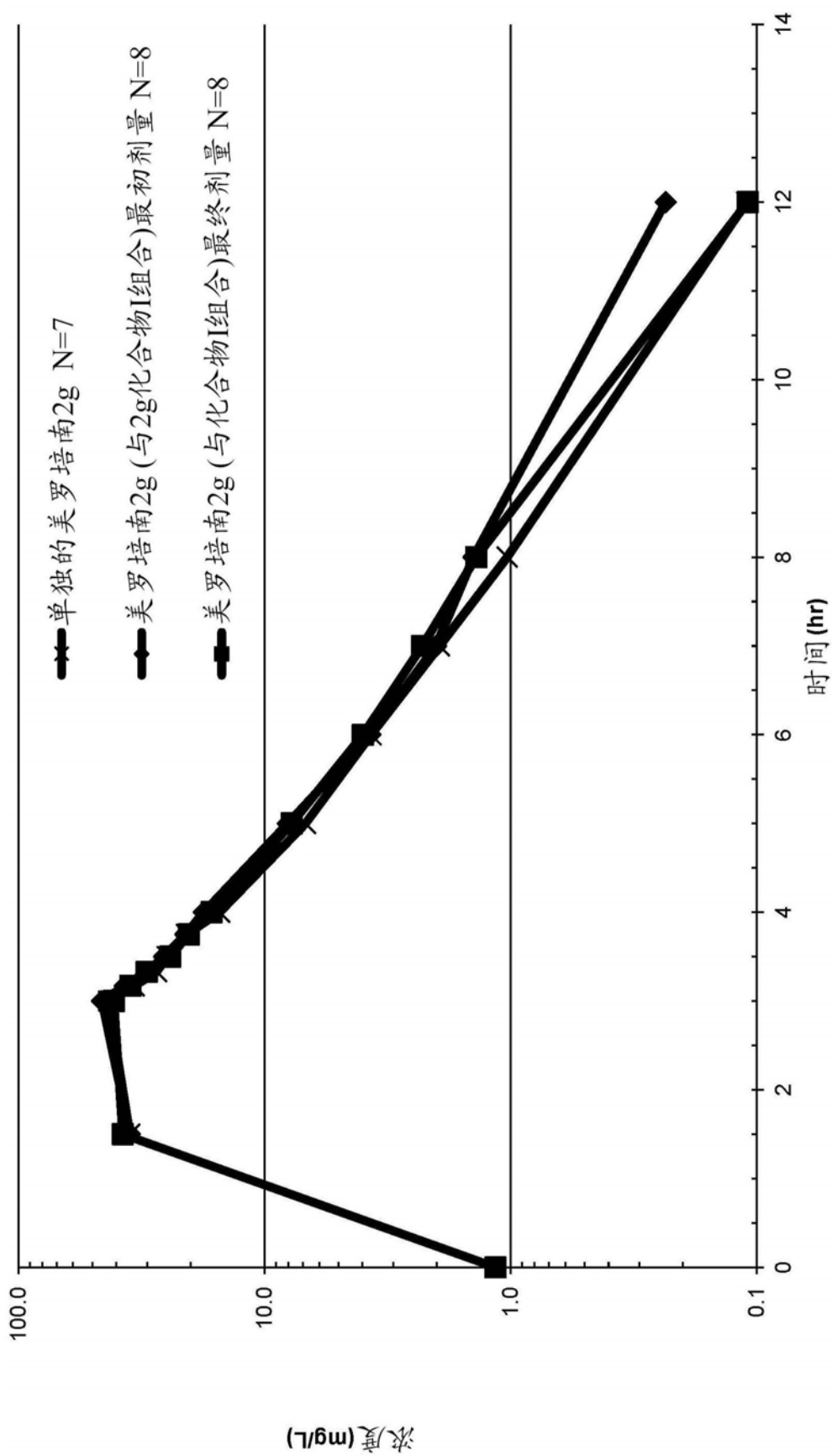


图10

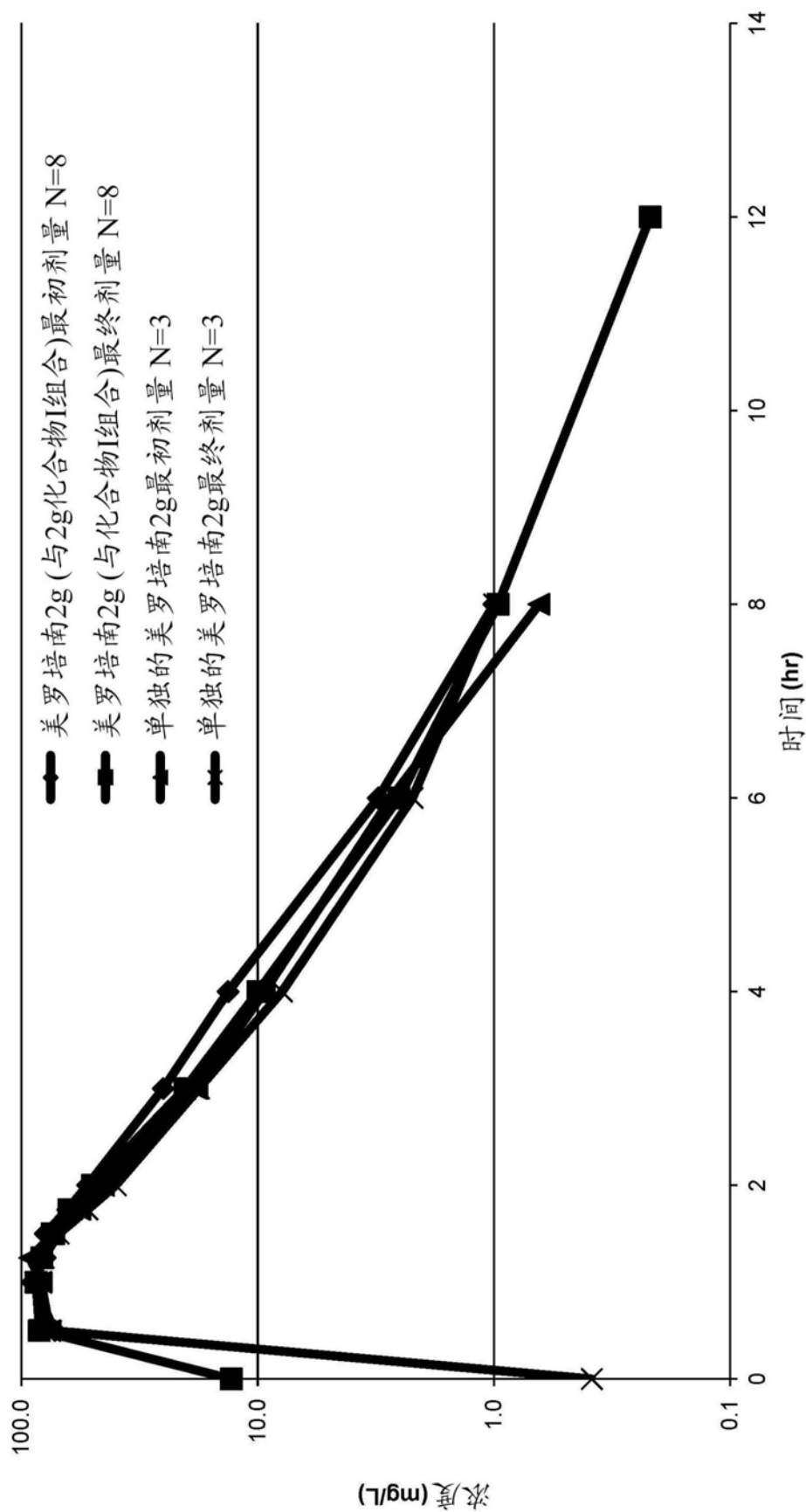


图11

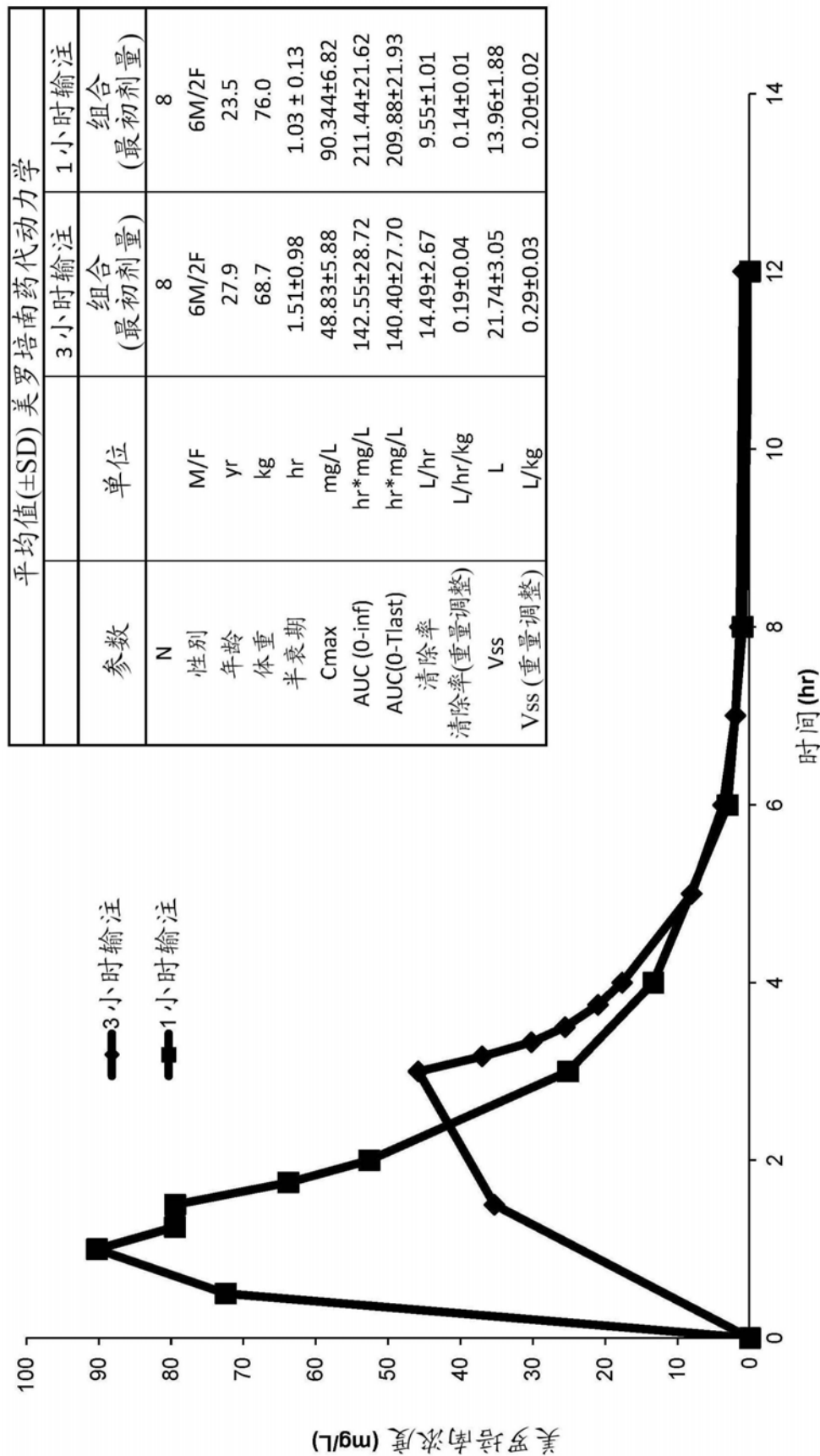


图12

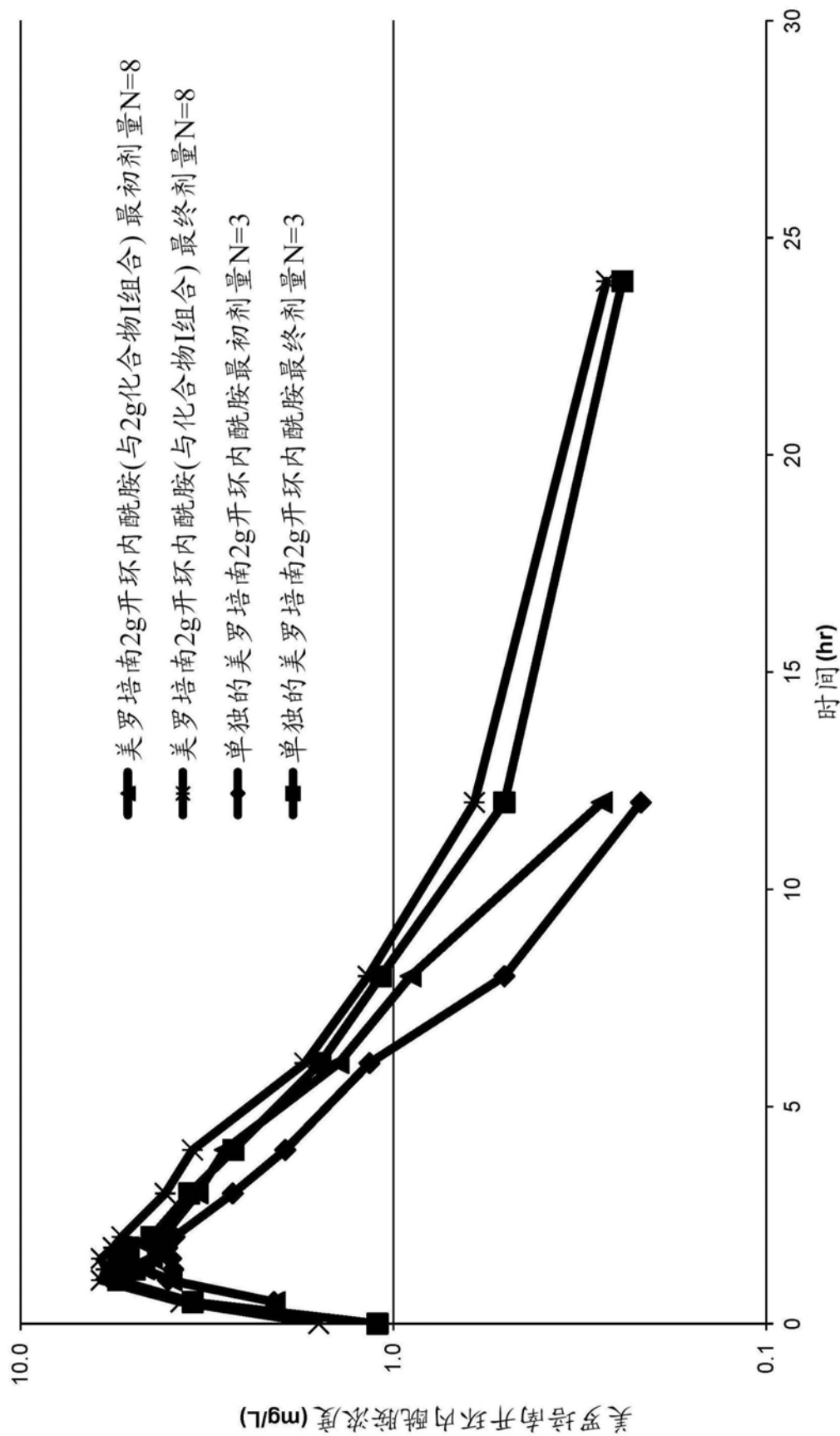


图13

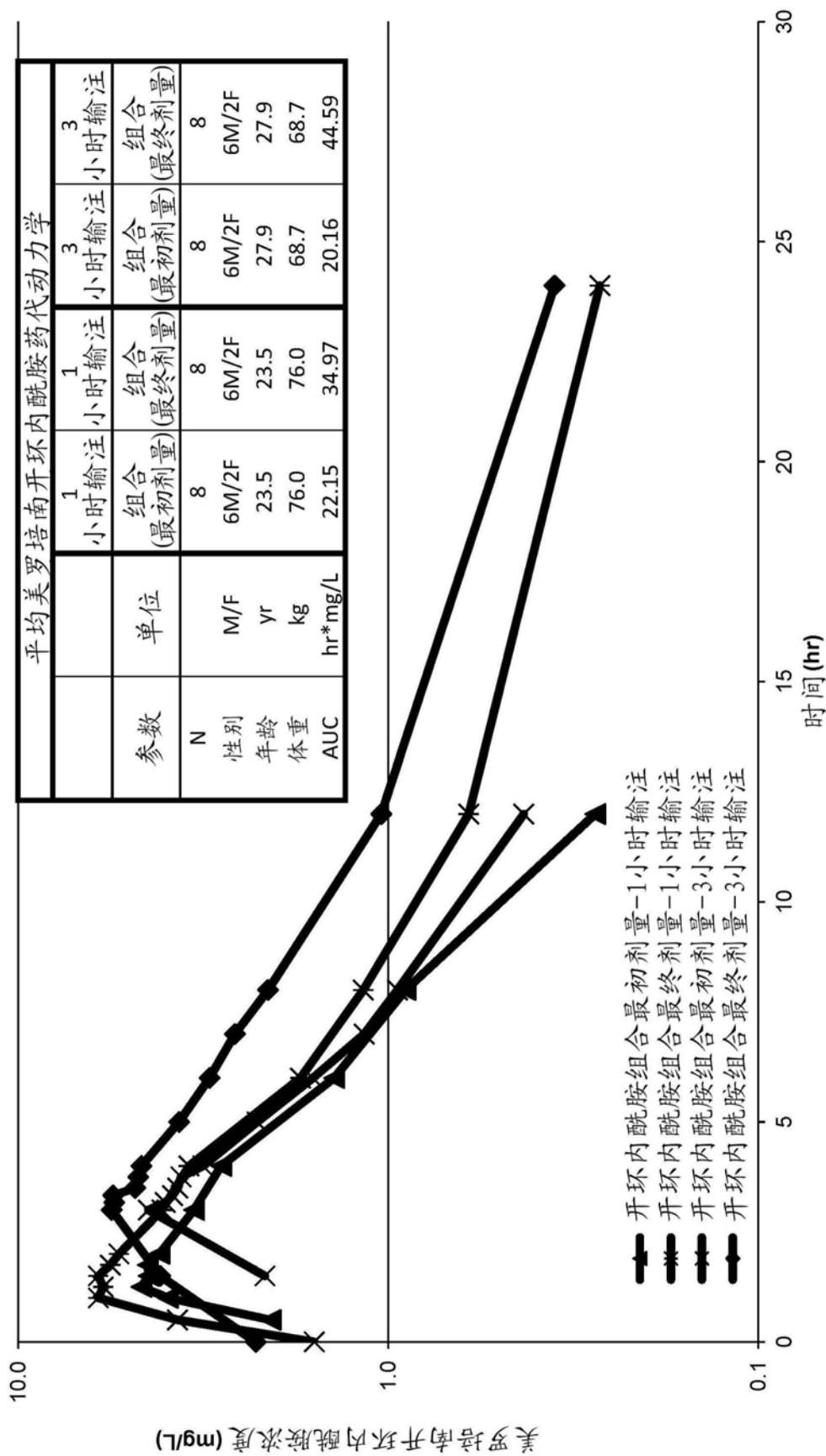


图14

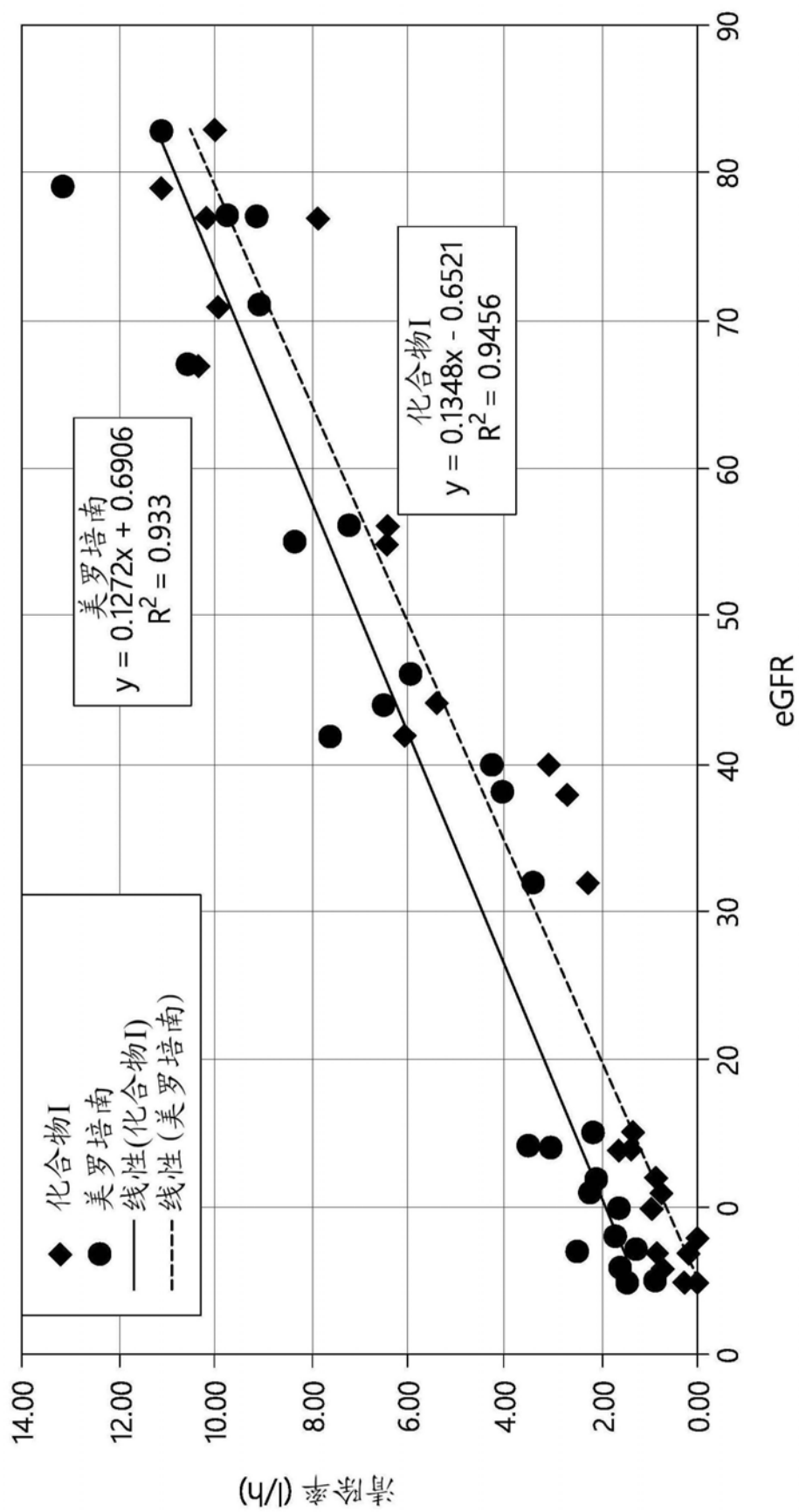


图15

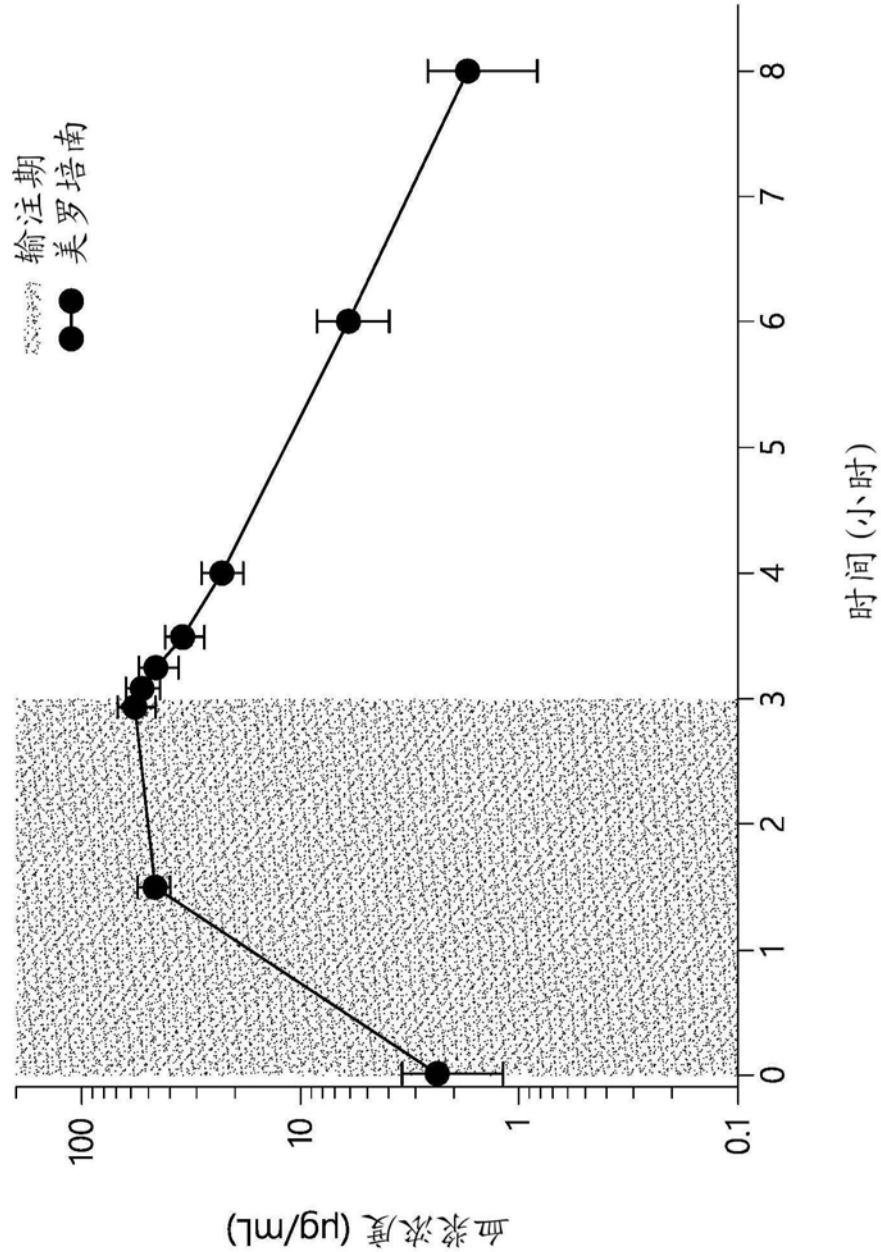


图16

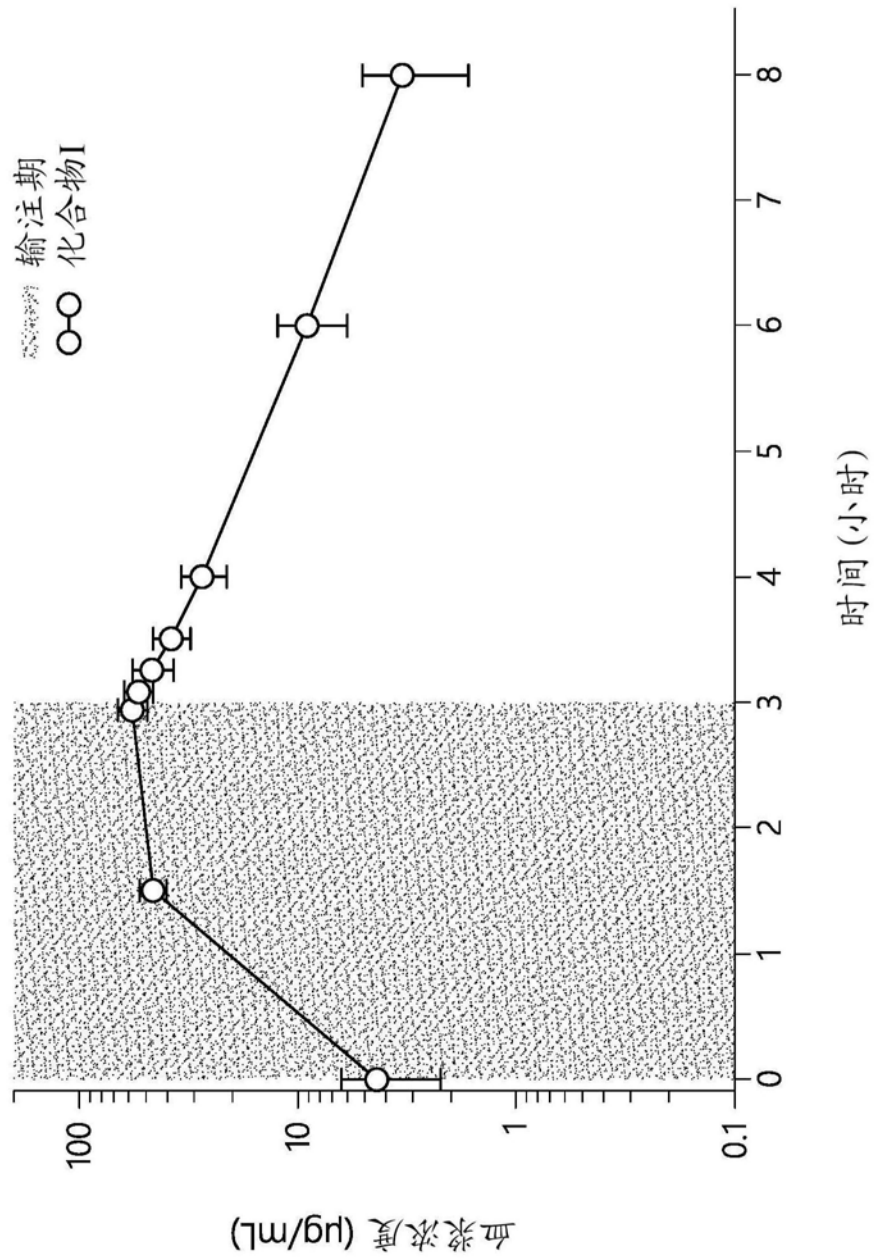


图17

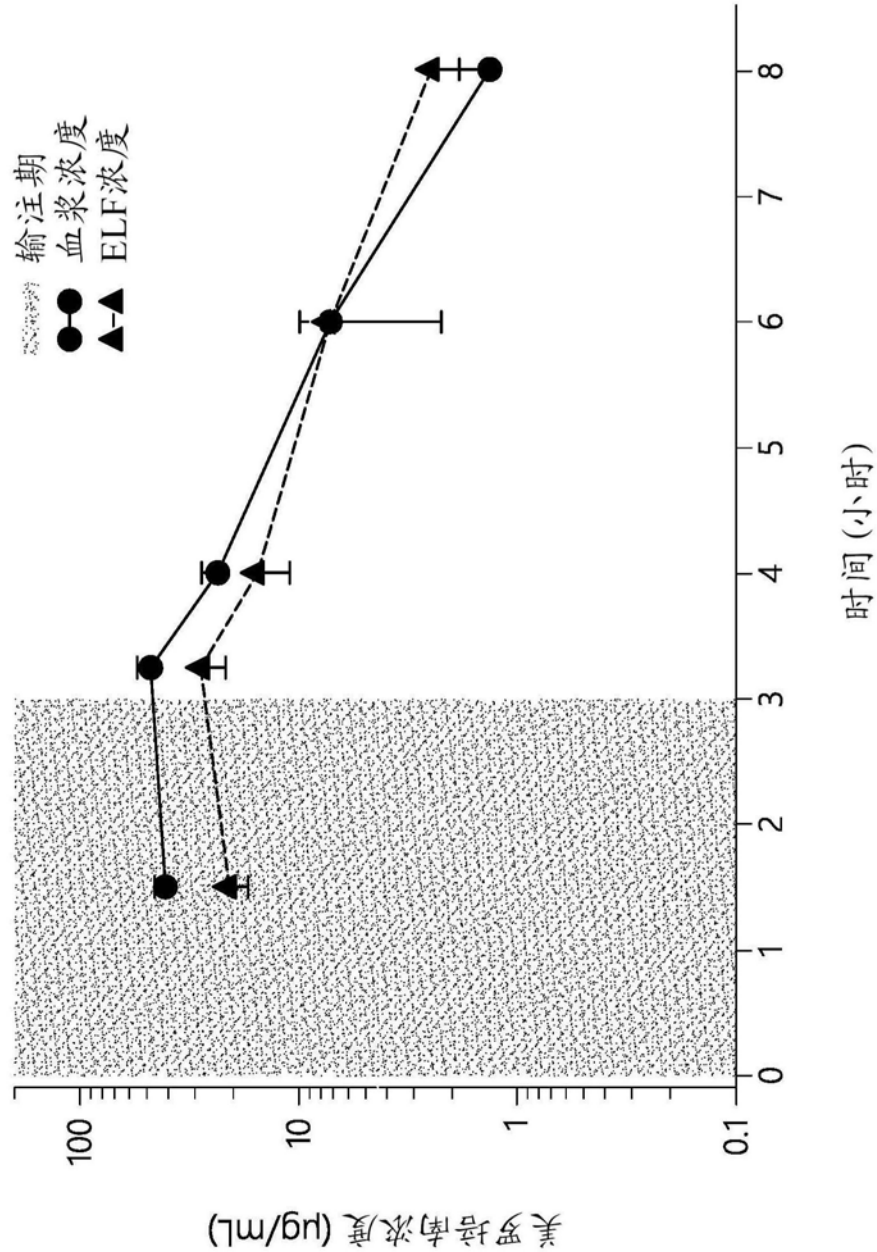


图18

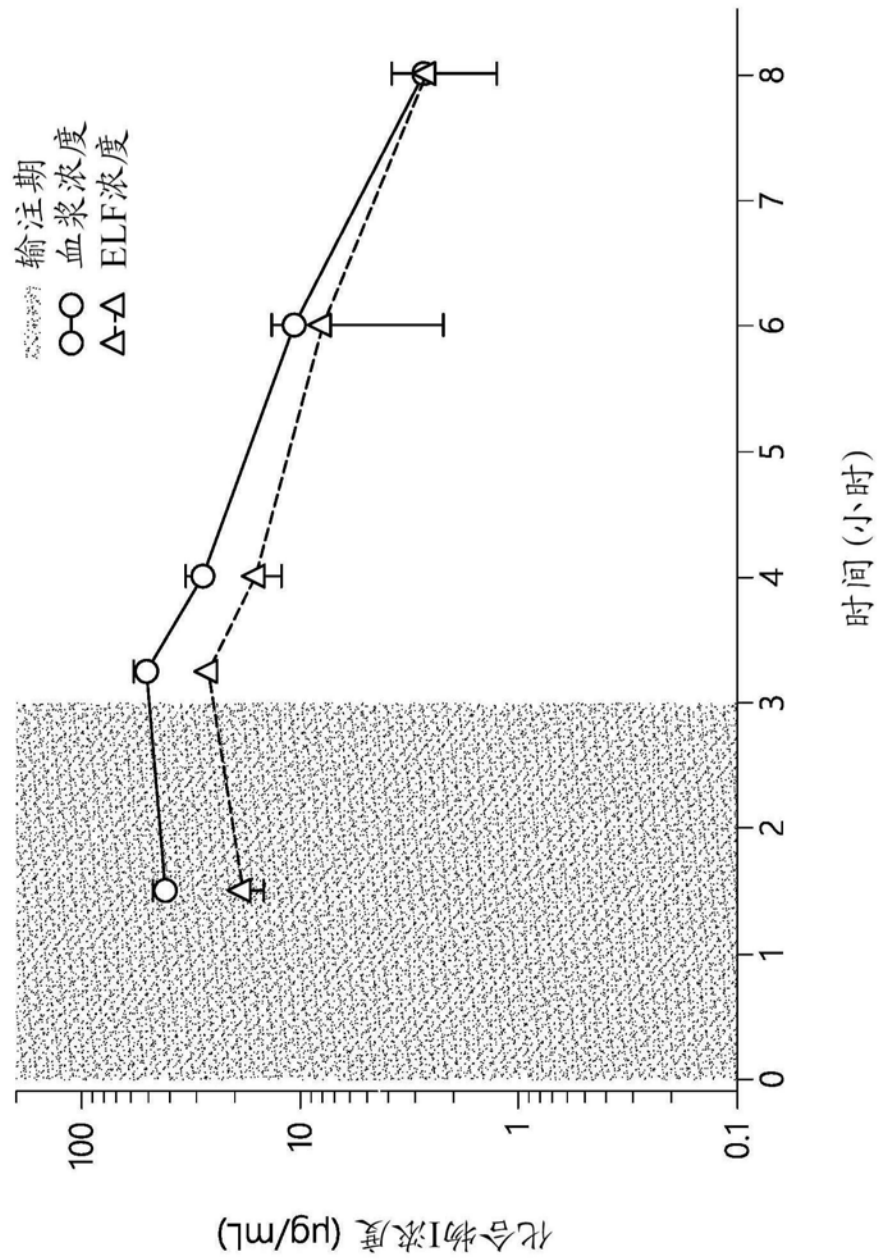


图19

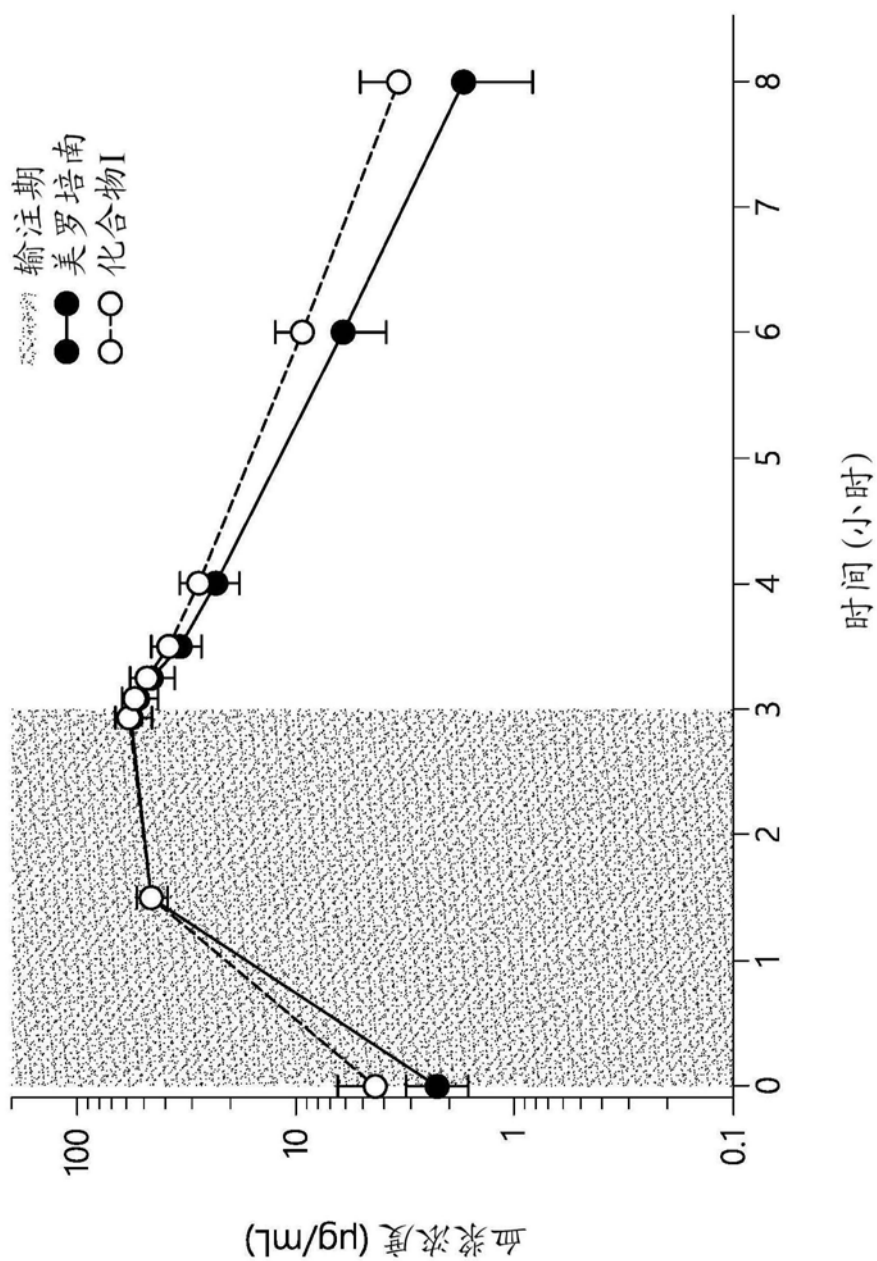


图20

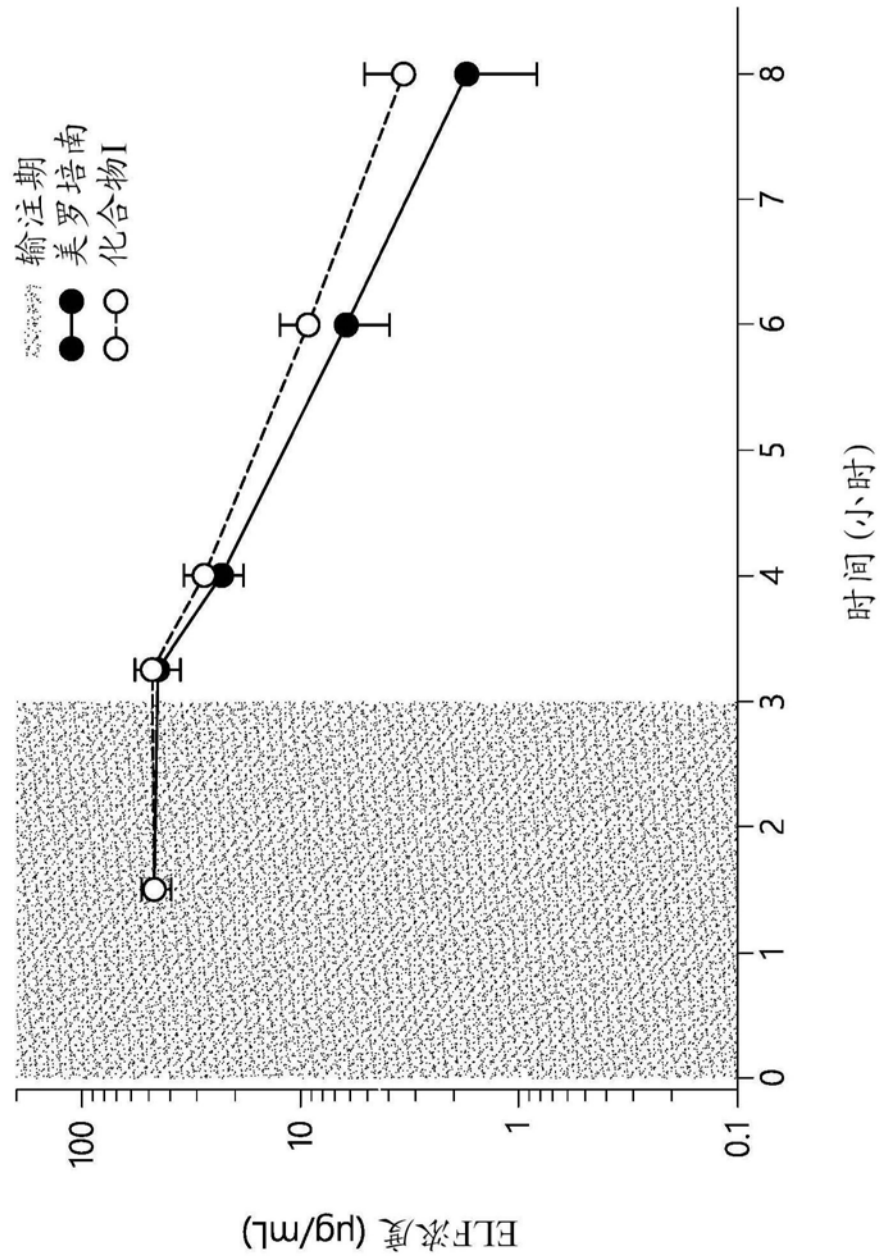


图21

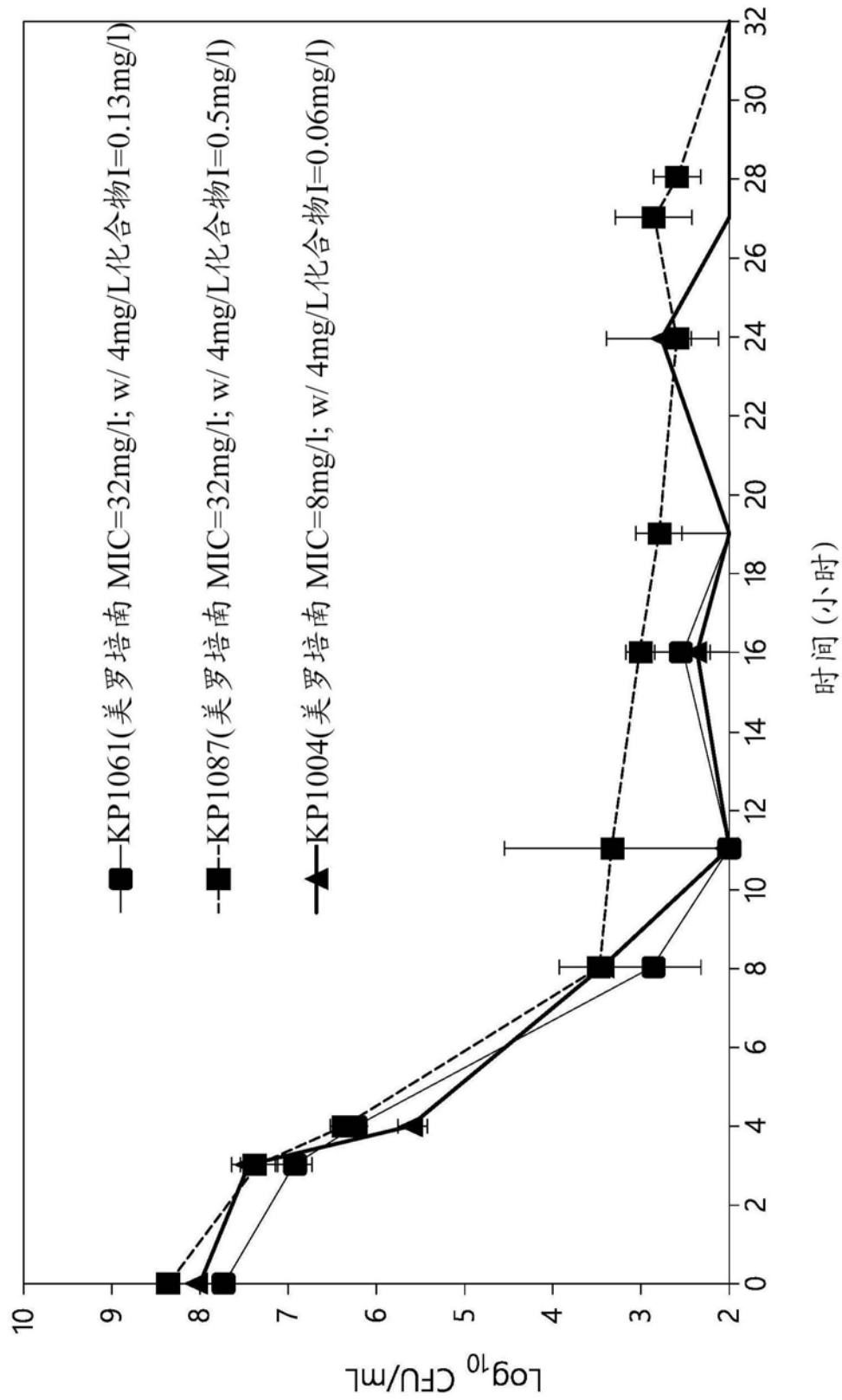


图22

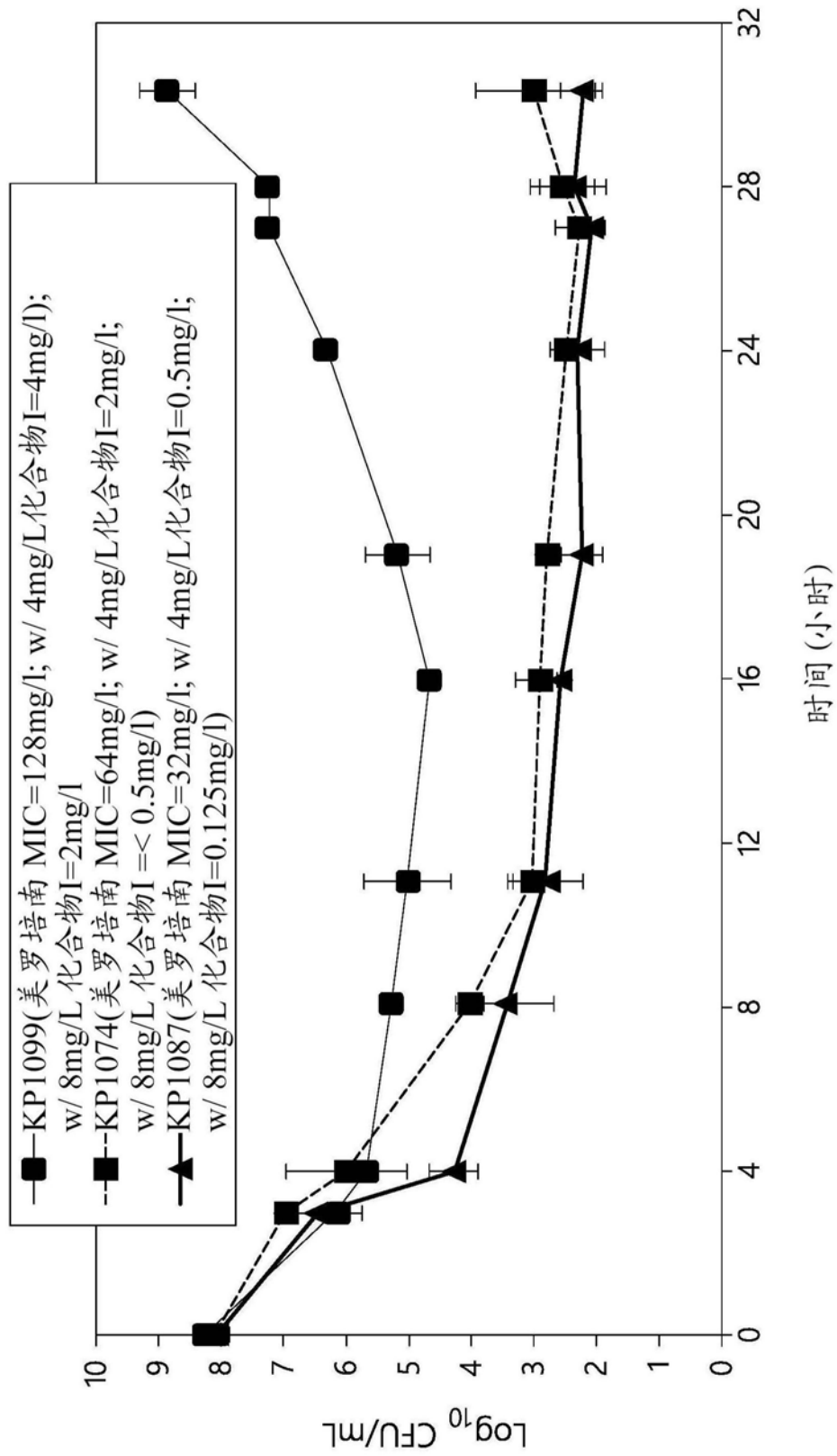


图23

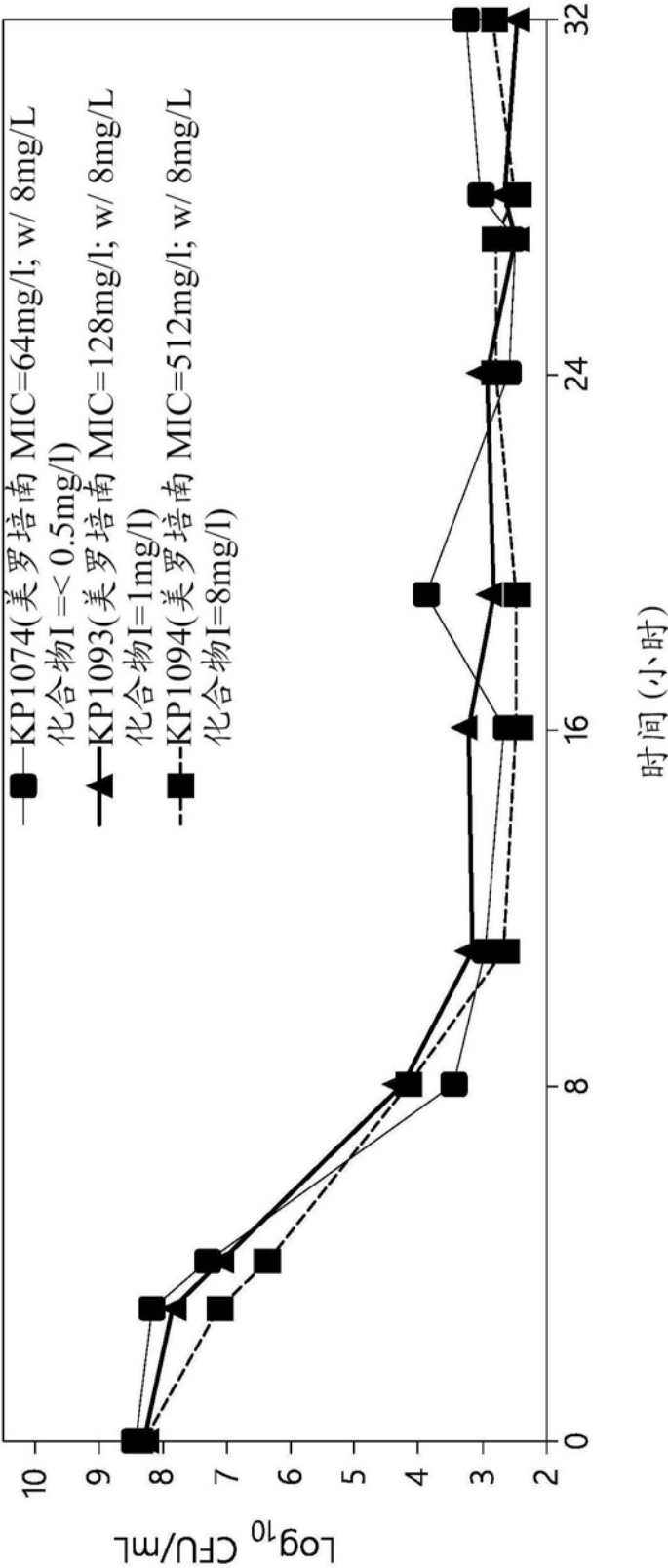


图24

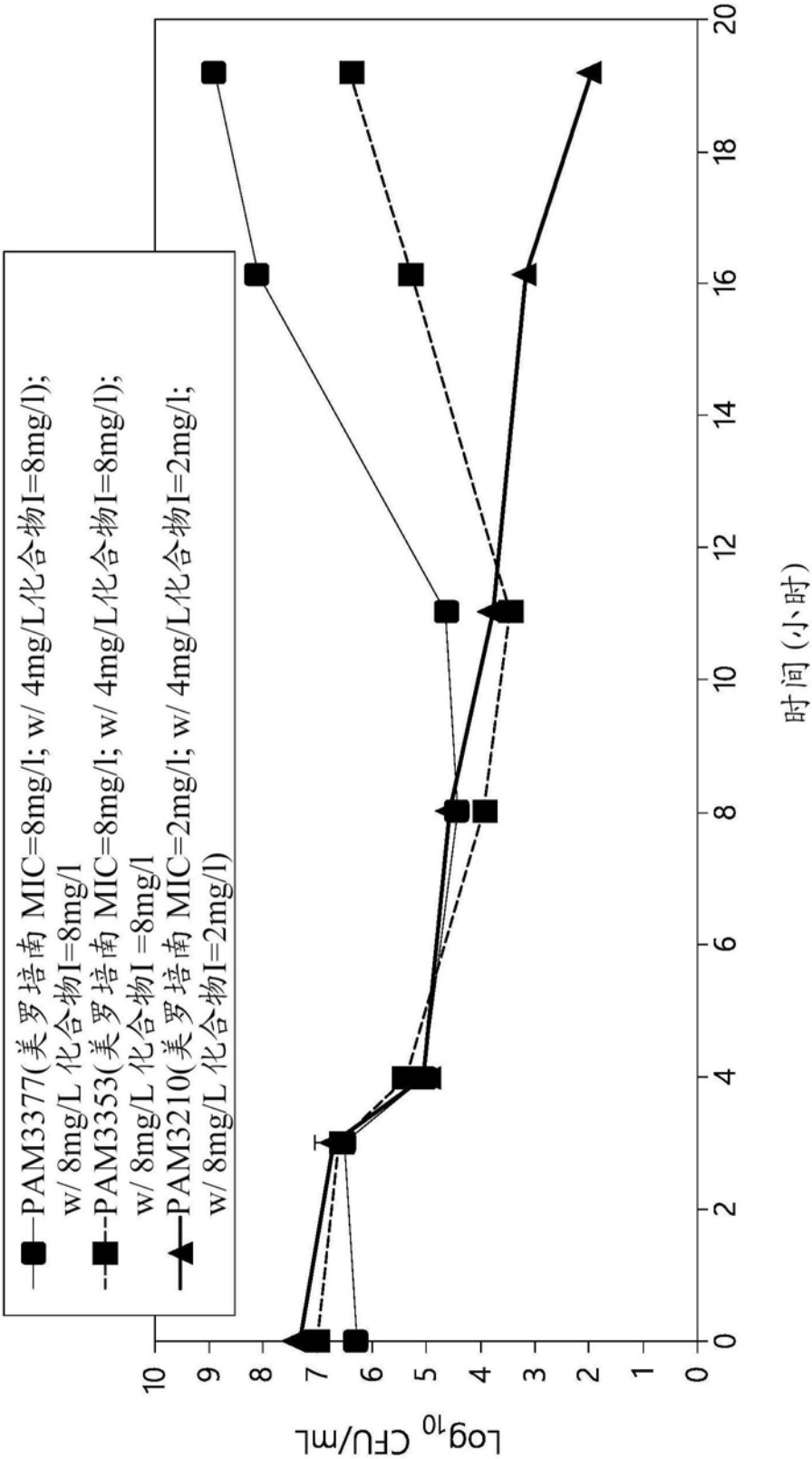


图25

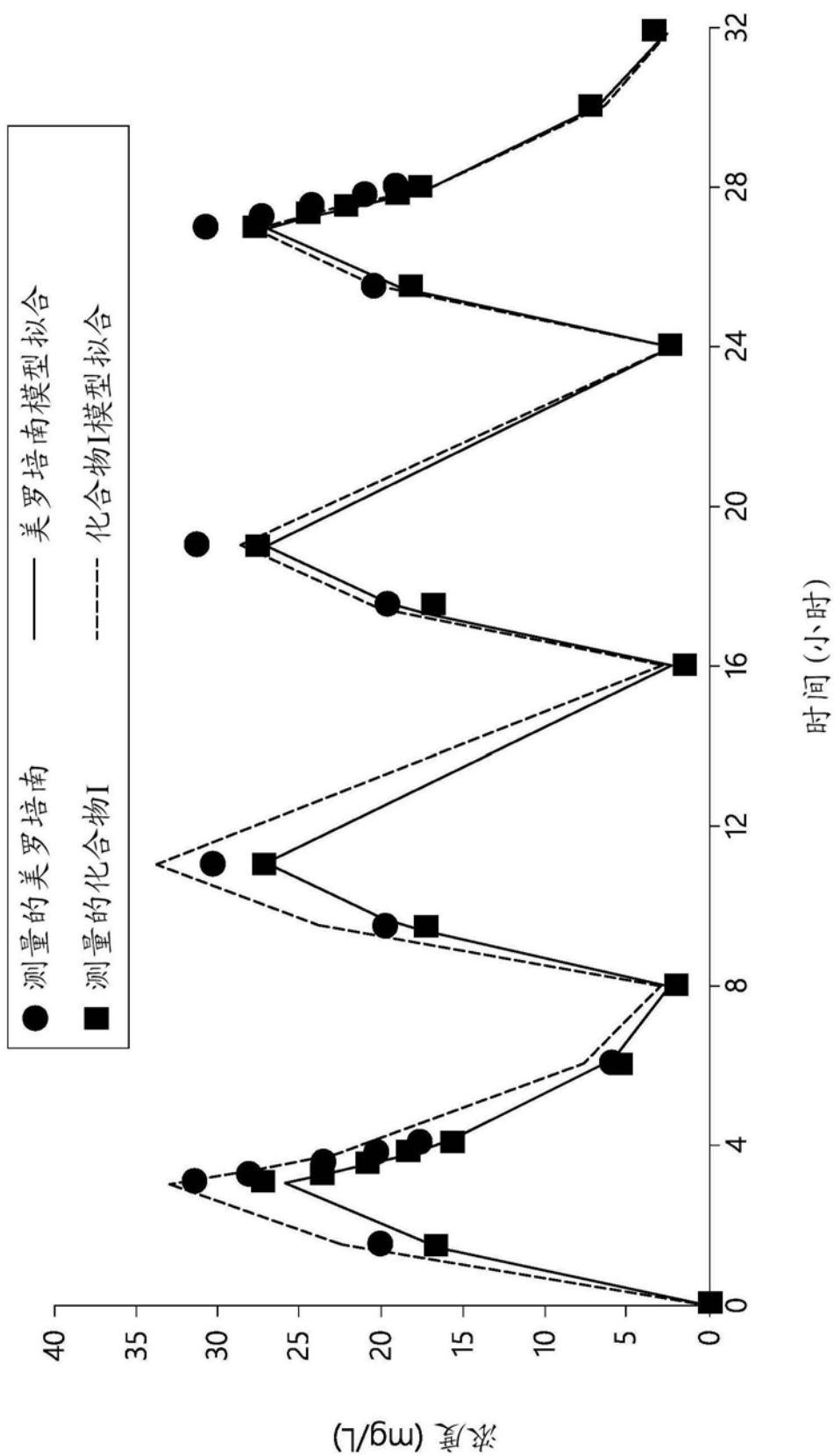


图26

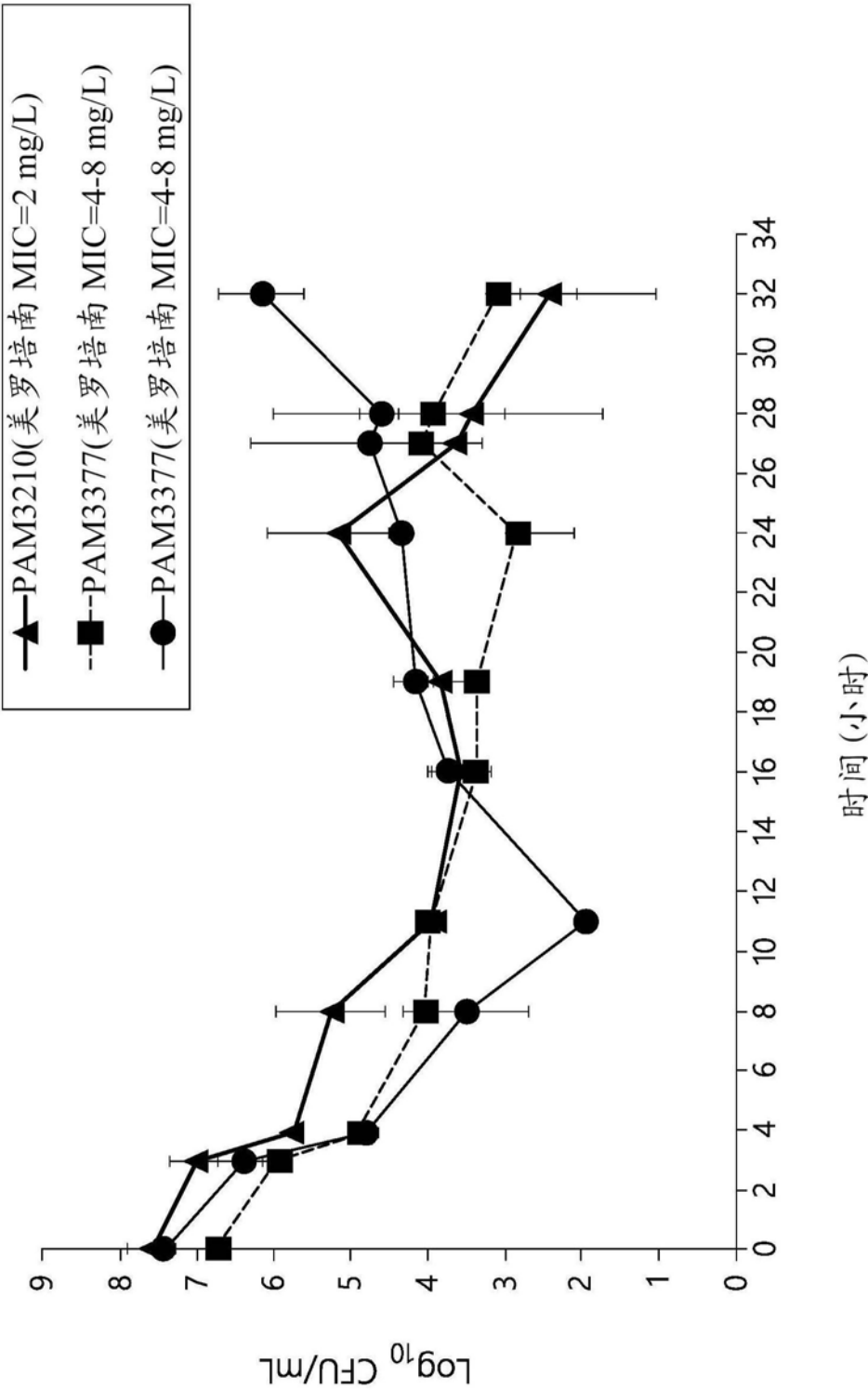


图27

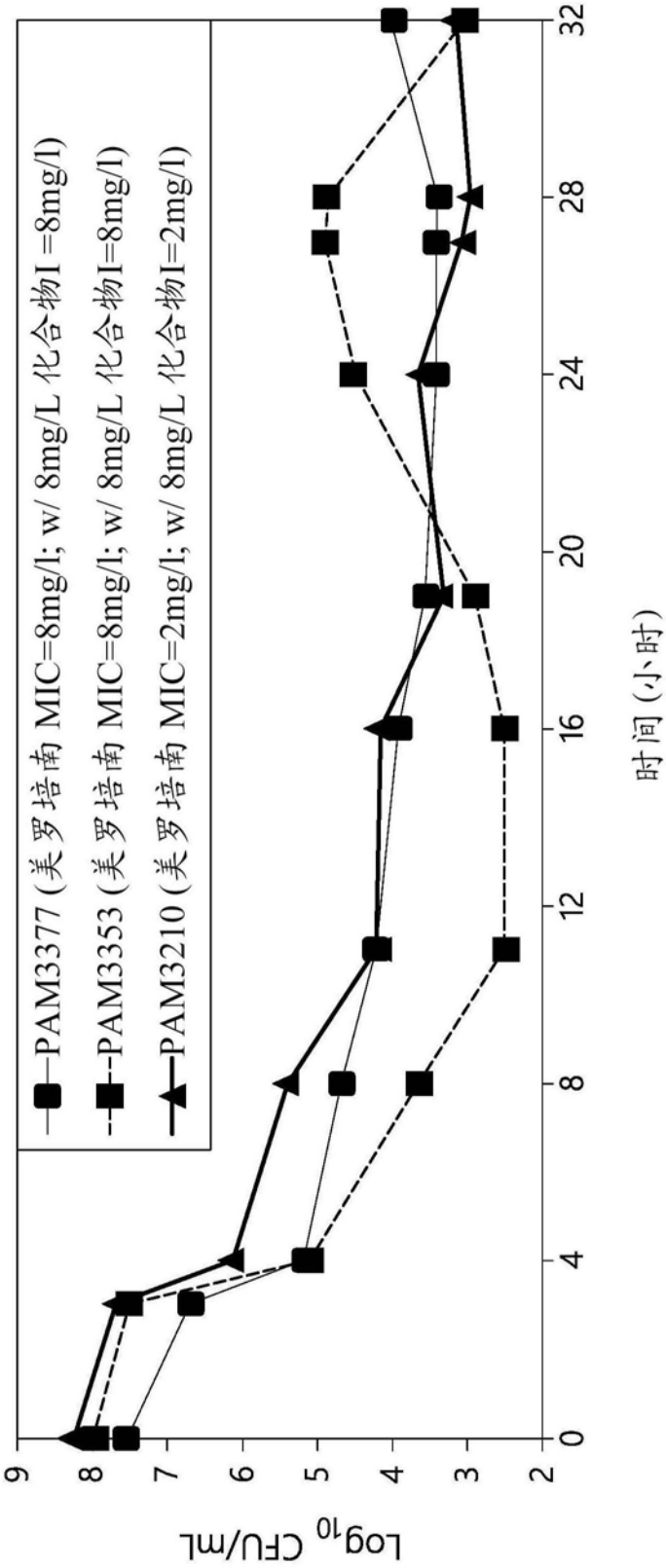


图28