



## (12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105025901 B

(45)授权公告日 2019.04.19

(21)申请号 201380061707.7

(22)申请日 2013.09.27

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 105025901 A

(43)申请公布日 2015.11.04

(30)优先权数据

61/706,399 2012.09.27 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2015.05.26

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2013/062256 2013.09.27

(87)PCT国际申请的公布数据

W02014/052799 EN 2014.04.03

(73)专利权人 默沙东公司

地址 美国新泽西州

(72)发明人 J-J·莱 J-Q·古 P·M·帕萨瑞

V·朱尔考斯卡斯 J·特拉希亚诺

(续)

(74)专利代理机构 北京市金杜律师事务所

11256

代理人 陈文平 侯宝光

(51)Int.Cl.

C07D 499/00(2006.01)

(续)

(56)对比文件

US 8476425 B1, 2013.07.02, 第8栏第60行-  
第9栏65行, 第5栏第1-2段, 第5栏倒数第3-4段.

CN 1236781 A, 1999.12.01, 说明书第1页第  
2-3段.

CN 101287446 A, 2008.10.15, 摘要, 说明书  
第15页第4-5段, 第16页第4段, 说明书第16页第  
1-2段, 说明书第6页第1段.

CN 1236781 A, 1999.12.01, 说明书第1页第  
2-3段.

CN 101287446 A, 2008.10.15, 摘要, 说明书  
第6页第1段.

Kenneth R.Morris等.An integrated  
approach to the selection of optimal salt  
form for a new drug candidate.

《International Journal of Pharmaceutics》  
.1994, 209-217.

Kenneth R.Morris等.An integrated  
approach to the selection of optimal salt  
form for a new drug candidate.

《International Journal of Pharmaceutics》  
.1994, 209-217.

(续)

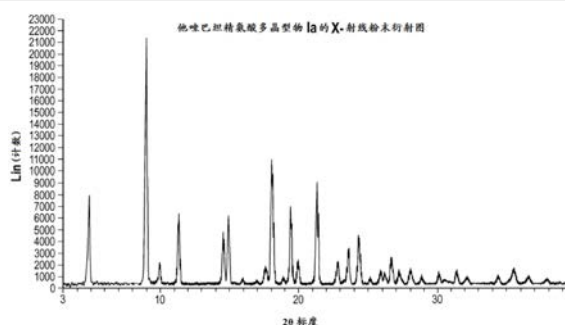
审查员 王鑫

(54)发明名称

他唑巴坦精氨酸抗生素组合物

(57)摘要

本公开提供了包含 $\beta$ -内酰胺化合物和结晶  
他唑巴坦精氨酸的组合物, 及这些组合物的相关  
方法和用途.



权利要求书2页 说明书22页 附图5页

[接上页]

(72)发明人 N·米勒达茂尔

(51)Int.Cl.

A61K 31/546(2006.01)

A61K 31/431(2006.01)

A61K 9/19(2006.01)

A61P 31/04(2006.01)

(56)对比文件

Catharine C. Bulik等.In Vivo  
Comparison of CXA-101 (FR264205) with and  
without Tazobactam versus Piperacillin-  
Tazobactam Using Human Simulated  
Exposures against Phenotypically Diverse  
Gram-Negative Organisms.《Antimicrobial  
Agents and Chemotherapy》.2011,第56卷(第1  
期),544-549.

Catharine C. Bulik等.In Vivo  
Comparison of CXA-101 (FR264205) with and  
without Tazobactam versus Piperacillin-  
Tazobactam Using Human Simulated  
Exposures against Phenotypically Diverse  
Gram-Negative Organisms.《Antimicrobial  
Agents and Chemotherapy》.2011,第56卷(第1  
期),544-549.

Catharine C.Bulik等.In Vivo  
Comparison of CXA-101 (FR264205) with and  
without Tazobactam versus Piperacillin-  
Tazobactam Using Human Simulated  
Exposures against Phenotypically Diverse  
Gram-Negative Organisms.《Antimicrobial  
Agents and Chemotherapy》.2011,第56卷(第1  
期),544-549.

1. 一种药物组合物,其包含结晶他唑巴坦精氨酸和 $\beta$ -内酰胺化合物,其中所述 $\beta$ -内酰胺化合物为5-氨基-4-{[(2-氨基乙基)氨甲酰基]氨基}-2-{[(6R,7R)-7-({(2Z)-2-(5-氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)-2-[(1-羧基-1-甲基乙氧基)亚氨基]乙酰基]氨基)-2-羧基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-3-基]甲基}-1-甲基-1H-吡唑鎓单硫酸酯,且所述结晶他唑巴坦精氨酸用在 $4.8^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $8.9^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $11.3^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $14.9^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $18.0^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $19.4^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $21.2^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $22.8^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 和 $24.3^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 的角度处具有用度数 $2\theta$ 表示的峰的X-射线粉末衍射图表征。

2. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中用在209.2至211.9的温度范围内具有用 $^{\circ}\text{C}$ 单位表示的特征峰的差示扫描量热法热分析图表征所述结晶他唑巴坦精氨酸。

3. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中用起始温度为约201.9 $^{\circ}\text{C}$ 的热重曲线表征所述结晶他唑巴坦精氨酸。

4. 一种制备药物组合物的方法,其包括合并结晶他唑巴坦精氨酸和 $\beta$ -内酰胺化合物,其中所述 $\beta$ -内酰胺化合物为5-氨基-4-{[(2-氨基乙基)氨甲酰基]氨基}-2-{[(6R,7R)-7-({(2Z)-2-(5-氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)-2-[(1-羧基-1-甲基乙氧基)亚氨基]乙酰基]氨基)-2-羧基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-3-基]甲基}-1-甲基-1H-吡唑鎓单硫酸酯,且所述结晶他唑巴坦精氨酸用在 $4.8^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $8.9^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $11.3^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $14.9^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $18.0^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $19.4^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $21.2^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $22.8^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 和 $24.3^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 的角度处具有用度数 $2\theta$ 表示的峰的X-射线粉末衍射图表征。

5. 根据权利要求4所述的方法,其包括以下步骤:

- (1) 制备包含结晶他唑巴坦精氨酸和 $\beta$ -内酰胺化合物的混合物;
- (2) 由所述混合物制备水溶液;和
- (3) 冻干所述溶液以获得所述药物组合物。

6. 根据权利要求4-5中任一项所述的方法,其中用在209.2至211.9的温度范围内具有用 $^{\circ}\text{C}$ 单位表示的特征峰的差示扫描量热法热分析图表征所述结晶他唑巴坦精氨酸。

7. 根据权利要求4-5中任一项所述的方法,其中用起始温度为约201.9 $^{\circ}\text{C}$ 的热重曲线表征所述结晶他唑巴坦精氨酸。

8. 根据权利要求5所述的方法,其中所述混合物中结晶他唑巴坦精氨酸与 $\beta$ -内酰胺化合物的摩尔比在1:2至2:1的范围内。

9. 根据权利要求8所述的方法,其中所述混合物中结晶他唑巴坦精氨酸与 $\beta$ -内酰胺化合物的比例为约0.9:1。

10. 根据权利要求5所述的方法,其中所述混合物还包含选自由L-精氨酸、柠檬酸和氯化钠组成的列表的一种或多种添加剂。

11. 根据权利要求10所述的方法,其中所述混合物中L-精氨酸与 $\beta$ -内酰胺化合物的摩尔比在4:1至2:1的范围内。

12. 根据权利要求10所述的方法,其中所述混合物中L-精氨酸与 $\beta$ -内酰胺化合物的比例为约1.9:1。

13. 根据权利要求5所述的方法,其中所述水溶液中所述 $\beta$ -内酰胺化合物的浓度在0.01M-1M的范围内。

14. 根据权利要求13所述的方法,其中所述水溶液中所述 $\beta$ -内酰胺化合物的浓度为约

0.05M。

15. 根据权利要求5所述的方法,其中所述水溶液的pH在5.5-6.5的范围内。

16. 根据权利要求15所述的方法,其中所述水溶液的pH为约6.3。

17. 一种药物组合物,其根据权利要求4-5中任一项的方法制备。

18. 根据权利要求1-3和17中任一项所述的药物组合物,其被配制用于肠胃外施用。

19. 根据权利要求18所述的药物组合物,其被配制用于通过静脉内注射或输注施用。

20. 一种根据权利要求1-3和17中任一项所述的药物组合物在制备治疗哺乳动物中的细菌感染的药物中的用途。

21. 根据权利要求20所述的用途,其中所述细菌感染由产超广谱 $\beta$ -内酰胺酶的生物引起。

22. 根据权利要求21所述的用途,其中所述细菌感染由耐抗生素生物引起。

23. 结晶他唑巴坦精氨酸和 $\beta$ -内酰胺化合物在制备治疗哺乳动物中的细菌感染的药物中的用途,其中所述 $\beta$ -内酰胺化合物为5-氨基-4-[(2-氨基乙基)氨基]-2-[[ (6R,7R)-7-((2Z)-2-(5-氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)-2-[(1-羧基-1-甲基乙氧基)亚氨基]乙酰基)氨基)-2-羧基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-3-基]甲基]-1-甲基-1H-吡唑鎓单硫酸酯,且所述结晶他唑巴坦精氨酸用在 $4.8^\circ \pm 0.3^\circ$ 、 $8.9^\circ \pm 0.3^\circ$ 、 $11.3^\circ \pm 0.3^\circ$ 、 $14.9^\circ \pm 0.3^\circ$ 、 $18.0^\circ \pm 0.3^\circ$ 、 $19.4^\circ \pm 0.3^\circ$ 、 $21.2^\circ \pm 0.3^\circ$ 、 $22.8^\circ \pm 0.3^\circ$ 和 $24.3^\circ \pm 0.3^\circ$ 的角度处具有用度数 $2\theta$ 表示的峰的X-射线粉末衍射图表征。

24. 结晶他唑巴坦精氨酸在制备治疗哺乳动物中的细菌感染的药物中的用途,所述用途包括与 $\beta$ -内酰胺化合物联合施用结晶他唑巴坦精氨酸,其中所述 $\beta$ -内酰胺化合物为5-氨基-4-[(2-氨基乙基)氨基]-2-[[ (6R,7R)-7-((2Z)-2-(5-氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)-2-[(1-羧基-1-甲基乙氧基)亚氨基]乙酰基)氨基)-2-羧基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-3-基]甲基]-1-甲基-1H-吡唑鎓单硫酸酯,且所述结晶他唑巴坦精氨酸用在 $4.8^\circ \pm 0.3^\circ$ 、 $8.9^\circ \pm 0.3^\circ$ 、 $11.3^\circ \pm 0.3^\circ$ 、 $14.9^\circ \pm 0.3^\circ$ 、 $18.0^\circ \pm 0.3^\circ$ 、 $19.4^\circ \pm 0.3^\circ$ 、 $21.2^\circ \pm 0.3^\circ$ 、 $22.8^\circ \pm 0.3^\circ$ 和 $24.3^\circ \pm 0.3^\circ$ 的角度处具有用度数 $2\theta$ 表示的峰的X-射线粉末衍射图表征。

25. 根据权利要求23所述的用途,其中所述结晶他唑巴坦精氨酸和/或 $\beta$ -内酰胺化合物肠胃外施用。

26. 根据权利要求25所述的用途,其中所述结晶他唑巴坦精氨酸和/或 $\beta$ -内酰胺化合物静脉内施用。

27. 根据权利要求25所述的用途,其中所述结晶他唑巴坦精氨酸和/或 $\beta$ -内酰胺化合物作为输注液施用。

28. 根据权利要求23-27中任一项所述的用途,其中所述细菌感染由产超广谱 $\beta$ -内酰胺酶的生物引起。

29. 根据权利要求23-27中任一项所述的用途,其中所述细菌感染由耐抗生素生物引起。

30. 根据权利要求23-27中任一项所述的用途,其中所述细菌感染为并发尿路感染。

31. 根据权利要求23-27中任一项所述的用途,其中所述细菌感染为并发腹腔内感染。

32. 根据权利要求23-27中任一项所述的用途,其中所述细菌感染为医院内肺炎。

## 他唑巴坦精氨酸抗生素组合物

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求2012年9月27日提交的美国临时申请第61/706,399号的优先权,其以引用的方式整体并入本文。

### 技术领域

[0003] 本发明涉及包含他唑巴坦(tazobactam)精氨酸的药物组合物及其相关方法和用途。

[0004] 背景

[0005] 头孢菌素(cephalosporin) (6R,7R)-3-[ (5-氨基-4-[(2-氨基乙基) 氨甲酰基] 氨基)-1-甲基-1H-吡唑-2-鎓-2-基) 甲基]-7-({ (2Z)-2-(5-氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)-2-[(1-羧基-1-甲基乙氧基) 亚氨基] 乙酰基} 氨基)-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂双环[4.2.0] 辛-2-烯-2-羧酸酯) (也称为头孢特咯瓚(ceftolozane) 或(6R,7R)-3-[5-氨基-4-[3-(2-氨基乙基) 脲基]-1-甲基-1H-吡唑-2-鎓-2-基甲基]-7-[2-(5-氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)-2-[(Z)-1-羧基-1-甲基乙氧基亚氨基] 乙酰氨基]-3-头孢烯-4-羧酸) 为抗菌剂。据信头孢特咯瓚的抗菌活性由其与青霉素结合蛋白(PBP) 的相互作用产生以抑制细菌细胞壁的生物合成,起到终止细菌复制的作用。头孢特咯瓚可与 $\beta$ -内酰胺酶抑制剂(“BLI”), 诸如他唑巴坦组合(例如,混合)。他唑巴坦为针对A类和一些C类 $\beta$ -内酰胺酶的BLI,与活性 $\beta$ -内酰胺抗生素组合具有充分确认的体外和体内功效。

[0006] 抗生素药物组合物可包括具有抗生素性质的 $\beta$ -内酰胺化合物(即,具有一个或多个 $\beta$ -内酰胺部分的抗生素化合物) 和BLI(诸如他唑巴坦)。 $\beta$ -内酰胺化合物可与 $\beta$ -内酰胺酶抑制化合物(例如,他唑巴坦及其盐) 联合配制和/或施用,以便减轻细菌 $\beta$ -内酰胺酶的作用。例如,头孢特咯瓚和他唑巴坦按2:1重量比的组合为配制用于肠胃外施用的抗生素药物组合物(“CXA-201”)。CXA-201对常见的革兰氏阴性(Gram-negative) 和所选革兰氏阳性(Gram-positive) 生物表现出有效的体外抗菌活性。CXA-201是对肠杆菌科(Enterobacteriaceae) 包括表达耐超广谱 $\beta$ -内酰胺酶( $MIC_{90}=1\mu g/mL$ ) 的菌株,以及包括耐多重药物的菌株( $MIC_{90}=2\mu g/mL$ ) 的绿脓假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*, *P.aeruginosa*) 具有体外活性的广谱抗菌剂。CXA-201是对已知引起肺内感染,包括由绿脓假单胞菌引起的医院内肺炎的许多革兰氏阴性病原体有活性的联合抗菌剂。

[0007] 概述

[0008] 本文提供了包含 $\beta$ -内酰胺化合物(例如,头孢特咯瓚或其药学上可接受的盐) 和他唑巴坦精氨酸的组合物,所述组合物包括包含 $\beta$ -内酰胺化合物和结晶他唑巴坦精氨酸的药物组合物,和使用 $\beta$ -内酰胺化合物和结晶他唑巴坦精氨酸制备的药物组合物。还提供了这些组合的制备方法和相关用途。

[0009] 特别地,药物组合物可包含 $\beta$ -内酰胺化合物和结晶他唑巴坦精氨酸。他唑巴坦精氨酸的结晶化合物还可具有有益于制备各种药物制剂和药物组合物的性质。包含结晶形式的他唑巴坦精氨酸的药物组合物或使用结晶形式的他唑巴坦精氨酸制备的药物组合物可能

显示出有益性质,包括随时间推移和/或在热和湿度存在下所需水平的化学稳定性,和杂质含量减少。与先前结晶形式的他唑巴坦相比,本文提供了具有不易潮湿的有利特征的某些结晶他唑巴坦精氨酸固体形式。这些结晶他唑巴坦精氨酸固体形式在制备、包装、运输和储存过程中,可具有良好的热稳定性和光稳定性。

[0010] 优选地,与结晶他唑巴坦精氨酸联合使用的 $\beta$ -内酰胺化合物为 (6R,7R)-3-[ (5-氨基-4-[[ (2-氨基乙基) 氨甲酰基] 氨基]-1-甲基-1H-吡唑-2-鎗-2-基) 甲基]-7-({ (2Z)-2-(5-氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)-2-[ (1-羧基-1-甲基乙氧基) 亚氨基] 乙酰基} 氨基)-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂双环[4.2.0] 辛-2-烯-2-羧酸酯或其药学上可接受的异构体、盐、酯、水合物、溶剂化物或其组合。

[0011] 另一方面,本文提供了一种制备药物组合物的方法,包括合并结晶他唑巴坦精氨酸和 $\beta$ -内酰胺化合物。在一个实施方案中,所述方法包括以下步骤:(1) 制备包含结晶他唑巴坦精氨酸和 $\beta$ -内酰胺化合物的混合物;(2) 由所述混合物制备水溶液;和(3) 冻干所述溶液以获得所述药物组合物。

[0012] 还提供了根据以上方法制备的药物组合物。

[0013] 以上药物组合物可用于治疗哺乳动物中的细菌感染的方法中,所述方法包括向所述哺乳动物施用治疗有效量的药物组合物。

[0014] 附图简述

[0015] 图1描绘了多晶型物Ia的X-射线粉末衍射图。

[0016] 图2描绘了多晶型物Ia的差示扫描量热法(DSC)热分析图。

[0017] 图3描绘了多晶型物Ia的热重量分析(TGA)曲线。

[0018] 图4描绘了多晶型物Ib的X-射线粉末衍射图。

[0019] 图5描绘了实施例3中观察到的杂质。

[0020] 发明详述

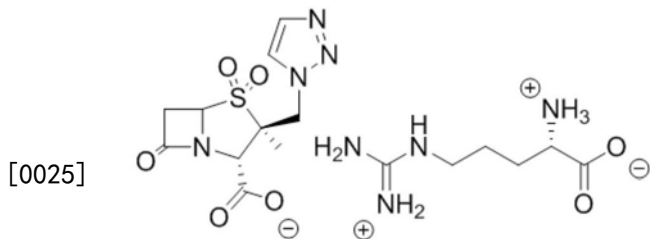
[0021] 可用各种方法,包括例如混合和冻干(也称为“共冻干”),制备包含一种或多种原料药或赋形剂的药物组合物。正如本领域中的技术人员所知,冻干是一个冷冻干燥过程,其中水从一种或多种溶质的冷冻液中升华。在Remington's Pharmaceutical Sciences,第84章,第1565页,第18版,A.R.Gennaro, (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1990) 中描述了特定冻干方法。

[0022] 可选择药物组合物的配方以将组成的原料药的分解减到最少并生成在各种储存条件下稳定的组合物。令人惊讶的是,已经观察到包含结晶形式的他唑巴坦精氨酸的药物组合物(例如,使用结晶形式的他唑巴坦精氨酸制备的药物组合物)显示出有益性质,包括随时间推移和/或在热和湿度存在下所需水平的化学稳定性,和杂质含量减少。在本文所述的一个特定实施方案中(见实施例4),观察到由结晶他唑巴坦精氨酸和头孢特咯瓚制备的药物组合物随时间推移经受较少的他唑巴坦和头孢特咯瓚分解。

[0023] 以上药物组合物的有益性质可归因于结晶他唑巴坦精氨酸的独特物理性质。他唑巴坦精氨酸可以非晶形固体形式或以结晶固体形式存在。结晶固体形式的他唑巴坦精氨酸可以可另外包含一个或多个当量的水或溶剂的一种或多种独特的多晶型物形式(即,分别以水合物或溶剂化物)存在。

[0024] 他唑巴坦精氨酸为他唑巴坦的共轭碱与(S)-2-氨基-5-胍基戊酸(L-精氨酸)的共

氨酸呈1:1比例的盐,如下结构所示。



### 他唑巴坦精氨酸

[0026] 因此,本文提供了包含 $\beta$ -内酰胺化合物和结晶他唑巴坦精氨酸,或其水合物和溶剂化物,特别是结晶他唑巴坦精氨酸多晶型物Ia(本文也称为“多晶型物Ia”或“他唑巴坦精氨酸多晶型物Ia”)和结晶他唑巴坦精氨酸多晶型物Ib(本文也称为“多晶型物Ib”或“他唑巴坦精氨酸多晶型物Ib”)的组合物。

#### [0027] 多晶现象

[0028] 将物质以一种以上晶形存在的能力定义为多晶现象;特定物质的不同晶形被称为“多晶型物”。一般而言,多晶现象受物质分子改变其构象或形成不同的分子间或分子内相互作用,特别是氢键的能力影响,这反映在不同多晶型物的晶格的不同原子排列上。相反,物质的整体外部形式称为“形态”,这指存在的晶体和平面的外部形状,不指内部结构。晶体可根据不同条件,诸如例如生长率、搅拌和杂质的存在显示不同形态。

[0029] 物质的不同多晶型物可具有不同能量的晶格,因此呈固态时,其可以显示出不同物理性质,诸如形式、密度、熔点、颜色、稳定性、溶解性、溶解速率等,所述物理性质继而可影响给定多晶型物的稳定性、溶解速率和/或生物利用率及其用作药物和用于药物组合物中的稳定性。

[0030] 出于其它原因,使用他唑巴坦精氨酸的不同多晶型物也是所需的。其中一个原因是化合物(例如,他唑巴坦精氨酸)的不同多晶型物在结晶后可掺入不同杂质或化学残留物。某些多晶型物掺入极少或不掺入化学残留物。因此,化合物某些多晶型物形式的形成可引起化合物纯化。

[0031] 他唑巴坦精氨酸多晶型物Ia相对于非晶形他唑巴坦精氨酸和非晶形他唑巴坦钠表现出低吸湿性。出于几个原因,固体化合物的低吸湿性是所需的。例如,高吸湿性化合物可能在化学上不稳定,或者由于如果将其储存在具有不同相对湿度的环境下,可出现药物形式的物理特征(例如,堆密度、溶解速率等)的变化,所以不适合配制成药品。同样,吸湿性可影响化合物的大规模生产和处理。例如,当制备包含吸湿活性剂的药物组合物时,可能难以测定该试剂的实重。

#### [0032] 他唑巴坦精氨酸固体结晶形式的表征

[0033] 在某些实施方案中,可根据X-射线粉末衍射分析中的特征峰鉴定本文所述联合疗法中使用的化合物。X-射线粉末衍射,也称为XRPD,是对粉末、微晶或其它固体材料使用X-射线、中子、或电子衍射,进行所述材料的结构表征的科学技术。

[0034] 如本文所使用,短语“度数 $2\theta \pm 0.3^\circ$ ”指随后所列每个角度具有 $\pm 0.3^\circ$ 的误差;短语“度数 $2\theta \pm 0.2^\circ$ ”指随后所列每个角度具有 $\pm 0.2^\circ$ 的误差;及短语“度数 $2\theta \pm 0.1^\circ$ ”指随后

所列每个角度具有 $\pm 0.1^\circ$ 的误差。例如,短语“1、2和3角度处的度数 $2\theta \pm 0.2^\circ$ ”与短语“ $1 \pm 0.2^\circ$ 、 $2 \pm 0.2^\circ$ 和 $3 \pm 0.2^\circ$ 角度处的度数 $2\theta$ ”等效。

[0035] 本文所述联合疗法中使用的结晶他唑巴坦精氨酸的一个实施方案被称为多晶型物Ia(本文也称为“他唑巴坦精氨酸多晶型物Ia”)并且用在选自约 $8.9^\circ \pm 0.3^\circ$ 、约 $18.0^\circ \pm 0.3^\circ$ 和约 $21.2^\circ \pm 0.3^\circ$ 的角度处具有一个或多个用度数 $2\theta$ 表示的特征峰的X-射线粉末衍射图表征。在另一个实施方案中,用在选自约 $4.8^\circ \pm 0.3^\circ$ 、约 $11.3^\circ \pm 0.3^\circ$ 和约 $14.9^\circ \pm 0.3^\circ$ 的角度处具有一个或多个用度数 $2\theta$ 表示的峰的X-射线粉末衍射图表征多晶型物Ia。在又一个实施方案中,用在选自约 $19.4^\circ \pm 0.3^\circ$ 、约 $22.8^\circ \pm 0.3^\circ$ 和约 $24.3^\circ \pm 0.3^\circ$ 的角度处具有一个或多个用度数 $2\theta$ 表示的峰的X-射线粉末衍射图表征多晶型物Ia。

[0036] 在另一个实施方案中,用在选自约 $8.9^\circ \pm 0.3^\circ$ 、约 $18.0^\circ \pm 0.3^\circ$ 、约 $21.2^\circ \pm 0.3^\circ$ 、约 $4.8^\circ \pm 0.3^\circ$ 、约 $11.3^\circ \pm 0.3^\circ$ 、约 $14.9^\circ \pm 0.3^\circ$ 、 $19.4^\circ \pm 0.3^\circ$ 、约 $22.8^\circ \pm 0.3^\circ$ 和约 $24.3^\circ \pm 0.3^\circ$ 的角度处具有3-6个用度数 $2\theta$ 表示的峰的X-射线粉末衍射图表征多晶型物Ia。在一个特定实施方案中,用在约 $8.9^\circ \pm 0.3^\circ$ 、约 $18.0^\circ \pm 0.3^\circ$ 和约 $21.2^\circ \pm 0.3^\circ$ 的角度处具有用度数 $2\theta$ 表示的特征峰的X-射线粉末衍射图表征多晶型物Ia。

[0037] 在另一个实施方案中,用在选自约 $8.9^\circ \pm 0.3^\circ$ 、约 $18.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、约 $21.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、约 $4.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、约 $11.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 、约 $14.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $19.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、约 $22.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 和约 $24.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 的角度处具有3-6个用度数 $2\theta$ 表示的峰的X-射线粉末衍射图表征多晶型物Ia。在一个特定实施方案中,用在约 $8.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、约 $18.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 和约 $21.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 的角度处具有用度数 $2\theta$ 表示的特征峰的X-射线粉末衍射图表征多晶型物Ia。

[0038] 在又一个实施方案中,用在选自约 $8.9^\circ \pm 0.3^\circ$ 、约 $18.0^\circ \pm 0.3^\circ$ 、约 $21.2^\circ \pm 0.3^\circ$ 、约 $4.8^\circ \pm 0.3^\circ$ 、约 $11.3^\circ \pm 0.3^\circ$ 、约 $14.9^\circ \pm 0.3^\circ$ 、 $19.4^\circ \pm 0.3^\circ$ 、约 $22.8^\circ \pm 0.3^\circ$ 和约 $24.3^\circ \pm 0.3^\circ$ 的角度处具有6-9个用度数 $2\theta$ 表示的峰的X-射线粉末衍射图表征多晶型物Ia。在一个特定实施方案中,用在约 $4.8^\circ \pm 0.3^\circ$ 、约 $8.9^\circ \pm 0.3^\circ$ 、约 $11.3^\circ \pm 0.3^\circ$ 、约 $14.9^\circ \pm 0.3^\circ$ 、约 $18.0^\circ \pm 0.3^\circ$ 、约 $19.4^\circ \pm 0.3^\circ$ 、约 $21.2^\circ \pm 0.3^\circ$ 、约 $22.8^\circ \pm 0.3^\circ$ 和约 $24.3^\circ \pm 0.3^\circ$ 的角度处具有用度数 $2\theta$ 表示的特征峰的X-射线粉末衍射图表征多晶型物Ia。

[0039] 在又一个实施方案中,用在选自约 $8.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、约 $18.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、约 $21.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、约 $4.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、约 $11.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 、约 $14.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $19.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、约 $22.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 和约 $24.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 的角度处具有6-9个用度数 $2\theta$ 表示的峰的X-射线粉末衍射图表征多晶型物Ia。在一个特定实施方案中,用在约 $4.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、约 $8.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、约 $11.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 、约 $14.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、约 $18.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、约 $19.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、约 $21.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、约 $22.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 和约 $24.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 的角度处具有用度数 $2\theta$ 表示的特征峰的X-射线粉末衍射图表征多晶型物Ia。

[0040] 在又一个实施方案中,本文提供了包含用在 $4.8^\circ$ 、 $8.9^\circ$ 、 $11.3^\circ$ 、 $14.9^\circ$ 、 $18.0^\circ$ 、 $19.4^\circ$ 、 $21.2^\circ$ 和 $22.8^\circ$ 的角度处具有用度数 $2\theta \pm 0.3^\circ$ 表示的峰的X-射线粉末衍射图表征的结晶他唑巴坦精氨酸的组合物。

[0041] 在又一个实施方案中,本文提供了包含用在 $4.8^\circ$ 、 $8.9^\circ$ 、 $11.3^\circ$ 、 $14.9^\circ$ 、 $18.0^\circ$ 、 $19.4^\circ$ 、 $21.2^\circ$ 和 $22.8^\circ$ 的角度处具有用度数 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 表示的峰的X-射线粉末衍射图表征的结晶他唑巴坦精氨酸的组合物。

[0042] 在又一个实施方案中,本文提供了包含用在 $4.8^\circ$ 、 $8.9^\circ$ 、 $11.3^\circ$ 、 $14.9^\circ$ 、 $18.0^\circ$ 、 $19.4^\circ$ 、 $21.2^\circ$ 和 $22.8^\circ$ 的角度处具有用度数 $2\theta \pm 0.1^\circ$ 表示的峰的X-射线粉末衍射图表征的



结晶他唑巴坦精氨酸的组合物。

[0043] 在又一个实施方案中,本文提供了包含用在约 $4.8^{\circ}$ 、 $8.9^{\circ}$ 、 $11.3^{\circ}$ 、 $14.9^{\circ}$ 、 $18.0^{\circ}$ 、 $19.4^{\circ}$ 、 $21.2^{\circ}$ 和 $22.8^{\circ}$ 的角度处具有用度数 $2\theta$ 表示的峰的X-射线粉末衍射图表征的结晶他唑巴坦精氨酸的组合物。

[0044] 在一个实施方案中,用具有与图1基本上一致的峰的X-射线粉末衍射图表征多晶型物Ia。在另一个实施方案中,用具有与表1基本上一致的峰的X-射线粉末衍射图表征多晶型物Ia。

[0045] 也可通过其差示扫描量热法(DSC)热分析图定义本文所述联合疗法中使用的化合物。在一个实施方案中,用温度为 $209.2 \pm 3$ 的具有用 $^{\circ}\text{C}$ 单位表示的特征峰的差示扫描量热法热分析图表征多晶型物Ia。在另一个实施方案中,用在约209.2至约211.9的范围内具有用 $^{\circ}\text{C}$ 单位表示的特征峰的差示扫描量热法热分析图表征多晶型物Ia。在一个特定实施方案中,用与图2基本上一致的差示扫描量热法热分析图表征多晶型物Ia。

[0046] 也可用其热重(TG)信号定义本文所述联合疗法中使用的化合物。在一个实施方案中,用起始温度为约 $201.8^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ 的热重曲线表征多晶型物Ia。在另一个实施方案中,用起始温度为约 $201.8^{\circ}\text{C}$ 的热重曲线表征多晶型物Ia。在一个特定实施方案中,用与图3基本上一致的热重曲线表征多晶型物Ia。

[0047] 在某些实施方案中,多晶型物Ia可能含杂质。杂质的非限制性实例包括不需要的多晶型物形式或残留的有机和无机分子诸如溶剂、水或盐。

[0048] 在另一个实施方案中,多晶型物Ia基本上无杂质。在另一个实施方案中,多晶型物Ia含少于10重量%的总杂质。在另一个实施方案中,多晶型物Ia含少于5重量%的总杂质。在另一个实施方案中,多晶型物Ia含少于1重量%的总杂质。在又一个实施方案中,多晶型物Ia含少于0.1重量%的总杂质。

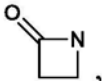
[0049] 另一方面,本文提供了结晶他唑巴坦精氨酸多晶型物Ib。在一个实施方案中,多晶型物Ib为他唑巴坦精氨酸三水合物。在另一个实施方案中,用在约 $4.4^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ 、约 $9.7^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ 、约 $17.3^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ 、约 $20.2^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ 和约 $22.0^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ 的角度处具有用度数 $2\theta$ 表示的峰的X-射线粉末衍射图表征结晶他唑巴坦多晶型物Ib。在一个特定实施方案中,用具有与图4基本上一致的峰的X-射线粉末衍射图表征多晶型物Ib。

[0050] 另一方面,本文提供了包含 $\beta$ -内酰胺化合物的组合和包含选自非晶形他唑巴坦精氨酸、多晶型物Ia和多晶型物Ib的一种或多种化合物的组合物。在一个实施方案中,所述组合物包含选自他唑巴坦精氨酸和多晶型物Ia的一种或多种化合物。

[0051] 在某些实施方案中,多晶型物Ia为基本上不含非晶形他唑巴坦精氨酸的结晶固体。如本文所使用,术语“基本上不含非晶形他唑巴坦精氨酸”意指所述化合物不含显著量的非晶形他唑巴坦精氨酸。在某些实施方案中,存在至少约95重量%的结晶多晶型物Ia。在本发明的另外其它实施方案中,存在至少约99重量%的结晶多晶型物Ia。

[0052] 在另一个实施方案中,多晶型物Ia基本上不含多晶型物Ib。如本文所使用,术语“基本上不含多晶型物Ib”意指所述化合物不含显著量的多晶型物Ib。在某些实施方案中,存在至少约95重量%的结晶多晶型物Ia。在本发明的另外其它实施方案中,存在至少约99重量%的结晶多晶型物Ia。

[0053]  $\beta$ -内酰胺化合物

[0054] “β-内酰胺化合物”是具有一个或多个β-内酰胺部分,即,在化合价许可时

取代一次或多次的化合物。在一个实施方案中,本文所述的β-内酰胺化合物为抗菌化合物。在某些非限制性实施方案中,本文所述的β-内酰胺化合物可选自由青霉素、头孢菌素、碳青霉烯及其组合组成的组。在某些实施方案中,β-内酰胺化合物选自表2所列的化合物及其药学上可接受的异构体、盐、酯、水合物、溶剂化物或其组合。表2中列出了下列化合物:

[0055] • (2S,5R,6R)-6-[(R)-2-(4-乙基-2,3-二氧代-1-哌嗪甲酰氨基)-2-苯基乙酰氨基]-3,3-二甲基-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚烷-2-羧酸;

[0056] • (2S,5R,6R)-3,3-二甲基-7-氧代-6-(2-苯基乙酰氨基)-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚烷-2-羧酸;

[0057] • (5R,6S)-6-[(1R)-1-羟乙基]-3-({2-[(亚氨基甲基)氨基]乙基}硫代)-7-氧代-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸;

[0058] • (5R,6S)-6-((R)-1-羟乙基)-7-氧代-3-((R)-四氢呋喃-2-基)-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸;

[0059] • (2S,5R,6R)-6-{{3-(2-氯苯基)-5-甲基-噁唑-4-羰基}氨基}-3,3-二甲基-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚烷-2-羧酸;

[0060] • (6R,7R,Z)-7-(2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(2-羧基丙烷-2-基氧基亚氨基)乙酰氨基)-8-氧代-3-(吡啶-1-基甲基)-5-硫杂-1-氮杂-双环[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸酯;

[0061] (6R,7R,Z)-3-(乙酰氧基甲基)-7-(2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(甲氧基亚氨基)乙酰氨基)-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸;

[0062] • (6R,7R)-7-[(2Z)-2-乙氧基亚氨基-2-[5-(膦酰基氨基)-1,2,4-噻二唑-3-基]乙酰基]氨基]-3-[4-(1-甲基吡啶-1-鎓-4-基)-1,3-噻唑-2-基]硫烷基]-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸酯;

[0063] • (6R,7R,Z)-7-(2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(甲氧基亚氨基)乙酰氨基)-3-((1-甲基吡咯烷鎓-1-基)甲基)-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂-双环[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸酯;

[0064] • (6R,7R)-3-{{[(氨基羰基)氧基]甲基}-7-{{[(2Z)-2-(2-呋喃基)-2-(甲氧基亚氨基)乙酰基]氨基}-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸;

[0065] • (6R,7R)-7-{{[(2Z)-2-(2-氨基-1,3-噻唑-4-基)-2-(甲氧基亚氨基)乙酰基]氨基}-3-{{[(2-甲基-5,6-二氧代-1,2,5,6-四氢-1,2,4-三嗪-3-基)硫代]甲基}-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸;

[0066] • (2S,5R,6R)-6-{{[(2R)-2-氨基-2-(4-羟苯基)-乙酰基]氨基}-3,3-二甲基-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚烷-2-羧酸;

[0067] • 3-[5-(二甲基氨甲酰基)吡咯烷-2-基]硫烷基-6-(1-羟乙基)-4-甲基-7-氧代-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸;

[0068] • (6R,7R)-3-[(5-氨基-4-{{[(2-氨基乙基)氨甲酰基]氨基}-1-甲基-1H-吡唑-2-鎓-2-基)甲基}-7-({(2Z)-2-(5-氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)-2-[(1-羧基-1-甲基乙氧基)亚氨基]乙酰基}氨基)-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸酯;和

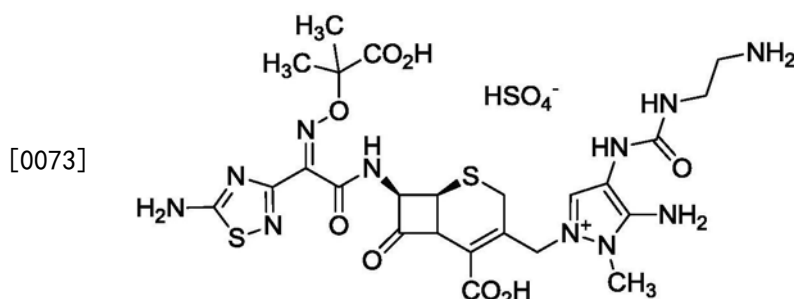
[0069] • 5-氨基-4-{{[(2-氨基乙基)氨甲酰基]氨基}-2-{{[(6R,7R)-7-({(2Z)-2-(5-氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)-2-[(1-羧基-1-甲基乙氧基)亚氨基]乙酰基}氨基)-2-羧基-8-氧

代-5-硫杂-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-3-基]甲基}-1-甲基-1H-吡唑鎓单硫酸酯。

[0070] 技术熟练的从业者将认识到本文所述的 $\beta$ -内酰胺化合物具有一个或多个酸性部分(例如,羧酸部分)和/或一个或多个碱性部分(例如,胺部分)。所述部分可作为该部分的pKa或pKb和化合物环境的pH的函数质子化或去质子化。本公开考虑到了由 $\beta$ -内酰胺化合物质子化或去质子化产生的所有盐形式。

[0071] 通过以上所列的那些化合物举例说明的任何 $\beta$ -内酰胺化合物均可用于本文所述的药物组合物中。

[0072] 化合物5-氨基-4-{[(2-氨基乙基)氨甲酰基]氨基}-2-{[(6R,7R)-7-((2Z)-2-(5-氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)-2-[(1-羧基-1-甲基乙氧基)亚氨基]乙酰基]氨基)-2-羧基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-3-基]甲基}-1-甲基-1H-吡唑鎓单硫酸酯(也称为硫酸头孢特咯瓚)为头孢菌素化合物(如下所示),美国专利第7,129,232号中描述了其合成。如本文所提供,头孢特咯瓚可呈其游离碱形式,或呈其药学上可接受的盐形式,例如硫酸头孢特咯瓚:



[0074] 硫酸头孢特咯瓚

[0075] 药物组合物

[0076] 术语“药物组合物”包括适于施用给哺乳动物,例如人类的制剂。当本发明的化合物作为药物施用给哺乳动物,例如人类时,可给予化合物本身或作为与药学上可接受的载体联合的含有例如0.1%-99.9%(更优选地,0.5-90%)的活性成分的药物组合物给予。

[0077] 本文所述的药物组合物可配制成具有任何所需浓度(即,结晶他唑巴坦精氨酸或其水合物或溶剂化物的任何浓度和 $\beta$ -内酰胺化合物的任何浓度)。在一些实施方案中,配制所述组合物,使其至少包含治疗有效量的两种化合物(即,治疗有效量的结晶他唑巴坦精氨酸或其水合物或溶剂化物与 $\beta$ -内酰胺化合物的组合)。在一些实施方案中,配制所述组合物,使其不会引起一种或多种有害副作用。

[0078] 虽然最适合的途径将取决于所治疾患的特性和严重程度,但是药物组合物包括适合口服、舌下、经鼻、经直肠、经阴道、局部、经颊和肠胃外(包括皮下、肌内和静脉内)施用的那些组合物。所述组合物可方便地以单位剂型呈现,并且可通过药学领域众所周知的任何方法制备。在某些实施方案中,将药物组合物配制成丸剂、胶囊剂、锭剂或片剂形式供口服施用。在其它实施方案中,所述药物组合物呈混悬剂形式。

[0079] 药物组合物还可包含赋形剂、稳定剂、pH调节添加剂(例如,缓冲剂)等。这些添加剂的非限制性实例包括氯化钠、柠檬酸和L-精氨酸。例如,在实施例2和实施例3的制剂中,使用氯化钠产生更高的稳定性;L-精氨酸用于调节pH和增加头孢特咯瓚的溶解性;及柠檬酸由于其螯合金属离子的能力,用于防止产物变色。

[0080] 可经由冻干(包括例如,一种以上原料药共冻干)制备本文公开的药物组合物。

[0081] 在一个特定实施方案中,配制本文所述的药物组合物用于肠胃外施用。在另一特定实施方案中,配制本文所述的药物组合物用于通过静脉内注射或输注施用。

[0082] 一方面,本文提供了包含结晶他唑巴坦精氨酸和 $\beta$ -内酰胺化合物的药物组合物。在一个实施方案中, $\beta$ -内酰胺化合物为(6R,7R)-3-[(5-氨基-4-[(2-氨基乙基)氨基甲酰基]氨基)-1-甲基-1H-吡唑-2-鎓-2-基]甲基]-7-((2Z)-2-(5-氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)-2-[(1-羧基-1-甲基乙氧基)亚氨基]乙酰基)氨基)-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸酯或其药学上可接受的异构体、盐、酯、水合物、溶剂化物或其组合。

[0083] 在另一个实施方案中,用在约 $8.9^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、约 $18.0^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 和约 $21.2^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 的角度处具有一个或多个用度数 $2\theta$ 表示的特征峰的X-射线粉末衍射图表征本文所述联合疗法中使用的结晶他唑巴坦精氨酸。在又一个实施方案中,用在约 $4.8^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、约 $8.9^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、约 $11.3^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、约 $14.9^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、约 $18.0^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、约 $19.4^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、约 $21.2^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、约 $22.8^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 和约 $24.3^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 的角度处具有用度数 $2\theta$ 表示的峰的X-射线粉末衍射图表征结晶他唑巴坦精氨酸。

[0084] 在另一个实施方案中,用在约 $8.9^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、约 $18.0^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 和约 $21.2^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 的角度处具有一个或多个用度数 $2\theta$ 表示的特征峰的X-射线粉末衍射图表征本文所述联合疗法中使用的结晶他唑巴坦精氨酸。在又一个实施方案中,用在约 $4.8^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、约 $8.9^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、约 $11.3^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、约 $14.9^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、约 $18.0^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、约 $19.4^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、约 $21.2^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、约 $22.8^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 和约 $24.3^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 的角度处具有用度数 $2\theta$ 表示的峰的X-射线粉末衍射图表征结晶他唑巴坦精氨酸。

[0085] 在又一个实施方案中,用在约209.2至约211.9的温度范围内具有用 $^{\circ}\text{C}$ 单位表示的特征峰的差示扫描量热法热分析图表征结晶他唑巴坦精氨酸。在又一个实施方案中,用起始温度为约201.9 $^{\circ}\text{C}$ 的热重曲线表征结晶他唑巴坦精氨酸。

[0086] 在一个特定实施方案中,所述药物组合物包含多晶型物Ia和(6R,7R)-3-[(5-氨基-4-[(2-氨基乙基)氨基甲酰基]氨基)-1-甲基-1H-吡唑-2-鎓-2-基]甲基]-7-((2Z)-2-(5-氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)-2-[(1-羧基-1-甲基乙氧基)亚氨基]乙酰基)氨基)-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸酯或其药学上可接受的异构体、盐、酯、水合物、溶剂化物或其组合与药学上可接受的载体或稀释剂。在一个优选实施方案中,所述药物组合物包含多晶型物Ia和5-氨基-4-[(2-氨基乙基)氨基甲酰基]氨基)-2-[(6R,7R)-7-((2Z)-2-(5-氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)-2-[(1-羧基-1-甲基乙氧基)亚氨基]乙酰基)氨基)-2-羧基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-3-基]甲基]-1-甲基-1H-吡唑鎓单硫酸酯。

[0087] 另一方面,本文提供了根据下列方法制备的药物组合物。

[0088] 制备药物组合物的方法

[0089] 本文提供了制备药物组合物的方法,包括合并结晶他唑巴坦精氨酸和 $\beta$ -内酰胺化合物。在一个实施方案中,所述方法包括以下步骤:(1)制备包含结晶他唑巴坦精氨酸和 $\beta$ -内酰胺化合物的混合物;(2)由所述混合物制备水溶液;和(3)冻干所述溶液以获得所述药物组合物。在一个实施方案中,所述方法还包括使冻干混合物于水溶剂中复溶,以致所得溶液适合肠胃外施用。

[0090] 如上所述表征结晶他唑巴坦精氨酸。例如,在所述方法的一个实施方案中,用在选自约 $8.9^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、约 $18.0^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 和约 $21.2^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 的角度处具有一个或多个用度数 $2\theta$ 表示的特征峰的X-射线粉末衍射图表征结晶他唑巴坦精氨酸。在另一个实施方案中,用在约 $4.8^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、约 $8.9^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、约 $11.3^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、约 $14.9^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、约 $18.0^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、约 $19.4^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、约 $21.2^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、约 $22.8^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 和约 $24.3^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 的角度处具有一个或多个用度数 $2\theta$ 表示的特征峰的X-射线粉末衍射图表征结晶他唑巴坦精氨酸。在又一个实施方案中,用在约209.2至约211.9温度范围内具有用 $^{\circ}\text{C}$ 单位表示的特征峰的差示扫描量热分析图表征结晶他唑巴坦精氨酸。在又一个实施方案中,用起始温度为约 $201.9^{\circ}\text{C}$ 的热重曲线表征结晶他唑巴坦精氨酸。

[0091] 在上述方法的另一个实施方案和上述实施方案中, $\beta$ -内酰胺化合物为(6R,7R)-3-[(5-氨基-4-[(2-氨基乙基)氨甲酰基]氨基)-1-甲基-1H-吡唑-2-鎓-2-基]甲基]-7-((2Z)-2-(5-氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)-2-[(1-羧基-1-甲基乙氧基)亚氨基]乙酰基)氨基)-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸酯或其药学上可接受的异构体、盐、酯、水合物、溶剂化物或其组合。在一个特定实施方案中, $\beta$ -内酰胺化合物为5-氨基-4-[(2-氨基乙基)氨甲酰基]氨基)-2-[(6R,7R)-7-((2Z)-2-(5-氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)-2-[(1-羧基-1-甲基乙氧基)亚氨基]乙酰基)氨基)-2-羧基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-3-基]甲基]-1-甲基-1H-吡唑鎓单硫酸酯。

[0092] 在所述方法的一个实施方案和上述实施方案中,混合物中结晶他唑巴坦精氨酸与 $\beta$ -内酰胺化合物的摩尔比在1:3至3:1的范围内。在另一个实施方案中,混合物中结晶他唑巴坦精氨酸与 $\beta$ -内酰胺化合物的摩尔比在1:2至2:1的范围内。在另一个实施方案中,混合物中结晶他唑巴坦精氨酸与 $\beta$ -内酰胺化合物的摩尔比在1:0.9至0.9:1的范围内。在一个特定实施方案中,混合物中结晶他唑巴坦精氨酸与 $\beta$ -内酰胺化合物的比例为约0.9:1。在另一个特定实施方案中,混合物中结晶他唑巴坦精氨酸与 $\beta$ -内酰胺化合物的比例为约1:2。

[0093] 在一些实施方案中,结晶他唑巴坦精氨酸和头孢特咯瓚的混合物还包含选自L-精氨酸、柠檬酸和氯化钠组成的组的一种或多种添加剂。在一个实施方案中,混合物中L-精氨酸与 $\beta$ -内酰胺化合物的摩尔比在4:1至1:4的范围内。在另一个实施方案中,混合物中L-精氨酸与 $\beta$ -内酰胺化合物的摩尔比在3:1至1:3的范围内。在另一个实施方案中,混合物中L-精氨酸与 $\beta$ -内酰胺化合物的摩尔比在2:1至1:2的范围内。在另一个实施方案中,混合物中L-精氨酸与 $\beta$ -内酰胺化合物的摩尔比在约4:1至约2:1的范围内。在一个特定实施方案中,混合物中L-精氨酸与 $\beta$ -内酰胺化合物的摩尔比为约1.9:1。

[0094] 在所述方法的另一实施方案中,水溶液中 $\beta$ -内酰胺化合物的浓度在0.01M-10M的范围内。在另一个实施方案中,水溶液中 $\beta$ -内酰胺化合物的浓度在0.01M-1M的范围内。在一个特定实施方案中,水溶液中 $\beta$ -内酰胺化合物的浓度为约0.05M。

[0095] 在所述方法的又一个实施方案中,水溶液的pH在5-7的范围内。在另一个实施方案中,水溶液的pH在5.5-6.5的范围内。在一个特定实施方案中,水溶液的pH为约6.3。

[0096] 在另一个实施方案中,头孢特咯瓚(呈游离碱或盐形式,优选呈硫酸氢盐形式)和他唑巴坦精氨酸呈2:1(头孢特咯瓚:他唑巴坦精氨酸)重量比,其中根据呈其游离碱而非盐形式的头孢特咯瓚的重量计算重量比。例如,一剂包含300mg头孢特咯瓚硫酸氢盐和150mg他唑巴坦精氨酸的抗生素组合物包含一定量与300mg呈其游离碱形式的头孢特咯瓚相对

应的头孢特咯瓚硫酸氢盐。

[0097] 在又一个实施方案中,头孢特咯瓚(呈游离碱或盐形式,优选呈硫酸氢盐形式)和他唑巴坦精氨酸呈2:1(头孢特咯瓚:他唑巴坦)重量比,其中根据呈其游离碱而非盐形式的头孢特咯瓚和他唑巴坦的重量计算重量比。因此,在一个特定实施方案中,所述药物组合物包含比例与一个重量当量的他唑巴坦游离碱和两个重量当量的头孢特咯瓚游离碱相对应的结晶他唑巴坦精氨酸和硫酸头孢特咯瓚。

#### [0098] 治疗方法

[0099] 他唑巴坦精氨酸抑制或降低 $\beta$ -内酰胺酶(例如,细菌 $\beta$ -内酰胺酶)的活性,并且可与 $\beta$ -内酰胺化合物(例如,抗生素)组合,从而扩大了 $\beta$ -内酰胺化合物的范围并且增强了 $\beta$ -内酰胺化合物对生成 $\beta$ -内酰胺酶的生物的功效。化合物或组合物如果杀伤生物或使生物变弱,或抑制或防止生物繁殖,则对生物有效。

[0100] 一方面,本文提供了一种治疗哺乳动物中的细菌感染的方法,所述方法包括向所述哺乳动物施用治疗有效量的根据本文所述方法制备的药物组合物。另一方面,本文提供了一种治疗哺乳动物中的细菌感染的方法,所述方法包括向所述哺乳动物施用治疗有效量的结晶他唑巴坦精氨酸和一种或多种 $\beta$ -内酰胺化合物。在上述方法的某些实施方案中,细菌感染由产超广谱 $\beta$ -内酰胺酶的生物引起。在某些实施方案中,细菌感染由耐抗生素生物引起。

[0101] 另一方面,本文提供了一种治疗哺乳动物中的细菌感染的方法,所述方法包括向所述哺乳动物施用治疗有效量的包含结晶他唑巴坦精氨酸和一种或多种 $\beta$ -内酰胺化合物的药物组合物。在一个实施方案中,所述哺乳动物为人。在另一个实施方案中,结晶他唑巴坦精氨酸为多晶型物Ia。再一实施方案中,所述一种或多种 $\beta$ -内酰胺化合物选自青霉素、头孢菌素、碳青霉烯及其组合。在某些实施方案中, $\beta$ -内酰胺化合物选自表2所列的化合物,及其药学上可接受的异构体、盐、酯、水合物、溶剂化物或其组合。在一个特定实施方案中, $\beta$ -内酰胺化合物为(6R,7R)-3-[(5-氨基-4-[(2-氨基乙基)氨基]氨基)-1-甲基-1H-吡唑-2-鎓-2-基]甲基]-7-({(2Z)-2-(5-氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)-2-[(1-羧基-1-甲基乙氧基)亚氨基]乙酰基}氨基)-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸酯或其药学上可接受的异构体、盐、酯、水合物、溶剂化物或其组合。

[0102] 在所述方法的另一特定实施方案中,所述药物组合物包含多晶型物Ia和5-氨基-4-[(2-氨基乙基)氨基]氨基)-2-[(6R,7R)-7-({(2Z)-2-(5-氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)-2-[(1-羧基-1-甲基乙氧基)亚氨基]乙酰基}氨基)-2-羧基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-3-基]甲基]-1-甲基-1H-吡唑鎓单硫酸酯。

[0103] 另一方面,本文提供了一种治疗哺乳动物中的细菌感染的方法,所述方法包括向所述哺乳动物施用治疗有效量的包含抗生素和结晶他唑巴坦精氨酸化合物(例如,多晶型物Ia固体形式)的药物组合物。可用在约 $4.8^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、约 $8.9^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、约 $11.3^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、约 $14.9^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、约 $18.0^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、约 $19.4^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、约 $21.2^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、约 $22.8^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 和约 $24.3^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 的角度处具有用度数 $2\theta$ 表示的峰的X-射线粉末衍射图表征结晶他唑巴坦精氨酸。也可用具有在约 $4.8^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、约 $8.9^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、约 $11.3^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、约 $14.9^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、约 $18.0^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、约 $19.4^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、约 $21.2^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、约 $22.8^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 和约 $24.3^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 的角度处用度数 $2\theta$ 表示的峰的X-射线粉末衍射图表征结晶他唑巴坦精氨酸。

[0104] 可通过本发明的方法治疗的细菌感染的非限制性实例包括由以下引起的感染：需氧和兼性革兰氏阳性微生物（例如，金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*)、粪肠球菌 (*Enterococcus faecalis*)、表皮葡萄球菌 (*Staphylococcus epidermidis*)、无乳链球菌 (*Streptococcus agalactiae*)、肺炎链球菌 (*Streptococcus pneumoniae*)、化脓性链球菌 (*Streptococcus pyogenes*)、草绿色链球菌 (*Viridans group streptococci*)），需氧和兼性革兰氏阴性微生物（例如，鲍曼不动杆菌 (*Acinetobacter baumannii*)、大肠埃希氏菌 (*Escherichia coli*)、流感嗜血杆菌 (*Haemophilus influenzae*)、克雷伯氏肺炎菌 (*Klebsiella pneumoniae*)、绿脓假单胞菌 (*Pseudomonas aeruginosa*)、克氏柠檬酸杆菌 (*Citrobacter koseri*)、卡他莫拉菌 (*Moraxella catarrhalis*)、摩氏摩根菌 (*Morganella morganii*)、淋病奈瑟球菌 (*Neisseria gonorrhoeae*)、奇异变形菌 (*Proteus mirabilis*)、普通变形菌 (*Proteus vulgaris*)、粘质沙雷菌 (*Serratia marcescens*)、斯氏普罗威登斯菌 (*Providencia stuartii*)、雷氏普罗威登斯菌 (*Providencia rettgeri*)、肠道沙门氏菌 (*Salmonella enterica*)），革兰氏阳性厌氧菌（产气荚膜梭菌 (*Clostridium perfringens*)），和革兰氏阴性厌氧菌（例如，脆弱拟杆菌组 (*Bacteroides fragilis* group)（例如，脆弱拟杆菌 (*B. fragilis*)、卵形拟杆菌 (*B. ovatus*)、多形拟杆菌 (*B. thetaiotaomicron*) 和普通拟杆菌 (*B. vulgatus*)）、吉氏拟杆菌 (*Bacteroides distasonis*)、产黑普雷沃氏菌 (*Prevotella melaninogenica*)）。

[0105] 在本文所述方法的某些实施方案中，治疗或控制由产 $\beta$ -内酰胺酶的生物引起的细菌感染。产 $\beta$ -内酰胺酶的生物的非限制性实例包括：

[0106] (1) 选自由肠杆菌科某些种 (*Enterobacteriaceae* spp.)：大肠埃希氏菌、克雷伯氏菌属某些种（包括克雷伯氏肺炎菌和产酸克雷伯氏菌 (*K. oxytoca*)）、奇异变形菌、普通变形菌、肠杆菌属某些种、沙雷氏菌属某些种 (*Serratia* spp.)、柠檬酸杆菌属某些种 (*Citrobacter* spp.)、假单胞菌属某些种 (*Pseudomonas* spp.)、不动杆菌属某些种 (*Acinetobacter* spp.) 和拟杆菌属某些种 (*Bacteroides* spp.) 组成的组的产ESBL（超广谱 $\beta$ -内酰胺酶）生物；

[0107] (2) 本领域中技术人员已知的产CSBL（常规谱 $\beta$ -内酰胺酶）的生物；和

[0108] (3) AmpC诱导型 $\beta$ -内酰胺酶，诸如柠檬酸杆菌属某些种、沙雷氏菌属某些种、摩氏摩根菌、普通变形菌和阴沟肠杆菌 (*Enterobacter cloacae*)。

[0109] 在本文所述方法的某些实施方案中，细菌感染与下列一种或多种疾患相关：

[0110] 由大肠埃希氏菌或脆弱拟杆菌组的下列成员：脆弱拟杆菌、卵形拟杆菌、多形拟杆菌或普通拟杆菌的耐哌拉西林的产 $\beta$ -内酰胺酶菌株引起的阑尾炎（并发破裂或脓肿）和腹膜炎；

[0111] 非并发和并发皮肤和皮肤结构感染，包括由金黄色葡萄球菌的耐哌拉西林的产 $\beta$ -内酰胺酶菌株引起的蜂窝织炎、皮肤脓肿和缺血性/糖尿病性足感染；

[0112] 由大肠埃希氏菌的耐哌拉西林的产 $\beta$ -内酰胺酶菌株引起的产后子宫内膜炎或盆腔炎症性疾病；

[0113] 由流感嗜血杆菌的耐哌拉西林的产 $\beta$ -内酰胺酶菌株引起的社区获得性肺炎（仅中等严重程度）；

[0114] 由金黄色葡萄球菌的耐哌拉西林和鲍曼不动杆菌、流感嗜血杆菌、克雷伯氏肺炎

菌和绿脓假单胞菌的的产 $\beta$ -内酰胺酶菌株引起的医院内肺炎(中度至重度);

[0115] 并发腹腔内感染;并发尿路感染(cUTI);急性肾盂肾炎;全身炎症反应综合征(SIRS)。

[0116] 本文还提供了结晶他唑巴坦精氨酸及其水合物和溶剂化物联合一种或多种 $\beta$ -内酰胺化合物,用于制备治疗细菌感染的药剂的用途。细菌感染可由革兰氏阴性或革兰氏阳性生物引起。在一个实施方案中,结晶他唑巴坦精氨酸为多晶型物Ia。如上所述表征多晶型物Ia。所述一种或多种 $\beta$ -内酰胺化合物可选自由青霉素、头孢菌素、碳青霉烯及其组合组成的组。在某些实施方案中,所述一种或多种 $\beta$ -内酰胺化合物选自表2所列的化合物及其药学上可接受的异构体、盐、酯、水合物、溶剂化物或其组合。

[0117] 一方面,本发明提供了用于治疗哺乳动物中的细菌感染的方法中的结晶他唑巴坦精氨酸和 $\beta$ -内酰胺化合物。在一个实施方案中,结晶他唑巴坦精氨酸和 $\beta$ -内酰胺化合物肠胃外施用。通畅,结晶他唑巴坦精氨酸和 $\beta$ -内酰胺化合物静脉内施用。在一些实施方案中,结晶他唑巴坦精氨酸和 $\beta$ -内酰胺化合物作为输注液施用。

[0118] 在一个实施方案中,结晶他唑巴坦精氨酸和 $\beta$ -内酰胺化合物用于治疗哺乳动物的细菌感染的方法中,其中所述细菌感染由产超广谱 $\beta$ -内酰胺酶的生物引起。在另一个实施方案中,结晶他唑巴坦精氨酸和 $\beta$ -内酰胺化合物用于治疗哺乳动物中的细菌感染的方法中,其中所述细菌感染由耐抗生素生物引起。在一个优选实施方案中,结晶他唑巴坦精氨酸和 $\beta$ -内酰胺化合物用于治疗并发尿路感染的方法中。在另一优选实施方案中,结晶他唑巴坦精氨酸和 $\beta$ -内酰胺化合物用于治疗并发腹腔内感染的方法中。在一个进一步优选的实施方案中,结晶他唑巴坦精氨酸和 $\beta$ -内酰胺化合物用于治疗医院内肺炎的方法中。结晶他唑巴坦精氨酸和 $\beta$ -内酰胺化合物可用于治疗呼吸机获得性肺炎或医院获得性肺炎的方法中。

[0119] 在一个优选实施方案中, $\beta$ -内酰胺化合物为(6R,7R)-3-[(5-氨基-4-[(2-氨基乙基)氨基]氨基)-1-甲基-1H-吡唑-2-鎗-2-基)甲基]-7-({(2Z)-2-(5-氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)-2-[(1-羧基-1-甲基乙氧基)亚氨基]乙酰基}氨基)-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸酯或其药学上可接受的异构体、盐、酯、水合物、溶剂化物或其组合。在一个特别优选的实施方案中, $\beta$ -内酰胺化合物为5-氨基-4-[(2-氨基乙基)氨基]氨基)-2-[(6R,7R)-7-({(2Z)-2-(5-氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)-2-[(1-羧基-1-甲基乙氧基)亚氨基]乙酰基}氨基)-2-羧基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-3-基)甲基]-1-甲基-1H-吡唑鎗单硫酸酯。

[0120] 在一个优选实施方案中,结晶他唑巴坦精氨酸为他唑巴坦精氨酸多晶型物Ia。可用在约 $8.9^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、约 $18.0^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 和约 $21.2^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 的角度处具有一个或多个用度数 $2\theta$ 表示的特征峰的X-射线粉末衍射图表征结晶他唑巴坦精氨酸。可用在约 $4.8^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、约 $8.9^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、约 $11.3^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、约 $14.9^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、约 $18.0^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、约 $19.4^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、约 $21.2^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、约 $22.8^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 和约 $24.3^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 的角度处具有用度数 $2\theta$ 表示的峰的X-射线粉末衍射图表征结晶他唑巴坦精氨酸。在一些实施方案中,用在约209.2至约211.9的温度范围内具有用 $^{\circ}\text{C}$ 单位表示的特征峰的差示扫描量热法热分析图表征结晶他唑巴坦精氨酸。可用起始温度为约201.9 $^{\circ}\text{C}$ 的热重曲线表征结晶他唑巴坦精氨酸。

[0121] 在最优选的实施方案中, $\beta$ -内酰胺化合物为5-氨基-4-[(2-氨基乙基)氨基]氨基)-2-[(6R,7R)-7-({(2Z)-2-(5-氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)-2-[(1-羧基-1-甲基乙氧



基) 亚氨基] 乙酰基} 氨基)-2-羧基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-3-基] 甲基}-1-甲基-1H-吡唑鎓单硫酸酯并且结晶他唑巴坦精氨酸为他唑巴坦精氨酸多晶型物Ia。

[0122] 一方面, 本发明提供了用于治疗哺乳动物中的细菌感染的方法中的结晶他唑巴坦精氨酸, 所述方法包括与 $\beta$ -内酰胺化合物联合施用结晶他唑巴坦精氨酸。在一个实施方案中, 结晶他唑巴坦精氨酸和/或 $\beta$ -内酰胺化合物肠胃外施用。通常, 结晶他唑巴坦精氨酸和/或 $\beta$ -内酰胺化合物静脉内施用。在一些实施方案中, 结晶他唑巴坦精氨酸和/或 $\beta$ -内酰胺化合物作为输注液施用。在一个实施方案中, 结晶他唑巴坦精氨酸和 $\beta$ -内酰胺化合物均肠胃外施用。在一个实施方案中, 结晶他唑巴坦精氨酸和 $\beta$ -内酰胺化合物均静脉内施用。在另一个实施方案中, 结晶他唑巴坦精氨酸和 $\beta$ -内酰胺化合物均作为输注液施用。

[0123] 在一个实施方案中, 结晶他唑巴坦精氨酸用于治疗哺乳动物中的细菌感染的方法中, 其中所述细菌感染由产超广谱 $\beta$ -内酰胺酶的生物引起。在另一个实施方案中, 结晶他唑巴坦精氨酸用于治疗哺乳动物中的细菌感染的方法中, 其中所述细菌感染由耐抗生素生物引起。在一个优选实施方案中, 结晶他唑巴坦精氨酸用于治疗并发尿路感染的方法中。在另一优选实施方案中, 结晶他唑巴坦精氨酸用于治疗并发腹腔内感染的方法中。在一个进一步优选的实施方案中, 结晶他唑巴坦精氨酸用于治疗医院内肺炎的方法中。结晶他唑巴坦精氨酸可用于治疗呼吸机获得性肺炎或医院获得性肺炎的方法中。

[0124] 在一个优选实施方案中,  $\beta$ -内酰胺化合物为(6R, 7R)-3-[(5-氨基-4-[(2-氨基乙基) 氨甲酰基] 氨基)-1-甲基-1H-吡唑-2-鎓-2-基] 甲基]-7-({(2Z)-2-(5-氨基-1, 2, 4-噻二唑-3-基)-2-[(1-羧基-1-甲基乙氧基) 亚氨基] 乙酰基} 氨基)-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸酯或其药学上可接受的异构体、盐、酯、水合物、溶剂化物或其组合。在一个特别优选的实施方案中,  $\beta$ -内酰胺化合物为5-氨基-4-[(2-氨基乙基) 氨甲酰基] 氨基)-2-[(6R, 7R)-7-({(2Z)-2-(5-氨基-1, 2, 4-噻二唑-3-基)-2-[(1-羧基-1-甲基乙氧基) 亚氨基] 乙酰基} 氨基)-2-羧基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-3-基] 甲基}-1-甲基-1H-吡唑鎓单硫酸酯。

[0125] 在一个优选实施方案中, 结晶他唑巴坦精氨酸为他唑巴坦精氨酸多晶型物Ia。可用在约 $8.9^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ 、约 $18.0^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ 和约 $21.2^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ 的角度处具有一个或多个用度数 $2\theta$ 表示的特征峰的X-射线粉末衍射图表征结晶他唑巴坦精氨酸。可用在约 $4.8^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ 、约 $8.9^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ 、约 $11.3^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ 、约 $14.9^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ 、约 $18.0^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ 、约 $19.4^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ 、约 $21.2^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ 、约 $22.8^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ 和约 $24.3^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ 的角度处具有用度数 $2\theta$ 表示的峰的X-射线粉末衍射图表征结晶他唑巴坦精氨酸。在一些实施方案中, 用在约209.2至约211.9的温度范围内具有用 $^{\circ}\text{C}$ 单位表示的特征峰的差示扫描量热法热分析图表征结晶他唑巴坦精氨酸。可用起始温度为约201.9 $^{\circ}\text{C}$ 的热重曲线表征结晶他唑巴坦精氨酸。

[0126] 在最优选的实施方案中,  $\beta$ -内酰胺化合物为5-氨基-4-[(2-氨基乙基) 氨甲酰基] 氨基)-2-[(6R, 7R)-7-({(2Z)-2-(5-氨基-1, 2, 4-噻二唑-3-基)-2-[(1-羧基-1-甲基乙氧基) 亚氨基] 乙酰基} 氨基)-2-羧基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-3-基] 甲基}-1-甲基-1H-吡唑鎓单硫酸酯并且结晶他唑巴坦精氨酸为他唑巴坦精氨酸多晶型物Ia。

[0127] 一方面, 本发明提供了用于治疗哺乳动物中的细菌感染的方法中的 $\beta$ -内酰胺化合物, 所述方法包括与结晶他唑巴坦精氨酸联合施用 $\beta$ -内酰胺化合物。在一个实施方案中,  $\beta$ -内酰胺化合物和/或结晶他唑巴坦精氨酸肠胃外施用。通常,  $\beta$ -内酰胺化合物和/或结晶他

唑巴坦精氨酸静脉内施用。在一些实施方案中， $\beta$ -内酰胺化合物和/或结晶他唑巴坦精氨酸作为输注液施用。在一个实施方案中， $\beta$ -内酰胺化合物和结晶他唑巴坦精氨酸均肠胃外施用。在一个实施方案中， $\beta$ -内酰胺化合物和结晶他唑巴坦精氨酸均静脉内施用。在另一个实施方案中， $\beta$ -内酰胺化合物和结晶他唑巴坦精氨酸均作为输注液静脉内施用。

[0128] 在一个实施方案中， $\beta$ -内酰胺化合物用于治疗哺乳动物中的细菌感染的方法中，其中所述细菌感染由产超广谱 $\beta$ -内酰胺酶的生物引起。在另一个实施方案中， $\beta$ -内酰胺化合物用于治疗哺乳动物中的细菌感染的方法中，其中所述细菌感染由耐抗生素生物引起。在一个优选实施方案中， $\beta$ -内酰胺化合物用于治疗并发尿路感染的方法中。在另一优选实施方案中， $\beta$ -内酰胺化合物用于治疗并发腹腔内感染的方法中。在一个进一步优选的实施方案中， $\beta$ -内酰胺化合物用于治疗医院内肺炎的方法中。 $\beta$ -内酰胺化合物可用于治疗呼吸机获得性肺炎或医院获得性肺炎的方法中。

[0129] 在一个优选实施方案中， $\beta$ -内酰胺化合物为(6R,7R)-3-[(5-氨基-4-[(2-氨基乙基)氨基]氨基)-1-甲基-1H-吡唑-2-鎧-2-基)甲基]-7-({(2Z)-2-(5-氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)-2-[(1-羧基-1-甲基乙氧基)亚氨基]乙酰基}氨基)-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸酯或其药学上可接受的异构体、盐、酯、水合物、溶剂化物或其组合。在一个特别优选的实施方案中， $\beta$ -内酰胺化合物为5-氨基-4-[(2-氨基乙基)氨基]氨基)-2-[(6R,7R)-7-({(2Z)-2-(5-氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)-2-[(1-羧基-1-甲基乙氧基)亚氨基]乙酰基}氨基)-2-羧基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-3-基]甲基]-1-甲基-1H-吡唑鎧单硫酸酯。

[0130] 在一个优选实施方案中，结晶他唑巴坦精氨酸为他唑巴坦精氨酸多晶型物Ia。可用在约 $8.9^\circ \pm 0.3^\circ$ 、约 $18.0^\circ \pm 0.3^\circ$ 和约 $21.2^\circ \pm 0.3^\circ$ 的角度处具有一个或多个用度数 $2\theta$ 表示的特征峰的X-射线粉末衍射图表征结晶他唑巴坦精氨酸。可用在约 $4.8^\circ \pm 0.3^\circ$ 、约 $8.9^\circ \pm 0.3^\circ$ 、约 $11.3^\circ \pm 0.3^\circ$ 、约 $14.9^\circ \pm 0.3^\circ$ 、约 $18.0^\circ \pm 0.3^\circ$ 、约 $19.4^\circ \pm 0.3^\circ$ 、约 $21.2^\circ \pm 0.3^\circ$ 、约 $22.8^\circ \pm 0.3^\circ$ 和约 $24.3^\circ \pm 0.3^\circ$ 的角度处具有用度数 $2\theta$ 表示的峰的X-射线粉末衍射图表征结晶他唑巴坦精氨酸。在一些实施方案中，用在约209.2至约211.9的温度范围内具有用 $^\circ\text{C}$ 单位表示的特征峰的差示扫描量热法热分析图表征结晶他唑巴坦精氨酸。可用起始温度为约201.9 $^\circ\text{C}$ 的热重曲线表征结晶他唑巴坦精氨酸。

[0131] 在最优选的实施方案中， $\beta$ -内酰胺化合物为5-氨基-4-[(2-氨基乙基)氨基]氨基)-2-[(6R,7R)-7-({(2Z)-2-(5-氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)-2-[(1-羧基-1-甲基乙氧基)亚氨基]乙酰基}氨基)-2-羧基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-3-基]甲基]-1-甲基-1H-吡唑鎧单硫酸酯并且结晶他唑巴坦精氨酸为他唑巴坦精氨酸多晶型物Ia。

[0132] 一方面，本发明提供了作为联合制剂同时、单独或依次用于治疗哺乳动物中的细菌感染的方法中的结晶他唑巴坦精氨酸和 $\beta$ -内酰胺化合物。在一个实施方案中，结晶他唑巴坦精氨酸和 $\beta$ -内酰胺化合物均肠胃外施用。通常，结晶他唑巴坦精氨酸和 $\beta$ -内酰胺化合物均静脉内施用。在一些实施方案中，结晶他唑巴坦精氨酸和 $\beta$ -内酰胺化合物均作为输注液施用。

[0133] 在一个实施方案中，结晶他唑巴坦精氨酸和 $\beta$ -内酰胺化合物用于治疗哺乳动物中的细菌感染的方法中，其中所述细菌感染由产超广谱 $\beta$ -内酰胺酶的生物引起。在另一个实施方案中，结晶他唑巴坦精氨酸和 $\beta$ -内酰胺化合物用于治疗哺乳动物种的细菌感染的方法

中,其中所述细菌感染由耐抗生素生物引起。在一个优选实施方案中,结晶他唑巴坦精氨酸和 $\beta$ -内酰胺化合物用于治疗并发尿路感染的方法中。在另一优选实施方案中,结晶他唑巴坦精氨酸和 $\beta$ -内酰胺化合物用于治疗 并发腹腔内感染的方法中。在进一步优选的实施方案中,结晶他唑巴坦精氨酸和 $\beta$ -内酰胺化合物用于治疗医院内肺炎的方法中。结晶他唑巴坦精氨酸和 $\beta$ -内酰胺化合物可用于治疗呼吸机获得性肺炎或医院获得性肺炎的方法中。

[0134] 在一个优选实施方案中, $\beta$ -内酰胺化合物为(6R,7R)-3-[(5-氨基-4-[(2-氨基乙基)氨基甲酰基]氨基)-1-甲基-1H-吡唑-2-鎧-2-基)甲基]-7-({(2Z)-2-(5-氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)-2-[(1-羧基-1-甲基乙氧基)亚氨基]乙酰基}氨基)-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸酯或其药学上可接受的异构体、盐、酯、水合物、溶剂化物或其组合。在一个特别优选的实施方案中, $\beta$ -内酰胺化合物为5-氨基-4-[(2-氨基乙基)氨基甲酰基]氨基)-2-[(6R,7R)-7-({(2Z)-2-(5-氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)-2-[(1-羧基-1-甲基乙氧基)亚氨基]乙酰基}氨基)-2-羧基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-3-基]甲基)-1-甲基-1H-吡唑鎧单硫酸酯。

[0135] 在一个优选实施方案中,结晶他唑巴坦精氨酸为他唑巴坦精氨酸多晶型物Ia。可用在约 $8.9^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、约 $18.0^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 和约 $21.2^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 的角度处具有一个或多个用度数 $2\theta$ 表示的特征峰的X-射线粉末衍射图表征结晶他唑巴坦精氨酸。可用在约 $4.8^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、约 $8.9^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、约 $11.3^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、约 $14.9^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、约 $18.0^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、约 $19.4^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、约 $21.2^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、约 $22.8^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 和约 $24.3^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 的角度处具有用度数 $2\theta$ 表示的峰的X-射线粉末衍射图表征结晶他唑巴坦精氨酸。在一些实施方案中,用在约209.2至约211.9的温度范围内具有用 $^{\circ}\text{C}$ 单位表示的特征峰的差示扫描量热法热分析图表征结晶他唑巴坦精氨酸。可用起始温度为约201.9 $^{\circ}\text{C}$ 的热重曲线表征结晶他唑巴坦精氨酸。

[0136] 在最优选的实施方案中, $\beta$ -内酰胺化合物为5-氨基-4-[(2-氨基乙基)氨基甲酰基]氨基)-2-[(6R,7R)-7-({(2Z)-2-(5-氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)-2-[(1-羧基-1-甲基乙氧基)亚氨基]乙酰基}氨基)-2-羧基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-3-基]甲基)-1-甲基-1H-吡唑鎧单硫酸 酯并且结晶他唑巴坦精氨酸为他唑巴坦精氨酸多晶型物Ia。

[0137] 一方面,本发明提供了用于治疗的结晶他唑巴坦精氨酸和 $\beta$ -内酰胺化合物。在一个实施方案中,结晶他唑巴坦精氨酸和 $\beta$ -内酰胺化合物均肠胃外施用。通常,结晶他唑巴坦精氨酸和 $\beta$ -内酰胺化合物均静脉内施用。在一些实施方案中,结晶他唑巴坦精氨酸和 $\beta$ -内酰胺化合物均作为输注液施用。

[0138] 在一个优选实施方案中, $\beta$ -内酰胺化合物为(6R,7R)-3-[(5-氨基-4-[(2-氨基乙基)氨基甲酰基]氨基)-1-甲基-1H-吡唑-2-鎧-2-基)甲基]-7-({(2Z)-2-(5-氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)-2-[(1-羧基-1-甲基乙氧基)亚氨基]乙酰基}氨基)-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸酯或其药学上可接受的异构体、盐、酯、水合物、溶剂化物或其组合。在一个特别优选的实施方案中, $\beta$ -内酰胺化合物为5-氨基-4-[(2-氨基乙基)氨基甲酰基]氨基)-2-[(6R,7R)-7-({(2Z)-2-(5-氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)-2-[(1-羧基-1-甲基乙氧基)亚氨基]乙酰基}氨基)-2-羧基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-3-基]甲基)-1-甲基-1H-吡唑鎧单硫酸酯。

[0139] 在一个优选实施方案中,结晶他唑巴坦精氨酸为他唑巴坦精氨酸多晶型物Ia。可

用在约 $8.9^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、约 $18.0^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 和约 $21.2^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 的角度处具有一个或多个用度数 $2\theta$ 表示的特征峰的X-射线粉末衍射图表征结晶他唑巴坦精氨酸。可用在约 $4.8^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、约 $8.9^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、约 $11.3^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、约 $14.9^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、约 $18.0^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、约 $19.4^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、约 $21.2^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、约 $22.8^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 和约 $24.3^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 的角度处具有用度数 $2\theta$ 表示的峰的X-射线粉末衍射图表征结晶他唑巴坦精氨酸。在一些实施方案中,用在约209.2至约211.9的温度范围内具有用 $^{\circ}\text{C}$ 单位表示的特征峰的差示扫描量热法热分析图表征结晶他唑巴坦精氨酸。可用起始温度为约201.9 $^{\circ}\text{C}$ 的热重曲线表征结晶他唑巴坦精氨酸。

[0140] 在最优选的实施方案中, $\beta$ -内酰胺化合物为5-氨基-4-{[(2-氨基乙基)氨甲酰基]氨基}-2-[(6R,7R)-7-({(2Z)-2-(5-氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)-2-[(1-羧基-1-甲基乙氧基)亚氨基]乙酰基]氨基)-2-羧基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-3-基]甲基]-1-甲基-1H-吡唑鎓单硫酸酯并且结晶他唑巴坦精氨酸为他唑巴坦精氨酸多晶型物Ia。

[0141] 如本文所使用,“治疗(treating,treat,treatment)”描述为了对抗疾病、疾患或病症对患者的管理和照顾并且包括施用本发明的药物组合物以减轻疾病、疾患或病症的症状或并发症,或消除疾病、疾患或病症。术语“治疗”也可包括体外细胞或动物模型的治疗。

[0142] 用本发明化合物的“治疗有效量”指所述化合物治疗病症(例如,细菌感染)的足够量。治疗任何特定患者或生物(例如,哺乳动物)所需的具体治疗有效量将取决于各种因素,包括治疗的病症和病症的严重程度;采用的特定化合物或组合物的活性;采用的特定组合物;患者的年龄、体重、总体健康状况、性别和饮食;采用的特定化合物的施用时间、施用途径和排泄率;治疗持续时间;与采用的特定化合物联合或同时使用的药物;和医学领域中众所周知的类似因素(参见,例如,Goodman和Gilman的“The Pharmacological Basis of Therapeutics”,第10版,A.Gilman,J.Hardman和L.Limbird编辑,McGraw-Hill Press,155-173,2001,其以引用的方式整体并入本文)。给定情况的治疗有效量可通过常规实验容易地测定并且在普通临床医师的技术和判断范围内。

#### [0143] 测定

[0144] 本文提供了一种检测或鉴定将抑制一种或多种产 $\beta$ -内酰胺酶的生物体的试剂的方法,所述方法包括合并:

[0145] (a) 试验试剂;

[0146] (b) 包含一种或多种产 $\beta$ -内酰胺酶的生物体的组合物;和

[0147] (c)  $\beta$ -内酰胺酶抑制剂;并且检测或测量产 $\beta$ -内酰胺酶的生物体的活性变化,其中产 $\beta$ -内酰胺酶的生物体的活性降低表明试验试剂抑制产 $\beta$ -内酰胺酶的生物体。

[0148] 如上述方法中所使用,“活性”是指产 $\beta$ -内酰胺酶的生物体繁殖和/或感染另一种生物体的能力,或“活性”指存在产 $\beta$ -内酰胺酶的生物体繁殖和/或感染另一种生物体的能力的指示。检测和/或测量产 $\beta$ -内酰胺酶的生物体的活性变化的方法为本领域中的技术人员已知。

[0149] 另一方面,本文提供了一种测定产 $\beta$ -内酰胺酶的生物体对包含 $\beta$ -内酰胺化合物和 $\beta$ -内酰胺酶抑制剂的组合物的易感性的方法。可通过标准试验程序评估本发明组合物的体外活性。这种程序的非限制性实例包括如美国宾夕法尼亚州维拉诺瓦国家临床实验室标准化委员会(National Committee for Clinical Laboratory standards,Villanova,Pa.,USA)1993年公布的“Approved Standard.Methods for Dilution Antimicrobial

Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically”增刊第3版中所述的用于测定最小抑制浓度(MIC)的柯-鲍二氏法(Kirby-Bauer method)、斯托克斯试验(Stokes test)、E试验、肉汤稀释法和琼脂稀释法。在某些实施方案中,使用自动化技术(例如,西门子的MicroScan系统)进行本文所述方法。

[0150] 在上述方法的一个实施方案中, $\beta$ -内酰胺酶抑制剂为他唑巴坦精氨酸。在一个优选实施方案中, $\beta$ -内酰胺酶抑制剂为他唑巴坦精氨酸多晶型物Ia。

[0151] 所述试验试剂可选自由青霉素、头孢菌素、碳青霉烯及其组合组成的组。在一些实施方案中,所述试验试剂选自表2所列的化合物及其药学上可接受的异构体、盐、酯、水合物、溶剂化物或其组合。

[0152] 在本文所述方法的某些实施方案中,产 $\beta$ -内酰胺酶的生物选自由以下组成的组:

[0153] (1) 选自由肠杆菌科某些种:大肠埃希氏菌、克雷伯杆菌某些种(包括克雷伯氏肺炎菌和产酸克雷伯氏菌)、奇异变形菌、普通变形菌、肠杆菌某些种、沙雷氏菌某些种、柠檬酸杆菌某些种和拟杆菌某些种组成的组的产ESBL(超广谱 $\beta$ -内酰胺酶)的生物;

[0154] (2) 本领域中技术人员已知的产CSBL(常规谱 $\beta$ -内酰胺酶)的生物;和

[0155] (3) AmpC诱导型 $\beta$ -内酰胺酶,诸如柠檬酸杆菌某些种、沙雷氏菌某些种、摩氏摩根菌、普通变形菌和阴沟肠杆菌。

[0156] 仪器和方法

[0157] I. 使用Bruker D8Advance X射线粉末衍射仪,利用归零硅板、 $0.01^\circ$ 步长、0.3秒/步的步进时间、Cu/K $\alpha$ 辐射、40kV/40mA的管功率、镍滤光片和LynxEye高速检测器进行X-射线粉末衍射(XRPD)实验。直接将适量样品置于样品架上,压平至光滑,并且使用Bragg-Brentano光学器件从 $3^\circ$ - $40^\circ 2\theta$ 分析。样品制备后立即开始分析。

[0158] II. 在TA Instruments Q100仪器上进行差示扫描量热法(DSC)实验。利用升降温速率为 $10^\circ\text{C}/\text{分钟}$ 的 $40^\circ\text{C}$ - $300^\circ\text{C}$ 的温度范围。向配衡铝样品盘称取约1.0mg样品并气密性密封。将小孔推入样品盘的盖内以允许压力释放。

[0159] III. 从 $20^\circ\text{C}$ - $300^\circ\text{C}$ ,以 $10^\circ\text{C}/\text{分钟}$ 的加热速率,在TA Instruments 5000仪器上对所有样品进行热重量分析(TGA)实验。

## 实施例

[0160] 实施例1:他唑巴坦精氨酸结晶多晶型物Ia的制备

[0161] 将非晶形他唑巴坦精氨酸(1.00g)溶于10.0mL去离子水中。通过滴加,向水溶液中添加30mL丙酮。使混合物在环境温度下静置过夜,产生白色细针。过滤和真空干燥4小时后,得到他唑巴坦精氨酸多晶型物Ia(516mg)。图1中描述了他唑巴坦精氨酸多晶型物Ia的XRPD谱。

[0162] 实施例2:使用他唑巴坦精氨酸多晶型物Ia和头孢特咯瓚制备药物组合物

[0163] 制备混合物,其包含摩尔比在1:2至2:1的范围内的他唑巴坦精氨酸多晶型物Ia和头孢特咯瓚;L-精氨酸,使得L-精氨酸与头孢特咯瓚的摩尔比在4:1至1:4的范围内;柠檬酸,使得混合物水溶液的pH在5-7的范围内;和氯化钠,使得混合物水溶液中氯化钠的浓度在0.1M-1M的范围内。将混合物溶于去离子水中,使得水溶液中头孢特咯瓚的摩尔比在0.01M-10M的范围内。然后冻干所得水溶液以获得标题药物组合物。

[0164] 实施例3: 头孢特咯瓚和固体形式他唑巴坦的制剂的稳定性

[0165] 如下制备表3的制剂A-D:

[0166] 制剂A: 将1.237g (1.5mmol) 的90% 硫酸头孢特咯瓚、0.62g (3.56mmol) 的L-精氨酸、0.022g (0.115mmol) 的柠檬酸、0.49g (8.39mmol) 的NaCl溶于30mL水中 (最终pH 5.81), 然后通过0.2 $\mu$ m膜过滤, 并且冻干24小时以获得2.2g灰白色粉末。在25℃下用一份480mg进行稳定性试验 (60%RH)。

[0167] 制剂B: 将1.237g (1.5mmol) 的90% 硫酸头孢特咯瓚、0.93g (5.34mmol) 的L-精氨酸、0.022g (0.115mmol) 的柠檬酸、0.50g (1.67mmol) 的他唑巴坦酸和0.49g (8.39mmol) 的NaCl溶于30mL水中 (最终pH 6.72), 然后通过0.2 $\mu$ m膜过滤, 并且冻干24小时以获得3.22g灰白色粉末。在25℃下用一份490mg进行稳定性试验 (60%RH)。

[0168] 制剂C: 将1.237g (1.5mmol) 的90% 硫酸头孢特咯瓚、0.62g (3.56mmol) 的L-精氨酸、0.022g (0.115mmol) 的柠檬酸和 0.49g (8.39mmol) 的NaCl溶于30mL水中 (所得pH 6.34), 然后添加0.79g (1.67mmol) 的他唑巴坦精氨酸多晶型物Ia并搅拌至溶解 (最终pH 6.30), 通过0.2 $\mu$ m膜过滤, 并且冻干24小时以获得3.10g灰白色粉末。在25℃下用一份510mg进行稳定性试验 (60%RH)。

[0169] 制剂D: 将1.0g的制剂A (0.7mmol 硫酸头孢特咯瓚; 1.67mmol L-精氨酸) 和0.21g (0.65mmol) 他唑巴坦钠溶于20mL水中 (最终pH 5.89), 然后通过0.2 $\mu$ m膜过滤, 并且冻干24小时以获得1.074g灰白色粉末。在25℃下用一份195mg进行稳定性试验 (60%RH)。

[0170] 在下列时间点通过HPLC分析以上制剂: T0 (冻干后立即); T1 (在25℃和60%相对湿度下1个月后) 和T2 (在25℃和60%相对湿度下3个月后)。

[0171] 3种含他唑巴坦的制剂 (B、C和D) 中, 制剂D (含他唑巴坦钠) 在T2时显示出最高的头孢特咯瓚分解度。制剂B (含他唑巴坦酸和L-精氨酸) 显示出比制剂D少的头孢特咯瓚分解, 并且制剂C (含他唑巴坦精氨酸多晶型物Ia) 显示出明显比制剂B少的头孢特咯瓚分解。制剂C也显示出显著较少量的副产物, 如图5所示, 具有为0.150、0.429和1.22分钟的滞留时间。表4中总结了这些结果。

[0172] 表

[0173] 表1: 他唑巴坦精氨酸多晶型物Ia的XRPD扫描数据 (图1)

	弦线中点 D (最大观测值)		强度 %	最高强度	强度	强度范围
	2 $\theta^\circ$	埃	%	Cps	计数	2 $\theta^\circ$
[0174]	4.818	18.27951	33.5	130	7043	0.166
	8.978	9.83463	100.0	364	21035	0.174
	9.916	8.90757	8.7	32.3	1832	0.168
	11.301	7.81865	27.8	104	5844	0.167
	14.521	6.09321	20.2	75.5	4251	0.108
	14.902	5.93864	27.8	102	5850	0.162
	15.93	5.56039	1.9	7.2	394	0.148
	16.947	5.23254	1.2	4.96	253	0.169
	17.581	5.04332	6.8	24.8	1429	0.182
	18.046	4.91261	48.7	184	10242	0.189
	18.863	4.70152	2.6	9.41	545	0.159
	19.418	4.5672	31.6	115	6637	0.166
	19.943	4.44853	9.3	33.8	1966	0.181
	21.31	4.1658	41.4	151	8714	0.192
	22.797	3.89704	9.1	33.2	1921	0.201
	23.587	3.76939	14.7	53.1	3082	0.171
	24.345	3.65381	19.6	71.2	4116	0.208
	25.169	3.53603	2.3	8.44	479	0.185
	25.895	3.43955	5.4	19.7	1129	0.152
	26.221	3.39654	5.0	15.6	1061	0.146
	26.689	3.33736	11.1	40	2329	0.192
	27.249	3.27088	5.0	19.1	1052	0.25
	28.09	3.17445	5.6	20.2	1184	0.269
	28.886	3.08881	3.2	11.4	666	0.219
	30.129	2.96435	4.2	15.6	884	0.184
	30.585	2.92187	1.8	6.17	369	0.313
	31.413	2.84617	5.6	20.1	1174	0.212
	32.162	2.78029	2.8	9.87	583	0.285
	33.878	2.64293	1.1	2.36	236	0.109
	34.419	2.60386	3.2	11.5	676	0.239
	35.529	2.52408	6.0	21.9	1254	0.344
	36.598	2.45267	3.0	11	621	0.269
	37.924	2.37119	1.8	6.41	371	0.276
	38.818	2.31643	1.4	2.74	295	0.172
	39.398	2.28753	1.1	3.56	236	0.196

[0175] 表2: $\beta$ -内酰胺化合物

编号	IUPAC 名称	CAS 编号
[0176] 1	(2S,5R,6R)-6-[(R)-2-(4-乙基-2,3-二氧代-1-哌嗪甲酰氨基)-2-苯基乙酰氨基]-3,3-二甲基-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚烷-2-羧酸	61477-96-1



[0177]

2	(2S,5R,6R)-3,3-二甲基-7-氧代-6-(2-苯基乙酰氨基)-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚烷-2-羧酸	61-33-6
3	(5R,6S)-6-[(1R)-1-羟乙基]-3-({2-[(亚氨基甲基)氨基]乙基,硫代)-7-氧代-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸	74431-23-5
4	(5R,6S)-6-((R)-1-羟乙基)-7-氧代-3-((R)-四氢呋喃-2-基)-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸	106560-14-9
5	(2S,5R,6R)-6-{{3-(2-氯苯基)-5-甲基-噁唑-4-羰基}氨基}-3,3-二甲基-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚烷-2-羧酸	61-72-3
6	(6R,7R,Z)-7-(2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(2-羧基丙烷-2-基氧基亚氨基)乙酰氨基)-8-氧代-3-(吡啶鎓-1-基甲基)-5-硫杂-1-氮杂-双环[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸酯	72558-82-8
7	(6R,7R,Z)-3-(乙酰氧基甲基)-7-(2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(甲氧基亚氨基)乙酰氨基)-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸	63527-52-6
8	(6R,7R)-7-[(2Z)-2-乙氧基亚氨基-2-[5-(磷酰基氨基)-1,2,4-噻二唑-3-基]乙酰基]氨基]-3-[4-(1-甲基吡啶-1-鎓-4-基)-1,3-噻唑-2-基]硫烷基]-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸酯	400827-46-5
9	(6R,7R,Z)-7-(2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(甲氧基亚氨基)乙酰氨基)-3-((1-甲基吡咯烷鎓-1-基)甲基)-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂-双环[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸酯	88040-23-7
10	(6R,7R)-3-{{[(氨基羰基)氧基]甲基}-7-{{[(2Z)-2-(2-呋喃基)-2-(甲氧基亚氨基)乙酰基]氨基}-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸	55268-75-2
11	(6R,7R)-7-{{[(2Z)-2-(2-氨基-1,3-噻唑-4-基)-2-(甲氧基亚氨基)乙酰基]氨基}-3-{{[(2-甲基-5,6-二氧代-1,2,5,6-四氢-1,2,4-三嗪-3-基)硫代]甲基}-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸	73384-59-5
12	(2S,5R,6R)-6-{{[(2R)-2-氨基-2-(4-羟苯基)-乙酰基]氨基}-3,3-二甲基-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚烷-2-羧酸	26787-78-0
13	3-[5-(二甲基氮甲酰基)吡咯烷-2-基]硫烷基-6-(1-羟乙基)-4-甲基-7-氧代-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸	119478-56-7
14	(6R,7R)-3-[(5-氨基-4-{{[(2-氨基乙基)氮甲酰基]氨基}-1-甲基-1H-吡唑-2-鎓-2-基)甲基]-7-({(2Z)-2-(5-氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)-2-[(1-羧基-1-甲基乙氧基)亚氨基]乙酰基}氨基)-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸酯	689293-68-3
15	5-氨基-4-{{[(2-氨基乙基)氮甲酰基]氨基}-2-{{[(6R,7R)-7-({(2Z)-2-(5-氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)-2-[(1-羧基-1-甲基乙氧基)亚氨基]乙酰基}氨基)-2-羧基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-3-基]甲基}-1-甲基-1H-吡唑鎓单硫酸酯	936111-69-2

[0178] 表3:硫酸头孢特咯瓚制剂



[0179]

组分	制剂 A	制剂 B	制剂 C	制剂 D
	g(mmol)	g(mmol)	g(mmol)	g(mmol)
硫酸头孢特咯瓚	1.00* (1.5)	1.00* (1.5)	1.00* (1.5)	0.47 (0.70)
L-精氨酸	0.62 (3.56)	0.93 (5.34)	0.62 (3.56)	0.29 (1.67)
柠檬酸	0.022	0.022	0.022	0.01
NaCl	0.49	0.49	0.49	0.23
他唑巴坦酸	-	0.50 (1.67)	-	-
多晶型物 Ia	-	-	0.79 (1.67)	-
他唑巴坦钠	-	-	-	0.21* (0.65)
pH	5.81	6.72	6.30	5.89

[0180] \*有效重量

[0181]

表 4: 在 T1(1个月)、T2(3个月)时 25℃ (60% RH) 下表 1 制剂的稳定性数据

HPLC 峰	制剂 A			制剂 B			制剂 C			制剂 D		
	T0	T1	T2	T0	T1	T2	T0	T1	T2	T0	T1	T2
头孢特咯瓚	98.46%	97.89%	97.46%	98.01%	97.09%	93.76%	98.31%	98.03%	97.01%	98.53%	97.78%	88.28%
峰 1 (RRT 0.150)	0.29%	0.42%	0.80%	0.39%	0.85%	2.57%	0.30%	0.46%	0.83%	0.21%	0.45%	6.08%
峰 3 (RRT 0.429)	0.09%	0.06%	0.14%	0.10%	0.11%	0.59%	0.09%	0.05%	0.18%	0.06%	0.05%	2.03%
峰 4 (RRT 0.612)	0.05%	0.08%	0.09%	0.06%	<0.03%	0.13%	0.06%	<0.03%	0.08%	<0.03%	<0.03%	<0.03%
峰 5 (RRT 0.872)	0.11%	0.12%	0.12%	0.12%	0.12%	<0.03%	0.11%	0.12%	0.12%	0.11%	0.11%	<0.03%
峰 7 (RRT 1.262)	0.89%	0.90%	0.96%	0.88%	0.95%	<0.03%	0.89%	0.85%	<0.03%	0.88%	0.92%	<0.03%
峰 8 (RRT 1.394)	<0.03%	<0.03%	<0.03%	0.10%	<0.03%	<0.03%	0.07%	<0.03%	<0.03%	<0.03%	<0.03%	<0.03%
峰 9 (RRT 1.684)	0.04%	0.04%	<0.03%	0.04%	<0.03%	<0.03%	<0.03%	<0.03%	<0.03%	<0.03%	<0.03%	<0.03%
其它 (RRT 0.120)	<0.03%	<0.03%	<0.03%	<0.03%	<0.03%	0.15%	<0.03%	<0.03%	0.04%	<0.03%	<0.03%	0.42%
其它 (RRT 0.653)	<0.03%	<0.03%	<0.03%	<0.03%	<0.03%	0.10%	<0.03%	<0.03%	<0.03%	<0.03%	<0.03%	0.28%
其它 (RRT 0.904)	<0.03%	<0.03%	<0.03%	<0.03%	<0.03%	0.12%	<0.03%	<0.03%	<0.03%	<0.03%	<0.03%	0.68%
其它 (RRT 1.22)	<0.03%	<0.03%	<0.03%	0.05%	0.38%	<0.03%	<0.03%	<0.03%	<0.03%	<0.03%	0.17%	<0.03%
其它 (RRT 1.255)	<0.03%	<0.03%	<0.03%	<0.03%	<0.03%	1.59%	<0.03%	<0.03%	1.18%	<0.03%	<0.03%	1.82%

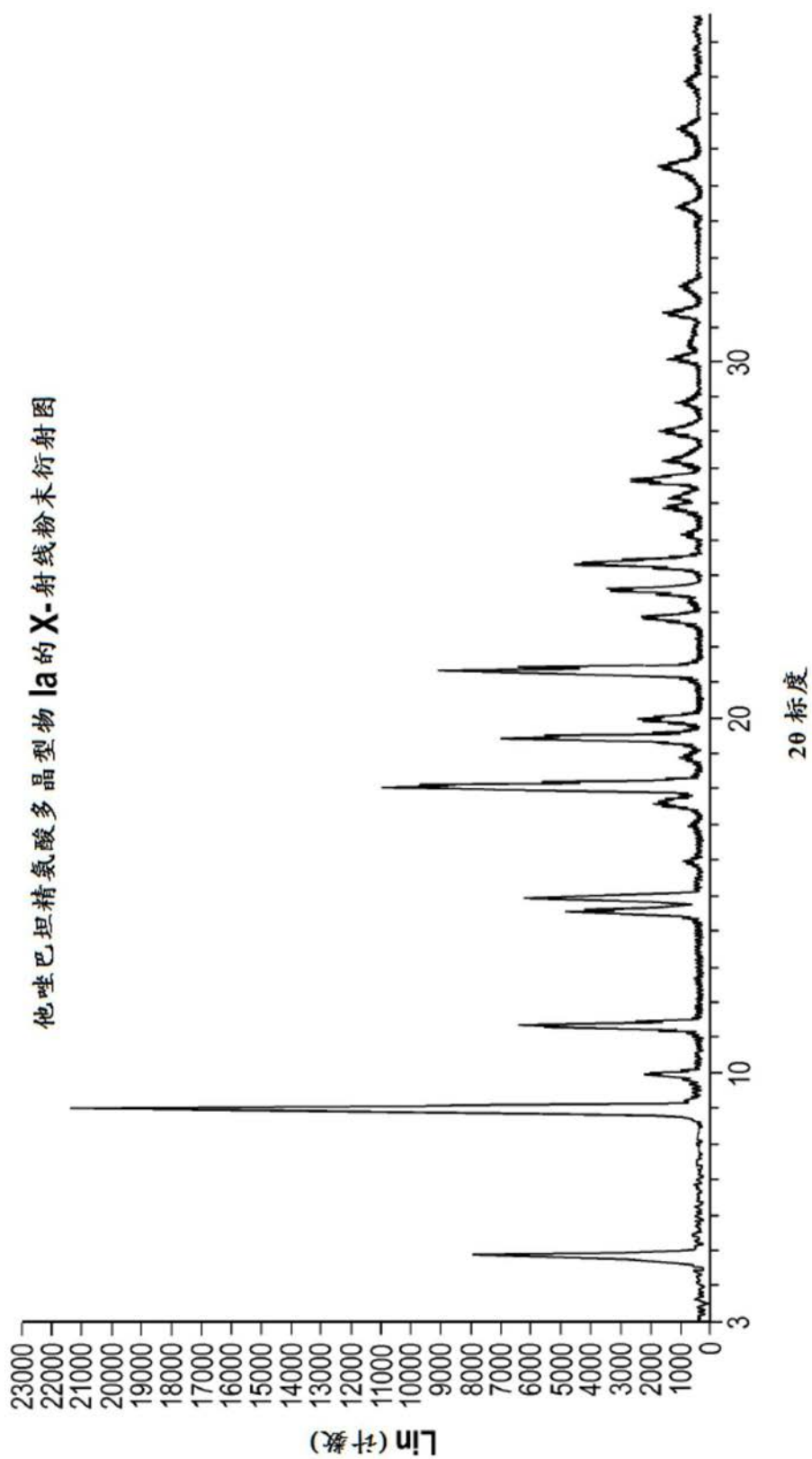


图1

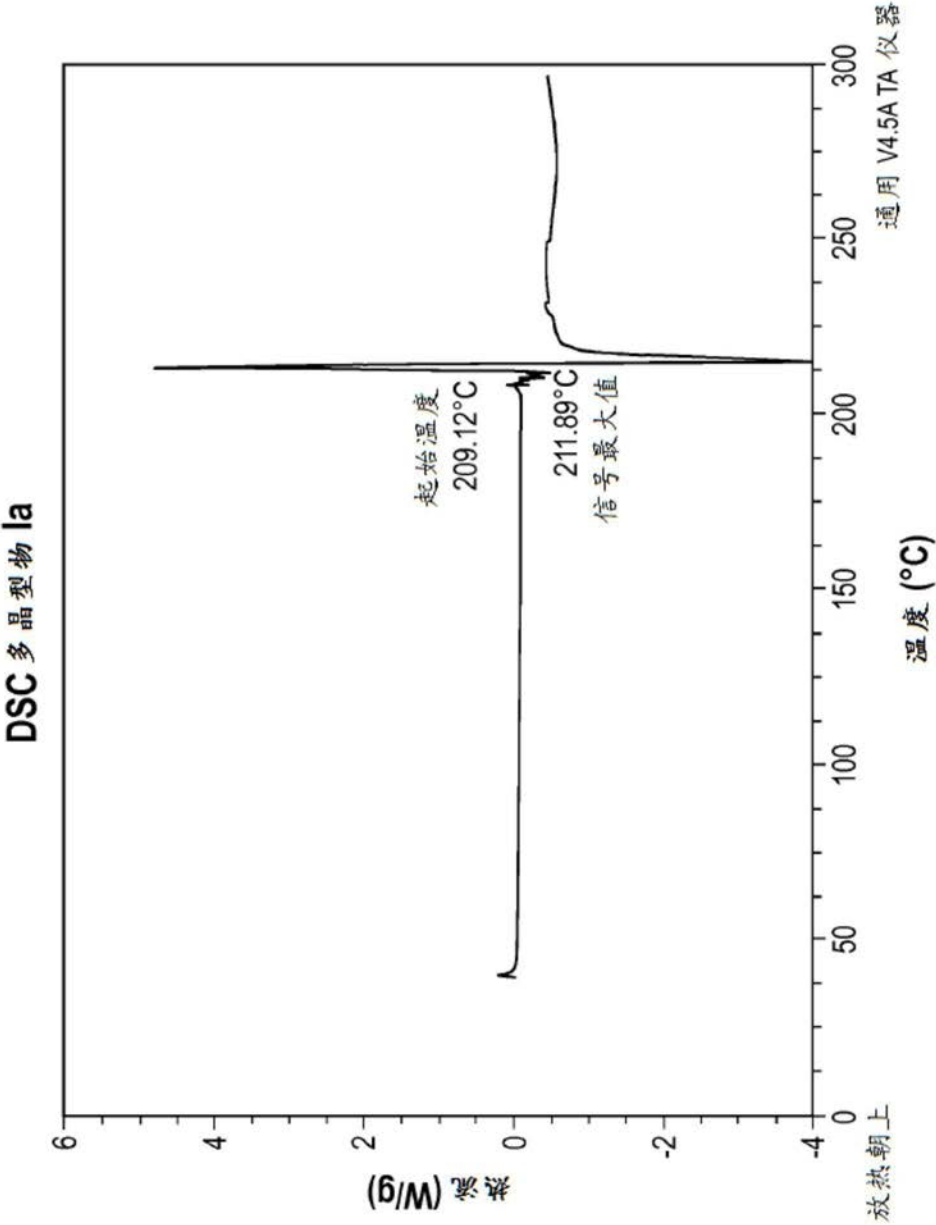


图2

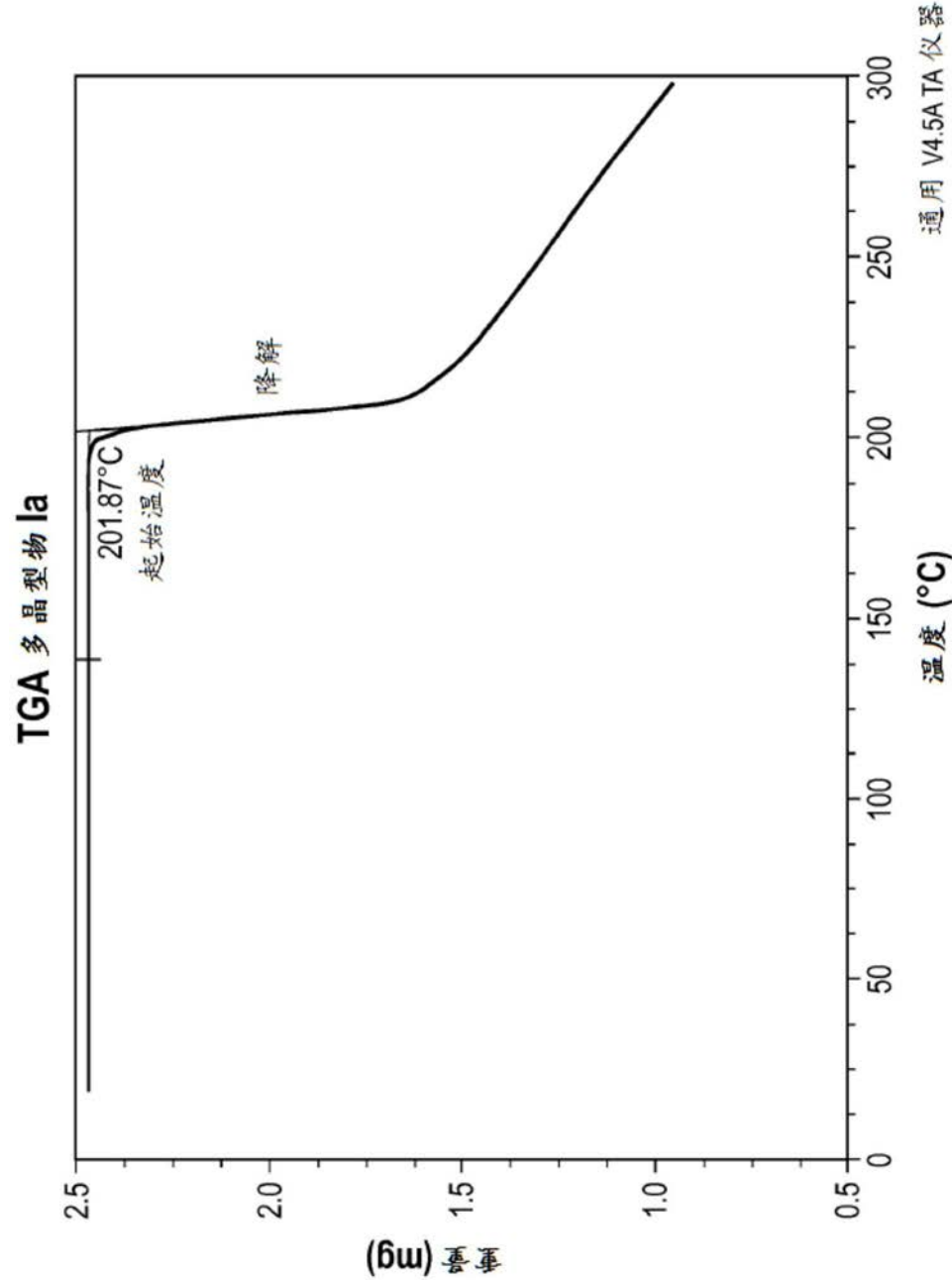


图3

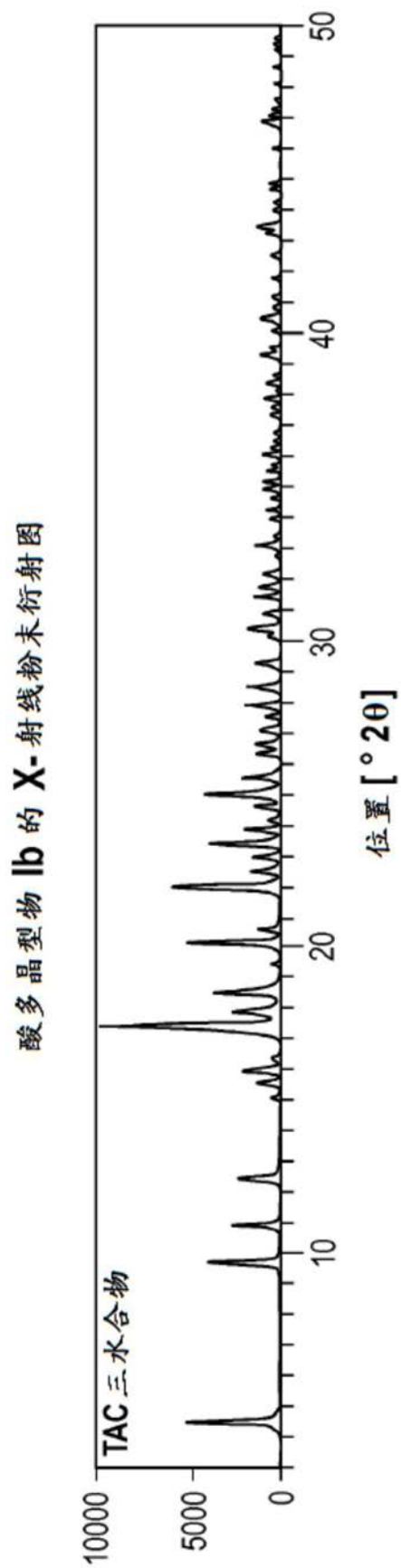
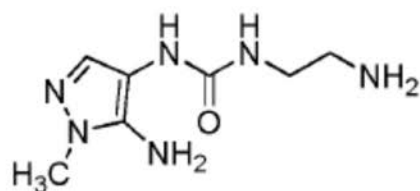
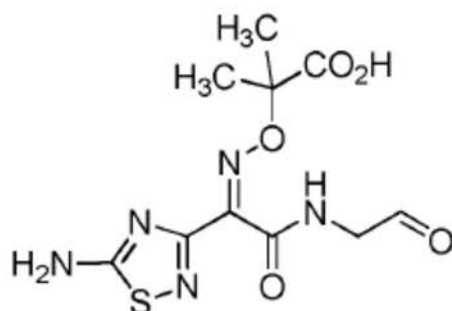


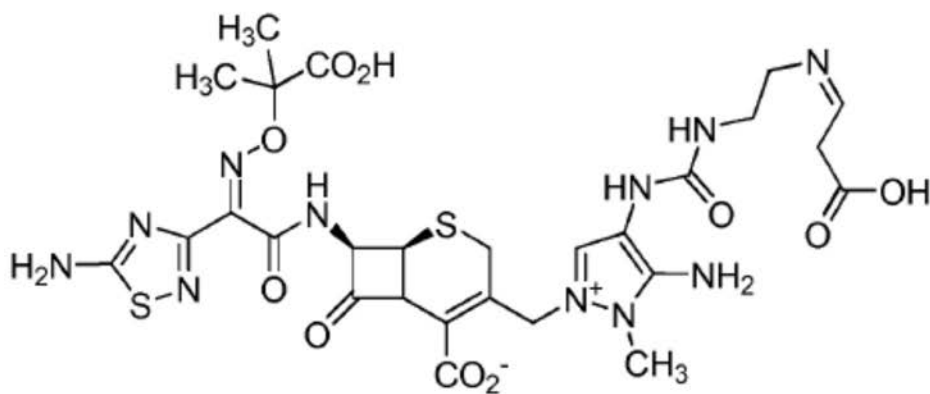
图4



**RT = 0.150 分钟时的副产物**



**RT = 0.429 分钟时的副产物**



**RT = 1.22 分钟时的副产物**

图5