(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2016년03월03일
(11) 등록번호 10-1599560
(24) 등록일자 2016년02월25일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/546 (2006.01) *A61K 9/10* (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2010-7008731
(22) 출원일자(국제) 2008년09월19일
심사청구일자 2013년09월23일
(85) 번역문제출일자 2010년04월21일
(65) 공개번호 10-2010-0075942
(43) 공개일자 2010년07월05일
(86) 국제출원번호 PCT/US2008/076920
(87) 국제공개번호 WO 2009/039324
국제공개일자 2009년03월26일
(30) 우선권주장
60/974,194 2007년09월21일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2003, Vol. 11, No. 11, pp. 2427-2437*
EP0695548 A*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
아스트라제네카 아베
스웨덴 에스이-151 85 쇠더탈제
(72) 발명자
데드히야 마헨드라
미국 10970 뉴욕주 포모나 레아 코트 1
지 이공
미국 94002 캘리포니아주 벨몬트 로리 드라이브 3266
(74) 대리인
김진희

전체 청구항 수 : 총 15 항 심사관 : 성선영

(54) 발명의 명칭 **비경구 투여에 적합한 세펨 유도체를 함유하는 가용성 제형**

(57) 요 약

본 발명은 박테리아 감염의 치료에 유용한 세펨 화합물의 신규한 제형에 관한 것이다. 상기 제형은 안정하고, 향상된 용해도를 나타내며, 예를 들어 비경구 투여에 특히 매우 적합하다.

명 세 서

청구범위

청구항 1

하기를 포함하는 비경구 제형:

(i) 600 mg의 세프타로라인 포사밀 (INN) 및 400 mg의 L-아르기닌,

(ii) 600 mg의 세프타로라인 포사밀 (INN) 및 348 mg의 L-아르기닌,

(iii) 600 mg의 세프타로라인 포사밀 (INN) 및 174 mg의 L-아르기닌,

(iv) 400 mg의 세프타로라인 포사밀 (INN) 및 267 mg의 L-아르기닌,

(v) 400 mg의 세프타로라인 포사밀 (INN) 및 230 mg의 L-아르기닌, 또는

(vi) 400 mg의 세프타로라인 포사밀 (INN) 및 116 mg의 L-아르기닌.

청구항 2

제1항에 있어서, 600 mg의 세프타로라인 포사밀 (INN) 및 400 mg의 L-아르기닌을 포함하는 비경구 제형.

청구항 3

제1항에 있어서, 400 mg의 세프타로라인 포사밀 (INN) 및 267 mg의 L-아르기닌을 포함하는 비경구 제형.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 분말 형태인 비경구 제형.

청구항 5

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 수용액으로 구성된 형태인 비경구 제형.

청구항 6

하기를 포함하는 비경구 제형:

(i) 600 mg의 세프타로라인 포사밀 (INN) 및 164 mg의 아세트산/아세트산나트륨,

(ii) 600 mg의 세프타로라인 포사밀 (INN) 및 120 mg의 아세트산/아세트산나트륨, 또는

(iii) 600 mg의 세프타로라인 포사밀 (INN) 및 82 mg의 아세트산/아세트산나트륨.

청구항 7

하기를 포함하는 비경구 제형:

(i) 400 mg의 세프타로라인 포사밀 (INN) 및 110 mg의 아세트산/아세트산나트륨,

(ii) 400 mg의 세프타로라인 포사밀 (INN) 및 82 mg의 아세트산/아세트산나트륨, 또는

(iii) 400 mg의 세프타로라인 포사밀 (INN) 및 55 mg의 아세트산/아세트산나트륨.

청구항 8

하기를 포함하는 비경구 제형:

(i) 600 mg의 세프타로라인 포사밀 (INN) 및 558 mg의 시트르산/시트르산나트륨,

(ii) 600 mg의 세프타로라인 포사밀 (INN) 및 440 mg의 시트르산/시트르산나트륨, 또는

(iii) 600 mg의 세프타로라인 포사밀 (INN) 및 294 mg의 시트르산/시트르산나트륨.

청구항 9

하기를 포함하는 비경구 제형:

(i) 400 mg의 세프타로라인 포사밀 (INN) 및 374 mg의 시트르산/시트르산나트륨,

(ii) 400 mg의 세프타로라인 포사밀 (INN) 및 293 mg의 시트르산/시트르산나트륨, 또는

(iii) 400 mg의 세프타로라인 포사밀 (INN) 및 197 mg의 시트르산/시트르산나트륨.

청구항 10

하기를 포함하는 비경구 제형:

(i) 600 mg의 세프타로라인 포사밀 (INN) 및 400 mg의 DL-아르기닌,

(ii) 600 mg의 세프타로라인 포사밀 (INN) 및 348 mg의 DL-아르기닌, 또는

(iii) 600 mg의 세프타로라인 포사밀 (INN) 및 174 mg의 DL-아르기닌.

청구항 11

하기를 포함하는 비경구 제형:

(i) 400 mg의 세프타로라인 포사밀 (INN) 및 267 mg의 DL-아르기닌,

(ii) 400 mg의 세프타로라인 포사밀 (INN) 및 230 mg의 DL-아르기닌, 또는

(iii) 400 mg의 세프타로라인 포사밀 (INN) 및 116 mg의 DL-아르기닌.

청구항 12

제6항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 분말 형태인 비경구 제형.

청구항 13

제6항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 수용액으로 구성된 형태인 비경구 제형.

청구항 14

제1항 내지 제3항 및 제6항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 근육내 투여를 위한 비경구 제형.

청구항 15

제1항 내지 제3항 및 제6항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 정맥내 투여를 위한 비경구 제형.

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

발명의 설명

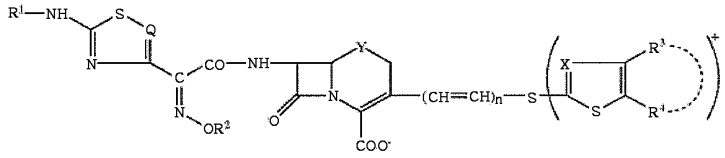
기 술 분 야

[0001] 본 출원은 2007년 9월 21일에 출원된 미국 가출원 제60/974,194호의 우선권의 이익을 주장하며, 상기 가출원의 전체 내용이 본원에 참고로 포함된다.

[0002] 본 발명은 박테리아 감염의 치료에 유용한 세펨 화합물의 신규한 제형에 관한 것이다. 이 제형은 안정하고, 향상된 용해도를 나타내며, 예를 들어, 비경구 투여에 특히 매우 적합하다.

배 경 기 술

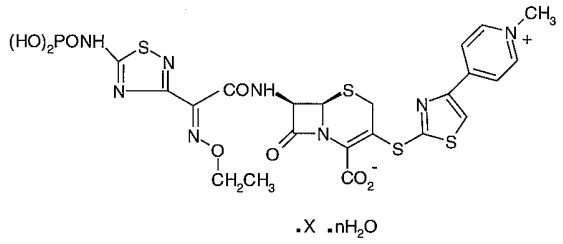
[0003] 미국 특허 제6,417,175호는 광범위한 그램 양성 박테리아 및 그램 음성 박테리아에 대해 우수한 항균 활성을 나타내는 포스포노세펨 유도체를 개시한다. 이러한 화합물은 하기 일반식으로 표시된다:



[0004]

[0005] 상기 식에서, R^1~R^4, Q, X, Y 및 n은 상기 미국 특허에 정의된 것과 같다. 이러한 화합물 중 하나는 7β-[2(Z)-에톡시이미노-2-(5-포스포노아미노-1,2,4-티아디아졸-3-일)아세트아미도]-3-[4-(1-메틸-4-피리디니오)-2-티아졸리티오]-3-세펨-4-카복실레이트이다. 미국 특허 제6,417,175호는 이 화합물의 제조 방법(예를 들어, 실시예 1, 2, 5 및 6 참조)을 개시하고, 이 특허 문헌에 개시된 화합물의 제형을 일반적으로 개시한다.

[0006] 미국 특허 제6,906,055호는 하기 화학식의 화합물을 개시한다:



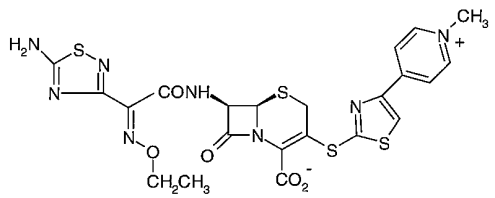
[0007]

[0008] 상기 식에서, X는 CH_3COOH, CH_3CH_2COOH 또는 CH_3CN이고, n은 0~5이다. 이러한 화합물 중 하나(이때, X는 CH_3COOH이고, n은 1임)는 (6R,7R)-7-[[2(Z)-에톡시이미노-[5-(포스포노아미노)-1,2,4-티아디아졸-3-일]아세틸]아미노]-3-[[4-(1-메틸-피리디늄-4-일)티아졸-2-일]설파닐]-8-옥소-5-티아-1-아자비사이클로[4.2.0]옥트-2-엔-2-카복실레이트 모노아세테이트 일수화물이며, 이것은 피리디늄, 4-[2-[[(6R,7R)-2-카복시-7-[[2(Z)-에톡시이미노-[5-(포스포노아미노)-1,2,4-티아디아졸-3-일]아세틸]아미노]-8-옥소-5-티아-1-아자비사이클로[4.2.0]옥트-2-엔-3-일]티오-4-티아졸릴]-1-메틸-, 분자내염, 모노아세트산염, 일수화물(분자식 $C_{22}H_{21}N_8O_8PS_4 \cdot C_2H_4O_2 \cdot H_2O$, 분자량 762.75)로도 알려져 있다. 이 화합물의 USAN 명칭은 세프타로라인 포사밀(ceftaroline fosamil)이다.

[0009] INN(WHO 의약품 정보, 21권, 2호, 2007)은 세프타로라인 포사밀이라는 명칭이 하기 화합물을 지칭한다고 제시하였다: 4-[2-[[(6R,7R)-2-카복시-7-[[2(Z)-에톡시이미노-[5-(포스포노아미노)-1,2,4-티아디아졸-3-일]아세틸]아미노]-8-옥소-5-티아-1-아자비사이클로[4.2.0]옥트-2-엔-3-일]티오-4-티아졸릴]-1-메틸-, 분자내염. INN명 세프타로라인 포사밀은 아세테이트 무함유 무수물 환산 기준의 세프타로라인 포사밀(분자식 $C_{22}H_{21}N_8O_8PS_4$, 분자량 684.68)을 말한다.

[0010] 비경구 투여(예를 들어, 정맥내, 근육내 또는 피하 투여)될 때, 7β-[2(Z)-에톡시이미노-2-(5-포스포노아미노-1,2,4-티아디아졸-3-일)아세트아미도]-3-[4-(1-메틸-4-피리디니오)-2-티아졸리티오]-3-세펨-4-카복실레이트 및 세프타로라인 포사밀(USAN 및 INN)과 같은 프로드럭은 체액에 의해 활성 항균 성분인 세프타로라인(분자식

$C_{22}H_{22}N_8O_5S_4$, 분자량 604.71)으로 전환된다.



[0011]

[0012] 항균 화합물은, 비경구 경로, 예를 들어, 정맥내(IV) 볼루스, IV 주입 및 근육내(IM) 주사를 비롯한 여러 경로에 의해 투여될 수 있다. 약물의 흡수는 그 생체이용률에 달려 있다. 정맥내로 투여된 약물은 체순환으로 바로 진입하며, 일반적으로 생체이용률이 100%인 것으로 가정된다. 그러나, 근육내 투여된 약물은 체순환에 도달하기 위해 하나 이상의 생체막을 통과해야 한다. 모든 비경구 제형이 동일한 생체이용률을 갖는 것(즉, 곡선 아래 면적(AUC)이 동일한 것)이 바람직하다. 그러나, IV 제제 및 IM 제제에 대한 약동학적 프로파일(pharmacokinetic profile)은 상이할 수 있으며, 근육내 투여 후에 바람직한 생체이용률(즉, AUC)을 얻는 것이 쉽지는 않다. 예를 들어, 관류율(조직 그램당 혈류)은 근육내 투여될 때 소분자의 모세관 흡수에 크게 영향을 준다. 따라서, 흡수 부위는 흡수율에 영향을 줄 수 있다. 또한, 난용성 염기 및 산의 염의 경우에는 IM 투여 후 약물의 흡수가 지연되거나 이상하게 될 수 있다. 또한, IM 제제 또는 제형은 국소 자극이 최소가 되도록 소량의 주사량으로 필요한 투여량을 전달할 수 있을 정도로 충분한 용해도를 지녀야 한다. 이러한 제약은 IM 투여용 제제의 개발 과정에서 성공적으로 극복되어야 한다. 일부 경우, 예를 들어, 주입이 권장되지 않는 응급실 및 요양 시설에서는 IM 투여가 필요하다.

[0013] 또한, 반감기가 짧은 약물의 경우, 볼루스 IV 투여는 일반적으로 환자 체내로부터 약물이 빨리 제거되는 결과를 초래한다. 이러한 경우 제형의 저속 IV 주입이 요망될 수 있다. 그러나, 제형은 치료 기간 동안 안정해야 하고 IV액(예를 들어, 0.9% 염화나트륨 용액 또는 5% 당 용액)과 상용성이어야 한다. 따라서, 또한, 다량의 주입액을 투여하는 것이 바람직하지 않을 수 있는 경우 IV 투여에 사용하기 위한, 예를 들어 유아, 소아 및 노인을 대상으로 한 IV 투여에 사용하기 위한 향상된 용해도를 갖는 제형을 개발할 필요도 있다.

[0014] 따라서, 당업계에는 안정하고, 생체 이용성이 있으며, 예를 들어 비경구 투여될 때 적절한 약동학적 파라미터를 나타내는 신규한 세펨 화합물 함유 제형을 제공할 것이 요구되고 있다.

[0015] 본 출원인은, 비경구 투여, 예를 들어 IV 및 IM 투여에 적합한 향상된 용해도를 갖는 세프타로라인 포사밀 등의 세펨 화합물을 함유하는 제형을 개발하였다. 이 제형은 안정하고, 예를 들어 근육내 또는 정맥내 투여될 때 우수한 약동학적 파라미터를 나타낸다.

발명의 내용

과제의 해결 수단

[0016] 본 발명은 활성 물질이 향상된 용해도를 갖는 세펨 화합물의 신규한 제형에 관한 것이다. 상기 제형은 비경구(예를 들어, 정맥내 및 근육내) 투여에 특히 매우 적합하다.

[0017] 일 실시형태에서, 세프타로라인, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및/또는 용매화물 및/또는 프로드럭, 및 가용화제를 포함하는 제형으로서, 상기 제형의 수용액 중 상기 가용화제의 몰농도(molarity)가 약 0.1 M을 초과하는 것인 제형을 개시한다.

[0018] 또 다른 실시형태에서, 세프타로라인, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및/또는 용매화물 및/또는 프로드럭을 포함하는 제형으로서, 활성 물질이 약 40 mg/mL를 초과하는 용해도를 갖는 것인 제형을 개시한다.

[0019] 특정 실시형태에서, 상기 제형은 세프타로라인의 프로드럭, 예를 들어, 세프타로라인 포사밀을 포함한다.

[0020] 추가적인 실시형태에서, 약 223 mg~약 2,005 mg의 세프타로라인 포사밀을 포함하는 제형으로서, 상기 제형의 단일 용량 비경구 투여가 약 10,650 ng·hr/mL를 초과하는 평균 $AUC_{0-\infty}$를 포함하는 세프타로라인에 대한 생체내 혈장 프로파일을 제공하는 것인 제형을 개시한다.

[0021] 추가적인 실시형태에서, 약 223 mg~약 2,005 mg의 세프타로라인 포사밀을 포함하는 제형으로서, 상기 제형의

단일 용량 IM 투여가 약 10,650 ng·hr/mL를 초과하는 평균 $AUC_{0-\infty}$ 및 약 39,500 ng/mL 미만의 평균 C_{max}를 포함하는 세프타로라인에 대한 생체내 혈장 프로파일을 제공하는 것인 제형을 개시한다.

[0022] 추가적인 실시형태에서, 약 223 mg~약 2,005 mg의 세프타로라인 포사밀을 포함하는 제형으로서, 상기 제형의 단일 용량 IM 투여가 약 10,650 ng·hr/mL를 초과하는 평균 $AUC_{0-\infty}$, 약 39,500 ng/mL 미만의 평균 C_{max} 및 약 1시간 이상의 평균 T_{max}를 포함하는 세프타로라인에 대한 생체내 혈장 프로파일을 제공하는 것인 제형을 개시한다.

[0023] 또한, 상기 가용성 제형을 이용하는 치료 방법을 개시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0024] 본 발명은 안정하고, 향상된 용해도를 나타내며, 예를 들어, 비경구(예를 들어, IV, IM) 투여에 특히 매우 적합한 세펨 화합물의 신규한 제형에 관한 것이다.

[0025] 세프타로라인은 광범위한 그램 양성 박테리아 및 그램 음성 박테리아를 치료하는 데 유용한 활성 항균 화합물이다. 그러나, 세프타로라인의 수용해도는 제한적이어서(약 2~3 mg/mL), 세프타로라인을 비경구 제제에 바로 사용하기에는 너무 낮다. 예를 들어, 100 mL 용량의 IV 수액백(infusion bag)으로부터 투여될 수 있는 세프타로라인의 최대 투여량은 약 200~300 mg에 불과하다.

[0026] 세프타로라인의 프로드럭인 세프타로라인 포사밀은 더 높은 수용해도(약 36 mg/mL)를 갖는다. 상기 프로드럭의 용해도가 활성 부분(active moiety) 세프타로라인의 용해도보다 높긴 하지만, 세프타로라인 포사밀의 수용해도는, 투여량이 일반적으로 부위당 5 mL 이하일 경우, 세프타로라인 포사밀을 IM 투여에 바로 사용하기에는 여전히 충분하지 않다. 예를 들어, 5 mL의 용액을 사용하여 근육내 투여할 수 있는 세프타로라인 포사밀의 최대 투여량은 부위당 약 180 mg에 불과하다.

[0027] 본 출원인은 세프타로라인 포사밀과 같은 세펨 화합물을 함유하는 가용성이 큰 제형을 제조할 수 있음을 발견하였다. 따라서, 이 가용성 제형은 비경구(IV 및 IM 둘 다) 투여에 유용하며, 소량의 용액을 사용해서 더 많은 용량의 활성 성분을 투여할 수 있다. 이 제형은 활성 물질로서 세펨 화합물, 예를 들어, 세프타로라인 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및/또는 용매화물 및/또는 프로드럭을 포함하고 가용화제를 포함하며, 상기 가용화제는 상기 활성 물질의 용해도가 증가되도록 하는 몰농도로 포함된다. 예를 들어, 상기 활성 물질의 용해도는 가용화제를 포함하지 않은 상응하는 제형에 비해 증가된다.

[0028] 일 양태에서, 본 발명은 세프타로라인, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및/또는 용매화물 및/또는 프로드럭(예를 들어, 세프타로라인 포사밀) 및 가용화제를 포함하며, 상기 가용화제가 약 0.1 M을 초과하는 몰농도로 포함되는 것인 제형에 관한 것이다.

[0029] 추가적인 실시형태에서, 상기 가용화제는 약 0.2 M 초과, 약 0.3 M 초과, 약 0.4 M 초과, 약 0.5 M 초과, 약 0.6 M 초과, 약 0.7 M 초과, 약 0.8 M 초과, 약 0.9 M 초과, 약 1.0 M 초과, 약 1.1 M 초과, 약 1.2 M 초과, 약 1.3 M 초과, 약 1.4 M 초과, 약 1.5 M 초과, 약 1.75 M 초과, 약 2.0 M 초과, 약 2.3 M 초과, 또는 약 2.5 M 초과의 몰농도로 포함된다.

[0030] 추가적인 실시형태에서, 상기 가용화제는 약 0.5 M, 약 0.6 M, 약 0.7 M, 약 0.8 M, 약 0.9 M, 약 1.0 M, 약 1.1 M, 약 1.2 M, 약 1.3 M, 약 1.4 M, 약 1.5 M, 약 1.6 M, 약 1.7 M, 약 1.8 M, 약 1.9 M, 약 2.0 M, 약 2.3 M 또는 약 2.5 M의 몰농도로 포함된다. 예를 들어, 상기 가용화제는 약 0.5 M, 약 1.0 M, 약 1.5 M, 약 2.0 M 또는 약 2.3 M의 몰농도로 포함된다.

[0031] 적절한 가용화제는 카복실산, 아미노산 등의 산을 포함하나 이들에 한정되지 않는다. 예를 들어, 가용화제는 포화 카복실산, 불포화 카복실산, 지방산, 케토산, 방향족 카복실산, 디카복실산, 트리카복실산, α-하이드록시산, 아미노산 및 이들의 조합으로부터 선택될 수 있다.

[0032] 사용될 수 있는 구체적인 가용화제는 포름산, 아세트산, 프로피온산, 부티르산, 발레르산, 카프로산, 에난트산, 카프릴산, 펠라르곤산, 카프르산, 라우르산, 스테아르산, 아크릴산, 도코사헥사엔산, 에이코사펜타엔산, 피루브산, 벤조산, 살리실산, 알다르산, 옥살산, 말론산, 말산, 숙신산, 글루타르산, 아디프산, 시트르산, 락트산, 알라닌, 아르기닌, 아스파라긴, 아스파르트산, 시스테인, 글루타민, 글리신, 히스티딘, 이소루신, 루신, 라이신, 메티오닌, 페닐알라닌, 프랄린, 세린, 트레오닌, 트립토판, 타이로신, 발린 및 이들의 조합(이의 염 및/또는 이

의 개별 입체이성체 및/또는 입체이성체의 혼합물을 포함함)을 포함하나 이들에 한정되지 않는다.

[0033] 특정 실시형태에서, 상기 가용화제는 아세트산, 이의 염 및 이들의 조합(예를 들어, 아세트산/아세트산나트륨), 시트르산, 이의 염 및 이들의 조합(예를 들어, 시트르산/시트르산나트륨), DL-아르기닌, L-아르기닌 및 히스타딘으로부터 선택된다. 일 실시형태에서, 상기 가용화제는 DL-아르기닌이다. 일 실시형태에서, 상기 가용화제는 L-아르기닌이다. 일 실시형태에서, 상기 가용화제는 아세트산/아세트산나트륨이다. 일 실시형태에서, 상기 가용화제는 시트르산/시트르산나트륨이다.

[0034] 추가적인 실시형태에서, 예를 들어, 25℃의 물에서 측정시, 상기 제형 중의 활성 물질의 용해도는 약 40 mg/mL 초과, 예컨대 약 50 mg/mL 초과, 약 75 mg/mL 초과, 약 100 mg/mL 초과, 약 125 mg/mL 초과, 약 150 mg/mL 초과, 약 175 mg/mL 초과, 약 200 mg/mL 초과 또는 약 250 mg/mL 초과이다.

[0035] 추가적인 실시형태에서, 예를 들어, 25℃의 물에서 측정시, 상기 제형 중의 활성 물질의 용해도는 약 100 mg/mL ~약 250 mg/mL, 약 150 mg/mL~약 250 mg/ml, 약 180 mg/mL~약 200 mg/mL 또는 약 200 mg/mL~약 250 mg/mL이다.

[0036] 특정 실시형태에서, 상기 제형은 세프타로라인의 프로드럭, 예를 들어, 세프타로라인 포사밀을 포함한다. 적절한 제형의 예는 하기 표 1~4에 제시되어 있다.

표 1: L-아르기닌 함유 제형

성분	범위 (mg)	바람직한 범위 (mg)	실시예 1* (mg)	실시예 2** (mg)	실시예 3*** (mg)
세프타로라인 포사밀 [a]	100-2200	200-1400	668	668	668
L-아르기닌	26-1350	50-800	400	348	174

* 2.3 M L-아르기닌; ** 2.0 M L-아르기닌; *** 1.0 M L-아르기닌

[a] 약 668 mg 의 세프타로라인 포사밀 (USAN) 용량은 약 530 mg 의 세프타로라인 용량과 등량임

[0037]

표 2: DL-아르기닌 함유 제형

성분	범위 (mg)	바람직한 범위 (mg)	실시예 1* (mg)	실시예 2** (mg)	실시예 3*** (mg)
세프타로라인 포사밀 [a]	100-2200	200-1400	668	668	668
DL-아르기닌	26-1350	50-800	400	348	174

* 2.3 M DL-아르기닌; ** 2.0 M DL-아르기닌; *** 1.0 M DL-아르기닌

[a] 약 668 mg 의 세프타로라인 포사밀 (USAN) 용량은 약 530 mg 의 세프타로라인 용량과 등량임

[0038]

표 3: 아세트산/아세트산나트륨 함유 제형

성분	범위 (mg)	바람직한 범위 (mg)	실시예 1* (mg)	실시예 2** (mg)
세프타로라인 포사밀 [a]	100-2200	200-1400	668	668
아세트산/아세트산나트륨	10-550	24-300	164	82

* 2.0 M 아세트산/아세트산염; ** 1.0 M 아세트산/아세트산염

[a] 약 668 mg 의 세프타로라인 포사밀 (USAN) 용량은 약 530 mg 의 세프타로라인 용량과 등량임

[0039]

표 4: 시트르산/시트르산나트륨 함유 제형

성분	범위 (mg)	바람직한 범위 (mg)	실시예 1* (mg)	실시예 2** (mg)
세프타로라인 포사밀 [a]	100-2200	200-1400	668	668
시트르산/시트르산나트륨	40-550	80-1200	588	294

* 2.0 M 시트르산/시트르산염; ** 1.0 M 시트르산/시트르산염

[a] 약 668 mg 의 세프타로라인 포사밀 (USAN) 용량은 약 530 mg 의 세프타로라인 용량과 등량임

[0040]

[0041] 상기 제형은, 예를 들어, 활성 물질의 프로드럭(예를 들어, 세프타로라인 포사밀) 및 가용화제(예를 들어, DL-아르기닌, L-아르기닌, 시트르산/시트르산나트륨, 아세트산/아세트산나트륨)를 균질한 배합물이 얻어질 때까지 멸균 조건 하에 배합기에서 혼합함으로써 제조할 수 있다. 그 후, 사전 멸균 처리된 바이알에 적정량의 멸균 배합물을 충전할 수 있다. 그 후, 투여 전에, 소정량의 멸균 배합물을 용매, 예를 들어, 물, 식염수, 약 5~10% 당(예를 들어, 글루코스, 덱스트로스) 용액 및 이들의 조합과 혼합할 수 있다. 또한, 이 용액을 동결시켰다가 추가 가공 전에 해동시킬 수 있다.

[0042] 상기 가용화제는 고체 또는 용액 형태로 사용될 수 있다. 고체 형태로 사용될 경우, 가용화제와 활성 성분의 프로드럭(예를 들어, 세프타로라인 포사밀)을 전술한 바와 같이 함께 혼합한 후, 비경구 투여 전에 용매를 첨가할 수 있다. 용액 형태로 사용될 경우, 비경구 투여 전에 활성 성분의 프로드럭(예를 들어, 세프타로라인 포사밀)을 가용화제 용액과 혼합할 수 있다.

[0043] 추가의 실시형태에서, 상기 제형은 약 177 mg~약 2,005 mg의 세프타로라인, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및/또는 용매화물 및/또는 프로드럭, 예컨대 약 177 mg~약 1,337 mg의 세프타로라인, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및/또는 용매화물 및/또는 프로드럭, 예를 들어 약 353 mg~약 891 mg의 세프타로라인, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및/또는 용매화물 및/또는 프로드럭, 추가적인 예로서 약 353 mg~약 668 mg의 세프타로라인, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및/또는 용매화물 및/또는 프로드럭을 포함한다.

[0044] 추가의 실시형태에서, 상기 제형은 약 223 mg~약 2,005 mg의 세프타로라인 포사밀, 예컨대 약 223 mg~약 1,337 mg의 세프타로라인 포사밀, 예를 들어 약 446 mg~약 891 mg의 세프타로라인 포사밀, 추가적인 예로서 약 446 mg~약 668 mg의 세프타로라인 포사밀을 포함한다. 예를 들어, 세프타로라인 포사밀(USAN)(분자식 $C_{22}H_{21}N_8O_8PS_4 \cdot C_2H_4O_2 \cdot H_2O$, 분자량 762.75).

[0045] 일 실시형태에서, 상기 제형은 약 223 mg의 세프타로라인 포사밀을 포함한다. 일 실시형태에서, 상기 제형은 약 446 mg의 세프타로라인 포사밀을 포함한다. 일 실시형태에서, 상기 제형은 약 557 mg의 세프타로라인 포사밀을 포함한다. 일 실시형태에서, 상기 제형은 약 668 mg의 세프타로라인 포사밀을 포합한다. 일 실시형태에서, 상기 제형은 약 891 mg의 세프타로라인 포사밀을 포함한다. 일 실시형태에서, 상기 제형은 약 1,114 mg의 세프타로라인 포사밀을 포함한다. 일 실시형태에서, 상기 제형은 약 1,337 mg의 세프타로라인 포사밀을 포함한다. 일 실시형태에서, 상기 제형은 약 2,005 mg의 세프타로라인 포사밀을 포함한다. 예를 들어, 세프타로라인 포사밀(USAN)(분자식 $C_{22}H_{21}N_8O_8PS_4 \cdot C_2H_4O_2 \cdot H_2O$, 분자량 762.75).

[0046] 일 실시형태에서, 상기 제형은 약 200 mg의 세프타로라인 포사밀을 포함한다. 일 실시형태에서, 상기 제형은 약 400 mg의 세프타로라인 포사밀을 포함한다. 일 실시형태에서, 상기 제형은 약 500 mg의 세프타로라인 포사밀을 포함한다. 일 실시형태에서, 상기 제형은 약 600 mg의 세프타로라인 포사밀을 포함한다. 일 실시형태에서, 상기 제형은 약 800 mg의 세프타로라인 포사밀을 포함한다. 일 실시형태에서, 상기 제형은 약 1,000 mg의 세프타로라인 포사밀을 포함한다. 일 실시형태에서, 상기 제형은 약 1,200 mg의 세프타로라인 포사밀을 포함한다. 일 실시형태에서, 상기 제형은 약 1,800 mg의 세프타로라인 포사밀을 포함한다. 예를 들어, 세프타로라인 포사밀(INN)(아세테이트 무함유 무수물 환산 기준, 분자식 $C_{22}H_{21}N_8O_8PS_4$, 분자량 684.68)

[0047] 추가의 실시형태에서, 상기 제형은 약 177 mg~약 1,589 mg의 세프타로라인, 예컨대 약 177 mg~약 1,060 mg의 세프타로라인, 예를 들어 약 353 mg~약 706 mg의 세프타로라인, 추가적인 예로서 약 353 mg~약 618 mg의 세프타로라인, 추가적인 예로서 약 353 mg~약 530 mg의 세프타로라인을 포함한다. 추가적인 실시형태에서, 상기 제형은 약 177 mg의 세프타로라인, 약 353 mg의 세프타로라인, 약 442 mg의 세프타로라인, 약 530 mg의 세프타로라인, 약 618 mg의 세프타로라인, 약 706 mg의 세프타로라인, 약 883 mg의 세프타로라인, 약 1,060 mg의 세프타로라인 또는 약 1,589 mg의 세프타로라인을 포함한다. 예를 들어, 세프타로라인, 분자식 $C_{22}H_{22}N_8O_5S_4$, 분자량 604.71.

[0048] 일 실시형태에서, 상기 제형은 약 668 mg의 세프타로라인 포사밀(USAN)을 포함한다. 일 실시형태에서, 상기 제형은 약 600 mg의 세프타로라인 포사밀(INN)을 포함한다.

[0049] 일 실시형태에서, 상기 제형은 약 446 mg의 세프타로라인 포사밀(USAN)을 포함한다. 일 실시형태에서, 상기 제형은 약 400 mg의 세프타로라인 포사밀(INN)을 포함한다.

[0050] 일 실시형태에서, 상기 제형은 약 530 mg의 세프타로라인을 포함한다.

[0051] 추가의 실시형태에서, 상기 제형은 약 353 mg의 세프타로라인을 포함한다.

[0052] 항감염약의 임상 연구에서, 용량 선택, 투여 계획 및 치료 기간은 항감염약/약물 제품의 생체약물학적 특성, 약동학적 특성 및 약력학적 특성을 고려해야 한다. 예를 들어, 문헌["Developing Antimicrobial Drugs - General Considerations for Clinical Trials," U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administraton, Draft Guidance for Industry, July 1998] 참조.

[0053] 약력학적 특성은 항감염약의 투여량과 그 항균 활성 간의 관계를 수립할 수 있다. 통합 약동학(pharmacokinetic)/약력학(pharmacodynamic)(PK/PD) 평가는 혈장내 약물 농도를 표적 미생물의 시험관내 감수성 및/또는 임상 결과와 관련짓는 것을 포함한다. 일반적으로, 혈장내 약물 농도는 최소 억제 농도(MIC)와 관련이 있다. 또한, 약물 농도-시간 프로파일은 노출의 단일 척도(예를 들어, 곡선 아래 면적(AUC) 또는 최소 억제 농도 위의 시간(T>MIC))로 변환되어, 미생물학적 및/또는 임상적 결과와 연관지어져서 최적 투여 계획을 결정할 수 있다. 약력학적 변수(예를 들어, AUC/MIC, 최고 혈장 농도(C_{max})/MIC, T>MIC)는 항균 효과의 기전에 따라 그 선택이 달라진다.

[0054] AUC는 시간 경과에 따른 순환계에의 항생제의 총 노출의 척도이다. 혈청내 항생제 농도 및 그 항생제 농도가 MIC보다 높은 시간 길이가 항생제의 약동학적 특성인 것으로 간주된다. 이들 두 인자의 곱은 혈청 농도-시간 곡선 아래 면적(AUC)으로 나타낸다. 따라서, 박테리아 사멸은 AUC와 상관성이 있다.

[0055] 비경구(예를 들어, IM) 투여에 적합한 항균제 제형의 개발을 위해서는, 제형의 IM 투여 후에 관찰되는 AUC 값이 제형이 정맥내 투여될 때 그 약물에 대해 관찰되는 AUC 값과 유사해야 한다. 또한, 약물의 IM 투여가 효과적이 되도록 적절한 MIC 기준이 충족되어야 한다.

[0056] 본원에 기재된 제형은 비경구 투여될 경우 이하의 약동학적 파라미터를 제공한다.

[0057] 근육내 투여될 경우, 인간 환자에서의 세프타로라인(활성 부분)의 최고 혈장 농도 시간(T_{max})이 약 1시간 이상(예를 들어, 약 1.5시간 이상)으로 관찰된다. 추가적인 실시형태에서, 인간 환자에서의 세프타로라인(활성 부분)의 T_{max}는 약 1시간~약 4시간, 예를 들어, 약 1시간~약 3시간, 예컨대 약 1.5시간~약 2시간으로 관찰된다. 다른 실시형태에서, 인간 환자에서의 세프타로라인 포사밀(프로드럭)의 T_{max}는 약 0.05시간 이상으로 관찰된다. 최고 혈장 농도의 시간은 주입이 완료될 때 측정된다.

[0058] (a) 일 양태에서, 본 발명은 약 223 mg~약 2,005 mg의 세프타로라인 포사밀(USAN)을 포함하는 제형으로서, 상기 제형의 단일 용량 비경구 투여가 약 10,650 ng·hr/mL를 초과하는 평균 $AUC_{0-\infty}$를 포함하는 세프타로라인에 대한 생체내 혈장 프로파일을 제공하는 것인 제형에 관한 것이다.

[0059] (b) 일 실시형태에서, 상기 제형은 약 223 mg~약 2,005 mg의 세프타로라인 포사밀(USAN)을 포함하며, 상기 제형의 단일 용량 IM 투여는 약 39,500 ng/mL 미만의 평균 C_{max}를 포함하는 세프타로라인에 대한 생체내 혈장 프로파일을 제공한다.

[0060] (c) 또 다른 실시형태에서, 상기 제형은 약 223 mg~약 2,005 mg의 세프타로라인 포사밀(USAN)을 포함하며, 상기 제형의 단일 용량 IM 투여는 약 10,650 ng·hr/mL를 초과하는 평균 $AUC_{0-\infty}$ 및 약 39,500 ng/mL 미만의 평균 C_{max}를 포함하는 세프타로라인에 대한 생체내 혈장 프로파일을 제공한다.

[0061] (d) 추가의 실시형태에서, 상기 제형은 약 223 mg~약 2,005 mg의 세프타로라인 포사밀(USAN)을 포함하며, 상기 제형의 단일 용량 IM 투여는 약 10,650 ng·hr/mL를 초과하는 평균 $AUC_{0-\infty}$, 약 39,500 ng/mL 미만의 평균 C_{max} 및 약 1시간 이상의 평균 T_{max}를 포함하는 세프타로라인에 대한 생체내 혈장 프로파일을 제공한다.

[0062] (e) 또 다른 양태에서, 본 발명은 약 223 mg의 세프타로라인 포사밀(USAN)을 포함하는 제형으로서, 상기 제형의 단일 용량 비경구 투여가 약 10,650 ng·hr/mL를 초과하는 평균 $AUC_{0-\infty}$를 포함하는 세프타로라인에 대한 생체내 혈장 프로파일을 제공하는 것인 제형에 관한 것이다.

[0063] (f) 일 실시형태에서, 상기 제형은 약 223 mg의 세프타로라인 포사밀(USAN)을 포함하며, 상기 제형의 단일 용량 IM 투여는 약 4,900 ng/mL 미만의 평균 C_{max}를 포함하는 세프타로라인에 대한 생체내 혈장 프로파일을 제공한다.

[0064] (g) 또 다른 실시형태에서, 상기 제형은 약 223 mg의 세프타로라인 포사밀(USAN)을 포함하며, 상기 제형의 단일 용량 IM 투여는 약 10,650 ng·hr/mL를 초과하는 평균 $AUC_{0-\infty}$ 및 약 4,900 ng/mL 미만의 평균 C_{max}를 포함하는 세프타로라인에 대한 생체내 혈장 프로파일을 제공한다.

[0065] (h) 추가의 실시형태에서, 상기 제형은 약 223 mg의 세프타로라인 포사밀(USAN)을 포함하며, 상기 제형의 단일 용량 IM 투여는 약 10,650 ng·hr/mL를 초과하는 평균 $AUC_{0-\infty}$, 약 4,900 ng/mL 미만의 평균 C_{max} 및 약 1시간 이상의 평균 T_{max}를 포함하는 세프타로라인에 대한 생체내 혈장 프로파일을 제공한다.

[0066] (i) 또 다른 양태에서, 본 발명은 약 446 mg의 세프타로라인 포사밀(USAN)을 포함하는 제형으로서, 상기 제형의 단일 용량 비경구 투여가 약 21,350 ng·hr/mL를 초과하는 평균 $AUC_{0-\infty}$를 포함하는 세프타로라인에 대한 생체내 혈장 프로파일을 제공하는 것인 제형에 관한 것이다.

[0067] (j) 일 실시형태에서, 상기 제형은 약 446 mg의 세프타로라인 포사밀(USAN)을 포함하며, 상기 제형의 단일 용량 IM 투여는 약 9,800 ng/mL 미만의 평균 C_{max}를 포함하는 세프타로라인에 대한 생체내 혈장 프로파일을 제공한다.

[0068] (k) 또 다른 실시형태에서, 상기 제형은 약 446 mg의 세프타로라인 포사밀(USAN)을 포함하며, 상기 제형의 단일 용량 IM 투여는 약 21,350 ng·hr/mL를 초과하는 평균 $AUC_{0-\infty}$ 및 약 9,800 ng/mL 미만의 평균 C_{max}를 포함하는 세프타로라인에 대한 생체내 혈장 프로파일을 제공한다.

[0069] (l) 추가의 실시형태에서, 상기 제형은 약 446 mg의 세프타로라인 포사밀(USAN)을 포함하며, 상기 제형의 단일 용량 IM 투여는 약 21,350 ng·hr/mL를 초과하는 평균 $AUC_{0-\infty}$, 약 9,800 ng/mL 미만의 평균 C_{max} 및 약 1시간 이상의 평균 T_{max}를 포함하는 세프타로라인에 대한 생체내 혈장 프로파일을 제공한다.

[0070] (m) 또 다른 양태에서, 본 발명은 약 557 mg의 세프타로라인 포사밀(USAN)을 포함하는 제형으로서, 상기 제형의 단일 용량 비경구 투여가 약 25,800 ng·hr/mL를 초과하는 평균 $AUC_{0-\infty}$를 포함하는 세프타로라인에 대한 생체내 혈장 프로파일을 제공하는 것인 제형에 관한 것이다.

[0071] (n) 일 실시형태에서, 상기 제형은 약 557 mg의 세프타로라인 포사밀(USAN)을 포함하며, 상기 제형의 단일 용량 IM 투여는 약 11,100 ng/mL 미만의 평균 C_{max}를 포함하는 세프타로라인에 대한 생체내 혈장 프로파일을 제공한다.

[0072] (o) 또 다른 실시형태에서, 상기 제형은 약 557 mg의 세프타로라인 포사밀(USAN)을 포함하며, 상기 제형의 단일 용량 IM 투여는 약 25,800 ng·hr/mL를 초과하는 평균 $AUC_{0-\infty}$ 및 약 11,100 ng/mL 미만의 평균 C_{max}를 포함하는 세프타로라인에 대한 생체내 혈장 프로파일을 제공한다.

[0073] (p) 추가의 실시형태에서, 상기 제형은 약 557 mg의 세프타로라인 포사밀(USAN)을 포함하며, 상기 제형의 단일 용량 IM 투여는 약 25,800 ng·hr/mL를 초과하는 평균 $AUC_{0-\infty}$, 약 11,100 ng/mL 미만의 평균 C_{max} 및 약 1시간 이상의 평균 T_{max}를 포함하는 세프타로라인에 대한 생체내 혈장 프로파일을 제공한다.

[0074] (q) 또 다른 양태에서, 본 발명은 약 668 mg의 세프타로라인 포사밀(USAN)을 포함하는 제형으로서, 상기 제형의 단일 용량 비경구 투여가 약 28,800 ng·hr/mL를 초과하는 평균 $AUC_{0-\infty}$를 포함하는 세프타로라인에 대한 생체내 혈장 프로파일을 제공하는 것인 제형에 관한 것이다.

[0075] (r) 일 실시형태에서, 상기 제형은 약 668 mg의 세프타로라인 포사밀(USAN)을 포함하며, 상기 제형의 단일 용량 IM 투여는 약 12,000 ng/mL 미만의 평균 C_{max}를 포함하는 세프타로라인에 대한 생체내 혈장 프로파일을 제공한다.

[0076] (s) 또 다른 실시형태에서, 상기 제형은 약 668 mg의 세프타로라인 포사밀(USAN)을 포함하며, 상기 제형의 단일 용량 IM 투여는 약 28,800 ng·hr/mL를 초과하는 평균 $AUC_{0-\infty}$ 및 약 12,000 ng/mL 미만의 평균 C_{max}를 포함하는 세프타로라인에 대한 생체내 혈장 프로파일을 제공한다.

[0077] (t) 추가의 실시형태에서, 상기 제형은 약 668 mg의 세프타로라인 포사밀(USAN)을 포함하며, 상기 제형의 단일 용량 IM 투여는 약 28,800 ng·hr/mL를 초과하는 평균 $AUC_{0-\infty}$, 약 12,000 ng/mL 미만의 평균 C_{max} 및 약 1시간

이상의 평균 T_{max}를 포함하는 세프타로라인에 대한 생체내 혈장 프로파일을 제공한다.

[0078] (u) 또 다른 양태에서, 본 발명은 약 891 mg의 세프타로라인 포사밀(USAN)을 포함하는 제형으로서, 상기 제형의 단일 용량 비경구 투여가 약 49,000 ng·hr/mL를 초과하는 평균 $AUC_{0-\infty}$를 포함하는 세프타로라인에 대한 생체내 혈장 프로파일을 제공하는 것인 제형에 관한 것이다.

[0079] (v) 일 실시형태에서, 상기 제형은 약 891 mg의 세프타로라인 포사밀(USAN)을 포함하며, 상기 제형의 단일 용량 IM 투여는 약 17,750 ng/mL 미만의 평균 C_{max}를 포함하는 세프타로라인에 대한 생체내 혈장 프로파일을 제공한다.

[0080] (w) 또 다른 실시형태에서, 상기 제형은 약 891 mg의 세프타로라인 포사밀(USAN)을 포함하며, 상기 제형의 단일 용량 IM 투여는 약 49,000 ng·hr/mL를 초과하는 평균 $AUC_{0-\infty}$ 및 약 17,750 ng/mL 미만의 평균 C_{max}를 포함하는 세프타로라인에 대한 생체내 혈장 프로파일을 제공한다.

[0081] (x) 추가의 실시형태에서, 상기 제형은 약 891 mg의 세프타로라인 포사밀(USAN)을 포함하며, 상기 제형의 단일 용량 IM 투여는 약 49,000 ng·hr/mL를 초과하는 평균 $AUC_{0-\infty}$, 약 17,750 ng/mL 미만의 평균 C_{max} 및 약 1시간 이상의 평균 T_{max}를 포함하는 세프타로라인에 대한 생체내 혈장 프로파일을 제공한다.

[0082] (y) 또 다른 양태에서, 본 발명은 약 1,114 mg의 세프타로라인 포사밀(USAN)을 포함하는 제형으로서, 상기 제형의 단일 용량 비경구 투여가 약 66,000 ng·hr/mL를 초과하는 평균 $AUC_{0-\infty}$를 포함하는 세프타로라인에 대한 생체내 혈장 프로파일을 제공하는 것인 제형에 관한 것이다.

[0083] (z) 일 실시형태에서, 상기 제형은 약 1,114 mg의 세프타로라인 포사밀(USAN)을 포함하며, 상기 제형의 단일 용량 IM 투여는 약 22,500 ng/mL 미만의 평균 C_{max}를 포함하는 세프타로라인에 대한 생체내 혈장 프로파일을 제공한다.

[0084] (aa) 또 다른 실시형태에서, 상기 제형은 약 1,114 mg의 세프타로라인 포사밀(USAN)을 포함하며, 상기 제형의 단일 용량 IM 투여는 약 66,000 ng·hr/mL를 초과하는 평균 $AUC_{0-\infty}$ 및 약 22,500 ng/mL 미만의 평균 C_{max}를 포함하는 세프타로라인에 대한 생체내 혈장 프로파일을 제공한다.

[0085] (bb) 추가의 실시형태에서, 상기 제형은 약 1,114 mg의 세프타로라인 포사밀(USAN)을 포함하며, 상기 제형의 단일 용량 IM 투여는 약 66,000 ng·hr/mL를 초과하는 평균 $AUC_{0-\infty}$, 약 22,500 ng/mL 미만의 평균 C_{max} 및 약 1시간 이상의 평균 T_{max}를 포함하는 세프타로라인에 대한 생체내 혈장 프로파일을 제공한다.

[0086] (cc) 또 다른 양태에서, 본 발명은 약 1,337 mg의 세프타로라인 포사밀(USAN)을 포함하는 제형으로서, 상기 제형의 단일 용량 비경구 투여가 약 79,500 ng·hr/mL를 초과하는 평균 $AUC_{0-\infty}$를 포함하는 세프타로라인에 대한 생체내 혈장 프로파일을 제공하는 것인 제형에 관한 것이다.

[0087] (dd) 일 실시형태에서, 상기 제형은 약 1,337 mg의 세프타로라인 포사밀(USAN)을 포함하며, 상기 제형의 단일 용량 IM 투여는 약 26,500 ng/mL 미만의 평균 C_{max}를 포함하는 세프타로라인에 대한 생체내 혈장 프로파일을 제공한다.

[0088] (ee) 또 다른 실시형태에서, 상기 제형은 약 1,337 mg의 세프타로라인 포사밀(USAN)을 포함하며, 상기 제형의 단일 용량 IM 투여는 약 79,500 ng·hr/mL를 초과하는 평균 $AUC_{0-\infty}$ 및 약 26,500 ng/mL 미만의 평균 C_{max}를 포함하는 세프타로라인에 대한 생체내 혈장 프로파일을 제공한다.

[0089] (ff) 추가의 실시형태에서, 상기 제형은 약 1,337 mg의 세프타로라인 포사밀(USAN)을 포함하며, 상기 제형의 단일 용량 IM 투여는 약 79,500 ng·hr/mL를 초과하는 평균 $AUC_{0-\infty}$, 약 26,500 ng/mL 미만의 평균 C_{max} 및 약 1시간 이상의 평균 T_{max}를 포함하는 세프타로라인에 대한 생체내 혈장 프로파일을 제공한다.

[0090] (gg) 또 다른 양태에서, 본 발명은 약 2,005 mg의 세프타로라인 포사밀(USAN)을 포함하는 제형으로서, 상기 제형의 단일 용량 비경구 투여가 약 126,000 ng·hr/mL를 초과하는 평균 $AUC_{0-\infty}$를 포함하는 세프타로라인에 대한 생체내 혈장 프로파일을 제공하는 것인 제형에 관한 것이다.

[0091] (hh) 일 실시형태에서, 상기 제형은 약 2,005 mg의 세프타로라인 포사밀(USAN)을 포함하며, 상기 제형의 단일 용량 IM 투여는 약 39,500 ng/mL 미만의 평균 C_{max}를 포함하는 세프타로라인에 대한 생체내 혈장 프로파일을 제공한다.

[0092] (ii) 또 다른 실시형태에서, 상기 제형은 약 2,005 mg의 세프타로라인 포사밀(USAN)을 포함하며, 상기 제형의 단일 용량 IM 투여는 약 126,000 ng·hr/mL를 초과하는 평균 $AUC_{0-\infty}$ 및 약 39,500 ng/mL 미만의 평균 C_{max}를 포함하는 세프타로라인에 대한 생체내 혈장 프로파일을 제공한다.

[0093] (jj) 추가의 실시형태에서, 상기 제형은 약 2,005 mg의 세프타로라인 포사밀(USAN)을 포함하며, 상기 제형의 단일 용량 IM 투여는 약 126,000 ng·hr/mL를 초과하는 평균 $AUC_{0-\infty}$, 약 39,500 ng/mL 미만의 평균 C_{max} 및 약 1시간 이상의 평균 T_{max}를 포함하는 세프타로라인에 대한 생체내 혈장 프로파일을 제공한다.

[0094] 추가적인 실시형태에서, 상기에 기재된 실시형태(예를 들어, 실시형태 aa~jj) 중 어느 하나의 제형은 상응하는 양의 세프타로라인 포사밀(INN) 또는 세프타로라인을 포함할 수 있다.

[0095] 약 223 mg의 세프타로라인 포사밀(USAN) 용량은 약 200 mg의 세프타로라인 포사밀(INN) 용량과 등량이며, 이는 약 177 mg의 세프타로라인 용량과 등량이라는 것을 알 것이다.

[0096] 약 446 mg의 세프타로라인 포사밀(USAN) 용량은 약 400 mg의 세프타로라인 포사밀(INN) 용량과 등량이며, 이는 약 353 mg의 세프타로라인 용량과 등량이다.

[0097] 약 557 mg의 세프타로라인 포사밀(USAN) 용량은 약 500 mg의 세프타로라인 포사밀(INN) 용량과 등량이며, 이는 약 442 mg의 세프타로라인 용량과 등량이다.

[0098] 약 668 mg의 세프타로라인 포사밀(USAN) 용량은 약 600 mg의 세프타로라인 포사밀(INN) 용량과 등량이며, 이는 약 530 mg의 세프타로라인 용량과 등량이다.

[0099] 약 891 mg의 세프타로라인 포사밀(USAN) 용량은 약 800 mg의 세프타로라인 포사밀(INN) 용량과 등량이며, 이는 약 706 mg의 세프타로라인 용량과 등량이다.

[0100] 약 1,114 mg의 세프타로라인 포사밀(USAN) 용량은 약 1,000 mg의 세프타로라인 포사밀(INN) 용량과 등량이며, 이는 약 883 mg의 세프타로라인 용량과 등량이다.

[0101] 약 1,337 mg의 세프타로라인 포사밀(USAN) 용량은 약 1,200 mg의 세프타로라인 포사밀(INN) 용량과 등량이며, 이는 약 1,060 mg의 세프타로라인 용량과 등량이다.

[0102] 약 2,005 mg의 세프타로라인 포사밀(USAN) 용량은 약 1,800 mg의 세프타로라인 포사밀(INN) 용량과 등량이며, 이는 약 1,589 mg의 세프타로라인 용량과 등량이다.

[0103] 특정 실시형태에서, 상기 제형은 비경구 투여될 때 이러한 약동학적 파라미터를 제공한다. 일 실시형태에서, 상기 제형은 근육내 투여될 때 이러한 약동학적 파라미터를 제공한다. 또 다른 실시형태에서, 상기 제형은 정맥내 투여될 때 이러한 약동학적 파라미터를 제공한다. 예를 들어, 근육내 투여될 때 mL당 약 228 mg의 세프타로라인 포사밀(INN)의 농도로 투여된다. 또 다른 예로서, 근육내 투여될 때 mL당 약 165 mg의 세프타로라인 포사밀(INN)의 농도로 투여된다. 또 다른 예로서, 정맥내 투여될 때 mL당 약 1.2 mg~약 12 mg의 세프타로라인 포사밀(INN)의 농도로 투여된다.

[0104] 일 실시형태에서, 상기 제형은 세프타로라인 포사밀 및 L-아르기닌을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 상기 제형은 세프타로라인 포사밀 및 L-아르기닌으로 필수적으로 구성된다. 추가의 실시형태에서, 상기 제형은 세프타로라인 포사밀 및 L-아르기닌으로 구성된다.

[0105] 일 실시형태에서, 상기 제형은 세프타로라인 포사밀 및 DL-아르기닌을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 상기 제형은 세프타로라인 포사밀 및 DL-아르기닌으로 필수적으로 구성된다. 추가의 실시형태에서, 상기 제형은 세프타로라인 포사밀 및 DL-아르기닌으로 구성된다.

[0106] 일 실시형태에서, 상기 제형은 세프타로라인 포사밀 및 아세트산/아세트산나트륨을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 상기 제형은 세프타로라인 포사밀 및 아세트산/아세트산나트륨으로 필수적으로 구성된다. 추가의 실시형태에서, 상기 제형은 세프타로라인 포사밀 및 아세트산/아세트산나트륨으로 구성된다.

[0107] 일 실시형태에서, 상기 제형은 세프타로라인 포사밀 및 시트르산/시트르산나트륨을 포함한다. 또 다른 실시형태

에서, 상기 제형은 세프타로라인 포사밀 및 시트르산/시트르산나트륨으로 필수적으로 구성된다. 추가의 실시형태에서, 상기 제형은 세프타로라인 포사밀 및 시트르산/시트르산나트륨으로 구성된다.

[0108] 특정 실시형태에서, 상기 제형은 건조 분말이다. 추가적인 실시형태에서, 상기 제형은 물, 생리식염수, 약 5%~약 10%의 글루코스 또는 덱스트로스 용액 및 이들의 조합 등의 용매를 추가로 포함한다.

[0109] 특정 실시형태에서, 상기 제형은 약 668 mg의 세프타로라인 포사밀 및 약 400 mg의 L-아르기닌, 약 668 mg의 세프타로라인 포사밀 및 약 348 mg의 L-아르기닌, 약 668 mg의 세프타로라인 포사밀 및 약 174 mg의 L-아르기닌을 포함한다.

[0110] 특정 실시형태에서, 상기 제형은 약 668 mg의 세프타로라인 포사밀 및 약 400 mg의 DL-아르기닌, 약 668 mg의 세프타로라인 포사밀 및 약 348 mg의 DL-아르기닌, 약 668 mg의 세프타로라인 포사밀 및 약 174 mg의 DL-아르기닌을 포함한다.

[0111] 특정 실시형태에서, 상기 제형은 약 668 mg의 세프타로라인 포사밀 및 약 164 mg의 아세트산/아세트산나트륨, 약 668 mg의 세프타로라인 포사밀 및 약 120 mg의 아세트산/아세트산나트륨, 약 668 mg의 세프타로라인 포사밀 및 약 82 mg의 아세트산/아세트산나트륨을 포함한다.

[0112] 특정 실시형태에서, 상기 제형은 약 668 mg의 세프타로라인 포사밀 및 약 558 mg의 시트르산/시트르산나트륨, 약 668 mg의 세프타로라인 포사밀 및 약 440 mg의 시트르산/시트르산나트륨, 약 668 mg의 세프타로라인 포사밀 및 약 294 mg의 시트르산/시트르산나트륨을 포함한다.

[0113] 특정 실시형태에서, 상기 제형은 약 446 mg의 세프타로라인 포사밀 및 약 267 mg의 L-아르기닌, 약 446 mg의 세프타로라인 포사밀 및 약 230 mg의 L-아르기닌, 약 446 mg의 세프타로라인 포사밀 및 약 116 mg의 L-아르기닌을 포함한다.

[0114] 특정 실시형태에서, 상기 제형은 약 446 mg의 세프타로라인 포사밀 및 약 267 mg의 DL-아르기닌, 약 446 mg의 세프타로라인 포사밀 및 약 230 mg의 DL-아르기닌, 약 446 mg의 세프타로라인 포사밀 및 약 116 mg의 DL-아르기닌을 포함한다.

[0115] 특정 실시형태에서, 상기 제형은 약 446 mg의 세프타로라인 포사밀 및 약 110 mg의 아세트산/아세트산나트륨, 약 446 mg의 세프타로라인 포사밀 및 약 82 mg의 아세트산/아세트산나트륨, 약 446 mg의 세프타로라인 포사밀 및 약 55 mg의 아세트산/아세트산나트륨을 포함한다.

[0116] 특정 실시형태에서, 상기 제형은 약 446 mg의 세프타로라인 포사밀 및 약 374 mg의 시트르산/시트르산나트륨을 포함하고, 약 446 mg의 세프타로라인 포사밀 및 약 293 mg의 시트르산/시트르산나트륨, 약 446 mg의 세프타로라인 포사밀 및 약 197 mg의 시트르산/시트르산나트륨을 포함한다.

[0117] 특정 실시형태에서, 상기 약물(세프타로라인) 또는 그 프로드럭(예를 들어 세프타로라인 포사밀) 및 가용화제는 고체 형태(예를 들어, 건조 분말)이다. 다른 실시형태에서, 상기 약물 또는 프로드럭 및 가용화제는 용액 형태이다. 추가의 실시형태에서, 상기 약물(세프타로라인) 또는 그 프로드럭(예를 들어, 세프타로라인 포사밀) 및 가용화제는 슬러리 형태이다.

[0118] 특정 실시형태에서, 상기 가용화제(들)는 액체 형태이다. 비경구 투여 전에 상기 약물(세프타로라인) 또는 이의 프로드럭(예를 들어, 세프타로라인 포사밀)을 액체 가용화제(추가의 용매를 첨가하거나 첨가하지 않고)와 혼합할 수 있다.

[0119] 치료 방법

[0120] 세프타로라인 포사밀(USAN, 분자식 $C_{22}H_{21}N_8O_8PS_4 \cdot C_2H_4O_2 \cdot H_2O$) 및 세프타로라인 포사밀(INN, 아세테이트 무함유 무수물, 분자식 $C_{22}H_{21}N_8O_8PS_4$, 분자량 684.68)은 세프타로라인의 N-포스포노아미노 프로드럭(분자식 $C_{22}H_{22}N_8O_5S_4$)이다. 세프타로라인은 호기성 및 일부 혐기성 그램 양성 및 그램 음성 박테리아에 대해 광범위한 항균 효능을 나타낸다. 특히, 세프타로라인은 메티실린 내성 스타필로코커스 아우레우스(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: MSRA), 반코마이신 중등도 감수성 스타필로코커스 아우레우스(vancomycin-intermediate-susceptible *S. aureus*: VIRA), 반코마이신 내성 스타필로코커스 아우레우스(vancomycin-resistant *S. aureus*: VSRA) 및 메티실린 내성 코아귤라제 음성 스타필로코커스(methicillin-resistant coagulase-negative *staphylococci*: MR-CoNS) 또는 반코마이신 중등도 감수성 코아귤라제 음성 스타필로코커스(vancomycin-intermediate-susceptible coagulase-negative *staphylococci*: VI-CoNS)를 비롯한 다제 내성 스

타필로코커스에 대해 우수한 활성을 나타낸다. 이것의 시험관내 항균 스펙트럼은 또한 호흡기 감염 및 다른 병원 감염과 관련된 병인성 병원체, 예컨대 스트렙토코커스(페니실린 내성 스트렙토코커스 뉴모니아(penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: PRSP), 암피실린 내성 해모필러스 인플루엔자(ampicillin-resistant *Haemophilius influenzae*), 모락셀라 카타랄리스(*Moraxella catarrhalis*), 병원성 장 바실러스의 대부분 및 특정 혐기성 박테리아종을 포함한다. 특정 종의 미생물 균주의 90%를 억제하는 최소 억제 농도(MIC90)는 일반적으로 2 mg/mL 이하이다. 따라서, 본 발명의 제형은 호흡기 감염 및 요로 감염 등 환자에서 광범위한 박테리아 감염을 치료하는 데 사용될 수 있다.

[0121] 추가 양태에서, 본 발명은 상기에 언급된 실시형태 중 하나 이상에 따른 제형을 박테리아 감염의 치료가 필요한 환자에게 투여함으로써 박테리아 감염을 치료하는 방법에 관한 것이다. 각 경우에, 추가적인 실시형태에서, 상기 제형은 물, 생리식염수, 약 5%～약 10%의 당(예를 들어, 글루코스, 덱스트로스) 용액 및 이들의 조합과 같은 용매 중의 용액 또는 현탁액으로서 비경구(예를 들어, 정맥내, 근육내) 투여된다.

[0122] 정의

[0123] 달리 정의하지 않는다면, 본원에서 사용되는 모든 기술 용어 및 과학 용어는 일반적으로 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자가 일반적으로 이해하고 있는 의미와 동일한 의미를 갖는다.

[0124] 본원에서 사용될 때 "약" 또는 "대략"이란 용어는 당업자에 의해 측정되는 특정 값에 대한 허용 가능한 오차 범위 내임을 의미하며, 이것은 부분적으로 값을 측정 또는 결정하는 방법(즉, 측정 시스템의 한계)에 따라 달라진다. 예를 들어, "약"은 당업계의 관행에 따라 1 또는 1 이상의 표준 편차 이내임을 의미할 수 있다. 또는, "약"은 특정 값의 20% 이하, 바람직하게는 10% 이하의 범위를 의미할 수 있다.

[0125] "생체이용률"이란 용어는 활성 성분 또는 활성 부분이 약물 제품으로부터 흡수되어 전신에서 이용 가능하게 되는 정도를 말한다.

[0126] "유효량"이란 용어는, 질환의 치료를 위해 환자(예를 들어, 포유동물)에게 투여될 때 그와 같은 질환의 치료를 이룸으로써 본 발명의 목적을 달성하기에 충분한 활성 성분을 함유하는 제형의 양을 의미한다. "유효량"은 화합물, 질환 및 그 중증도, 치료 대상 환자의 나이, 체중, 신체 조건 및 반응성 등에 따라 달라진다.

[0127] 본원에 기재된 약동학적 파라미터는 혈장 농도-시간 곡선 아래 면적(AUC_{0-t} 및 $AUC_{0-\infty}$), 최고 혈장 농도(C_{max}) 및 최고 혈장 농도의 시간(T_{max})을 포함한다. 최종 제거 반감기($T_{1/2}$)도 제공될 수 있다. 최고 농도의 시간 T_{max}는 C_{max}에 해당하는 시간으로서 결정된다. 측정 가능한 마지막 농도에 해당하는 시간까지의 혈장 농도-시간 곡선 아래의 면적(AUC_{0-t})은 하기 식 1에 따라 선형 사다리꼴 법칙을 이용하여 수치 적분에 의해 계산된다:

[0128] (식 1)

$$AUC_{0-t} = \sum_{i=2}^{n} 0.5-(C_i+C_{i-1})-(t_i-t_{i-1})$$

[0129]

[0130] 상기 식에서, C_i는 해당 샘플링 시점 t_i에서의 혈장 메만틴(memantine) 농도이고, n은 정량 가능한 마지막 농도를 포함하여 이 농도까지의 시점의 수를 나타낸다.

[0131] 최종 반감기($T_{1/2}$)는 하기 식 2를 이용하여 계산된다:

[0132] $$T_{1/2}=\frac{0.693}{\lambda_z}$$

[0133] 상기 식에서, λ_z는 최종 제거 속도 상수이다.

[0134] 시간 0에서부터 무한대까지의 혈장 농도-시간 곡선 아래 면적은 하기 식 3에 따라 계산된다:

[0135] (식 3)

[0136] $$AUC_{0-\infty} = AUC_{0-t} + \frac{C_{last}}{\lambda_z}$$

[0137] 상기 식에서, C_{last}는 측정 가능한 마지막 농도이다.

[0138] "치료한다", "치료" 및 "치료하는"이란 용어는 다음 중 하나 이상을 의미한다:

[0139] (a) 피험체에서, 예를 들어, 천식 및 COPD 등의 알레르기 질환 및 염증성 질환을 비롯한 질환의 하나 이상의 증상을 완화 또는 경감하는 것;

[0140] (b) 특정 자극(예를 들어, 압력, 조직 손상, 저온 등)에 반응하는 것을 포함하나 이들에 한정되지 않는 피험체가 경험하는 질환의 강도 및/또는 질환의 징후의 지속 기간을 완화 또는 경감하는 것;

[0141] (c) 질환의 개시(즉, 질환의 임상 징후 발생 전 기간)를 저지하고/하거나, 지연시키고/시키거나, 질환의 진행 또는 악화 위험을 감소시키는 것.

[0142] 상기 치료 화합물의 투여가 질환 또는 질병의 효과적인 치료법이 되는 피험체 또는 환자는 바람직하게는 인간이나, 임상 시험 또는 스크리닝 또는 활성 실험에 있어서의 실험용 동물을 비롯한 임의의 동물이 될 수 있다. 따라서, 당업자가 쉽게 이해할 수 있는 바와 같이, 본 발명의 방법, 화합물 및 조성물은 인간, 가축 동물, 예컨대, 고양이과 또는 개과 동물, 농장 동물(소, 말, 염소, 양 및 돼지를 포함하나 이들에 한정되지 않음), 야생 동물(야생의 또는 동물원의 동물), 연구 동물, 예컨대, 마우스, 래트, 토끼, 염소, 양, 돼지, 개, 고양이 등, 조류, 예컨대, 닭, 칠면조, 명금 등용(즉, 수의학적 용도로)을 포함하나 이들에 한정되지 않는 임의의 동물, 특히 포유동물에 투여하기에 매우 적합하다.

[0143] 약학적으로 허용되는 염은 베이스로서 기능하는 주 화합물을 무기산 또는 유기산과 반응시켜 염, 예를 들어 염산, 황산, 인산, 메탄 설폰산, 캠포 설폰산, 옥살산, 말레산, 숙신산, 시트르산, 포름산, 브롬화수소산, 벤조산, 타르타르산, 푸마르산, 살리실산, 만델산 및 탄산의 염을 형성함으로써 얻을 수 있는 것들을 포함한다. 약학적으로 허용되는 염은 또한, 주 화합물이 산으로서 기능하고 적절한 염기와 반응하여, 예를 들어, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 암모늄 및 콜린 염을 형성하는 것들을 포함한다. 당업자라면 또한, 다수의 공지된 방법 중 임의의 방법을 이용하여 화합물을 적절한 무기산 또는 유기산과 반응시킴으로써 산 부가염을 제조할 수 있다는 것을 알 것이다. 대안으로, 각종 공지된 방법을 이용하여 화합물을 적절한 염기와 반응시킴으로써 알칼리 및 알칼리 토금속 염을 제조할 수 있다. 이하는 무기산 또는 유기산과의 반응에 의해 얻을 수 있는 산성염의 추가적인 예이다: 아세테이트, 아디페이트, 알기네이트, 시트레이트, 아스파테이트, 벤조에이트, 벤젠설포네이트, 비설페이트, 부티레이트, 캄포레이트, 디글루코네이트, 사이클로펜탄프로피오네이트, 도데실설페이트, 에탄설포네이트, 글루코헵타노에이트, 글리세로포스페이트, 헤미설페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 푸마레이트, 하이드로브로마이드, 하이드로요오다이드, 2-하이드록시-에탄설포네이트, 락테이트, 말레에이트, 메탄설포네이트, 니코티네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 옥살레이트, 팔모에이트, 펙티네이트, 퍼설페이트, 3-페닐프로피오네이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 숙시네이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, 토실레이트, 메실레이트 및 운데카노에이트.

[0144] "프로드럭(prodrug)"이란 용어는 피험체에 투여될 때 대사적 또는 화학적 과정에 의한 화학적 전환을 겪어 화합물의 활성 부위를 생성하는 약물 전구체인 화합물을 의미한다. 세프타로라인의 적절한 프로드럭으로는, 예를 들어 세프타로라인 포사밀(USAN, INN) 및 7β-[2(Z)-에톡시이미노-2-(5-포스포노아미노-1,2,4-티아디아졸-3-일)아세트아미도]-3-[4-(1-메틸-4-피리디니오)-2-티아졸리티오]-3-세펨-4-카복실레이트를 들 수 있다.

[0145] 화합물의 용매화물은, 예를 들어 결정화 과정에서, 용매 분자(들)가 화합물 분자의 결정질 격자 구조 내로 도입될 때 형성될 수 있다. 적절한 용매화물로는, 예를 들어 수화물(일수화물, 세스퀴수화물, 이수화물), 유기 화합물을 갖는 용매화물(예를 들어, CH_3CO_2H, $CH_3CH_2CO_2H$, CH_3CN) 및 이들의 조합을 들 수 있다.

[0146] **실시예**

[0147] 이하에서는 본 발명을 하기의 비한정적인 실시예를 통해 추가로 설명한다. 이 실시예를 개시함에 있어서, 본 발명에 포함되는 다수의 변형예 및 균등예가 본 명세서의 교시로부터 당업자에게 자명할 것이기 때문에, 이 실시예는 본 발명을 단순히 예시하기 위한 것이며 본 발명의 범위를 어떠한 식으로든 한정하는 것으로 해석되어서는 안 된다는 것을 명심해야 한다.

[0148] 세프타로라인 포사밀은 미국 특허 제6,906,055호에 기재된 바와 같이 제조할 수 있다.

[0149] **실시예 1: 세프타로라인 포사밀의 pH 용해도 프로파일**

[0150] pH가 1.2~9.0인 0.05 M의 상이한 USP 완충제에 과잉량의 세프타로라인 포사밀을 첨가하여, 실온(25℃)에서 세프타로라인 포사밀의 1시간 및 3시간째 동적 용해도(kinetic solubility)를 측정하였다. 그 결과를 하기 표 5에 기재하였다.

표 5: 세프타로라인 포사밀 (0.05 M)의 pH 용해도 프로파일

pH	1 시간째 용해도 (mg/mL)	3 시간째 용해도 (mg/mL)
1.2	6	6
1.9	9	9
2.9	27	27
3.7	36	29
5.3	26	26
5.9	34	29
7.3	25	24
8.0	29	24
9.0	16	12

USP 완충제 범위: pH =1-2: HCl/KCl; pH = 3-5: 아세트산나트륨; pH = 6-9: 인산나트륨

[0151]

[0152] 상기 표 5로부터 알 수 있는 바와 같이, 넓은 pH 범위(약 3~약 8, 0.05 M)에서 세프타로라인 포사밀의 용해도는 약 25 mg/mL~약 36 mg/mL이다.

[0153] **실시예 2: 세프타로라인 포사밀 - 아세트산/아세트산나트륨 이온 혼합물의 용해도**

[0154] pH가 1.2~9.0이고 아세테이트 이온의 이온 강도가 0.1 M~2.0 M인 상이한 USP 완충제에 과잉량의 세프타로라인 포사밀을 첨가하여, 실온(25℃)에서 세프타로라인 포사밀의 1시간째 동적 용해도에 아세테이트 이온 몰농도가 미치는 영향을 측정하였다. 그 결과를 하기 표 6~9에 기재하였다.

표 6: 세프타로라인 포사밀 – 아세트산/아세트산나트륨 이온 혼합물 (0.1 M)의 pH 용해도 프로파일

pH	1 시간째 용해도 (mg/mL)
3.0	20
3.8	35
4.6	36
6.0	36
6.7	31
8.2	31
9.4	34

USP 완충제 범위: pH =1-2: HCl/KCl; pH = 3-5: 아세트산나트륨; pH = 6-9: 인산나트륨

[0155]

표 7: 세프타로라인 포사밀 – 아세트산/아세트산나트륨 이온 혼합물 (0.5 M)의 pH 용해도 프로파일

pH	1 시간째 용해도 (mg/mL)
3.1	126
4.2	158
4.7	156
5.6	123
6.8	133
8.2	125
8.9	50

USP 완충제 범위: pH =1-2: HCl/KCl; pH = 3-5: 아세트산나트륨; pH = 6-9: 인산나트륨

[0156]

표 8: 세프타로라인 포사밀 – 아세트산/아세트산나트륨 이온 혼합물 (1.0 M) 의

pH 용해도 프로파일

pH	1 시간째 용해도 (mg/mL)
2.9	213
3.9	237
4.8	235
5.7	212
6.9	207
7.7	205
8.9	102

USP 완충제 범위: pH =1-2: HCl/KCl; pH = 3-5: 아세트산나트륨; pH = 6-9: 인산나트륨

[0157]

표 9: 세프타로라인 포사밀 – 아세트산/아세트산나트륨 이온 혼합물 (2.0 M)의

pH 용해도 프로파일

pH	1 시간째 용해도 (mg/mL)
3.2	152
3.9	273
4.7	271
5.9	244
6.9	225
7.8	212
9.0	159

USP 완충제 범위: pH =1-2: HCl/KCl; pH = 3-5: 아세트산나트륨; pH = 6-9: 인산나트륨

[0158]

[0159] 상기 표 6~9로부터 알 수 있는 바와 같이, 세프타로라인 포사밀의 용해도는 아세테이트 이온의 이온 강도가 증가함에 따라 현저히 증가한다(예를 들어, 1.0 M 이상의 아세테이트 농도에서 용해도는 200 mg/mL를 초과함).

[0160] **실시예 3: 세프타로라인 포사밀 - 시트르산/시트르산나트륨 이온 혼합물의 용해도**

[0161] 시트레이트 이온의 이온 강도가 0.05 M~1.0 M인 상이한 USP 완충제에 과잉량의 세프타로라인 포사밀을 첨가하여, 실온(25℃)에서 세프타로라인 포사밀의 1시간째 동적 용해도에 시트레이트 이온 몰농도가 미치는 영향을 측정하였다. 그 결과를 하기 표 10에 기재하였다.

표 10: 세프타로라인 포사밀 – 시트르산 /시트르산나트륨 이온 혼합물의

용해도 프로파일

몰농도	1 시간째 용해도 (mg/mL)
0.05	121
0.1	159
0.5	240
1.0	245

[0162]

[0163] 상기 표 10으로부터 알 수 있는 바와 같이, 세프타로라인 포사밀의 용해도는 시트레이트 이온의 이온 강도가 증가함에 따라 현저히 증가한다(예를 들어, 0.5 M 이상의 시트레이트 농도에서 용해도는 200 mg/mL를 초과함).

[0164] **실시예 4: 세프타로라인 포사밀 - DL-아르기닌 혼합물의 용해도**

[0165] DL-아르기닌의 이온 강도가 0.05 M~2.0 M인 상이한 USP 완충제에 과잉량의 세프타로라인 포사밀을 첨가하여, 실온(25℃)에서 세프타로라인 포사밀의 1시간째 동적 용해도에 DL-아르기닌 몰농도가 미치는 영향을 측정하였다. 그 결과를 하기 표 11에 기재하였다.

표 11: 세프타로라인 포사밀 – DL 아르기닌 혼합물의 용해도 프로파일

몰농도	1 시간째 용해도 (mg/mL)
0.05	13
0.1	19
0.5	142
1.0	233
2.0	226

[0166]

[0167] 상기 표 11로부터 알 수 있는 바와 같이, 세프타로라인 포사밀의 용해도는 DL-아르기닌의 이온 강도가 증가함에 따라 현저히 증가한다(예를 들어, 1.0 M 이상의 DL-아르기닌 농도에서 용해도는 200 mg/mL를 초과함).

[0168] **실시예 4: 세프타로라인 포사밀 - L-아르기닌 혼합물의 용해도**

[0169] L-아르기닌의 이온 강도가 0.05 M~0.5 M인 상이한 USP 완충제에 과잉량의 세프타로라인 포사밀을 첨가하여, 실온(25℃)에서 세프타로라인 포사밀의 1시간째 동적 용해도에 L-아르기닌 몰농도가 미치는 영향을 측정하였다. 그 결과를 하기 표 12에 기재하였다.

표 12: 세프타로라인 포사밀 – L-아르기닌 혼합물의 용해도 프로파일

몰농도	1 시간째 용해도 (mg/mL)
0.05	39
0.1	82
0.5	226

[0170]

[0171] 상기 표 12로부터 알 수 있는 바와 같이, 세프타로라인 포사밀의 용해도는 L-아르기닌의 이온 강도가 증가함에 따라 현저히 증가한다(예를 들어, 0.5 M 이상의 L-아르기닌 농도에서 용해도는 200 mg/mL를 초과함).

[0172] **실시예 5: 세프타로라인 포사밀 - 히스티딘 혼합물의 용해도**

[0173] 히스티딘의 이온 강도가 0.05 M~1.0 M인 상이한 USP 완충제에 과잉량의 세프타로라인 포사밀을 첨가하여, 실온(25℃)에서 세프타로라인 포사밀의 1시간째 동적 용해도에 히스티딘 몰농도가 미치는 영향을 측정하였다. 그 결과를 하기 표 13에 기재하였다.

표 13: 세프타로라인 포사밀 – 히스티딘 혼합물의 용해도 프로파일

몰농도	1 시간째 용해도 (mg/mL)
0.05	43
0.1	75

[0174]

[0175] 상기 표 13으로부터 알 수 있는 바와 같이, 세프타로라인 포사밀의 용해도는 히스티딘 이온의 이온 강도가 증가함에 따라 증가한다. 히스티딘 농도가 0.1 M보다 높을 때의 세프타로라인 포사밀의 용해도는 히스티딘이 혼합물 중에서 용해되지 않아 측정할 수 없었다.

[0176] **실시예 6: 세프타로라인 포사밀/L-아르기닌을 함유하는 용액의 안정성**

[0177] 668 mg의 세프타로라인 포사밀 및 400 mg의 L-아르기닌을 함유하는 제제를 제조하였다. 이 제제(mL당 338 mg의 세프타로라인 포사밀, 아세테이트 무함유 무수물 환산 기준)의 수용액 안정성을 (i) 25℃ 및 (ii) 2~8℃의 조건 하에 측정하였다. 이 연구의 결과를 각각 하기 표 14 및 15에 기재하였다.

표 14: 25 ℃ 에서의 세프타로라인 포사밀/L-아르기닌 용액의 안정성

시간 (hr)	초기값에 대한 활성비율 (%)
초기	100
0.5	100
1	99
3	97
6	96
24	83

[0178]

[0179] 상기 표 14로부터 알 수 있는 바와 같이, 세프타로라인 포사밀/L-아르기닌 용액은 실온에서 6시간을 초과하는 시간 동안 안정하며, 따라서, IM 투여에 적합하다.

표 15: 2-8 ℃ 에서의 세프타로라인 포사밀/L-아르기닌 용액의 안정성

시간 (hr)	초기값에 대한 활성비율 (%)
초기	100
24	106
48	102
168 (7 일)	96
336 (14 일)	71

[0180]

[0181] 250 mL 가정용 수액백 중의 세프타로라인 포사밀/L-아르기닌 용액의 안정성을 (i) 25℃ 및 주위 상대 습도(RH); 및 (ii) 2~8℃ 및 주위 상대 습도(RH) 조건 하에 측정하였다. 그 결과를 각각 하기 표 16 및 17에 기재하였다.

표 16: 25 ℃ 에서의 250 mL 가정용 수액백 중 세프타로라인 포사밀 용액 (≒ 530 mg 세프타로라인) 의 안정성

시간 (hr)	초기값에 대한 활성비율 (%)
초기	107
3	106
6	105
24	101
48	92
72	85

[0182]

표 17: 2-8 ℃ 에서의 250 mL 가정용 수액백 중 세프타로라인 포사밀 용액 (≒ 530 mg 세프타로라인) 의 안정성

시간 (hr)	초기값에 대한 활성비율 (%)
초기	107
6	106
24	110
48	107
72	105

[0183]

[0184] 상기 표 16 및 17로부터 알 수 있는 바와 같이, 세프타로라인 포사밀/L-아르기닌 용액은 실온에서 수일 동안 안정하며, 따라서, IM 주입 용도에 적합하다.

[0185] 세프타로라인 포사밀 농도 약 5 mg/mL로 0.9% 염화나트륨 IV 백 중 세프타로라인 포사밀/L-아르기닌 배합물의 화학적 안정성을, 냉장(2~8℃) 조건에서 24시간 또는 48시간 동안, 그 후 주위 조건(25℃ 및 주위 밝기)에서 6시간 동안 두었다가 측정하였다. 그 결과를 하기 표 18에 기재하였다.

표 18: 화학적 안정성

	초기 (t=0)	2-8℃ 에서 24 시간, 그 후 25℃ 에서 6 시간	2-8℃ 에서 48 시간, 그 후 25℃ 에서 6 시간
외관	투명, 무색	투명, 매우 연한 황색	투명, 연한 황색
pH	6.12	6.13	6.16
함량 (초기 값에 대한 비율 (%))	100	97.26	97.87

[0186]

[0187] 상기 표 18로부터 알 수 있는 바와 같이, 연구 기간 동안 용액의 pH가 변화하지 않았다. 따라서, 이 용액은 정맥내 투여에 사용될 수 있다.

[0188] **실시예 7: IM 및 IV 투여에 적합한 제제의 제조**

[0189] IM 또는 IV 투여에 적합한 제제의 예를 하기 표 19~22에 기재하였다.

표 19:

성분	실시예 1 (mg)	실시예 2 (mg)	실시예 3 (mg)
세프타로라인 포사밀*	668	446	223
L-아르기닌	400	267	133

* 668 mg 의 세프타로라인 포사밀 (USAN)은 약 530 mg 의 세프타로라인과 등량임; 446 mg 의 세프타로라인 포사밀 (USAN)은 약 353 mg 의 세프타로라인과 등량임; 223 mg 의 세프타로라인 포사밀 (USAN)은 176 mg 의 세프타로라인과 등량임.

[0190]

표 20:

성분	실시예 1 (mg)	실시예 2 (mg)	실시예 3 (mg)
세프타로라인 포사밀*	668	446	223
DL-아르기닌	400	267	133

* 668 mg 의 세프타로라인 포사밀 (USAN)은 약 530 mg 의 세프타로라인과 등량임; 446 mg 의 세프타로라인 포사밀 (USAN)은 약 353 mg 의 세프타로라인과 등량임; 223 mg 의 세프타로라인 포사밀 (USAN)은 176 mg 의 세프타로라인과 등량임.

[0191]

표 21:

성분	실시예 1 (mg)	실시예 2 (mg)	실시예 3 (mg)
세프타로라인 포사밀*	668	446	223
시트르산/ 시트르산나트륨	440	293	147

* 668 mg 의 세프타로라인 포사밀 (USAN)은 약 530 mg 의 세프타로라인과 등량임; 446 mg 의 세프타로라인 포사밀 (USAN)은 약 353 mg 의 세프타로라인과 등량임; 223 mg 의 세프타로라인 포사밀 (USAN)은 176 mg 의 세프타로라인과 등량임.

[0192]

표 22:

성분	실시예 1 (mg)	실시예 2 (mg)	실시예 3 (mg)
세프타로라인 포사밀*	668	446	223
아세트산/아세트산나트륨	120	82	41

* 668 mg 의 세프타로라인 포사밀 (USAN)은 약 530 mg 의 세프타로라인과 등량임; 446 mg 의 세프타로라인 포사밀 (USAN)은 약 353 mg 의 세프타로라인과 등량임; 223 mg 의 세프타로라인 포사밀 (USAN)은 176 mg 의 세프타로라인과 등량임.

[0193]

[0194] 하기 절차에 따라, 표 19의 실시예 1의 세프타로라인 포사밀/L-아르기닌 배합물(즉, 668 mg의 세프타로라인 포사밀(USAN)(530 mg의 세프타로라인과 등량임) 및 400 mg의 L-아르기닌)로부터 IM 투여 또는 IV 투여에 적합한 복수의 농도의 용액을 제조하였다:

[0195] IM 투여를 위한 223 mg의 세프타로라인 포사밀(USAN):

[0196] 약 2 mL의 멸균 주사용수를 상기 배합물에 첨가한다. 형성된 용액(2.6 mL)의 농도는, mL당 약 228 mg의 세프타로라인(아세테이트 무함유 무수물 환산 기준)의 농도와 등가이다. 약 0.88 mL(약 177 mg의 세프타로라인과 등량임)를 투여한다.

[0197] IM 투여를 위한 446 mg의 세프타로라인 포사밀(USAN)

[0198] 약 2 mL의 멸균 주사용수를 상기 배합물에 첨가한다. 형성된 용액의 농도는, mL당 약 228 mg의 세프타로라인(아세테이트 무함유 무수물 환산 기준)의 농도와 등가이다. 약 1.75 mL(약 353 mg의 세프타로라인과 등량임)를 투여한다.

[0199] IM 투여를 위한 668 mg의 세프타로라인 포사밀(USAN)

[0200] 약 3 mL의 멸균 주사용수를 상기 배합물에 첨가한다. 형성된 용액(3.6 mL)의 농도는, mL당 약 165 mg의 세프타로라인(아세테이트 무함유 무수물 환산 기준)(약 530 mg의 세프타로라인과 등량임)의 농도와 등가이다.

[0201] IM 투여를 위한 668 mg의 세프타로라인 포사밀(USAN)

[0202] 약 2 mL의 멸균 주사용수를 상기 배합물에 첨가한다. 형성된 용액의 농도는, mL당 약 228 mg의 세프타로라인(아세테이트 무함유 무수물 환산 기준)의 농도와 등가이다. 약 2.6 mL(약 530 mg의 세프타로라인과 등량임)를 투여한다.

[0203] IM 투여를 위한 1,114 mg의 세프타로라인 포사밀(USAN)

[0204] 약 2 mL의 멸균 주사용수를 상기 배합물을 함유하는 2개의 바이알에 첨가한다. 형성된 용액의 농도는, mL당 약 228 mg의 세프타로라인(아세테이트 무함유 무수물 환산 기준)의 농도와 등가이다. 약 4.4 mL의 용액(약 883 mg의 세프타로라인과 등량임)을 투여한다.

[0205] 더 많은 용량, 예를 들어 2,005 mg의 세프타로라인 포사밀(USAN)을 투여하기 위해서는, 환자의 근육 2곳에 주사할 수 있다.

[0206] IV 투여를 위한 250 mL 수액 중 223 mg의 세프타로라인 포사밀(USAN)

[0207] 약 2 mL의 멸균 주사용수를 상기 배합물에 첨가한다. 약 6.67 mL를 IV 수액백(예를 들어, 250 mL의 멸균 0.9% 식염수 또는 5% 덱스트로스)으로 옮긴다(약 177 mg의 세프타로라인과 등량임).

[0208] IV 투여를 위한 250 mL 수액 중 446 mg의 세프타로라인 포사밀(USAN)

[0209] 약 20 mL의 멸균 주사용수를 상기 배합물에 첨가한다. 약 13.3 mL를 IV 수액백(예를 들어, 250 mL의 멸균 0.9% 식염수 또는 5% 덱스트로스)으로 옮긴다(약 353 mg의 세프타로라인과 등량임).

[0210] IV 투여를 위한 250 mL 수액 중 668 mg의 세프타로라인 포사밀(USAN)

[0211] 약 20 mL의 멸균 주사용수를 상기 배합물에 첨가한다. 내용물(20 mL)을 IV 수액백(예를 들어, 250 mL의 멸균 0.9% 식염수 또는 5% 덱스트로스)으로 옮긴다(약 530 mg의 세프타로라인과 등량임).

[0212] IV 투여를 위한 250 mL 수액 중 1,337 mg의 세프타로라인 포사밀

[0213] 약 20 mL의 멸균 주사용수를 2개의 바이알을 사용하여 상기 배합물에 첨가한다. 내용물을 IV 수액백(예를 들어, 250 mL의 멸균 0.9% 식염수 또는 5% 덱스트로스)으로 옮긴다(약 1,060 mg의 세프타로라인과 등량임).

[0214] IV 투여를 위한 250 mL 수액 중 2,005 mg의 세프타로라인 포사밀

[0215] 약 20 mL의 멸균 주사용수를 3개의 바이알을 사용하여 상기 배합물에 첨가한다. 내용물을 IV 수액백(예를 들어, 250 mL의 멸균 0.9% 식염수 또는 5% 덱스트로스)으로 옮긴다(약 1,589 mg의 세프타로라인과 등량임).

[0216] **실시예 8: 건강한 인간 피험자를 대상으로 근육내 주사 및 정맥내 주사에 의해 비경구 투여된 세프타로라인 포사밀의 무작위, 2 파트, 단일 및 다중 용량 연구**

[0217] 이 연구는 비경구 투여된(근육내 주사 및 정맥내 주사 둘 다) 세프타로라인 포사밀 및 그 활성 부분인 세프타로라인의 약동학적 특성을 측정하기 위한 2 파트, 무작위, 단일 및 다중 용량 연구였다.

[0218] 이 연구의 파트 A는 단일 용량 공개형 연구였다. 이 연구의 파트 B는 다중 용량 연구였다.

[0219] **파트 A**

[0220] 24명의 피험자(처리군당 6명의 피험자)를 4개의 처리군(A~D) 중 하나에 무작위로 배정하였다. 668 mg의 세프타로라인 포사밀(USAN, 분자식 $C_{22}H_{21}N_8O_8PS_4 \cdot C_2H_4O_2 \cdot H_2O$, 분자량 762.75)을 함유하는 바이알을 사용하여 하기 용량을 투여하였다.

[0221] 처리군 A: 제1일 - 400 mg의 세프타로라인 포사밀(아세테이트 무함유 무수물 기준, 228 mg/mL 용액)(≡ 353 mg의 세프타로라인)의 단일 IM 주사.

[0222] 처리군 B: 제1일 - 600 mg의 세프타로라인 포사밀(아세테이트 무함유 무수물 기준, 165 mg/mL 용액)(≡ 530 mg의 세프타로라인)의 단일 IM 주사.

[0223] 처리군 C: 제1일 - 600 mg의 세프타로라인 포사밀(아세테이트 무함유 무수물 기준, 228 mg/mL 용액)(≡ 530 mg의 세프타로라인)의 단일 IM 주사.

[0224] 제8일 - 600 mg의 세프타로라인 포사밀(아세테이트 무함유 무수물 기준)(≡ 530 mg의 세프타로라인)의 단일 IV 주입(60분 동안).

[0225] 처리군 C의 피험자에게 제8일에 IV 주입을 실시하였다.

[0226] 처리군 D: 제1일 - 1,000 mg의 세프타로라인 포사밀(아세테이트 무함유 무수물 기준, 228 mg/mL 용액)(≡ 883 mg의 세프타로라인)의 단일 IM 주사.

[0227] **파트 B**

[0228] 18명의 피험자를 2개의 처리군 중 하나에 무작위로 배정하였다. 각 피험자의 둔근에 양쪽을 번갈아 가며 IM 주사를 실시하였다.

[0229] 처리군 E: 제1일 내지 제4일 - 600 mg의 세프타로라인 포사밀(아세테이트 무함유 무수물 기준, 228 mg/mL 용액)(≡ 530 mg의 세프타로라인)을 12시간 마다 IM 주사.

[0230] 제5일 - 600 mg의 세프타로라인 포사밀(아세테이트 무함유 무수물 기준, 228 mg/mL 용액)(= 530 mg의 세프타로라인)을 제4일의 마지막 투여로부터 12시간 후 단일 IM 주사.

[0231] 대조군 F: 제1일 내지 제4일 - 12시간마다 세페핌 염산염 1,000 mg IM 주사.

[0232] 제5일 - 제4일의 마지막 투여로부터 12시간 후 세페핌 염산염 1,000 mg 단일 IM 주사(대조군으로 이용함)

[0233] 처리군 E 및 F에 대한 연구 기간은 11일(-제1일에서부터 제10일)이었다. 매회 근육내 주사를 위해 투여되는 액량을 하기 표 23에 요약하였다. IM 주사를 위한 세프타로라인 투여액은 멸균 주사용수를 사용하여 제조하였다.

표 23: IM 주사량

처리군	IM 세프타로라인 포사밀 (USAN) 투여량*	등가의 세프타로라인 포사밀 (INN) 용량	농도 (세프타로라인 포사밀, 아세테이트 무함유 무수물 기준(INN)으로 환산, mg/mL)	대략적 주사량 (mL)
A	446 mg	400 mg	228	1.8
B	668 mg	600 mg	165	3.6
C	668 mg	600 mg	228	2.6
D	1114 mg	1000 mg	228	4.4
E	668 mg	600 mg	228	2.6

* 668 mg의 세프타로라인 포사밀 (USAN)은 약 530 mg의 세프타로라인과 등량임; 446 mg의 세프타로라인 포사밀 (USAN)은 약 353 mg의 세프타로라인과 등량임; 1114 mg의 세프타로라인 포사밀 (USAN)은 약 883 mg의 세프타로라인과 등량임.

[0234]

[0235] 세프타로라인 포사밀 및 세프타로라인에 대한 약동학적 파라미터는 표준 분석법을 이용하여 결정하였다. 약동학적 파라미터 분석을 위한 혈액은 모든 피험자로부터 하기와 같이 수집하였다: 투여 완료 후 약 5분째(약 0.06시간) 1차 혈액 샘플을 수집하였다. 이 시점 전 측정값은 실질적으로 0인 것으로 간주하였다.

[0236] **파트 A:** 주사 후 5분, 15분 및 30분, 및 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 8시간, 12시간, 18시간, 24시간, 36시간 및 48시간째. 또한, 제8일에 약물 주사 직전과, 제8일에 약물 주입 시작 후 20분, 40분, 60분(연구 약물 주입 종료 직전), 65분 및 75분, 및 1.5시간, 2시간, 3시간, 4시간, 6시간, 8시간, 12시간, 24시간, 36시간 및 48시간째 IV 주입을 실시한 피험자로부터 혈액을 수집하였다.

[0237] **파트 B:** 제1일 및 제5일 약물 주사, 제1일에 1차 주사 후 5분, 15분 및 30분, 및 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 8시간째, 제4일에 아침 투여량 주사 직전(15분 이내), 제4일에 아침 투여량 주사 후 12시간째(저녁 투여량 주사 전) 및 제5일에 마지막(아침) 주사 후 5분, 15분 및 30분, 및 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 8시간, 12시간, 24시간, 36시간 및 48시간째.

[0238] 이 연구의 파트 A로부터 얻은 세프타로라인 포사밀에 대한 약동학적 파라미터를 하기 표 24에 제시하였다.

표 24: 세프타로라인 포사밀 INN (프로드럭)에 대한 평균 약동학적 파라미터

세프타로라인 포사밀 (INN)에 대한 PK 파라미터	처리 C 600 mg (INN) IV (제 8 일)	처리 C 600 mg (INN) IM (제 1 일) (228 mg/mL)	처리 A 400 mg (INN) IM (228 mg/mL)	처리 B 600 mg (INN) IM (165 mg/mL)	처리 D 1000 mg (INN) IM (228 mg/mL)
C_{max} (ng/mL)	3549 ± 465	1492 ± 275	1113 ± 418	2722 ± 557	2239 ± 657
T_{max} (h)	0.67 (0.33-0.98)	0.50 (0.08-1.0)	0.29 (0.08-1.0)	0.75 (0.25-1.0)	0.38 (0.08-1.0)
AUC_{0-t} (hr.ng/mL)	2734 ± 340	3060 ± 475	1950 ± 401	4846 ± 975	5791 ± 2795
$AUC_{0-\infty}$ (hr.ng/mL)	2744 ± 344	3242 ± 486	2144 ± 421	5118 ± 985	6229 ± 2829
$T_{1/2}$ (h)	0.07 ± 0.03	1.57 ± 0.41	1.21 ± 0.49	1.06 ± 0.33	1.87 ± 0.90

[0239]

[0240] $AUC_{0-\infty}$ 및 C_{max} 값은 세프타로라인 포사밀의 투여량과 비례하여 증가 또는 감소한다. 따라서, 당업자는 본 명세서의 교시로부터 본 발명의 특정 제형에 사용되는 세프타로라인 포사밀(또는 세프타로라인의 다른 프로드럭)의 임의의 특정 제형에 대한 약동학적 파라미터를 쉽게 결정할 수 있다. 프러드럭은 혈중에서 활성 부분인 세프타로라인으로 신속하게 전환된다.

[0241] 본 연구의 파트 A로부터 얻은 세프타로라인에 대한 약동학적 파라미터를 하기 표 25에 제시하였다.

표 25: 세프타로라인 (분자식 $C_{22}H_{22}N_8O_5S_4$, 활성 부분) 에 대한 평균 약동학적 파라미터

세프타로라인 (활성 부분)에 대한 PK 파라미터	처리 C 600 mg (INN) IV (제 8 일)	처리 C 600 mg (INN) IM (제 1 일) (228 mg/mL)	처리 A 400 mg (INN) IM (228 mg/mL)	처리 B 600 mg (INN) IM (165 mg/mL)	처리 D 1000 mg (INN) IM (228 mg/mL)
C_{max} (ng/mL)	19685 ± 2264	8510 ± 1691	6971 ± 1616	14651 ± 3299	15997 ± 3739
T_{max} (h)	1.0 (1.0-1.0)	2.0 (1.2-2.0)	1.5 (1.0-2.0)	2.0 (1.0-2.0)	2.0 (1.0-2.0)
AUC_{0-t} (hr.ng/mL)	44587 ± 5026	47466 ± 4006	35285 ± 6155	73439 ± 12080	109893 ± 31345
$AUC_{0-\infty}$ (hr.ng/mL)	44987 ± 5041	48108 ± 3846	35611 ± 6131	73826 ± 12031	110265 ± 31283
$T_{1/2}$ (h)	2.13 ± 0.31	2.55 ± 0.49	2.36 ± 0.22	2.27 ± 0.16	2.68 ± 0.31
생체이용률 (%)	NA	107 ± 7.1	NA	NA	NA

[0242]

[0243] 상기 투여량을 668 mg의 세프타로라인 포사밀(USAN, 분자식 $C_{22}H_{21}N_8O_8PS_4 \cdot C_2H_4O_2 \cdot H_2O$, 분자량 762.75)을 함유하는 바이알을 사용하여 투여하였다. 표 25로부터 알 수 있는 바와 같이, 표 23에 기재된 228 mg/mL의 농도(제1일)로 IM 주사에 의해 등량의 600 mg의 세프타로라인 포사밀(INN)(≡ 530 mg의 세프타로라인)을 투여한 후의 세프타로라인(활성 부분)의 전신 노출($AUC_{0-\infty}$)은, 등량의 600 mg의 세프타로라인 포사밀(INN)(≡ 530 mg의 세프타로라인)(제8일)의 IV 주입 후의 전신 노출과 거의 같으며, 절대 생체이용률 약 100%의 결과로 이어진다. 처리군 C에서의 IM 주사를 위한 세프타로라인의 C_{max} 값은 IV 주입 후의 C_{max} 값보다 약 57% 작다. IM 주사 후의 T_{max}는 약 1시간~2시간인 한편, IV 주입 후의 T_{max}는 주입 종료 시간 부근(약 1시간)에서 나타났다.

[0244] 또한, 표 25로부터 알 수 있는 바와 같이, (표 23에 기재된) 165 mg/mL의 농도로 668 mg의 세프타로라인 포사밀(USAN, 분자식 $C_{22}H_{21}N_8O_8PS_4 \cdot C_2H_4O_2 \cdot H_2O$, 분자량 762.75, 이것은 600 mg의 세프타로라인 포사밀(INN)(≡ 530 mg의 세프타로라인)과 등량임)을 함유하는 바이알을 사용하여 IM 주사한 후의 혈장 농도는 (표 23에 기재된) 228 mg/mL의 농도로 600 mg의 세프타로라인 포사밀(INN)(≡ 530 mg의 세프타로라인)을 IM 주사한 후보다 높았으며, C_{max} 및 AUC 값이 약 72% 및 56%가 되었다. (표 23에 기재된) 165 mg/mL의 농도로 등량의 600 mg의 세프타로라인 포사밀(INN)을 함유하는 IM 용액은 동일한 농도의 IV 용액보다 생체이용률이 50% 이상 더 높다. 이것은 예상치 못했던 것이다.

[0245] 표 23에 기재된 바와 같이 228 mg/mL로 668 mg의 세프타로라인 포사밀(USAN)을 함유하는 바이알을 사용하여 세프타로라인 포사밀을 단일 용량 IM 주사한 후의 세프타로라인에 대한 선형 약동학적 파라미터 계산값을 하기 표 26에 기재하였다.

표 26: 세프타로라인에 대한 선형 약동학적 파라미터 계산값

세프타로라인 포사밀 (USAN) 용량	등가의 세프타로라인 용량	평균 C_{max} (ng/mL)	평균 $AUC_{0-\infty}$ (ng/mL * h)	평균 T_{max} (hr)
223 mg	177 mg	3486	17806	1.5
446 mg	353 mg	6971	35611	1.5
557 mg	442 mg	7899	43163	2
668 mg	530 mg	8510	48108	2
891 mg	706 mg	12570	81803	2
1114 mg	883 mg	15977	110265	2
1337 mg	1060 mg	18798	133323	2
2005 mg	1589 mg	28140	210603	2

* 177, 442, 706, 1060 및 1589 mg 에 대한 세프타로라인 값은 선형 가정에 기초하여 계산됨.

[0246]

[0247] (표 23에 기재된 바와 같이 228 mg/mL의 세프타로라인 포사밀(아세테이트 무함유 무수물 기준)의 농도로) 세프타로라인 포사밀 USAN을 단일 용량 IM 주사한 후의 세프타로라인 포사밀(INN)에 대한 선형 약동학적 파라미터 계산값을 하기 27에 기재하였다.

표 27: 세프타로라인 포사밀 (INN)에 대한 선형 약동학적 파라미터 계산값

세프타로라인 포사밀 (USAN)	등가의 세프타로라인 포사밀 (INN) 용량	평균 C_{max} (ng/mL)	평균 $AUC_{0-\infty}$ (ng/mL * h)	평균 T_{max} (hr)
223	200	484	1162	0.3
446	400	1113	2144	0.29
557	500	1210	2905	0.5
668	600	1492	3242	0.5
891	800	1936	4648	0.5
1114	1000	2238	6229	0.5
1337	1200	2904	6972	0.5
2005	1800	4356	10458	0.5

용량은 세프타로라인 환산량임, 예를 들어, 668 mg 의 세프타로라인 포사밀 (USAN)은 530 mg 의 세프타로라인임. 세프타로라인 포사밀 (USAN) 223, 557, 891, 1337 및 2005 mg 에 대한 값은 선형 가정에 기초하여 계산됨.

[0248]

[0249] 이 연구의 파트 B로부터 얻은 세프타로라인에 대한 약동학적 파라미터를 하기 표 28에 기재하였다.

표 28: 세프타로라인 (분자식: $C_{22}H_{22}N_8O_5S_4$)에 대한 평균 약동학적 파라미터

PK 파라미터 세프타로라인 (활성 부분)	처리 E 600 mg (INN) IM (제 1 일) 228 mg/mL	처리 E 600 mg (INN) IM (제 5 일) q12h 228 mg/mL
C_{max} (ng/mL)	11557 ± 3416	12960 ±1361
T_{max} (h)	2.0 (1.0-2.02)	2.0 (1.0-2.02)
AUC_{0-t} (hr.ng/mL)	55289 ± 11076	65407 ± 11807
$T_{1/2}$ (h)	2.54 ± 0.63	2.51 ± 0.45

용량은 세프타로라인 환산량임, 예를 들어, 668 mg 의 세프타로라인 포사밀 (USAN)은 530 mg 의 세프타로라인과 등량임.

[0250]

[0251] 이 연구의 파트 B로부터 얻은 세프타로라인 포사밀에 대한 약동학적 파라미터를 하기 표 29에 기재하였다.

표 29: 세프타로라인 포사밀 (INN)에 대한 평균 약동학적 파라미터

PK 파라미터 세프타로라인 포사밀 (INN)	처리 E 600 mg (INN) IM (제 1 일) 228 mg/mL	처리 E 600 mg (INN) IM (제 5 일) q12h 228 mg/mL
C_{max} (ng/mL)	1575 ± 507	2223 ± 497
T_{max} (h)	0.50 (0.08-1.0)	0.50 (0.08-1.0)
AUC_{0-t} (hr.ng/mL)	3096 ± 850	4067 ± 782
$T_{1/2}$ (h)	1.17 ± 0.52	1.11 ± 0.35

용량은 세프타로라인 환산량임, 예를 들어, 668 mg 의 세프타로라인 포사밀 (USAN)은 530 mg 의 세프타로라인과 등량임.

[0252]

[0253] 지금까지 본 발명을 본 발명의 대표적인 실시형태와 관련하여 예시하고 설명하였으나, 이러한 설명이 본 발명에 대한 한정을 의미하는 것은 아니며, 그러한 한정이 추론되어서도 안 된다. 본 발명은 그 형태와 기능에 있어서 다수의 변형예, 변경예 및 균등예가 있을 수 있으며, 본 발명이 속하는 기술 분야의 당업자라면 이를 알 것이다. 예시되고 설명된 본 발명의 실시형태는 단지 예시를 위한 것으로 본 발명의 범위를 망라한 것은 아니다. 따라서, 본 발명은 첨부된 특허청구범위의 정신 및 범위에 의해서만 한정되며, 모든 측면에서의 균등예에 대한 충분한 이해를 제공한다.

[0254] 본원에서 인용된 모든 특허, 특허 출원 및 간행물의 전체 개시 내용은 본원에 참고로 포함된다.